

**Aus der Klinik und Poliklinik für
Dermatologie und Allergologie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Lars E. French**

**Retrospektive Analyse der bullösen Autoimmundermatosen
Pemphigus vulgaris und Pemphigus foliaceus mit Hilfe von
Desmoglein 1 und 3 zur Entwicklung neuer,
nebenwirkungsarmer Therapiestrategien**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Antonia Dekorsy

aus

Stuttgart

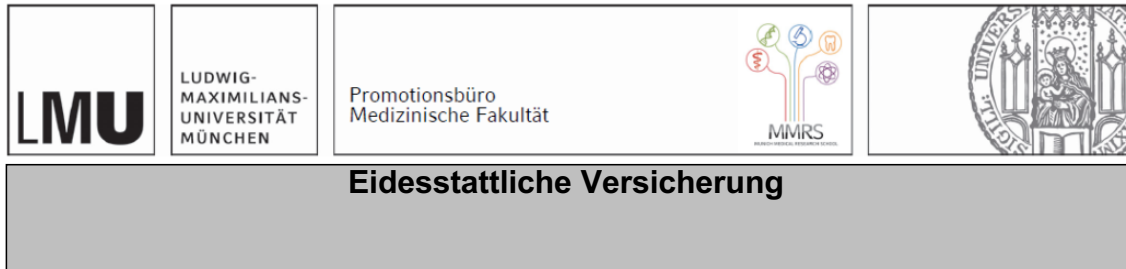
Jahr

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Berichterstatter:	Prof. Dr. dr. med. Miklós Sárdy
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Jens Waschke Prof. Dr. Jürgen Schaubert
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter	Frau Dr. dr. med. Orsolya Horváth
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	23.03.2023

Affidavit



Dekorsy, Antonia

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Retrospektive Analyse der bullösen Autoimmundermatosen Pemphigus vulgaris und Pemphigus foliaceus mit Hilfe von Desmoglein 1 und 3 zur Entwicklung neuer, nebenwirkungsarmer Therapiestrategien

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 27.03.2023

Ort, Datum

Antonia Dekorsy

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Inhaltsverzeichnis

AFFIDAVIT	III
INHALTSVERZEICHNIS	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VII
TABELLENVERZEICHNIS	X
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	XI
1. EINLEITUNG	1
2. AUTOIMMUNERKRANKUNGEN	2
2.1 DEFINITION.....	2
3. AUTOIMMUNDERMATOSEN	2
3.1 DEFINITION.....	2
4. EPIDEMIOLOGIE	8
5. KLASSIFIKATION	9
5.1 PEMPHIGUS VULGARIS	9
5.1.1 <i>Klinisches Bild</i>	10
5.2 PEMPHIGUS FOLIACEUS.....	12
5.2.1 <i>Klinisches Bild</i>	12
5.3 PARANEOPLASTISCHER PEMPHIGUS	14
5.4 IGA PEMPHIGUS	15
6. DIAGNOSTIK	16
6.1 DIREKTE IMMUNFLUORESZENZ.....	18
6.2 HISTOPATHOLOGISCHE ANALYSE.....	19
6.3 EINFÜHRUNG: IMMUNSEROLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN	19
6.3.1 <i>Immunhistochemie</i>	20
6.3.1.1 Desmoglein	22
6.3.1.1.1 Desmoglein 1 (Dsg1)	22
6.3.1.1.2 Desmoglein 3 (Dsg3)	22
6.3.1.1.3 BP 180 (Kollagen XVII, BP-Antigen 2).....	22
6.3.1.1.4 BP230 (BP-Antigen 1).....	23
6.3.1.1.5 Affe IgG Titer/ Affe IgA Titer	23
6.3.2 <i>ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)</i>	24

7.	THERAPIE	25
7.1	MEDIKAMENTE.....	27
7.1.1	<i>Primärtherapie</i>	27
7.1.1.1	Glukokortikoide	27
7.1.1.2	Immunsuppressiva	31
7.1.1.3	Übersicht über die Wirkungsweise der Immunsuppressiva	31
7.1.1.3.1	Azathioprin	31
7.1.1.3.2	Mycophenolat Mofetil	32
7.1.1.3.3	Methotrexat	32
7.1.1.3.4	Cyclophosphamid.....	33
7.1.1.3.5	Cyclosporin A.....	34
7.1.1.4	Rituximab	35
7.1.2	<i>Sekundärtherapie</i>	38
7.1.2.1	Intravenöse Immunglobulintherapie	38
7.1.2.2	Immunoapherese bzw. Immunadsorption.....	40
8.	AKTUELLER STAND DER WISSENSCHAFT	41
9.	ZIELSTELLUNG DER ARBEIT	45
10.	MATERIAL UND METHODEN	46
10.1	PATIENTENKOLLEKTIV	46
11.	METHODEN	47
11.1	DIREKTE IMMUNFLUORESZENZ (DIF).....	47
11.2	INDIREKTE IMMUNFLUORESZENZ (IIF).....	48
11.3	ELISA (ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY).....	49
11.4	THERAPIE-ALGORITHMUS.....	49
11.5	DOKUMENTATION.....	51
12.	STATISTISCHE ANALYSE	52
13.	ERGEBNISSE	53
13.1	DESKRIPTIVE AUSWERTUNG.....	53
13.2	INDUKTIVE AUSWERTUNG	67
13.3	Dsg 1	67
13.4	Dsg3.....	68
14.	AUSWERTUNG	69
14.1	AUSWERTUNG-STATISTISCHE ANALYSE	69
14.2	AUSWERTUNG- GRAFISCHE DARSTELLUNG DER PATIENTENDATEN	70

15.	DISKUSSION	89
16.	ZUSAMMENFASSUNG	100
17.	DANKSAGUNG	XI
18.	LITERATURVERZEICHNIS	XII
19.	LEBENS LAUF	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: KLINIK BULLÖSER AUTOIMMUNDERMATOSEN (ZILIKENS, SCHMIDT 2011)	3
ABBILDUNG 2: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DESMOSOMALER UND HEMIDESMOSOMALER ZIELANTIGENE BULLÖSER AUTOIMMUNDERMATOSEN UND DEREN INTERAKTIONEN (ZILIKENS, SCHMIDT 2011)	6
ABBILDUNG 3: A/B - PEMPHIGUS VULGARIS ; C - PARANEOPLASTISCHER PEMPHIGUS (QUELLE: DIDONA, MAGLIE ET AL. 2019)	11
ABBILDUNG 4: PEMPHIGUS FOLIACEUS (QUELLE: DIDONA, MAGLIE ET AL. 2019)	13
ABBILDUNG 5: NACHWEIS INTERZELLULÄRE ABLAGERUNGEN VON IGG MITTELS DIREKTER IMMUNFLUORESZENZ (QUELLE: HTTPS://WWW.LIMBACHGRUPPE.COM/FUER-AERZTE/FUER-DERMATOLOGEN/AUTOIMMUNDERMATOSEN/PEMPHIGUS-ERKRANKUNGEN)	18
ABBILDUNG 6: IMMUNSUPPRESSIVE WIRKUNG DER GLUKOKORTIKOIDE (QUELLE: PHARMAWIKI)	29
ABBILDUNG 7: WIRKUNGSWEISE DER IMMUNSUPPRESSIVEN MEDIKATION (QUELLE: AUS LÜLLMANN, PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE, THIEME, 2016)	31
ABBILDUNG 8: FUNKTIONSWEISE VON IVIG AUF ZELLULÄRER EBENE (HOFFMANN AND ENK 2019)	39
ABBILDUNG 9: BOXPLOT (ALTER DER PATIENTEN NACH GESCHLECHT)	54
ABBILDUNG 10: MITTELWERT PREDNISOLON MG/TAG	55
ABBILDUNG 11: MITTELWERT PREDNISOLON MG/TAG UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES GESCHLECHTS	56
ABBILDUNG 12: TITERKONZENTRATION DSG1	57
ABBILDUNG 13: TITERKONZENTRATION DSG1 UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES GESCHLECHTS	57
ABBILDUNG 14: TITERKONZENTRATION DSG3	58
ABBILDUNG 15: TITERKONZENTRATION DSG3 UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES GESCHLECHTS	58
ABBILDUNG 16: MITTELWERT AZATHIOPRIN MG/TAG	60
ABBILDUNG 17: MITTELWERT AZATHIOPRIN MG/TAG UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES GESCHLECHTS; DIE UNTERSCHIEDE LASSEN SICH DURCH DAS GRÖßERE KÖRPERGEWICHT DER MÄNNER ERKLÄREN	60

ABBILDUNG 18: MITTELWERT MYCOPHENOLAT-MOFETIL G/TAG	61
ABBILDUNG 19: MITTELWERT MYCOPHENOLAT-MOFETIL G/TAG UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES GESCHLECHTS	61
ABBILDUNG 20: MITTELWERT METHOTREXAT MG/WOCHE	62
ABBILDUNG 21: MITTELWERT METHOTREXAT MG/WOCHE UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES GESCHLECHTS	62
ABBILDUNG 22: MITTELWERT VON DSG1 UNTER VERABREICHUNG/ VERZICHT VON RITUXIMAB	63
ABBILDUNG 23: MITTELWERT VON DSG3 UNTER VERABREICHUNG/ VERZICHT VON RITUXIMAB	64
ABBILDUNG 24: MITTELWERT VON PREDNISOLON MG/ TAG UNTER VERABREICHUNG/ VERZICHT VON RITUXIMAB	64
ABBILDUNG 25: MITTELWERT VON AZATHIOPRIN UNTER VERABREICHUNG/ VERZICHT VON RITUXIMAB	65
ABBILDUNG 26: MITTELWERT VON MYCOPHENOLAT-MOFETIL G/TAG UNTER VERABREICHUNG/ VERZICHT VON RITUXIMAB	65
ABBILDUNG 27: MITTELWERT VON METHOTREXAT MG/WOCHE UNTER VERABREICHUNG/ VERZICHT VON RITUXIMAB	66
ABBILDUNG 28: DER WECHSEL DER IMMUNSUPPRESSIVEN MEDIKATION FÜHRT BEI VERMINDERTEM SEROLOGISCHEN/KLINISCHEN ANSPRECHEN ZU EINER EFFEKTIVEREN REDUKTION DER SEROLOGISCHEN TITER	71
ABBILDUNG 29: DER WECHSEL DER IMMUNSUPPRESSIVEN MEDIKATION BEI VERMINDERTEM SEROLOGISCHEN/KLINISCHEN ANSPRECHEN FÜHRT ZU EINER EFFEKTIVEREN REDUKTION DER SEROLOGISCHEN TITER	72
ABBILDUNG 30: DIE ZUSÄTZLICHE APPLIKATION VON IVIG BEI VERMINDERTEM SEROLOGISCHEN/KLINISCHEN ANSPRECHEN FÜHRTE ZU EINER EFFEKTIVEREN REDUKTION DER SEROLOGISCHEN TITER	73
ABBILDUNG 31: DISSOZIATION ZWISCHEN DSG1/DSG3 TITERKONZENTRATION UND KLINISCHEM VERLAUF/MEDIKAMENTENDOSIERUNGEN	74
ABBILDUNG 32: DISSOZIATIVES VERHALTEN DER DSG1/DSG3 TITERKONZENTRATIONEN UNTER IMMUNSUPPRESSIVEN THERAPEUTIKA	75
ABBILDUNG 33: DISSOZIATIVES VERHALTEN DER DSG1/DSG3 TITERKONZENTRATIONEN UNTER VARIIERENDEN IMMUNSUPPRESSIVEN THERAPEUTIKA	76

ABBILDUNG 34: DISSOZIATIVES VERHALTEN DER DSG1/DSG3 TITERKONZENTRATIONEN UNTER VARIIERENDEN IMMUNSUPPRESSIVEN THERAPEUTIKA	77
ABBILDUNG 35: REDUKTION DER IMMUNSUPPRESSIVEN THERAPIE (AZA) FÜHRTE ZU EINEM ANSTIEG BEIDER TITERKONZENTRATIONEN DSG1/DSG3	78
ABBILDUNG 36: PF- STABILITÄT DER DSG1 TITERKONZENTRATION UNTER REDUKTION UND WECHSEL DER IMMUNSUPPRESSIVEN THERAPIE (MMF AUF MTX BEI SERONEGATIVER RHEUMATOIDER ARTHRITIS UND NACHFOLGENDEN GELENKSCHMERZEN DER PATIENTIN)	79
ABBILDUNG 37: GUTE TOLERANZ BEI LÄNGERFRISTIGER EINNAHME VON MTX	80
ABBILDUNG 38: ERHÖHTE REZIDIVWAHRSCHEINLICHKEIT UND VERMINDERTES SEROLOGISCHES/ KLINISCHES ANSPRECHEN DER IMMUNSUPPRESSIVEN THERAPIE NACH UNREGELMÄßIGER EINNAHME DER VORGESEHENEN MEDIKATION, EFFIZIENTES ANSPRECHEN AUF RTX	81
ABBILDUNG 39: GABE VON RTX BEI Z.N. LEUKOPENIE UNTER ADJUVANTER, IMMUNSUPPRESSIVER THERAPIE, GUTES SEROLOGISCHES/ KLINISCHES ANSPRECHEN UND VOLLSTÄNDIGE REMISSION	82
ABBILDUNG 40: ERHÖHTE REZIDIVWAHRSCHEINLICHKEIT UND VERMINDERTES SEROLOGISCHES/ KLINISCHES ANSPRECHEN DER IMMUNSUPPRESSIVEN THERAPIE NACH UNREGELMÄßIGER EINNAHME DER VORGESEHENEN MEDIKATION	83
ABBILDUNG 41: VORLIEGEN EINER RESISTENZ BEI PV UNTER WECHSELNDER IMMUNSUPPRESSIVER MEDIKATION	84
ABBILDUNG 42: VOLLSTÄNDIGE REMISSION EINES PV UNTER AUSSCHLEICHENDER, IMMUNSUPPRESSIVER THERAPIE EINER PATIENTIN ASIATISCHER HERKUNFT	85
ABBILDUNG 43: VOLLSTÄNDIGE REMISSION EINES PV UNTER FORTLAUFENDER, IMMUNSUPPRESSIVER THERAPIE EINER PATIENTIN EUROPÄISCHER HERKUNFT (MMF)	86
ABBILDUNG 44: VOLLSTÄNDIGE REMISSION INNERHALB VON DREI JAHREN UNTER AUSSCHLEICHENDER THERAPIE EINES PATIENTEN EUROPÄISCHER HERKUNFT	87

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: AUTOIMMUNERKRANKUNGEN DER HAUT (STERRY, CZAICA ET AL. 2011)	3
TABELLE 2: ÜBERSICHT BLASENBILDENDE AUTOIMMUNERKRANKUNGEN (STERRY, CZAICA ET AL. 2011)	4
TABELLE 3: ÜBERSICHT DES NACHWEISES DER WICHTIGSTEN BLASENBILDENDEN AUTOIMMUNERKRANKUNGEN IN DER PEMPHIGUSGRUPPE (MIHAI AND SITARU 2007)	7
TABELLE 4: "FIRST-LINE"-THERAPIE VON PF (MILD AUSGEPRÄGT); (QUELLE: JOLY, HORVATH ET AL. 2020)	43
TABELLE 5: "FIRST-LINE"-THERAPIE VON PV (MILD AUSGEPRÄGT); (QUELLE: JOLY, HORVATH ET AL. 2020)	43
TABELLE 6: "FIRST-LINE"-THERAPIE VON PV/PF (MODERAT BIS STARK AUSGEPRÄGT) (JOLY, HORVATH ET AL. 2020)	43
TABELLE 7: EPIDEMIOLOGISCHE MERKMALE DER STUDIENPATIENTEN (M: MÄNNLICH/ W: WEIBLICH)	53
TABELLE 8: EPIDEMIOLOGISCHE CHARAKTERISTIKA DER PF- BZW. PV-PATIENTEN	54

Abkürzungsverzeichnis

AAK	Autoantikörper
Ak	Antikörper
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AZA	Azathioprin
BAID	Blasenbildende Autoimmundermatose
BPAg1	Bullöses Pemphigoid Antigen 1
BPAg2	Bullöses Pemphigoid Antigen 2
BMZ	Basalmembranzone
CD 20	Cluster of Differentiation 20
CLL	Chronisch lymphoide Leukämie
Dsc1	Desmocollin 1
Dsg1	Desmoglein 1
Dsg 3	Desmoglein 3
EADV	European Academy of Dermatology and Venerology
EBA	Epidermolysis bullosa acquisita
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FDA	Food and Drug Administration (US)
FFP	Fresh- frozen plasma
FITC	Fluoresceinisothiocyanat
HA	Humanes Albumin
Hek32	Human Embryonic Kidney 32
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IEN	Intraepidermale neutrophile IgA Dermatose
IL – 2	Interleukin 2
IF	Immunfluoreszenz
IF- Mikroskopie	Immunfluoreszenz- Mikroskopie
IVIG	Intravenöse Immunglobulintherapie
kD	Kilodalton
m	männlich
mAb	monoclonal antibody

MAPK	mitogen-activated protein kinase
MMF	Mycophenolatmofetil
MPA	Mycophenolic acid
Mtx	Methotrexat
NF- κ B	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B- cells
NK	Natürliche Killerzellen
nm	Nanometer
o.V.	ohne Verfasser
PBS	phosphatgepufferte Salzlösung
PDAI	Pemphigus Disease Area Index
PR	Partielle Remission
PF	Pemphigus foliaceus
PV	Pemphigus vulgaris
p38	Protein 38
RA	Rheumatoide Arthritis
RNA	Ribonukleinsäure
Rtx	Rituximab
SPD	Subkorneale pustulöse Dermatose
TG	Transglutaminase
w	weiblich

1. Einleitung

Autoimmunerkrankungen beschreiben eine heterogene Gruppe an Krankheitsbildern.

Pemphigus vulgaris (PV) und Pemphigus foliaceus (PF) sind Autoimmunerkrankungen im Fachbereich der Dermatologie und gehören zu den autoimmunen Blasenbildungsstörungen. Sie basieren auf einen Angriff gegen körpereigene Strukturen durch das eigene Immunsystem. Dem liegt eine gestörte Toleranz des Immunsystems zugrunde. PV zählt mit einer Häufigkeit von 80% zu den häufigsten intraepidermal lokalisierten Autoimmunblasenerkrankungen (Schmidt, Goebeler et al. 2015). In dieser Kategorie bildet PF die zweithäufigste autoimmune blasenbildende Erkrankung. Aktuell liegt die Inzidenz in Deutschland bei 2000 Fällen pro Jahr (Schmidt and Zillikens 2011). Die Inzidenz in Zentraleuropa liegt bei 1-2 Neuerkrankungen/1 Mio. Einwohner und Jahr (Schmidt and Zillikens 2011).

Die Inzidenz von PV und PF hat in den letzten Jahren stetig zugenommen (Hubner, Recke et al. 2016). Die Hauptgründe dafür könnten die zunehmende diagnostische Wachsamkeit, eine bessere Berichterstattung und die allgemein alternde Bevölkerung sein (Schmidt and Zilikens 2011). Viele Pathomechanismen zur Entstehung von PV/PF sind bereits erforscht und neue Erkenntnisse gewonnen worden. Ein noch besseres Verständnis der vorliegenden Pathomechanismen könnte die Anwendung effektiver Therapiestrategien begünstigen. Trotz vieler bereits erlangter Erkenntnisse sind dennoch Fragen zur Entstehung und den Krankheitsverlauf beeinflussende Faktoren offen. Das Thema meiner Forschungsarbeit „Retrospektive Analyse der bullösen Autoimmundermatosen Pemphigus vulgaris und Pemphigus foliaceus mit Hilfe von Desmoglein 1 und 3 zur Entwicklung neuer, nebenwirkungsarmer Therapiestrategien“ befasst sich mit der Suche nach effektiven und anwendbaren Therapiestrategien. Ist es möglich eine vollständige Remission und somit Heilung einer chronischen Autoimmunerkrankung durch die Anwendung und das Einhalten eines neu entwickelten Therapieschemas zu erzielen?

2. Autoimmunerkrankungen

2.1 Definition

Autoimmunerkrankungen sind eine heterogene Gruppe unterschiedlicher Krankheitsbilder. Diese lassen sich in die zelluläre Immunabwehr durch körpereigene Zellen wie T-Lymphozyten und die humorale Immunabwehr durch körpereigene Antikörper unterteilen. Das Vorliegen von Zellen und Autoantikörpern, welche gegen körpereigene Strukturen gerichtet sind, führt zunächst zu einem Angriff und nachfolgendem Funktionsverlust von Zielstrukturen wie Zellen und Geweben. Diese manifestieren sich in unterschiedlichen Altersgruppen und variieren stark in ihrem klinischen Erscheinungsbild.

3. Autoimmundermatosen

3.1 Definition

Die Autoimmunerkrankungen der Haut, bei denen pathogenetisch eine humorale Autoimmunreaktion dominiert, lassen sich in zwei Gruppen unterteilen, die Kollagenosen und die blasenbildenden Erkrankungen.

Die Kollagenosen zählen zu den Autoaggressionserkrankungen des Bindegewebes. Diese Kategorie der Autoimmunerkrankung geht mit systemischen Reaktionen und Erkrankungen zahlreicher innerer Organe einher (Sterry, Czaika et al. 2011). Die Diagnose kann mit Hilfe antinukleärer Antikörper (ANA) gestellt werden (Sterry, Czaika et al. 2011). Zu ihnen zählen der Lupus erythematoses, die Dermatomyositis, die Sklerodermie und die Overlap-Syndrome (Sterry, Czaika et al. 2011).

Die zweite Gruppe der Autoimmundermatosen bilden die blasenbildenden Autoimmunerkrankungen.

<i>Kollagenosen</i>	<i>Blasenbildende Autoimmunerkrankungen</i>
Lupus erythematoses	Pemphigus-Gruppe
Dermatomyositis	Pemphigoid-Gruppe
Sklerodermie	Dermatitis herpetiformis Duhring
Overlap -Syndrome	

Tabelle 1: Autoimmunerkrankungen der Haut (Sterry, Czaika et al. 2011)

Blasenbildende Autoimmunerkrankungen zählen zu den chronischen Erkrankungen in der Dermatologie. Die körpereigene Produktion von Autoantikörpern führt zu Beschädigungen von Strukturproteinen und/oder Adhäsionsproteinen (Sterry, Czaika et al. 2011). Durch den Adhäsionsverlust und die fortschreitende Akantholyse von Verbindungsstrukturen resultieren sowohl Spalt-, als auch Blasenbildungen. Das resultierende klinische Bild bullöser Autoimmundermatosen ist in der nachfolgenden Abbildung Nr.1 dargestellt. Abbildung a zeigt multiple buccale Erosionen der Mundhöhle bei einem Patienten mit PV (Zilikens, Schmidt 2011). Abbildung b zeigt großflächige erythematöse Plaques mit Schuppung an der Brust eines Patienten mit PF (Zilikens, Schmidt 2011). Das Vorliegen von prallen Blasen, sowie Erosionen und Krusten zwischen gesunder Haut in Abbildung c/d zeigt ein bullöses Pemphigoid.



Abbildung 1: Klinik bullöser Autoimmundermatosen (Zilikens, Schmidt 2011)

Die Aktivierung von speziellen Signalkaskaden wie die der p38 mitogen aktivierten Proteinkinase (MAPK) unterstützt eine fortschreitende Blasenbildung (Yamagami 2018). Aufgrund ihrer klinischen Ausprägung und der histopathologischen und immunologischen Unterschiede, lassen sich diese Autoimmundermatosen in

Untergruppen unterteilen: Die Pemphigus Gruppe, die Pemphigoid Gruppe und Dermatitis herpetiformis Duhring. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Einteilung der Autoimmundermatosen im Überblick.

Blasenbildende Autoimmunerkrankungen

<i>Spaltebene</i>	<i>Erkrankung</i>	<i>Zielstruktur der Auto-Akk.</i>
<i>Intraepidermal (Epidermis)</i>	Pemphigus vulgaris Pemphigus foliaceus	Desmoglein 1 und 3 Desmoglein 1
<i>Subepidermal (entlang der Basalmembran/ in der oberen Dermis)</i>	Bullöses Pemphigoid Vernarbendes Schleimhautpemphigoid Dermatitis herpetiformis Duhring Epidermolysis bullosa acquiata	BPAg1, BPAg2 BPAg1, Laminin 5 Epidermale Transglutaminase (Gewebs-transglutaminase) Kollagen Typ VII

Tabelle 2: Übersicht blasenbildende Autoimmunerkrankungen (Sterry, Czaika et al. 2011)

Charakteristisch für die Pemphigus Gruppe ist die intraepidermale Blasenbildung, ausgelöst durch körpereigene Autoantikörper (IgG) (Mihai and Sitaru 2007). Diese greifen Adhäsionsproteine an und führen folglich zu Spaltbildungen in der Haut. Durch Biopsiegewinn einer Blase bzw. gesunden Gewebes nahe an einer Blase kann das gewonnene Material untersucht und die Erkrankung diagnostisch bestätigt werden (Mihai and Sitaru 2007). Davon abzugrenzen sind die blasenbildenden Autoimmunerkrankungen der Pemphigoid Gruppe, unter anderem bullöses Pemphigoid und Epidermolysis bullosa acquata. Auch hier greifen Autoantikörper körpereigenes Gewebe an. Es kommt zu einer subepidermalen Spaltbildung mit Aufbruch der zellulären Verbindungen der basalen Keratinozyten in oder unterhalb der Basalmembran (Mihai and Sitaru 2007). Zusätzlich unterscheiden sich die Zielstrukturen der Autoantikörper in den jeweiligen Krankheitsbildern und können somit zu diagnostischen Zwecken und zur Unterscheidung der Krankheitsbilder

verwendet werden. Neben der klinischen und der histopathologischen Diagnose zählen sowohl die direkte/indirekte Immunfluoreszenz als auch ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) zu den bewährtesten diagnostischen Möglichkeiten. Mit Hilfe dieser technischen Möglichkeiten lassen sich die Krankheiten gut voneinander differenzieren und eine individuell optimal zugeschnittene Therapie kann durchgeführt werden (Mihai and Sitaru 2007).

Auch die Zielstruktur der Autoantikörper variiert in den unterschiedlichen Krankheitsbildern und kann so als diagnostischer Marker und Verlaufsparemeter herangezogen werden (Schmidt, Goebeler et al. 2015). Die Blasenbildung innerhalb der Epidermis (intraepidermal) und der gleichzeitige Anstieg der Autoantikörper gegen die desmosomalen Proteine, Desmoglein 1 und 3 und Mitglieder der Plakin Familie ist charakteristisch für die Gruppe der Pemphigus Erkrankungen (van Beek N., Zilikens D. et al. 2018). Dazu zählen sowohl der Pemphigus vulgaris (PV), als auch der Pemphigus foliaceus (PF).

In der nachfolgenden schematischen Darstellung werden desmosomale und hemidesmosomale Zielantigene nochmal genauer dargestellt (Zilikens, Schmidt 2011). Der pathologische Prozess bullöser Autoimmundermatosen findet in der dermo-epidermalen Junktionszone statt, auch Basalmembranzone genannt. Diese liegt zwischen der Epidermis und Dermis und ist in Abbildung 2 als histopathologisches Bild dargestellt (Zilikens, Schmidt 2011). In der Mitte der Grafik sind zwei benachbarte Keratinozyten dargestellt. Der Zusammenhalt dieser benachbarten Keratinozyten wird durch das Vorliegen von Zielantigenen gegen desmosomale Strukturproteine in Pemphiguserkrankungen gestört (Zilikens, Schmidt 2011). Zu desmosomalen Zielantigenen zählen Proteine der desmosomalen Plaque (Envoplakin, Desmoplakin, Periplakin) und transmembranöse Proteine der Cadheringruppe (Dsg1 und Dsg3, Desmocollin 1) (Zilikens, Schmidt 2011). Der rechte Teil der Abbildung zeigt hemidesmosomale Proteine. Ihre Aufgabe ist die Verbindung zwischen der Dermis und Epidermis (Zilikens, Schmidt 2011). Bei Vorliegen von subepidermalen blasenbildenden Autoimmundermatosen kommt es zu einer Produktion von Autoantikörpern gegen Proteine der hemidesmosomalen Plaque (Dystonin-e und Kollagen XVII) (Zilikens, Schmidt 2011). Diese stehen über weitere Verbindungsproteine ($\alpha 6\beta 4$ -Integrin,

Laminin 332, Typ-IV- und Typ-VII-Kollagen) mit Typ-I-Kollagen in Kontakt und erklären das Vorliegen von Blasen.

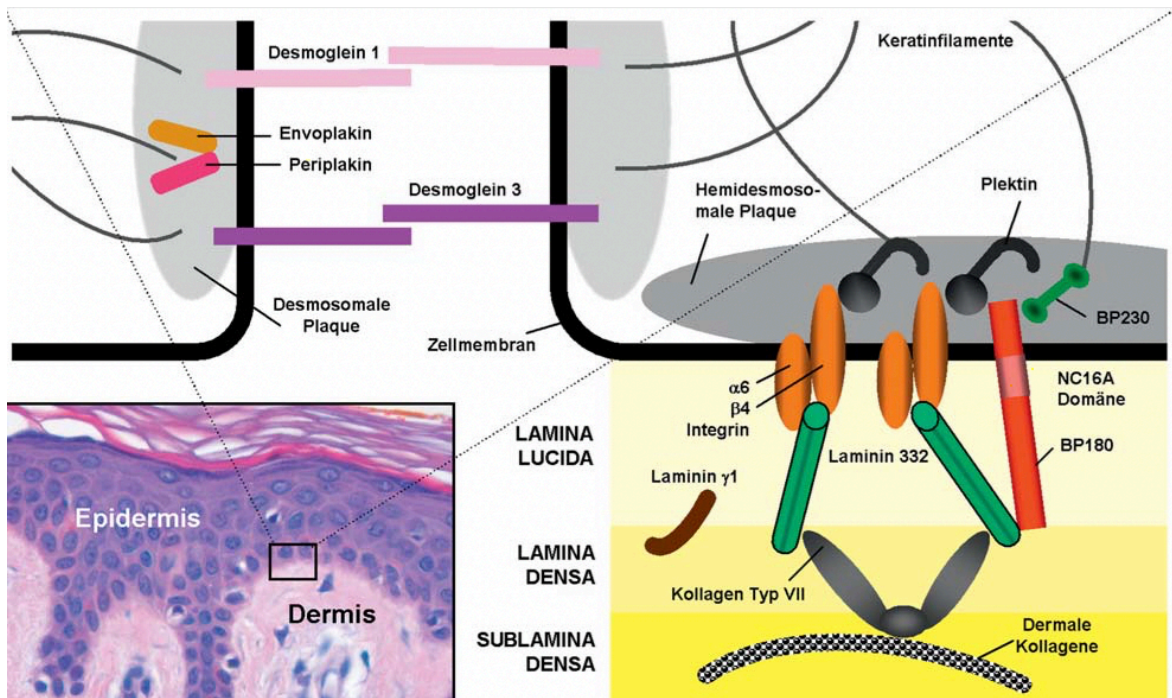


Abbildung 2: Schematische Darstellung desmosomaler und hemidesmosomaler Zielantigene bullöser Autoimmundermatosen und deren Interaktionen (Zilikens, Schmidt 2011)

<i>Erkrankung</i>	<i>Direkte Immunfluoreszenz</i>	<i>Indirekte Immunfluoreszenz (Affenösophagus)</i>	<i>Autoantigen</i>
<i>Pemphigus</i>			
<i>Pemphigus vulgaris</i>	Interzellulär epidermal IgG/C3	Interzellulär IgG	Dsg 3, Dsg 1
<i>Pemphigus foliaceus</i>	Interzellulär IgG/C3	Interzellulär IgG	Dsg 1
<i>Paraneoplastischer Pemphigus</i>	Interzellulär IgG/C3, auch subepidermal	Interzellulär IgG	Dsg 3, Dsg 1, Plakine
<i>IgA Pemphigus</i>	Interzellulär IgA/C3	Interzellulär IgA	Dsg 1, Dsg 3

Tabelle 3: Übersicht des Nachweises der wichtigsten blasenbildenden Autoimmunerkrankungen in der Pemphigusgruppe (Mihai and Sitaru 2007)

4. Epidemiologie

Der Pemphigus vulgaris (PV) ist mit 80% die häufigste intraepidermal lokalisierte Autoimmundermatose (Schmidt, Goebeler et al. 2015). Das zweithäufigste Krankheitsbild stellt der Pemphigus foliaceus (PF) dar, wohingegen der paraneoplastische Pemphigus sehr selten vorkommt (Dubertret, 2007). Obwohl das Manifestationsalter zwischen der 4. und 6. Lebensdekade liegt, konnten auch Fälle im Verlauf der Kindheit diagnostiziert werden (Schmidt, Goebeler et al. 2015).

Die Inzidenz von PV beläuft sich aktuell auf 0,1-0,5 pro 100.000 Einwohner weltweit (Cholera and Chainani-Wu 2016) und beschreibt die vorliegende Krankheitshäufigkeit.

Dabei spielt die ethnische Herkunft eine entscheidende Rolle in der Entwicklung der Autoimmundermatose. So sind aus dem Mittelmeerraum stammende Einwohner deutlich häufiger betroffen als native Deutsche. Die Inzidenz liegt in der südeuropäischen Bevölkerung neunmal höher als bei Menschen mit deutschem Hintergrund (Schmidt, Goebeler et al. 2015). Bei näherem Betrachten unterschiedlicher Nationen hat man große Varianzen festgestellt. So liegt das Auftreten des Pemphigus in Ländern wie der Schweiz und Finnland bei 1,6 und 1,76 pro eine Million Einwohner pro Jahr, in anderen Nationen wie Rumänien, Griechenland und dem Iran allerdings schon bei 4,0, 8,0 und 10,0 pro eine Million Einwohner pro Jahr (Schmidt, Goebeler et al. 2015). Dies ist auf die signifikante Assoziation des Pemphigus zu den humanen Leukozytenantigenen (HLA) der Klasse II Antigene zurückzuführen (Pollmann, Schmidt et al. 2018). Neben Umweltfaktoren, Infektionen, Medikamenten und Tumorerkrankungen spielen diese eine entscheidende Rolle in der Manifestation des Pemphigus.

Der demographische Wandel und somit die Alterung der Bevölkerung haben in den letzten 10 Jahren zu einer Verdopplung der Inzidenz bullöser Autoimmundermatosen geführt (ca. 25 Neuerkrankungen/1 Mio. Einwohner/Jahr) (Schmidt and Zilikens 2011). Zudem führen die verbesserten Diagnosemöglichkeiten zu einer schnelleren und einfacheren Sicherung der Autoimmunerkrankungen.

5. Klassifikation

5.1 Pemphigus vulgaris

Die bullöse Autoimmundermatose PV ist die häufigste klinische Variante des Pemphigus (Pollmann, Schmidt et al. 2018). Aktuell wird die Fallzahl in Zentraleuropa auf zwei neue Fälle pro eine Million Einwohner im Jahr geschätzt (Porro 2019). Dieses Erscheinungsbild der dermatologischen Autoimmunerkrankungen tritt gehäuft zwischen der 4. und 6. Lebensdekade auf, sehr selten unterhalb der 3. Lebensdekade. Unterhalb der 3. Lebensdekade spricht man von einem juvenilen Pemphigus. Dieser ist deutlich häufiger mit Läsionen der Mundschleimhaut assoziiert, als die adulte Form (Pollmann, Schmidt et al. 2018). Sowohl endogene als auch exogene Faktoren werden als Ausbruchsursachen der Erkrankung diskutiert. Eine genetische Assoziation zu Humanen Leukozytenantigenen (HLA) der Klasse II Allele konnte belegt werden (Pollmann, Schmidt et al. 2018). Da das Vorkommen von HLA-Allelen in den Populationen stark variiert, konnte die ansteigende Prävalenz des PV in ethnischen Gruppen wie Juden, Irakern, Indern und Iranern durch die HLA Assoziation erklärt werden. Als Beispiel hierfür gilt das Vorkommen von HLA-DRB1*0402 in der jüdischen Bevölkerung und die gleichzeitige Korrelation des PV. Eine Fehlfunktion autoreaktiver CD4+-T-Zellen steht in engem Zusammenhang mit der Überproduktion autoreaktiver Antikörper (Sterry, Czaika et al. 2011). Diese werden von differenzierten B-Zellen, den Plasmazellen produziert und durch die T-Zellen kontrolliert. Zu den exogen krankheitsbegünstigenden Faktoren zählen einerseits Medikamente wie Penicillamin, Penicillin, Thiamazol, Captopril, ASS, ACE-Hemmer, NSAR, Glibenclamid und Calciumkanalblocker. Andererseits stellen maligne lymphoproliferative Tumorerkrankungen wie Hodgkin-Lymphome und CLL und UV-Strahlung/ Radiatio einen weiteren Risikofaktor dar und sind mit dem Auftreten des paraneoplastischen Pemphigus assoziiert (Pollmann, Schmidt et al. 2018).

Pathophysiologisch ist der PV charakterisiert durch eine intraepidermal verlaufende Spaltbildung. Der Organismus produziert Autoantikörper (IgG) gegen körpereigene Strukturen, die Desmosomen (Sterry, Czaika et al. 2011). Diese sind unter anderen

aus Adhäsionsproteinen, Desmoglein 1, Desmoglein 3 und Desmocollin, aufgebaut. Sie sind wichtige Verbindungsstrukturen der Haut und werden durch Keratinfilamente in ihrer Position gehalten. Die Funktionalität der Desmosomen gewährleistet sowohl die Stabilität als auch die Barrierefunktion der Haut. Ein zunehmender Funktionsverlust führt zu einer schmerzhaften Blasen- und Spaltbildung.

Durch die therapeutische Anwendung systemischer Kortikosteroide und Immunsuppressiva konnte die Prognose des PV in den letzten Jahren deutlich verbessert werden (Pollmann, Schmidt et al. 2018). Sekundärinfektionen konnten signifikant verringert werden.

5.1.1 Klinisches Bild

Die Erstmanifestation des PV beginnt meist an den Mundschleimhäuten (70%), den Schleimhäuten im Genitalbereich (20%) oder auch selten im Bereich der Konjunktiven (Pollmann, Schmidt et al. 2018). Dort bilden sich schmerzhafte Blasen, welche häufig im Verlauf der Erkrankung durch mechanische Beanspruchung rupturieren. Sie hinterlassen schmerzhafte Erosionen und Krusten. Wie in Abbildung 3 dargestellt sind häufig die Lippen, die Wangen, der Gaumen und das Zahnfleisch betroffen. Zu Heiserkeit kommt es bei Befall des Larynx oder Pharynx, zu Schluckstörungen durch Bläschen im Bereich der Ösophagusschleimhaut.

Zu den Prädilektionsstellen zählen noch vor allem die seborrhoischen Areale wie die Kopfhaut und der obere Stamm, aber auch andere Körperstellen können befallen sein. Die Patienten haben meistens einen deutlich reduzierten Allgemeinzustand mit signifikanten Einschränkungen der Nahrungsaufnahme, Schwellungen im Bereich des Atemtraktes mit nachfolgender Heiserkeit und Probleme der Aussprache (Pollmann, Schmidt et al. 2018). Um die Patienten schnell und effektiv behandeln zu können, sollte die Diagnose durch eine Biopsie und immunologische Serologie gesichert werden.

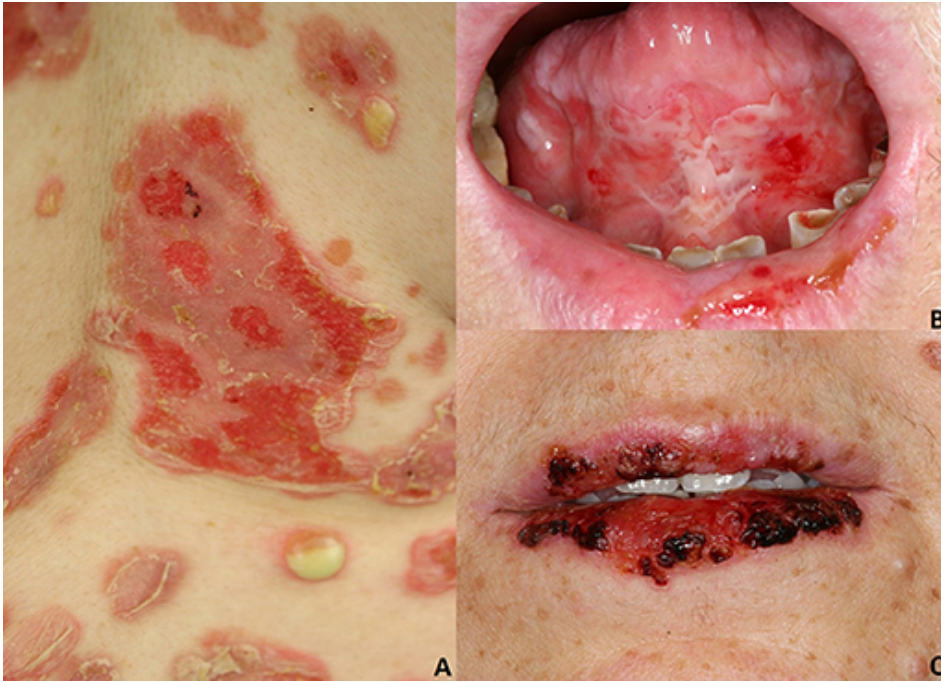


Abbildung 3: A/B - Pemphigus vulgaris ; C - paraneoplastischer Pemphigus
(Quelle: Didona, Maglie et al. 2019)

5.2 Pemphigus foliaceus

Der Pemphigus foliaceus (PF) ist etwas seltener als der PV. Zwei Formen lassen sich unterscheiden: die sporadische Form (Cazenave Typ) und die endemische Form (Pemphigus braziliensis) mit hoher Prävalenz in Brasilien und Nordafrika (Pollmann, Schmidt et al. 2018). Die endemische Form des PF wird gleichermaßen als „fogo selvagem“ (FS) bezeichnet (Porro 2019). Die Ursachen des FS konnten final nicht geklärt werden. Trotzdem konnten Ähnlichkeiten zu anderen Vektorerkrankungen wie der Chagas Erkrankung beziehungsweise der Leishmaniose hergestellt werden (Porro 2019). Gleichermaßen scheint die Einnahme von Medikamenten, so wie Penicillamine und Captopril, die Entstehung von PF zu begünstigen. Auch die Rolle inflammatorischer Mediatoren wie die Interleukine beziehungsweise genetische Einflüsse werden diskutiert (Porro 2019). Pathophysiologisch gilt die Überreaktion des körpereigenen Immunsystems als Entstehungsursache des PF. Sie ist mit einem Anstieg von IgG4 Autoantikörpern assoziiert. Diese führen durch die Bindung an Desmosomen zu deren Verletzung und dem daraus resultierenden Vorliegen von Dsg1 (Porro 2019). Die Erkrankung befällt hauptsächlich die Häute beziehungsweise behaarte Areale. Nicht betroffen sind in diesem Erkrankungsbild die Schleimhäute, was einen isolierten Ausfall der Funktion des Desmogleins 1 erklärt. Diese Tatsache ist hilfreich in der Unterscheidung von PV und PF.

5.2.1 Klinisches Bild

Die Blasenbildung betrifft überwiegend die seborrhoische Haut der Patienten. Dazu zählen größtenteils das Kapillitium, das Gesicht, die Brust und die Schultern. Ein Beispiel der klinischen Ausprägung des PF zeigt die Abbildung 4. Die Mundschleimhäute und die Schleimhäute im Bereich der Genitale bleiben ausgespart und lassen sich als gutes Differenzierungsmerkmal zu anderen Erkrankungen der Pemphigus Gruppe verwenden. Durch mechanische Beanspruchung kommt es leicht zu einem Platzen der Blasen, was zu teils

juckenden und teils auch schmerzhaften Erosionen und Krustenbildungen der Haut führt (Pollmann, Schmidt et al. 2018).



Abbildung 4: Pemphigus foliaceus (Quelle: Didona, Maglie et al. 2019)

5.3 Paraneoplastischer Pemphigus

Diese Form des Pemphigus tritt als Syndromkomplex in Zusammenhang maligner Tumorerkrankungen auf. Zu diesen zählen größtenteils lymphoproliferative Entartungen wie die chronisch lymphoide Leukämie (CLL), das Plasmozytom und das B-Zell-Lymphom. Klinisch steht die Entwicklung von schmerzhaften Erosionen im Bereich der Mundschleimhaut im Vordergrund, genauso wie die lichenoiden Plaquebildung entlang der Extremitäten. Sie sind in ihrer Form und ihrem Aussehen sehr variabel, sodass neben lichenoiden Plaques auch Erythema multiforme-artige Hautveränderungen, extensive Erytheme und Epidermolysen vorkommen können (Pollmann, Schmidt et al. 2018). Der paraneoplastische Pemphigus resultiert aus einer Überreaktion des Immunsystems und die vermehrte Produktion von IgG Antikörpern gegen Desmogleine und die Plakin Familie. Diese letzteren Verbindungselemente der Desmosome spielen eine wichtige Rolle in der zellulären Entwicklung. Sie kommen in der Haut, in Nervengewebe und auch in der Skelettmuskulatur und dem Herzmuskel vor (Leung 2002). Zu ihnen zählen die Proteine Desmoplakin I, II, Envoplakin, Periplakin, Plakin und Dystonin-e (Pollmann, Schmidt et al. 2018). Diese werden angegriffen und führen zu einem Funktionsverlust in dem jeweiligen Gewebe. Außerdem gelten die Sekundärinfektionen als gravierende Komplikation. Da die Proteine der Plakin Familie auch im Lungengewebe vorkommen, kann eine Beschädigung von Adhäsionsproteinen des Lungenepithels zu einer lebensbedrohlichen obstruktiven Bronchiolitis führen (Pollmann, Schmidt et al. 2018).

5.4 IgA Pemphigus

Bei dem IgA Pemphigus handelt es sich um eine weitere Untergruppe der bullösen Autoimmunerkrankungen der Haut. Diese Erkrankung lässt sich in die intraepidermale neutrophile IgA Dermatose (IEN) und die subkortikale pustulöse Dermatose (SPD) unterteilen (Tsuruta 2011). Es handelt sich hierbei um eine Überreaktion des körpereigenen Immunsystems mit nachfolgend hohen Konzentrationen an IgA Immunglobulinen. Sie sind sowohl zwischen den Gewebegrenzen, als auch frei zirkulierend im Bereich der Desmosomen und Hemidesmosomen zu finden. Die nachfolgende epidermale Akantholyse kann einerseits den oberen Abschnitt der Haut betreffen oder sich durch alle Gewebsschichten durchziehen (Tsuruta 2011). Charakteristisch für dieses Krankheitsbild sind die pustulösen Läsionen der Haut. Sie befallen vorwiegend die Peripherie der Extremitäten und unterscheiden sich so von dem klinischen Bild der anderen Pemphigus Untergruppen (Pollmann, Schmidt et al. 2018).

6. Diagnostik

Erworbene, blasenbildende Autoimmunerkrankungen der Haut (AIBD = autoimmune bullous diseases) entstehen durch die überschießende Reaktion des körpereigenen Immunsystems und das vermehrte Auftreten von Autoantikörpern. Diese richten sich entweder gegen Strukturproteine der Keratinozyten oder gegen dermoepidermale Zellen im Bereich der Basalmembran (BMZ= basement membrane zone) (Pohla-Gubo and Hintner 2011).

Um ein gutes therapeutisches Resultat erzielen zu können, spielt vorrangig eine genaue Diagnosesicherung die entscheidende Rolle. Bei klinischem Verdacht kann zunächst die Diagnose der bullösen Autoimmundermatosen mit Hilfe der Anamnese und Patientenbefragung, der körperlichen Untersuchung und Labortests, gestellt werden (Schmidt, Goebeler et al. 2015). Bei Verdacht auf Vorliegen eines PV/PF kann die Befragung des Patienten richtungsweisend sein. Hierbei sollte nach dem Erkrankungsbeginn gefragt werden. Zudem spielen das Auftreten, die Lokalisation und die Qualität des Schmerzes eine wichtige Rolle. Weitere Symptome wie Stomatitis, Dysphagie, Heiserkeit, Konjunktivitis, genauso wie Epistaxis und Dysuria sollten abgefragt werden (Schmidt, Goebeler et al. 2015). Unbeabsichtigter Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Fieber wird in Kombination als B-Symptomatik/ Begleitsymptomatik bezeichnet und steht häufig in engem Zusammenhang mit malignen Tumorerkrankungen. Dies sollte ausgeschlossen werden. Die Auslöser eines PV/PF sind oft multifaktoriell, stehen aber in engem Zusammenhang mit der Einnahme von Medikamenten wie Penicillamine, ACE Hemmer, Cephalosporine, Rifampicin und Pyrazolonderivate (Schmidt, Goebeler et al. 2015). Die nachfolgende körperliche Untersuchung dient neben der genauen Befunderhebung auch der Abgrenzung des Pemphigus vulgaris von dem Pemphigus foliaceus. Der PV geht immer mit Läsionen der Schleimhäute (meistens Mundschleimhaut) einher und zudem zu 50% mit Blasenbildungen auf der Haut (mukokutane Form) (Schmidt, Goebeler et al. 2015). Damit lässt sich diese Form der Autoimmundermatosen eindeutig von dem PF unterscheiden. Genaue Inspektion des Mundraumes und der Haut sind daher unerlässlich. Bei positivem Nikolsky Zeichen (Witte, Zillikens et al. 2018) werden labordiagnostische Testungen durchgeführt (Pohla-Gubo and Hintner 2011, Kugelmann, Radeva et al. 2019). Die Labordiagnostik beinhaltet

histologische, immunhistochemische und teilweise ultrastrukturelle Betrachtung und Auswertung der Präparate (Pohla-Gubo and Hintner 2011). Weiterführend werden die direkte und indirekte Immunfluoreszenz/ ELISA angewandt (Pohla-Gubo and Hintner 2011).

6.1 Direkte Immunfluoreszenz

Die Immunfluoreszenz ist eine bewährte diagnostische Technik zum Nachweis von Antigenen mit Hilfe von Antikörpern. Nach Vorbehandlung der zu untersuchenden Gewebeprobe können die nachzuweisenden Antigene sowohl intrazellulär als auch in Form von Oberflächenantigenen dargestellt werden. Antikörper werden zu Beginn mit fluoreszierenden Farbstoffen, den Fluorochromen, markiert. Als Farbstoff wird Fluoresceinisothiocyanat (FITC) oder Rhodamin-B-Isothiocyanat verwendet. Dieser Farbstoff kann durch Licht spezifischer Wellenlänge angeregt werden. Mit Hilfe eines Epifluoreszenz Mikroskops kann das emittierte Licht nun registriert und ausgewertet werden (Pezzutto 2006). Mit Hilfe der direkten Immunfluoreszenz können bei dem Vorliegen von PV zusätzlich Ablagerungen von den Immunglobulinen IgG und deutlich seltener IgM und C3 in den interzellulären Räumen sichtbar gemacht werden (Cholera and Chainani-Wu 2016).

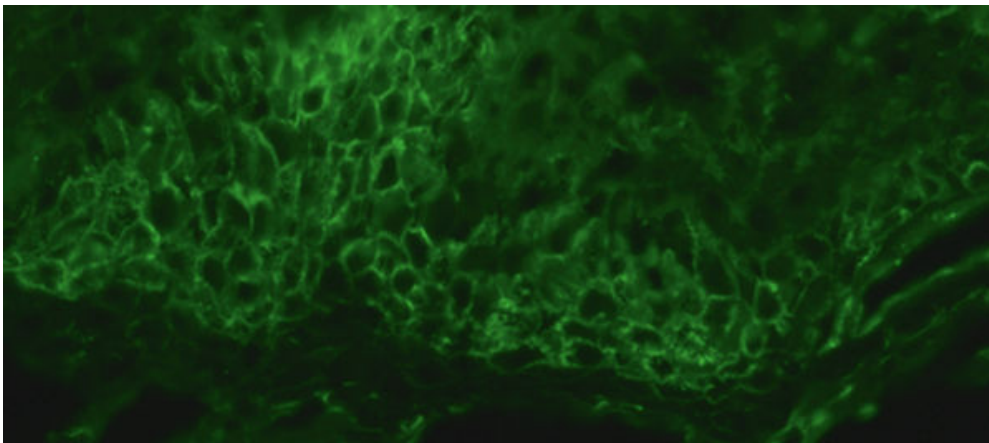


Abbildung 5: Nachweis interzelluläre Ablagerungen von IgG mittels direkter Immunfluoreszenz (Quelle: <https://www.limbachgruppe.com/fuer-aerzte/fuer-dermatologen/autoimmundermatosen/pemphigus-erkrankungen>)

Die Gewebeprobe muss periläsional entnommen und in physiologischer NaCl Lösung oder Michel's Transportmedium ins Labor geliefert werden. Sie darf niemals mit Formalin in Kontakt kommen.

6.2 Histopathologische Analyse

Die histopathologische Analyse zählt zu einer der Standarduntersuchungen bei Verdacht auf eine blasenbildende Autoimmunerkrankung der Haut.

Sie orientiert sich primär an Matrix-Veränderungen auf zellulärer Ebene (Böcker W 2004). Zusätzlich werden Zellveränderungen analysiert (Böcker W 2004). Daraus lassen sich Rückschlüsse auf diverse Erkrankungen ziehen. Im Rahmen blasenbildender Autoimmunerkrankungen werden histopathologisch intraepidermal gebildete Bläschen nachgewiesen (Hrabovska, Jautova et al. 2017). Diese entstehen durch die pathologischen Wechselwirkungen gebildeter Autoantikörper gegen Zellverbände der Haut. Dieser Zustand wird als Akantholyse bezeichnet. Hierbei kommt es zu einer Auflösung des Zellverbandes der Keratinozyten. Daraus resultierend bilden sich teils stark schmerzhafte Blasen (Hrabovska, Jautova et al. 2017).

Es sollte eine Biopsie einer intakten Blase (oder aus dem Rand einer Blase) erfolgen. Da diese unter mechanischer Belastung schnell rupturieren und der Inhalt verloren geht, muss gegebenenfalls eine Biopsie um eine Hautläsion entnommen werden (Schmidt, Goebeler et al. 2015). Das gewonnene Material wird in einer 4%igen Formaldehydlösung konserviert und transportiert (Schmidt, Goebeler et al. 2015).

6.3 Einführung: Immunserologische Untersuchungen

Bei Vorliegen von Pemphigus können Autoantikörper nachgewiesen werden, welche gegen die Zelloberfläche desmosomaler Cadherine gerichtet sind. Diese werden als Desmoglein 1 (Dsg1) und Desmoglein 3 (Dsg 3) bezeichnet (Sharma, Mao et al. 2007). In PF richten sich die Autoantikörper gegen Dsg 1 und betreffen die oberflächliche Schicht der Epidermis. (Sharma, Mao et al. 2007). Das Erkrankungsbild des PV wird durch Autoantikörper gegen Dsg 3 charakterisiert (Sharma, Mao et al. 2007). Diese sind gegen Zellen der suprabasalen Schicht der

Schleimhäute gerichtet. Abzugrenzen hiervon ist die Untergruppe des mukokutanen PV. Die vorliegenden Autoantikörper richten sich sowohl gegen Strukturen der Schleimhäute, als auch gegen Strukturen der Häute. Dsg1 und Dsg3 Autoantikörper sind nachweisbar (Sharma, Mao et al. 2007).

6.3.1 Immunhistochemie

Um die Vermutung eines PV/PF zu sichern, werden immunserologische Untersuchungen durchgeführt. Dazu zählen die indirekte Immunfluoreszenz auf Affenösophagus (Schleimhaut der Speiseröhre eines Affens) und der Nachweis von Dsg 3 und 1 mit Hilfe von ELISA.

Die Immunfluoreszenz ist eine technische Möglichkeit zum Nachweis von Antigenen mit Hilfe von markierten Antikörpern. Diese werden zu Beginn der Untersuchung mit fluoreszierenden Farbstoffen markiert. Durch die Antikörper-Antigen Reaktion können einzelne Zellen, Strukturen oder ganze Gewebe dargestellt werden. Da bei der indirekten Immunfluoreszenz zweierlei Antikörper gegeneinander markiert und eingesetzt werden, kann die Fluoreszenzintensität des Farbstoffes erhöht werden. Deutlich schwächere Signale werden detektiert (Pezzutto 2006). Die indirekte Immunfluoreszenz ist mit Sensitivitäten zwischen 86% und 100% die sensitivste Möglichkeit zum Nachweis von Autoantikörpern (Schmidt, Goebeler et al. 2015).

Die durch das körpereigene Immunsystem produzierten Autoantikörper (IgG) greifen Adhäsionsproteine wie Dsg3 und Dsg1 an. Das erklärt die erhöhten Konzentrationen des Dsg3/Dsg1 bei PV und die erhöhten Konzentrationen des Dsg1 bei PF. In einer Metaanalyse konnte dieser immunserologischen Untersuchung Sensitivitäten von 97% und Spezifitäten von 98% nachgewiesen werden (Schmidt, Goebeler et al. 2015). Außerdem korreliert der klinische Phänotyp des Pemphigus mit der Autoantikörper Spezifität. Patienten mit PV und nachgewiesenen Läsionen der Schleimhaut und der Haut konnten erhöhte Konzentrationen an Autoantikörpern gegen Dsg3 und Dsg1 nachgewiesen werden. Bei isoliertem Befall der Schleimhaut hingegen konnte lediglich ein Anstieg von Dsg3 festgestellt werden (Schmidt, Goebeler et al. 2015). Patienten, welche an Pemphigus foliaceus erkrankt sind, reagieren mit einem Dsg1 Anstieg. Sie haben

keine Schleimhautbeteiligung (Schmidt, Goebeler et al. 2015). In einer Studie von Schmidt et al. wurden Patienten mit PV/PF auf den Zusammenhang zwischen den Antikörpertiterkonzentrationen und der Schwere der Erkrankung untersucht (Schmidt, Dahnrich et al. 2010). Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen den Antikörpertiterkonzentrationen und der klinischen Aktivität von PV/PF festgestellt werden (Schmidt, Dahnrich et al. 2010).

6.3.1.1 *Desmoglein*

Desmoglein (Dsg) zählt neben Desmocollin zu den Hauptbestandteilen der Desmosomen (Arnemann 1991). Sie stärken in Form von Zell-Zell-Kontakten die zelluläre Abwehr vor mechanischen Kräften und Belastungen. Somit verleiht Dsg den Zellen als transmembranöses Strukturprotein gleichermaßen Stabilität und Struktur (Arnemann 1991).

6.3.1.1.1 Desmoglein 1 (Dsg1)

Das Strukturprotein Dsg1 ist ein 160 kD schwerer Subtyp der Desmogleine, die eine Untergruppe der Cadherine darstellen (Porro 2019). Es enkodiert auf dem Chromosom 18 (2019) und eine Autoantikörperproduktion gegen Dsg1 wird vor allem bei PF nachgewiesen (2019).

6.3.1.1.2 Desmoglein 3 (Dsg3)

Dsg3 zählt gleichermaßen wie Dsg1 zu den Cadherinen, deren Untergruppe die Desmogleine bilden. Mit 130 kD ist dieses Glykoprotein leichter als das verwandte Dsg1 (Porro 2019). Es enkodiert auf dem Chromosom 18 (2019). Im Gegensatz zu PF, sind Anti-Dsg3 Autoantikörper in hohen Konzentrationen bei PV nachzuweisen (2019).

6.3.1.1.3 BP 180 (Kollagen XVII, BP-Antigen 2)

Kollagen XVII, BP-Antigen 2 (BP 180) ist ein transmembranöses Glykoprotein (Eming, Sticherling et al. 2015). Es wird zu hemidesmosomalen Plaques assoziiert und Autoantikörper gegen es gelten neben denen gegen BP230 als wichtigste diagnostische Marker des bullösen Pemphigoids (Eming, Sticherling et al. 2015).

6.3.1.1.4 BP230 (BP-Antigen 1)

BP-Antigen 1 (BP230) ist ein hemidesmosomales Strukturprotein der Basalmembranzzone (Schmidt, Goebeler et al. 2015). Im Rahmen des bullösen Pemphigoids liegen Autoantikörper gegen es vor. Somit eignet sich der Nachweis intrazellulär gelegener BP230 zur Abgrenzung des bullösen Pemphigoids von PV/PF.

6.3.1.1.5 Affe IgG Titer/ Affe IgA Titer

Sowohl Affenösophagus, als auch Kaninchenösophagus können als Grundlage zur Diagnostik von AIBDs verwendet werden (Sardy, Kostaki et al. 2013). Sie werden in IIF eingesetzt und sind den humanen Ösophagussubstraten überlegen (Pohla-Gubo and Hintner 2011). Das Serum von Patienten mit Pemphigus vulgaris reagiert bevorzugt mit Affenösophagus oder menschlichen Ösophagussubstraten (Adaszewska, Kalinska-Bienias et al. 2019). Wohingegen das entnommene Patientenserum bei Pemphigus foliaceus vor allem mit Meerschweinchenösophagus oder menschlicher Epidermis in Wechselwirkung tritt (Adaszewska, Kalinska-Bienias et al. 2019).

6.3.2 ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)

Das diagnostische Verfahren ELISA wird auch als Enzyme-linked immunosorbent assay bezeichnet. Es wird zur Diagnosesicherung und zur Überwachung diverser Erkrankungsverläufe eingesetzt (Schmidt 2018). Der Nachweistest ELISA beruht auf der Interaktion zwischen Autoantikörpern mit den jeweiligen Antigenen. Diese Verbindung beruht auf dem Schlüssel-Schloss-Prinzip. Mit Hilfe dieses diagnostischen Verfahrens gelingt es, pathogene Autoantikörper zu identifizieren und zu quantifizieren (Witte, Zillikens et al. 2018). In Pemphigus Erkrankungen werden die Ektodomänen von Dsg 1 und Dsg 3 verwendet. Diese werden synthetisch in humanen Zellen hergestellt (Witte, Zillikens et al. 2018).

7. Therapie

Das Ziel der Therapie bullöser Autoimmunerkrankungen ist es, eine vollständige Remission (CR) zu erreichen. Die Definition der CR ist das Verschwinden und letztendlich vollständige Fehlen von alten Läsionen auf der Haut. Keine weiteren Blasen sollten sich bilden (Yamagami 2018). Sowohl für PV, als auch für PF wird gemäß der aktuellen Leitlinie meistens Rituximab (Rtx) als Therapie der ersten Wahl empfohlen, die mit einer Kombination aus immunsuppressiver/immunmodulatorischer Therapie und topischen antiseptischen Substanzen ergänzt wird (Eming, Sticherling et al. 2015). Seit Juni 2020 zählt auch die Anwendung von intravenös verabreichten CD20 Inhibitoren zu den „first-line“-Therapeutika (Murrell, Pena et al. 2020). Unter engmaschiger klinischer Kontrolle dürfen CD20 Inhibitoren bei moderat bis schwer verlaufenden Fällen eines PV/PF verabreicht werden (Murrell, Pena et al. 2020). Eine Studie von D. Morgado-Carrasco et al. zeigt, dass die therapeutische Behandlung mit Rituximab bei > 75 % des Patientenkollektivs eine vollständige Remission erzielen konnte (Morgado-Carrasco, Giavedoni et al. 2018). Gelegentliche Abweichungen dieses Therapieschemas werden nur in besonders milden oder auch seltenen selbstlimitierenden Fällen durchgesetzt. Dann wird z. B. eine Monotherapie aus topischen Kortikosteroiden oder alternativ aus topischen Calcineurininhibitoren angewandt (Eming, Sticherling et al. 2015). Es werden zwei Phasen der Therapie unterschieden: die systemische Induktionstherapie zu Beginn der Erkrankung und die nachfolgende systemische Konsolidierung zur weiteren Unterstützung des Immunsystems und der Aufrechterhaltung des Remissionszustandes. Die aktuelle Empfehlung besteht in der Gabe eines systemischen Kortikosteroids (Eming, Sticherling et al. 2015). Dieses wirkt immunsuppressiv und soll somit die unerwünschte und unkontrollierte Überreaktion des eigenen Immunsystems dämpfen. Es wird im Allgemeinen mit einer Dosierung von 1 mg/kg pro Tag begonnen. Bei ausbleibender Verbesserung des klinischen Krankheitsbildes innerhalb der ersten zwei Wochen, kann diese Dosis bis auf 2 mg/kg pro Tag gesteigert werden (Eming, Sticherling et al. 2015). Sowohl das Alter des Patienten, Vorerkrankungen, Immunschwächen, die Einnahme von sonstigen Medikamenten als auch das Ausmaß der vorliegenden bullösen Autoimmunerkrankung muss vor Therapiebeginn erfragt und die

Medikation oder die Dosierung gegebenenfalls angepasst werden (Eming, Sticherling et al. 2015). Nach Stoppen der Aktivität der Erkrankung wird das systemische Kortikosteroid ausgeschlichen.

Meistens wird eine Kombinationstherapie aus einem systemischen Kortikosteroid und einem glukokortikoidsparenden Immunsuppressivum angewandt. Zu diesen immunsupprimierenden Medikamenten zählen Azathioprin (Aza), Mycophenolatmofetil (MMF), Mycophenolsäure (MPA) und Methotrexat (MTX). In der Vergangenheit haben sich bereits einige Arbeitsgruppen mit der Wirksamkeit und Therapiestrategie verschiedener Medikamente befasst. So auch die Studie „A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprin or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus“ von Beissert S. et al. (Beissert 2006). Die Anwendung von Immunsuppressiva zeigte hier dieselbe Effektivität, dasselbe Nebenwirkungsspektrum und eine reduzierte Einnahme von Kortikosteroiden (Beissert 2006). Somit wird die Einnahme von systemischen Kortikosteroiden zunehmend divers diskutiert. Zudem muss bei allergischer Reaktion, einem deutlichen Läsionsbefall des Körpers (>30%) mit gleichzeitiger Beteiligung der Schleimhäute und einer nachhaltigen Therapieresistenz auf andere Therapieoptionen zurückgegriffen werden (Eming, Sticherling et al. 2015). Sowohl Rtx, als auch eine intravenöse Immunglobulintherapie oder eine Immunadsorption galten lange Zeit als zweite Wahl Therapeutika. In einer Expertenkonferenz im Juni 2020 wurde beschlossen, neben Aza und MMF als „first-line“-Therapeutika, zusätzlich auch CD20 Inhibitoren wie Rtx aufzunehmen (Murrell, Pena et al. 2020). Diese sollen unter engmaschiger klinischer Beobachtung bei moderat bis stark verlaufender klinischer Symptomatik angewandt werden (Murrell, Pena et al. 2020). Ihre Wirkungsweise beruht auf einem direkten oder indirekten Rückgang der Autoantikörper. Diese können als Eskalationstherapie und in sehr resistenten Fällen verwendet werden. Dabei sollte das breite Nebenwirkungsspektrum beachtet werden. Durch die Läsionen der Haut und Schleimhäute geht die Barriere und Schutzfunktion der Haut verloren. Um bakteriellen Sekundärinfektionen vorzubeugen, werden antibakteriell und antiseptisch wirkende Mittel auf die Wundflächen aufgetragen (z. B. Fusidinsäure, Triclosan 1% oder Octenidin) (Schmidt, Goebeler et al. 2015). Calcineurininhibitoren werden bei Bedarf topisch auf orale und genitale Erosionen aufgetragen (Schmidt, Goebeler et al. 2015).

7.1 Medikamente

7.1.1 Primärtherapie

7.1.1.1 Glukokortikoide

Kortikosteroide sind Arzneimittel mit einer entzündungshemmenden und antiallergischen Wirkungsweise (Cholera and Chainani-Wu 2016). Sie schwächen zusätzlich das Immunsystem und können so auch zu den immunsuppressiven Therapeutika gezählt werden. Da ihnen sehr große Bedeutung in einer heterogenen Gruppe von Krankheitsbildern zukommt, werden sie getrennt von den nachfolgenden Immunsuppressiva behandelt. Auch in den bullösen Autoimmundermatosen zählen sie zu den Basistherapeutika. Durch ihre Einführung in den 1950er Jahren konnte die Mortalität von PV von 75% auf 50% gesenkt werden (Porro 2019).

In der Nebenniere werden Glukokortikoide physiologisch als Botenstoffe produziert. Die therapeutisch bedeutsamen Wirkstoffe können zu medikamentösen Zwecken synthetisch hergestellt werden (o.V. 2017). Verwendung finden die Glukokortikoide in Krankheitsbildern wie Hauterkrankungen, Asthma, Allergien und rheumatischen Erkrankungen. Dabei können die Arzneimittel entweder parenteral, oral, topisch, inhalativ oder in Form von Nasensprays oder Augentropfen eingesetzt werden. Neben den entzündungshemmenden, immunsuppressiven und antiallergischen Effekten, spielt auch die katabole, diabetogene, lipolytische, hypokalzämische, natriumretinierende, kaliuretische, zentral stimulierende, antiproliferative und euphorisierende Wirkung eine nicht zu vernachlässigende Rolle und sollte vor der medikamentösen Verabreichung bedacht werden, vor allem bei hohen Dosen. Die Glukokortikoide haben signifikante Effekte auf Leukozytenaktivitäten, deren Funktion, humorale Faktoren und sind zudem potente Inhibitoren von NF- κ B (Cholera and Chainani-Wu 2016). Als spezifischer Transkriptionsfaktor hat NF- κ B große Bedeutung für die Regulation der Immunantwort, die Zellproliferation und den Zelltod. Der Transkriptionsfaktor spielt somit eine entscheidende Rolle in der Entstehung diverser unterschiedlicher Krankheitsbilder.

Durch die Bindung der Glukokortikoide an zytosolische Glukokortikoid-Rezeptoren, sind die Hormone in der Lage, in regulatorische Mechanismen des Körpers einzugreifen und diese zu beeinflussen. So kann unter anderem auf Proteine wie

die Phospholipase A2 (entzündungsfördernd) und Lipocortin (entzündungshemmend) Einfluss genommen werden. Nachfolgend wird durch Einwirkung auf die Signalkaskade die Synthese von Zytokinen und die Induktion der Cyclooxygenase-2 unterdrückt (o.V. 2017).

Aufgrund ihrer schnellen Wirksamkeit in der Behandlung dermatologischer Autoimmunerkrankungen, werden sie hier als Basistherapeutikum eingesetzt (Porro 2019). Eine klinische Symptomverbesserung tritt in der Regel innerhalb weniger Tage ein (Porro 2019). Gleichermaßen kann die Wahrscheinlichkeit des Auftretens neuer Läsionen innerhalb kurzer Zeit signifikant reduziert werden (Porro 2019). Eine schnellere Heilungstendenz bereits bestehender epithelialer Läsionen wird durch die Einnahme von Glukokortikoiden (mit Ausnahme von sehr hohen Dosen) gefördert (Porro 2019).

Die Dosierung wird abhängig von dem Ausmaß der Symptomatik und dem Ansprechen des Patienten angepasst. Prinzipiell wird mit einer hohen Glukokortikoiddosis begonnen, welche im Verlauf schleichend reduziert wird. Üblicherweise werden die Glukokortikoide (z.B. Prednisolon) oral und verteilt (z.B. dreimal am Tag) appliziert. Glukokortikoide (z.B. Dexamethason), deren Pharmakokinetik eine Langzeitwirkung sichert, werden nur einmal am Tag gegeben. Bei mangelhaftem Ansprechen oder bei Verschlechterung der klinischen Symptomatik des Patienten kann eine Stoßtherapie angewandt werden (Porro 2019).

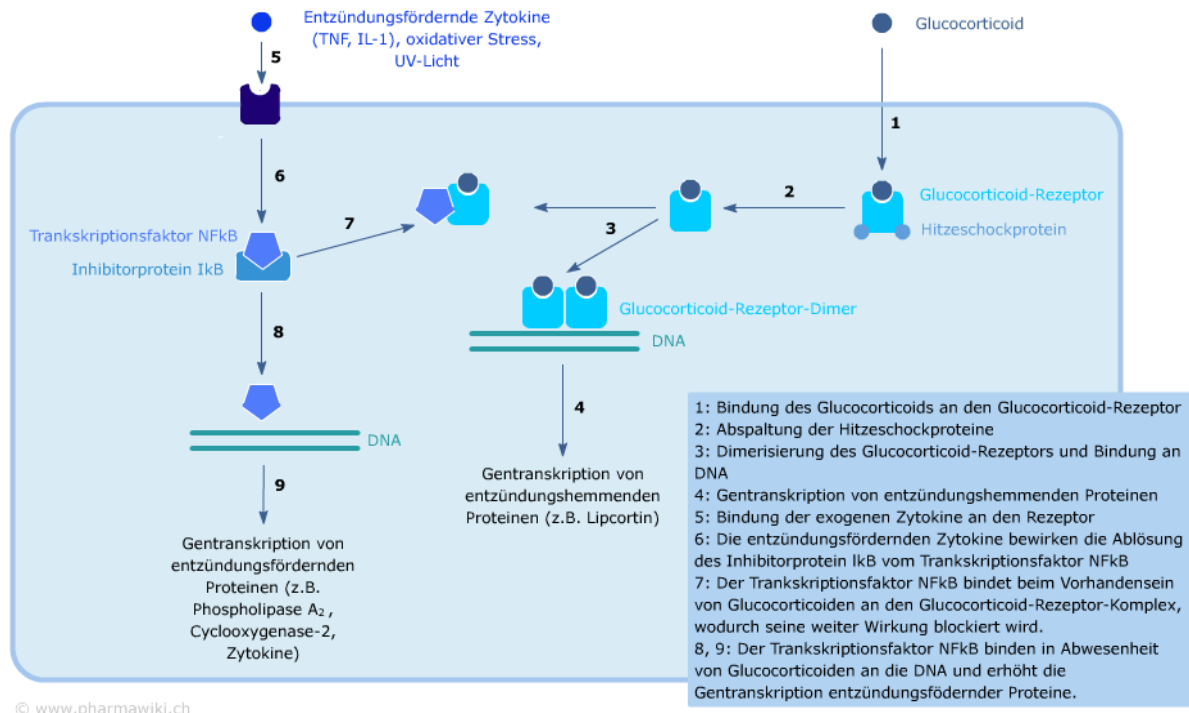


Abbildung 6: Immunsuppressive Wirkung der Glukokortikoide (Quelle: Pharmawiki)

Neben der gewünschten Auswirkung und Einflüsse auf den Organismus haben die Glukokortikoide auch ein breites Spektrum an ungünstigen und gefährlichen Nebenwirkungen. Die immunsuppressive Wirkung der Glukokortikoide führt zu einer gesteigerten Expression anti-inflammatorischer Proteine, wohingegen die proinflammatorischen Proteine in geringerer Konzentration produziert werden (Didona, Maglie et al. 2019). Dies resultiert in einem Ungleichgewicht der pro- und antiinflammatorischen Komponenten unseres Immunsystems. Längerfristig hohe Konzentrationen an Glukokortikoiden führen unweigerlich zu einer Interaktion mit den im Körper vorliegenden Kortikosteroidrezeptoren und somit zu einer verminderten Produktion von Transkriptionsfaktoren und deren Co-Molekülen (Didona, Maglie et al. 2019).

Pathophysiologisch wirken die Glukokortikoide außerdem hemmend auf einen weiteren Entzündungsmediator, das Interleukin-2 (Barnes 2006, Didona, Maglie et al. 2019). Dadurch werden weniger B-Zellklone und daraus hervorgehende Antikörper produziert (Barnes 2006). Zusätzlich führt IL-2 zu einer Stimulation der T-Zell Produktion (Ito, Chung et al. 2006). Das Ergebnis geringerer Konzentrationen des Entzündungsmediators IL-2 ist daher neben der sinkenden B-Zellimmunität

eine verminderte Produktion des T-Zell-Systems (Ito, Chung et al. 2006). Somit werden beide Zellreihen des erworbenen Immunsystems beeinflusst. Das eigene Immunsystem ist deutlich geschwächt. Der Patient wird anfälliger für ein breites Spektrum an Infektionen.

Weitere Nebenwirkungen sind auch nicht zu vernachlässigen. Zu den häufig vorkommenden Nebenwirkungen zählen unter anderem das Cushing-Syndrom, Hypertonie, Diabetes mellitus, Osteoporose, verzögerte Wundheilung, Hautatrophie, Wachstumshemmung bei Kindern, Refluxösophagitis, Ulcus duodeni seu ventriculi mit entsprechenden gastrointestinalen Beschwerden, unkontrollierte Gewichtszunahme mit Striae distensae, Thrombosen, Katarakt, Glaukom, Elektrolytstörungen und zentralnervöse Wirkungen (vor allem die Steroidpsychose) (Cholera and Chainani-Wu 2016). Um eine Reduktion des Nebenwirkungsspektrums und eine deutlichere Effektivität in der medikamentösen Therapie zu erzielen, wird versucht alternative Medikamente einzusetzen. Die beträchtliche Morbidität der Patienten in Zusammenhang mit der Verabreichung systemischer Glukokortikoide soll durch abweichende Therapieschemata verbessert werden (Tran, Wolverton et al. 2013).

7.1.1.2 Immunsuppressiva

7.1.1.3 Übersicht über die Wirkungsweise der Immunsuppressiva

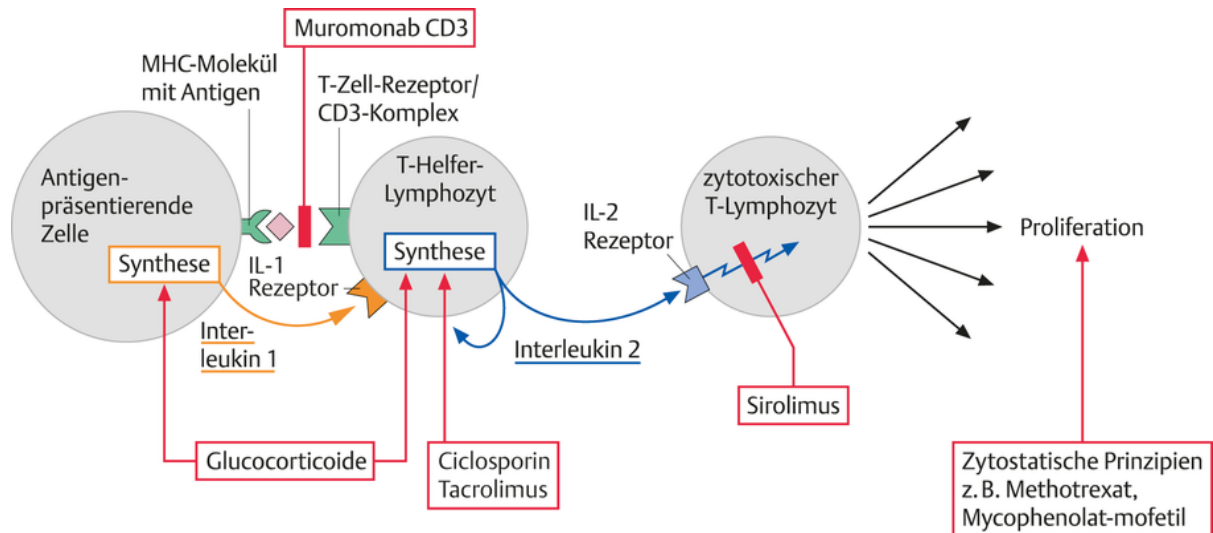


Abbildung 7: Wirkungsweise der immunsuppressiven Medikation (Quelle: aus Lüllmann, Pharmakologie und Toxikologie, Thieme, 2016)

7.1.1.3.1 Azathioprin

Erstmals wurde Azathioprin (AZA) 1968 von der US „Food and Drug Administration“ (FDA) zugelassen, um Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen zu verhindern (Cholera and Chainani-Wu 2016). Dieses Medikament blockiert den korrekten Aufbau und Metabolismus von Purinen. Diese organischen Verbindungen sind für den Aufbau der DNA und RNA zuständig. Zusätzlich interagiert AZA mit dem zellulären Metabolismus und der Zellteilung (Cholera and Chainani-Wu 2016). AZA hat vorrangig eine hemmende Wirkung auf die Nukleinsäuresynthese in Lymphozyten und wird daher als zellspezifisches Medikament bezeichnet (Sardana Kabir and Agarwal 2016).

7.1.1.3.2 Mycophenolat Mofetil

Auch das Immunsuppressivum Mycophenolatmofetil (MMF) ist von der FDA im Jahre 1995 erstmals zugelassen worden. Ziel der Behandlung war es, postoperativ nach Organtransplantation eine überschießende Abstoßungsreaktion des eigenen Organismus zu verhindern (Cholera and Chainani-Wu 2016). Nach Applikation von MMF wird dieses in die metabolisch aktive Form Mycophenolsäure (MPA) umgebaut. Durch die Hemmung des Enzyms Inosinmonophosphatdehydrogenase wird die nachfolgende Purinsynthese selektiv verhindert (Cholera and Chainani-Wu 2016). Folglich sinkt die Proliferationsrate der T- und B-Zellen deutlich ab. Im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Studie von Beissert et al. sind zwei Patientengruppen über eine Dauer von 52 Wochen miteinander verglichen worden (Beissert, Mimouni et al. 2010). Insgesamt 94 Patienten mit PV sind in zwei gleich große Gruppen aufgeteilt worden (Beissert, Mimouni et al. 2010). Ein Teil der Patienten erhielt ein Therapieschema, bestehend aus einer Kombination zwischen Prednisolon und MMF, die andere Patientengruppe erhielt Prednisolon in Kombination mit einem Placebopräparat. Es konnte festgestellt werden, dass die Patienten unter MMF Therapie deutlich schneller auf das Therapieschemata angesprochen haben. Zudem konnte eine schnellere Dosisreduktion der Glukokortikoide bewirkt und ein längeres symptomfreies Intervall erzielt werden (Beissert, Mimouni et al. 2010).

7.1.1.3.3 Methotrexat

Methotrexat (Mtx) ist ein Folatantagonist und wird fächerübergreifend eingesetzt. Sowohl in der Rheumatologie, als auch in der Onkologie und Dermatologie findet dieser Wirkstoff Anwendung. Nach der Entdeckung von Aminopterin im Jahre 1948 durch Sidney Farber und der erfolgreichen Behandlung von Kindern mit akuten lymphatischen Leukämien (ALL), ist es weiterentwickelt worden (Josting A., Diehl V. et al. 1998). Das weniger toxische Amethopterin (Methotrexat) wurde 1949 eingeführt. Obwohl das Medikament daraufhin im Jahre 1967 erstmals zur Behandlung von chronischen Arthritiden eingesetzt worden ist, entdeckte man erst

deutlich später die entzündungshemmenden Eigenschaften (Siebenand 2010). Mit dieser Erkenntnis hat sich das Einsatzgebiet des Folatantagonisten deutlich erweitert.

Die Wirkung von Mtx beruht auf der Hemmung der Dihydrofolsäure-Reduktase, ein Schlüsselenzym in der Biosynthese der Folsäure. Nachfolgende Folat-abhängige DNA und RNA Synthese Schritte finden nicht mehr statt. Der Zellzyklus ist unterbrochen. Mtx wird bei malignen Tumorerkrankungen eingesetzt (Hochdosistherapie) und wirkt in diesem Zusammenhang antineoplastisch. Als Tiefdosistherapie zur Behandlung von bestimmten Autoimmunerkrankungen wirkt der Wirkstoff immunsuppressiv und antientzündlich (Cathomas and Schwitter 2017). Im Rahmen einer Studie von Tran et al. konnte zudem durch die Einnahme von Mtx ein Kortikosteroid sparender Effekt festgestellt werden (Tran, Wolverton et al. 2013).

7.1.1.3.4 Cyclophosphamid

Cyclophosphamid zählt zu der Gruppe der Zytostatika und hat zytotoxische Eigenschaften. Aufgrund des geringen Sicherheitsprofils und weitreichender Nebenwirkungen, zählt es in der Therapie von PV und PF zu den Reservemedikamenten. Diese beruhen auf der Interaktion zwischen den alkylierenden Metaboliten und Zellprodukten. Es kommt zu Proteinvernetzungen, sogenannten cross-links und Strangbrüchen innerhalb der DNA. So kann in den Zellzyklus eingegriffen und die Zellteilung gestoppt/ verlangsamt werden. Zu den Indikationen der Cyclophosphamidapplikation zählen Tumorerkrankungen, Autoimmunerkrankungen und immunsuppressive Therapie nach Organtransplantationen (o.V. 2014). Aufgrund der teratogenen Wirkung von Cyclophosphamid sollte es während einer Schwangerschaft oder bei stillenden Frauen nicht angewandt werden (Meurer 2012).

7.1.1.3.5 Cyclosporin A

Cyclosporin A wird nur vereinzelt zur Therapie von PV und PF eingesetzt, weswegen es nur eine limitierte Anzahl an Studien gibt.

Pathophysiologisch fällt im näheren Vergleich zwischen Cyclosporin A und anderen Immunsuppressiva auf, dass Cyclosporin A an spezifischen Ansatzpunkten bindet. Es unterscheidet sich somit pathophysiologisch von einigen anderen Immunsuppressiva. Cyclosporin hemmt die Calcineurinphosphatase, ebenso wie die Bindung von IL-2 und weiteren Zytokinen (Sterry, Czaika et al. 2011). Zu den möglichen unerwünschten Nebenwirkungen zählen durch Vasokonstriktion ausgelöste Nierenfunktionsstörungen und Bluthochdruck, sowie Gingivahyperplasie, Hirsutismus und ein Tremor (o.V. 2016). Ebenso wie bei allen anderen immunsuppressiven Medikamenten kann die Dämpfung des Immunsystems zu einer erhöhten Infektanfälligkeit führen. Chrysomallis et al. haben in ihrer Studie festgestellt, dass die Kombination aus Prednisolon und Cyclosporin A die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Toxizitäten erhöht, da beide Medikamente zu Vasokonstriktion führen (Chrysomallis, Ioannides et al. 1994). Aus diesem Grund wird Cyclosporin für die Behandlung von PV oder PF praktisch nie, und wenn doch, dann erst in der chronischen Spätphase eingesetzt.

7.1.1.4 Rituximab

Das Biological Rituximab (Rtx) ist ein chimärer, monoklonaler Antikörper. Erstmals wurde es von Lee Nadler im Dana-Farber-Cancer Institut entwickelt und in der Vergangenheit nach der EU Zulassung im Jahre 1998 (Christmann 2018) vorwiegend zu onkologischen Zwecken eingesetzt. Dieses Medikament richtet sich gegen das Oberflächenantigen CD20, das hauptsächlich von B-Lymphozyten exprimiert wird (Christmann 2018).

Zuerst konnten insbesondere in der Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen weitreichende Erfolge erzielt werden. Außerdem fand Rtx auch Anwendung in der Behandlung der Chronisch Lymphatischen Leukämie (CLL) und der Rheumatoiden Arthritis (RA) (Kaegi, Wuest et al. 2019). Zu den möglichen Nebenwirkungen von Rtx zählen bakterielle und virale Infektionen, Bronchitis, Veränderungen der Blutbildwerte (Leukopenie mit B-Zell-Depletion), Harnwegsinfektionen, Angioödem, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen (Christmann 2018). Bei älteren Patienten und bei einer COVID-19-Erkrankung muss mit potenziell lethalen, schweren infektiösen Nebenwirkungen gerechnet werden.

Aufgrund des beschriebenen Nebenwirkungsspektrums und weiteren ungeklärten Fragen ist dieses Medikament in der Vergangenheit zurückhaltend eingesetzt worden (Pavanello, Zucca et al. 2017). Diese ungeklärten Fragen sind unter anderem der Mechanismus von Rtx, dessen Wirksamkeit oder dessen Resistenzen, die Langzeiteffekte und Interaktionen mit anderen Medikamenten wie zum Beispiel Chemotherapeutika (Pavanello, Zucca et al. 2017).

Interdisziplinäre Forschungsarbeiten der letzten Jahre haben gezeigt, dass der Anwendungsbereich von Rtx zunehmend erfolgsversprechend auf andere Krankheitsbilder und Fachrichtungen ausgeweitet werden konnte (Kaegi, Wuest et al. 2019). Auch im Fachbereich der Dermatologie, im Rahmen blasenbildender Autoimmundermatosen wird Rtx eingesetzt. Es konnte eine große Wirksamkeit in den Krankheitsbildern des bullösen Pemphigoids und des Pemphigus vulgaris/ foliaceus nachgewiesen werden (Kaegi, Wuest et al. 2019). Rtx hat sogar die offizielle Zulassung für die Indikation Pemphigus vulgaris bekommen. Ziel der vermehrten und bevorzugten Anwendung von Rtx in der Behandlung bullöser Autoimmundermatosen ist es, die Behandlung mittels Kortikosteroiden frühzeitig

reduzieren zu können (Bilgic and Murrell 2019). Abhängig von der Gesamtdosis der Kortikosteroide und der Dauer der Kortikosteroideinnahme, weist die Langzeittherapie mittels Glukokortikoiden ein breites Nebenwirkungsspektrum auf (Yanovsky, McLeod et al. 2019). Mit Hilfe der frühzeitigen Dosisreduktion und der Anwendung alternativer, wirksamer Medikamente, soll die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen entgegengewirkt werden (Yanovsky, McLeod et al. 2019).

In der prospektiven, interventionellen Studie von Anandan et. al. (2017) sind die Daten von 20 Patienten mit Pemphigus vulgaris (14 weibliche und 6 männliche Patienten) über einen Zeitraum von zwei Jahren (September 2013 bis Mai 2015) ausgewertet worden. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 41,35 Jahren.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die konventionelle Therapie des Pemphigus vulgaris im Vergleich zu einer frühzeitigen Rtx Therapie deutlich ineffektiver ist (Anandan, Jameela et al. 2017). Der Bedarf an zusätzlichen Steroiden konnte reduziert werden. Es wurden keine weiteren immunsuppressiven Medikamente eingesetzt, um eine langfristige Remission zu erreichen (Anandan, Jameela et al. 2017).

In einer weiteren randomisiert kontrollierten Studie von Joly et al. sind 91 Patienten mit neu diagnostiziertem PV/PF untersucht und therapiert worden (Joly P, M et al. 2017). Ziel der Studie war es zwei Therapiemöglichkeiten miteinander zu vergleichen: Rtx als „first-line“ Medikament in Kombination mit kurzfristig verabreichtem Prednisolon und die isolierte medikamentöse Monotherapie mittels Prednisolon (Joly P, M et al. 2017). 89% der Patienten in der Rtx Gruppe, dagegen lediglich 34 % der Patienten unter Monotherapie von Prednisolon erzielten eine CR nach Beenden der Therapie (Joly, Horvath et al. 2020). Die Ergebnisse haben gezeigt, dass Rtx als „first-line“ Medikament in Kombination mit kurzfristig verabreichtem Prednisolon in der Therapie von Pemphigus effektiver wirkt als die Prednisolon Monotherapie (Joly P, M et al. 2017). 70 % der Patienten, die initial mit Rtx behandelt worden sind, konnten die Prednisolontherapie nach 6 Monaten beenden (Joly, Horvath et al. 2020). Die kumulative Gesamtdosis an Prednisolon und das Nebenwirkungsspektrum konnten so signifikant reduziert werden (Joly P, M et al. 2017).

Im Juni 2020 wurde Rtx als Erstlinientherapeutikum in der Behandlung von moderat bis schwer verlaufenden PV/PF festgelegt (Murrell, Pena et al. 2020). Rtx gilt somit zunehmend als wichtiger Bestandteil der immunsuppressiven Therapie bullöser Autoimmunerkrankungen. Leider ist die Gabe von Rtx während der COVID-Pandemie relativ kontraindiziert, vor allem bei ungeimpften Personen.

Unseren Patienten in dieser Studie wurden immer 2 g Rtx als Initialdosis gegeben (jeweils 2x 1g in einem Abstand von 2 Wochen). Bei unzureichendem Effekt wurde halbjährlich 0,5 g gegeben.

7.1.2 Sekundärtherapie

7.1.2.1 Intravenöse Immunglobulintherapie

IVIG wird aus zahlreichen Spenderplasmen gewonnen und besteht aus menschlichen IgG Antikörpern, Zuckern, Salzen und anderen Bestandteilen (Didona, Maglie et al. 2019). Durch die Gabe von IVIG werden antiinflammatorische Prozesse begünstigt. Dazu zählen unter anderem die Antikörperproduktion gegen spezifische T-Lymphozyten und somit deren funktionelle Unterdrückung (Didona, Maglie et al. 2019). Die Hauptaufgabe von IVIG ist jedoch mit Hilfe der Bindung an Fc Rezeptoren (FcRn) die Immunglobulin Produktion zu hemmen (Didona, Maglie et al. 2019). Die Anwendung von IVIG (hohe Dosierungen) zur Behandlung von PV und PF kann die klinische Aktivität der Autoimmunerkrankungen schneller kontrollieren und den Krankheitsverlauf begünstigen (Didona, Maglie et al. 2019). Die vollständige Funktionsweise von IVIG in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen ist jedoch noch nicht abschließend geklärt (Hoffmann and Enk 2019).

Die nachfolgende Abbildung beschreibt die verschiedenen Wirkungsweisen von IVIG auf zellulärer Ebene.

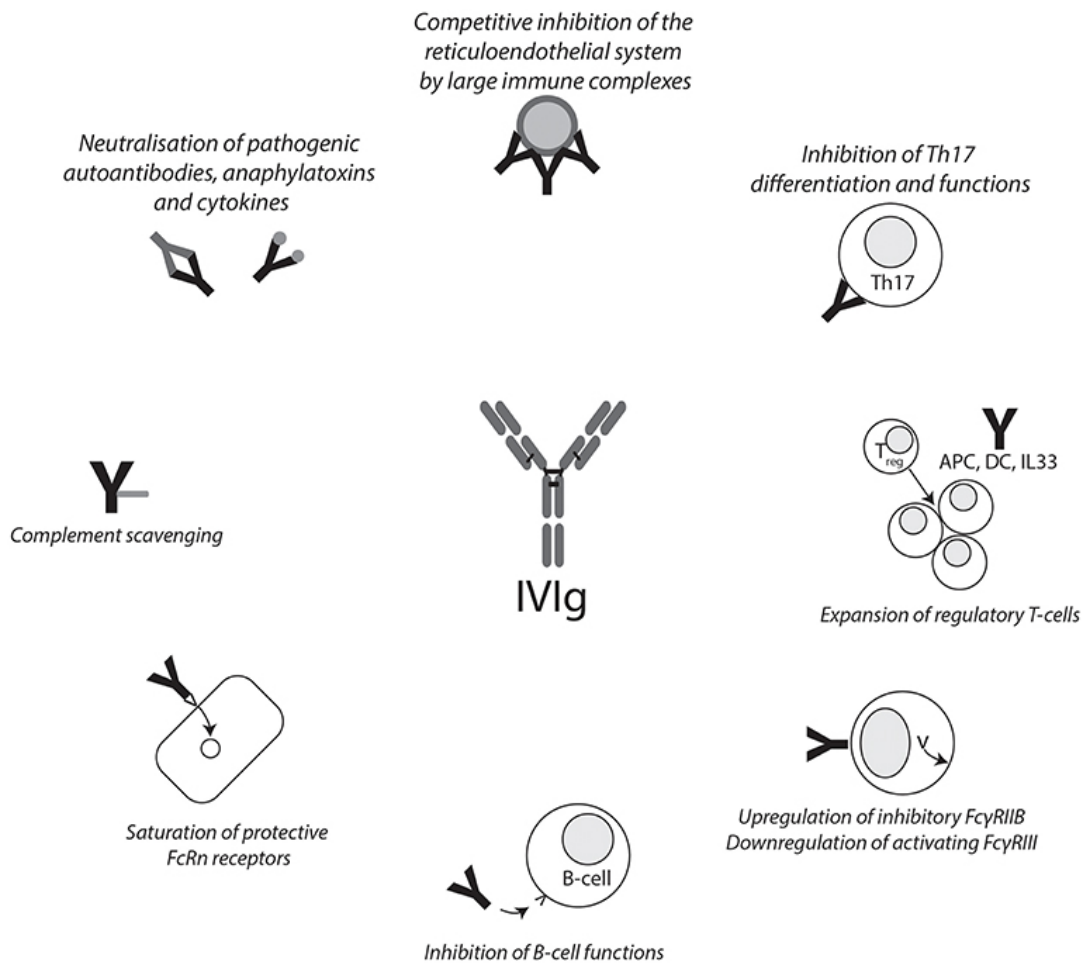


Abbildung 8: Funktionsweise von IVIG auf zellulärer Ebene (Hoffmann and Enk 2019)

Zur Therapie von PV/PF wird 2 g/kg KG IVIG initial mit systemischen Glukokortikoiden oder immunsuppressiven Adjuvantien verabreicht (Murrell, Pena et al. 2020). Um Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte die Therapie an mehreren Tagen durchgeführt werden (Murrell, Pena et al. 2020). Die aseptische Meningitis gilt als seltene, jedoch besonders zu beachtende Nebenwirkung, die vor allem bei schneller Verabreichung auftritt (Murrell, Pena et al. 2020). Zudem kann die Veränderung der rheologischen Eigenschaften des Blutes zu Thrombosen führen. Hauptindikationen für IVIG bei Pemphigus sind Vorbeugung von Sepsis (z.B. nach Rtx-Gabe oder bei angeborener Immundefizienz) sowie bestehende Schwangerschaft. Eine aktuelle relative Kontraindikation ist die COVID-19-Pandemie, denn IVIG auch zur lebensrettenden Behandlung von schwer erkrankten COVID-19-Patienten geeignet ist, und aus ethischen Gründen müssen die Reserven eher zu diesem Zweck aufgebraucht werden.

7.1.2.2 Immunoapherese bzw. Immunadsorption

Unter Immunoapherese oder Immunadsorption versteht man eine Entfernung von Antikörpern aus dem Plasma. Da die Immunadsorption gezielt Antikörper aus dem Körperkreislauf eliminiert, muss weder fresh-frozen plasma (FFP) noch humanes Albumin (HA) substituiert werden. Das ist der Unterschied zwischen der Plasmapherese und Immunoapherese (Hofrichter, Dworschak et al. 2018). Über einen extrakorporalen Kreislauf wird versucht das Plasma des Patienten zu entnehmen und „auszuwaschen“. Die Trennung des Vollblutes erfolgt hierbei über Primärtrennsysteme (Zentrifugation/Filtration). Ziel ist es, die korpuskulären Anteile des Blutes von dem Plasma zu trennen. Nachdem dieses gewonnen werden konnte, wird es weiterbehandelt. Durch Sekundärsysteme, die sogenannten Adsorber, können nun pathogene Substanzen selektiv und spezifisch gebunden werden (Hofrichter, Dworschak et al. 2018). Sie werden daraufhin aus dem Patientenplasma entfernt. Das behandelte Blutplasma wird gemeinsam mit dem korpuskulären Anteil des Vollblutes dem Patienten zugeführt. Seltene, aber wichtige Nebenwirkungen dieser Maßnahme sind thromboembolische Ereignisse und Komplikationen durch Sicherung einer Zentralvene.

8. Aktueller Stand der Wissenschaft

Das Ziel einer erfolgreichen Therapie bullöser Autoimmunerkrankungen ist es, die Blasenbildung zu stoppen, den Abheilungsprozess bereits vorhandener Erosionen zu beschleunigen und die Medikamente zunehmend auszuschleichen.

Es wurde festgestellt, dass sowohl eine späte Diagnose, als auch eine verzögerte Verabreichung von Medikamenten die Prognose des Pemphigus deutlich verschlechtern (Zeina 2018).

Aktuelle Forschungsergebnisse von Joly et al. haben gezeigt, dass vor allem die Kombinationstherapie aus Rtx und kurzfristig verabreichtem Kortikosteroid gegenüber einer Prednisolon Monotherapie positive Auswirkungen auf die Rate der CR und das Outcome der Patienten haben (Joly P, M et al. 2017). Nach 24 Monaten haben sich bereits 41 von 46 Patienten (89%) (Rtx und zusätzlich niedrige Dosierung an Prednisolon) in einer kompletten Remission befunden. In der Gruppe mit ausschließlicher Prednisolongabe haben sich nach 24 Monaten lediglich 14 von 44 Patienten (34%) in kompletter Remission befunden (Joly P, M et al. 2017).

Den Forschungsergebnissen liegt zugrunde, dass die Leitlinien zur Therapie von PV/PF im August 2020 durch die "European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)" angepasst wurden (Joly, Horvath et al. 2020). Die Leitlinien zur Behandlung von PV und PF werden dem neusten wissenschaftlichen Forschungsstand angepasst und dienen der bestmöglichen medikamentösen Therapie der Patienten. Zu unterscheiden sind die deutschen, britischen und europäischen Leitlinien. In den Leitlinien ist festgehalten, dass zunächst die Ermittlung des Schweregrads anhand des „Pemphigus Disease Area Index“ (PDAI) in drei Kategorien erfolgt, um eine stadiengerechte Therapie einzuleiten (Worm, Nast et al.). In der ersten Krankheitsausprägung (niedrigste Kategorie) hat der Patient keine erheblichen Schmerzen und/oder signifikanten Einschränkungen der Lebensqualität (Worm, Nast et al.). Die zweite Krankheitsausprägung ist der milde PV/PF und wird durch den PDAI Score festgelegt (PDAI Score \leq 15) (Worm, Nast et al.). Die dritte Krankheitsausprägung beschreibt den moderaten/schweren PV/PF (PDAI $>$ 15) einhergehend mit erheblichen Schmerzen und starker Einschränkung der Lebensqualität (Worm, Nast et al.). Nach Festlegung der Krankheitsausprägung erfolgt die Einleitung einer systemischen Induktionstherapie,

die im weiteren Verlauf in die systemische Konsolidierungstherapie übergeht. Ziel der systemischen Induktionstherapie ist es, eine Krankheitskontrolle zu erreichen (Abheilung der bereits bestehenden Blasen und keine Entwicklung neuer Blasen). Unter einer systemischen Kortikosteroidgabe (1,0-1,5 mg/kg/d) soll die Krankheitskontrolle innerhalb eines Zeitraums von ein bis zwei Wochen erreicht werden. Eine Dosisanpassung erfolgt in Abhängigkeit des Schweregrads der Erkrankung, des Patientenalters und des Vorliegens von Komorbiditäten (Worm, Nast et al.). Befundadaptiert soll die Kortikosteroiddosis anschließend reduziert werden. Das längerfristige Ziel ist es, eine medikamentöse Kombinationstherapie aus einem niedrig dosierten Kortikosteroid und einem adjuvanten Immunsuppressivum zu erlangen (Aza: 2,0-2,5 mg/kg/d; MMF: 2g/ d; MPA: 1440 mg/d; Dapson: bis 1,5 mg/kg/d nur bei PF) (Worm, Nast et al.). Die Medikamente MMF und MPA werden als „off-label“- Medikamente eingesetzt (Worm, Nast et al.). Die systemische Induktionstherapie bei moderat oder schwer ausgeprägtem PV/PF besteht aus der Anwendung des Anti-CD20-Antikörpers Rtx (2x1g, Tag 0 und eine weitere Gabe an Tag 14-21) in Kombination mit 1,0 mg/kg Prednisolonäquivalent pro Tag oder einer systemischen Therapie mit 1,0-1,5 mg/kg Prednisolonäquivalent pro Tag in Kombination mit Aza (2,0-2,5 mg/kg/d)/ MMF (2g/d)/ MPA (1440 mg/d). Die Medikamente MMF und MPA werden als „off-label“- Medikamente verwendet (Worm, Nast et al.).

In den nachfolgenden Tabellen Nr. 4-6 sind die aktuellen Therapieansätze der europäischen Leitlinien in Abhängigkeit des Schweregrads von PV/PF aufgeführt.

“first-line”-Therapie von PF (mild ausgeprägt)

- Dapson: Anfangsdosis 50 bis 100 mg/Tag, bis zu 1,5 mg/kg Körpergewicht, meist kombiniert mit topischen Kortikosteroiden
- Topische Kortikosteroide: (Klasse III, IV) isoliert, wenn nur sehr begrenzte Läsionen vorhanden sind
- Systemische Kortikosteroide: Prednison 0,5-1,0 mg/kg/Tag
- Rituximab: zwei Infusionen von 1g im Abstand von zwei Wochen, isoliert oder in Verbindung mit topischen Kortikosteroiden oder oralem Prednison 0,5 mg/kg/Tag

Tabelle 4: "first-line"-Therapie von PF (mild ausgeprägt); (Quelle: Joly, Horvath et al. 2020)

“first-line”-Therapie von PV (mild ausgeprägt)

- Rituximab: zwei Infusionen von 1g im Abstand von zwei Wochen, isoliert oder in Verbindung mit oralem Prednison 0,5 mg/kg/Tag mit einer raschen Abnahme, um die Kortikosteroide nach 3 oder 4 Monaten abzusetzen
- Systemische Kortikosteroide: Prednison 0,5-1,0 mg/kg/Tag mit oder ohne Azathioprin (2,0 mg/kg/Tag) oder Mycophenolatmofetil 2 g/Tag oder Mycophenolat-Natrium 1440 mg/Tag

Tabelle 5: "first-line"-Therapie von PV (mild ausgeprägt); (Quelle: Joly, Horvath et al. 2020)

“first-line”-Therapie von PV/PF (moderat bis stark ausgeprägt)

- Rituximab zwei Infusionen von 1g im Abstand von zwei Wochen, verbunden mit systemischen Kortikosteroiden (Prednison 1 mg/kg/Tag) mit einer progressiven Ausschleichung, um die Kortikosteroide nach 6 Monaten abzusetzen oder
- Systemische Kortikosteroide oral Prednison 1 bis 1,5 mg/kg/Tag allein oder in Verbindung mit einem Immunsuppressivum (Azathioprin 1 bis 2,5 mg/kg/Tag oder Mycophenolat- Mofetil 2 g/Tag oder Mycophenolat-Natrium 1440 mg/Tag)

Tabelle 6: “first-line”-Therapie von PV/PF (moderat bis stark ausgeprägt) (Joly, Horvath et al. 2020)

Auch die Intravenöse Immunglobulintherapie gilt als erfolgreiche Alternative. Bei Patienten mit keinem ausreichenden Ansprechen auf die systemische Kortikosteroidtherapie, findet diese Methode Anwendung. Amagai M et al. konnten in ihrer Studie aus dem Jahr 2009 eine effektive Anwendung der IVIG beweisen (M., S. et al. 2009).

9. Zielstellung der Arbeit

Anknüpfend an die vorliegenden Forschungsergebnisse zu den Behandlungs- und Therapiemöglichkeiten bullöser Autoimmunerkrankungen in den vergangenen Jahren, greift diese Forschungsarbeit diese Thematik erneut auf. Mit Hilfe der statistischen Auswertung dieser Ergebnisse werden die optimalen Therapiemöglichkeiten mit den langfristig besten Outcomes bei Patienten mit PV und PF ausgewertet. Unter der medikamentösen Verabreichung von CD20 Inhibitoren (Rtx), welche seit dem Jahr 2020 als Erstlinientherapeutikum bei milden bis schweren Verläufen des PV/PF eingesetzt werden (Murrell, Pena et al. 2020), zeigt sich gutes serologisches und klinisches Ansprechen, allerdings nicht in allen der therapierten Patienten (Lamberts A 2018). Häufig kann trotz eines guten Ansprechens auf Rtx langfristig nicht auf eine adjuvante immunsuppressive Therapie verzichtet werden. Während der COVID-19-Epidemie ist die Gabe von Rtx relativ kontraindiziert und sollte wegen der erhöhten COVID-19-Mortalität nur bei sehr schweren Verläufen eingesetzt werden. Zudem limitiert der Preis von Rtx seine Anwendung in vielen Entwicklungsländern.

Ziel dieser Forschungsarbeit ist es gemischte Patientenspektren mit nachweislich nebenwirkungsarmen Therapieschemata zu behandeln und eine langfristig wirksame, vollständige Remission zu erzielen. Es soll die traditionelle adjuvante, immunsuppressive Therapie des PV/PF analysiert werden, welche sowohl als Kombinationstherapie als auch als DMARD die Wirksamkeit an einem breiten Patientenspektrum beweist. Die Wirksamkeit unterschiedlicher Immunsuppressiva wird miteinander verglichen.

10. Material und Methoden

10.1 Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 47 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs betrug 56,9 Jahre (im Alter zwischen 28 und 88 Jahren). Davon 26 (55%) männliche und 21 (45%) weibliche Patienten. Hiervon zeigten 38 Patienten (80,1%) das Krankheitsbild des Pemphigus vulgaris (PV). Das Durchschnittsalter beträgt 59,2 Jahren. Das Krankheitsbild des Pemphigus foliaceus (PF) betrifft 9 Patienten (19,9 %), 3 männliche und 6 weibliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 64,2 Jahren.

Mit Hilfe eines Anamnesebogens, konnten die Daten dieser Patienten über zwölf Jahre (2008 bis 2019) gesichert werden. Die Einteilung der klinischen Symptomatik erfolgte mittels eines Punktesystems (0-2): 0 bei Fehlen einer klinischen Manifestation, 1 bei Auftreten leichter bis mittelschwerer Symptome und 2 bei Vorliegen eines schweren Rezidivs.

11. Methoden

11.1 Direkte Immunfluoreszenz (DIF)

Die direkte Immunfluoreszenz (DIF) dient dem Nachweis in vivo gebundener Autoantikörper der Haut und der Schleimhäuten (Pohla-Gubo and Hintner 2011). Dieses Verfahren wird eingesetzt, um gewebegebundene Autoantikörper in Schleimhäuten oder periläsionalen Bereichen zu detektieren (Arbache, Nogueira et al. 2014).

Die Gewebeproben werden aus periläsionaler Haut oder Schleimhaut (um die Blase) entnommen (Kneisel and Hertl 2011) und sollten bei -20 °C gelagert werden (Pohla-Gubo and Hintner 2011). Danach werden mehrere 4-6 µm breite Kryoschnitte angefertigt (Pohla-Gubo and Hintner 2011). Nachdem die Gewebeschnitte auf Objektträger aufgetragen worden sind, werden diese luftgetrocknet (Pohla-Gubo and Hintner 2011). Mittels einer phosphatgepufferten Salzlösung wird das Präparat wieder befeuchtet. Auf jeden einzelnen Objektträger werden nun Antikörperlösungen (je eine Antikörperlösung pro Objektträger) gegen IgG, IgM, IgA und C3 aufgebracht und nach einer Inkubationszeit von mindestens 30 Minuten abgewaschen (Pohla-Gubo and Hintner 2011). Die Objektträger werden anschließend mit Deckgläsern bedeckt.

Die zu detektierenden Autoantikörper werden durch einen fluoreszierenden Farbstoff markiert. Üblicherweise wird Fluoresceinisothiocyanat (FITC) verwendet. Dieser Farbstoff kann mittels eines ultraviolett strahlenden Fluoreszenzmikroskops nachgewiesen werden (Pohla-Gubo and Hintner 2011). Bei PV und PF können in den interzellulären Räumen der Keratinozyten lineare Ablagerungen von IgG und C3 nachgewiesen werden (Arbache, Nogueira et al. 2014). Die direkte Immunfluoreszenz gilt nach wie vor als Goldstandard in der Diagnose von PV und PF. Die direkte Immunfluoreszenz kann manchmal auch zwischen den Pemphigus Untergruppen differenzieren (Hrabovska, Jautova et al. 2017), aber hierfür werden eher serologische Untersuchungen benutzt.

11.2 Indirekte Immunfluoreszenz (IIF)

Das Ziel der indirekten Immunfluoreszenz (IIF) ist es, zirkulierende Autoantikörper im Patientenserum nachzuweisen (Pohla-Gubo and Hintner 2011). Als Antigengrundlage werden Affenösophagus oder menschliches Gewebe verwendet (Arbache, Nogueira et al. 2014). Es soll somit eine Bindung zwischen zirkulierenden Antikörpern aus dem Patientenserum und entsprechenden Antigenen (aus bereit gestelltem Affenösophagus/ menschlichen Gewebe) darstellen (Pohla-Gubo and Hintner 2011).

Die IIF durchläuft im Folgenden zwei Schritte. Vorerst wird bei Verdacht auf PV/PF Patientenserum entnommen. Dieses wird mit PBS Lösung verdünnt (mindestens 1:10). Die gewonnene Lösung wird üblicherweise auf als Substrat fungierenden Affenösophagus aufgetragen. Dieses Substrat dient als Antigengrundlage. Menschliche Substrate hingegen werden bei der Pemphigusdiagnostik nur in Ausnahmefällen und im Rahmen spezieller Fragestellungen angewandt (Pohla-Gubo and Hintner 2011). Nach einer Inkubationszeit von mindestens 30 Minuten und dreimaligen Waschen mit PBS-Tween werden im zweiten Schritt sekundäre Antikörper hinzugefügt. Diese werden durch fluoreszierenden Farbstoff markiert und nachgewiesen. Sie sind gegen verschiedene Immunglobulin Klassen der Antikörper gerichtet, die bereits in Schritt eins gebunden haben (Pohla-Gubo and Hintner 2011).

Somit kann durch die Zugabe von Autoantikörpern und deren Bindung an ihren jeweiligen Antigenen, Rückschlüsse auf die vorliegenden Erkrankungen gezogen werden. Bei Vorliegen von Pemphigus vulgaris oder foliaceus lassen sich lineare interzelluläre Anhäufungen von IgG Antikörpern nachweisen (Arbache, Nogueira et al. 2014).

11.3 ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay)

ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) ist ein biochemischer Test. Dieses diagnostische Verfahren verwendet Antikörper und enzymvermittelte Farbveränderungen, um Antigene (Proteine, Peptide, Hormone)/Antikörper in der zu untersuchenden Probe nachzuweisen (Gan and Patel 2013). Es dient somit dem Nachweis von Anti-Dsg1 und Anti-Dsg3 IgG Autoantikörpern (Murrell, Pena et al. 2020). Die Bindung zwischen den Autoantikörpern und Antigenen beruht auf dem Schlüssel-Schloss-Prinzip (Murrell, Pena et al. 2020). Der Nachweis von Dsg1 und Dsg3 Autoantikörperspiegeln (ELISA Index) dient der Beurteilung der Krankheitsschwere. Dieser korreliert mit der Aktivität der Erkrankung und gilt somit als wichtiger prognostischer Faktor in der Diagnostik und therapeutischen Steuerung der Erkrankung (Murrell, Pena et al. 2020). Zu unterscheiden sind die indirekte ELISA, die „Sandwich“ ELISA und die „Competitive“ ELISA (Gan and Patel 2013).

11.4 Therapie-Algorithmus

Die Patienten wurden gemäß den deutschen Leitlinien behandelt (und die Therapie wurde an die Bedürfnisse des einzelnen Patienten angepasst). Zunächst wurde Prednisolon 1 mg/kg oral verabreicht. Wenn keine neuen Läsionen auftraten, wurde die Dosis an den 7 aufeinanderfolgenden Tagen beibehalten und anschließend um 20-25 % reduziert. Die Reduktion der Steroide wurde logarithmisch fortgesetzt, wöchentlich oder zweiwöchentlich um -20-25 % bis 20 mg täglich, danach alle 4-8 Wochen bis 10 mg und danach alle 3 Monate um 2,5 mg, wenn die Dsg-Titer nicht angestiegen sind.

Parallel dazu erhielt jeder Patient ein steroidsparendes Mittel. Die erste Wahl war Azathioprin (AZA), die zweite Mycophenolat-Mofetil (MMF), die dritte Methotrexat (MTX). In resistenten Fällen wurden Cyclosporin A, Rtx oder IVIG als Adjuvans gegeben. Nachdem eine Insuffizienz von Thiopurinmethyltransferase ausgeschlossen worden war, wurde AZA zunächst mit 1,5-2 mg/kg KG begonnen,

und die Dosen wurden langsam auf 3 mg/kg täglich erhöht. Wenn der Patient eine unerwünschte Wirkung zeigte oder das Medikament nicht vertrug, war ein sofortiger Wechsel zu MMF angezeigt. MMF wurde bei Patienten mit asiatischem Hintergrund mit einer Tagesdosis von 1 mg, bei Europäern mit 2 mg und bei Menschen afrikanischer Herkunft mit 3 mg begonnen. Nach 7-10 Tagen wurden die Dosen entsprechend den Serum Mycophenolsäure-Werten angepasst. Wurde mit dieser Kombination keine vollständige Remission erreicht, wurde eine individuelle Entscheidung getroffen und die Erhaltungstherapie auf MTX, Rituximab, IVIG und selten auf Cyclosporin A umgestellt. Methotrexat wurde im Allgemeinen in höherer Dosierung (15-25 mg) als Standardbehandlung der Psoriasis verabreicht; die Patienten wollten jedoch häufig eine orale Therapie erhalten, was einen direkten Vergleich unmöglich macht.

Im Falle einer CR wurde zunächst Prednisolon abgesetzt, und danach wurde das Adjuvans alle 3 Monate reduziert. Teilremissionen wurden nicht als tolerierbar akzeptiert. Wenn keine CR erreicht wurde, fand die Umstellung auf ein neues Medikament oder eine Kombination von Medikamenten statt. Die Gesamtdauer der Therapie würde sich über mehrere Jahre erstrecken; die meisten Patienten blieben jedoch aufgrund der CR und des Fehlens signifikanter Nebenwirkungen compliant. Im Falle eines serologischen Schubs (erhöhte Dsg3-Werte um mindestens 20 % gegenüber dem letzten Wert) wurde die Therapie ohne weitere Reduzierung fortgesetzt. Im Falle eines leichten klinischen Schubs wurden die Dosen auf die Dosen erhöht, die der Patient 2 Schritte vor dem Auftreten neuer Läsionen erhalten hatte. Unter diesem Regime wurde ein schwerwiegender Krankheitsschub nur dann beobachtet, wenn der Patient die Therapie gegen ärztlichen Rat abgesetzt hatte. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Grad 3 oder 4) wurden unter diesem Regime nicht beobachtet; wenn der Patient jedoch neue Medikamente, z. B. NSAR, einnahm oder eine unbekannte Grunderkrankung hatte, waren selten sofortige Änderungen erforderlich. Wir haben mit diesem System weder Patienten verloren noch schwerwiegende, langanhaltende Gesundheitsprobleme (wie Cushing-Diabetes) verursacht.

11.5 Dokumentation

Die Datenerhebung umfasst 47 Patienten (38 Patienten mit PV, 9 Patienten mit PF), davon 26 Männer (55%) und 21 Frauen (45%). Diese haben sich während des Zeitraums von 12 Jahren (2008-2019) regelmäßig in der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität in München in klinischer Behandlung befunden. Die Datenerhebung im Rahmen der Routineuntersuchungen erfolgte mit Hilfe eines dermatologischen Anamnesebogens. Dieser Anamnesebogen wurde während jeder klinischen Untersuchung ausgefüllt. Dadurch konnte die klinische Symptomatik, die aktuelle Medikation und deren jeweilige Unverträglichkeiten erfasst werden. Die aktuellen Beschwerden der Patienten, Nebenwirkungen und Vorerkrankungen sind dokumentiert worden. Durch regelmäßige Blutabnahmen wurden Dsg1 und Dsg3 Werte bestimmt.

Im Zeitraum zwischen September 2018 und August 2019 sind diese Daten der vergangenen 12 Jahre gesammelt und auf ihre Vollständigkeit überprüft und zusammengetragen worden.

Im Folgenden wurde dieser Datensatz der 47 Patienten mit Pemphigus vulgaris und Pemphigus foliaceus aufgearbeitet. Es war unser Ziel, Auffälligkeiten bezüglich der angewandten Therapieschemata darzustellen. Gleichmaßen wollten wir Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten aufdecken.

12. Statistische Analyse

Aus den vorliegenden Patientendaten erstellten wir Patientengruppierungen. Diese Gruppierungen erfolgten primär unter Berücksichtigung des Alters, des Geschlechts und der angewandten adjuvanten Therapie der Patienten. Daraus ergaben sich deskriptive und induktive Auswertungen. Diese sind mit dem statistischen Programmpaket SPSS Statistics 26.0 erstellt worden.

13. Ergebnisse

13.1 Deskriptive Auswertung

Nachfolgend ist die epidemiologische Auswertung des Datensatzes in Tabelle 7 dargestellt.

		Geschlecht		
		m	w	Gesamt
Alter	Anzahl	26	21	47
	Mittelwert	46,21	50,81	48,26
	Standardabweichung	15,16	14,23	14,77
	Minimum	16,83	27,33	16,83
	Perzentil 25	33,75	39,25	38,00
	Median	44,79	50,58	47,42
	Perzentil 75	54,67	57,83	57,83
	Maximum	75,83	81,50	81,50

Tabelle 7: Epidemiologische Merkmale der Studienpatienten (m: männlich/ w: weiblich)

Zur grafischen Darstellung der oben aufgeführten Tabelle 7 (bezogen auf Alter und Geschlecht der Patienten) wurde ein Boxplot erstellt. Die Erstellung eines Boxplots beruht auf der Erhebung der Quartile und Spannweiten der Patientendaten. Der Median (50 % Quartil, Mitte der Box) und die Minimal- und Maximalwerte der Daten konnten so ermittelt werden.

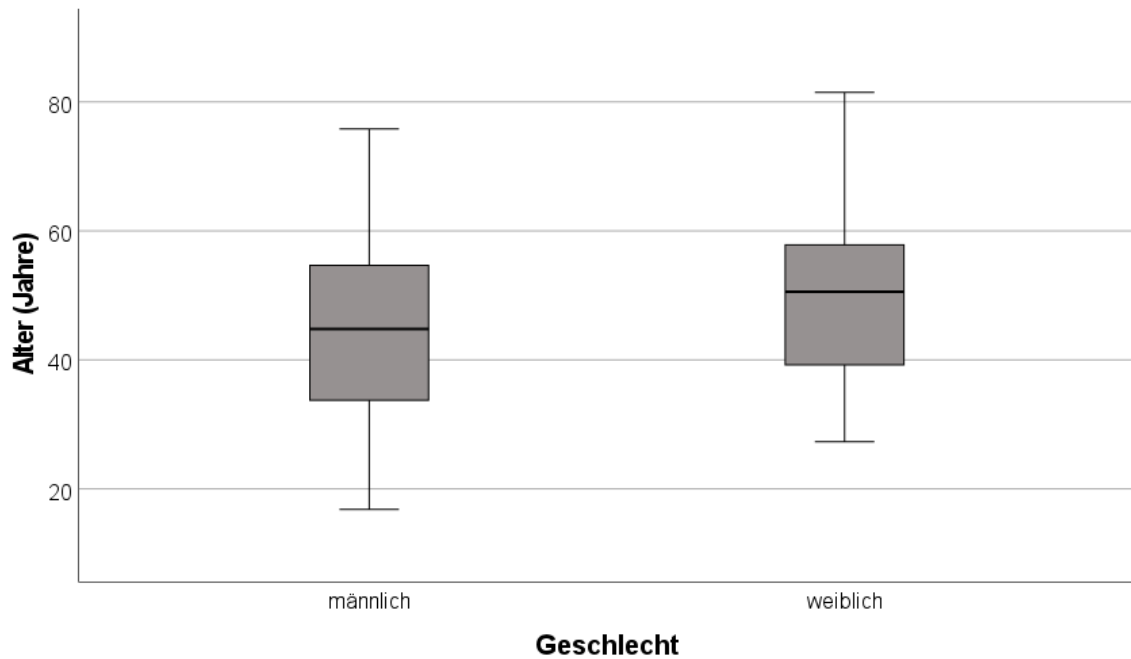


Abbildung 9: Boxplot (Alter der Patienten nach Geschlecht)

Die Datenerhebung umfasst insgesamt 47 Patienten. Davon liegt bei 38 Patienten (80,9 %) PV vor und bei 9 Patienten liegt PF (19,1 %) vor. In der nachfolgenden Tabelle 8 ist die deskriptive Auswertung unter Einbezug der jeweilig vorliegenden Erkrankung (PF/PV) erstellt worden.

	PF		PV	
	m	w	m	w
Anzahl	3	6	23	15
Mittelwert	50,61	59,35	45,63	47,39
Standardabweichung	22,39	16,05	14,58	12,38
Minimum	33,08	39,25	16,83	27,33
Perzentil 25	33,08	46,33	33,75	36,17
Median	42,92	57,79	45,08	50,08
Perzentil 75	75,83	73,42	54,67	56,75
Maximum	75,83	81,5	74,42	71,67

Tabelle 8: Epidemiologische Charakteristika der PF- bzw. PV-Patienten

Die Gemeinsamkeit in der Behandlung der Patienten beruht auf der Verabreichung einer Hochdosis Glukokortikoidtherapie zu Beginn der Erkrankung bei starker symptomatischer Ausprägung.

In nachfolgenden Grafiken Nr. 10 und 11 wurde der zeitliche Verlauf (in Jahren) des Mittelwerts von Prednisolonäquivalent mg/Tag unter Berücksichtigung des Geschlechts dargestellt.

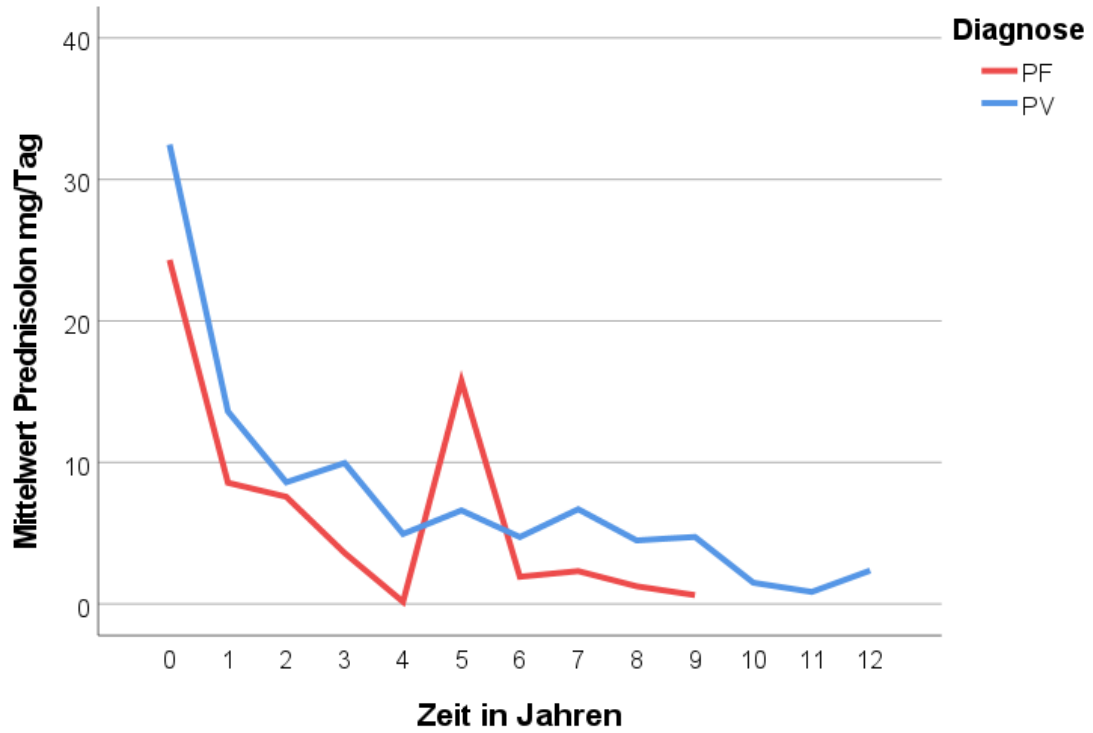


Abbildung 10: Mittelwert Prednisolon mg/Tag

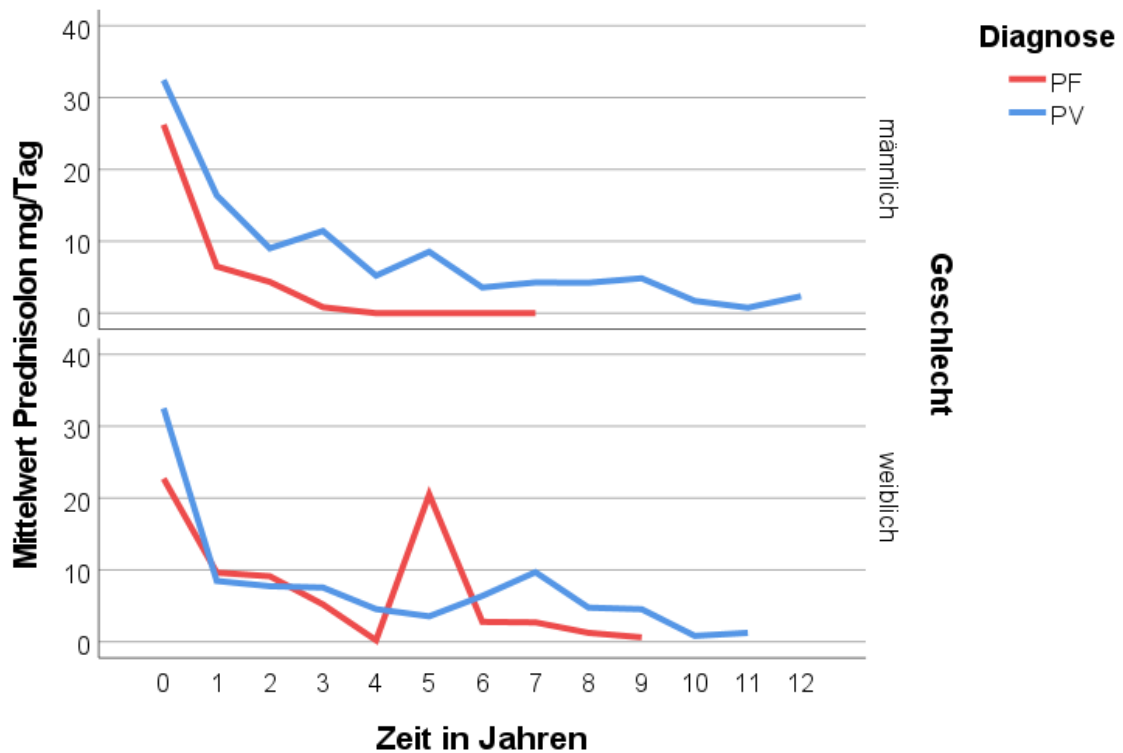


Abbildung 11: Mittelwert Prednisolon mg/Tag unter Berücksichtigung des Geschlechts

Die Unterschiede hingegen werden durch die verschiedene Anwendung adjuvanter Immunsuppressiva und das Wechseln des Therapieschemas bei Therapieresistenz bestimmt. Diese adjuvanten Immunsuppressiva sind Azathioprin (Aza), Mycophenolat-Mofetil (MMF), Methotrexat (Mtx) und Rituximab (Rtx). Die entsprechende Wirksamkeit der genannten Medikamente steht in Zusammenhang mit dem Verlauf der Dsg1/Dsg3 Titerkurven und der klinischen Ausprägung der Symptomatik (Remission/Rezidiv).

In der nachfolgenden Grafik Nr. 12 wird zunächst der zeitliche Verlauf (in Jahren) der Titerkonzentration Dsg1 grafisch dargestellt. In der Grafik Nr. 13 wird der zeitliche Verlauf (in Jahren) der Titerkonzentration Dsg1 unter Berücksichtigung des Geschlechts grafisch dargestellt. Dieselbe grafische Darstellung ist in den Grafiken Nr. 14 und 15 für die Titerkonzentration Dsg3 dargestellt worden. Da es bei Vorliegen von PF zu keiner Erhöhung der Dsg3 Titerkonzentration kommt, ist in den Grafiken Nr. 14 und 15 auf die Darstellung von PF verzichtet worden.

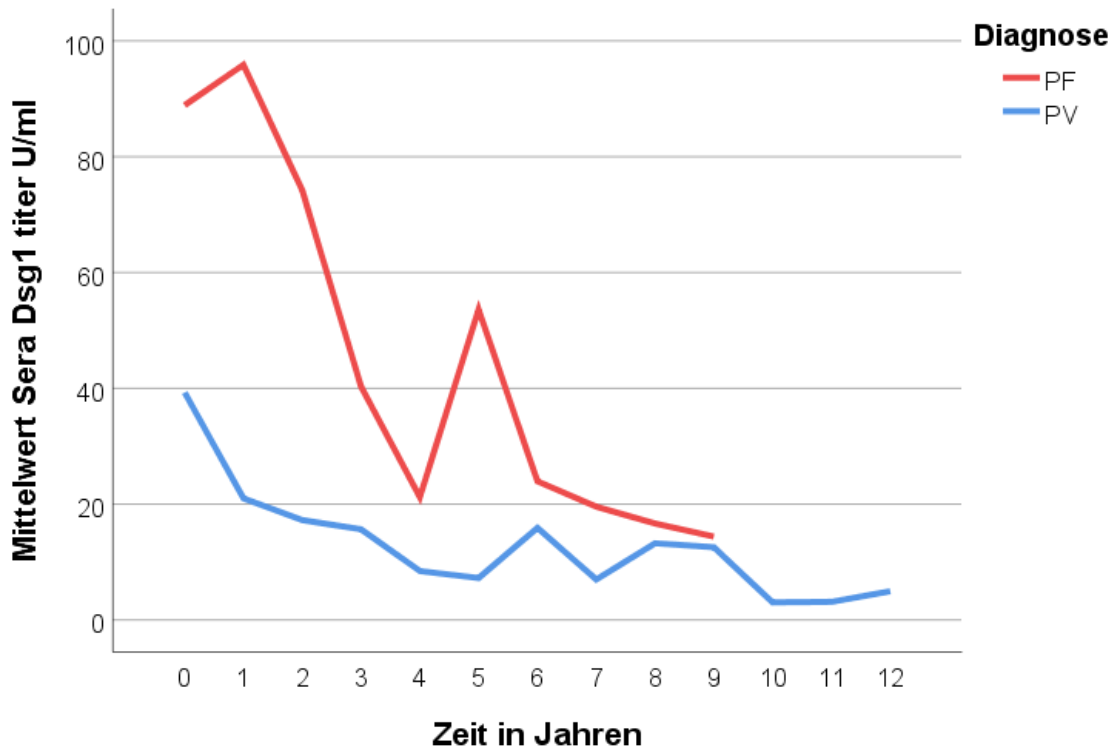


Abbildung 12: Titerkonzentration Dsg1

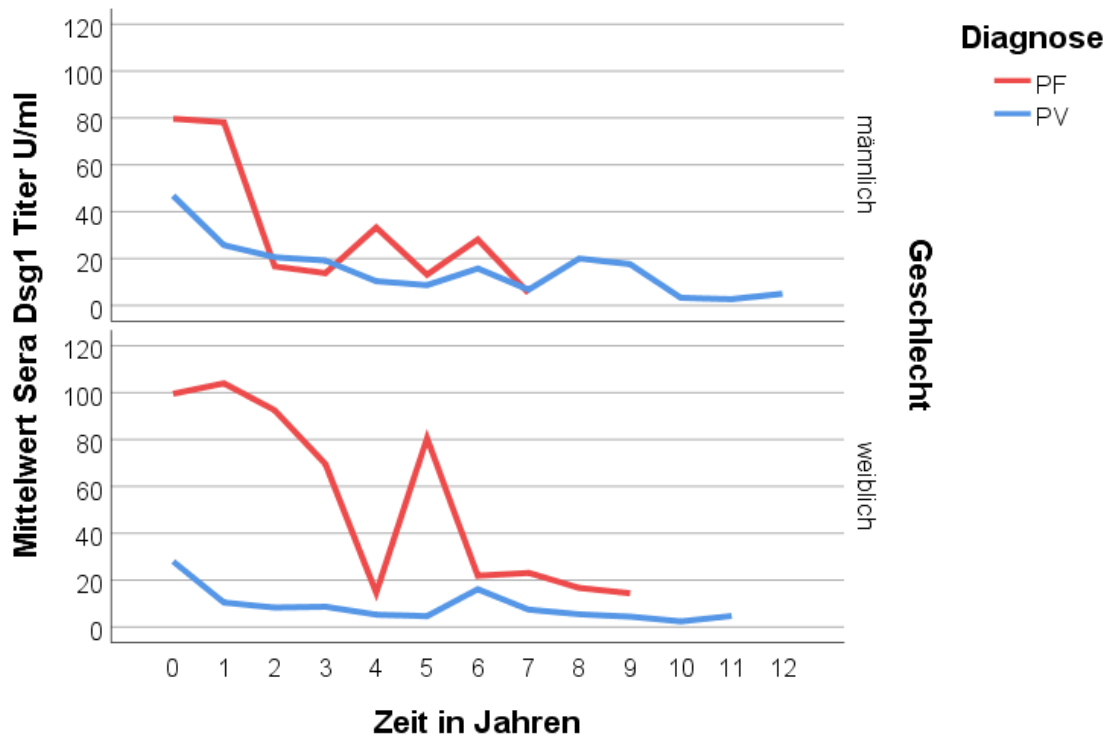


Abbildung 13: Titerkonzentration Dsg1 unter Berücksichtigung des Geschlechts

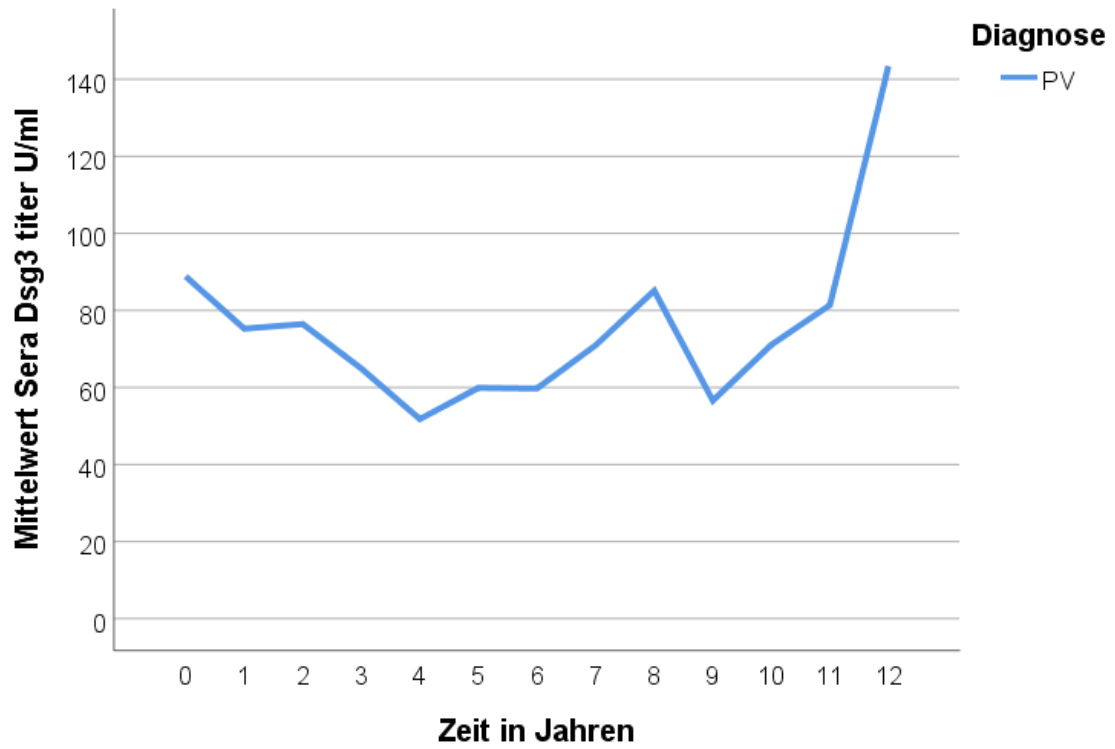


Abbildung 14: Titerkonzentration Dsg3

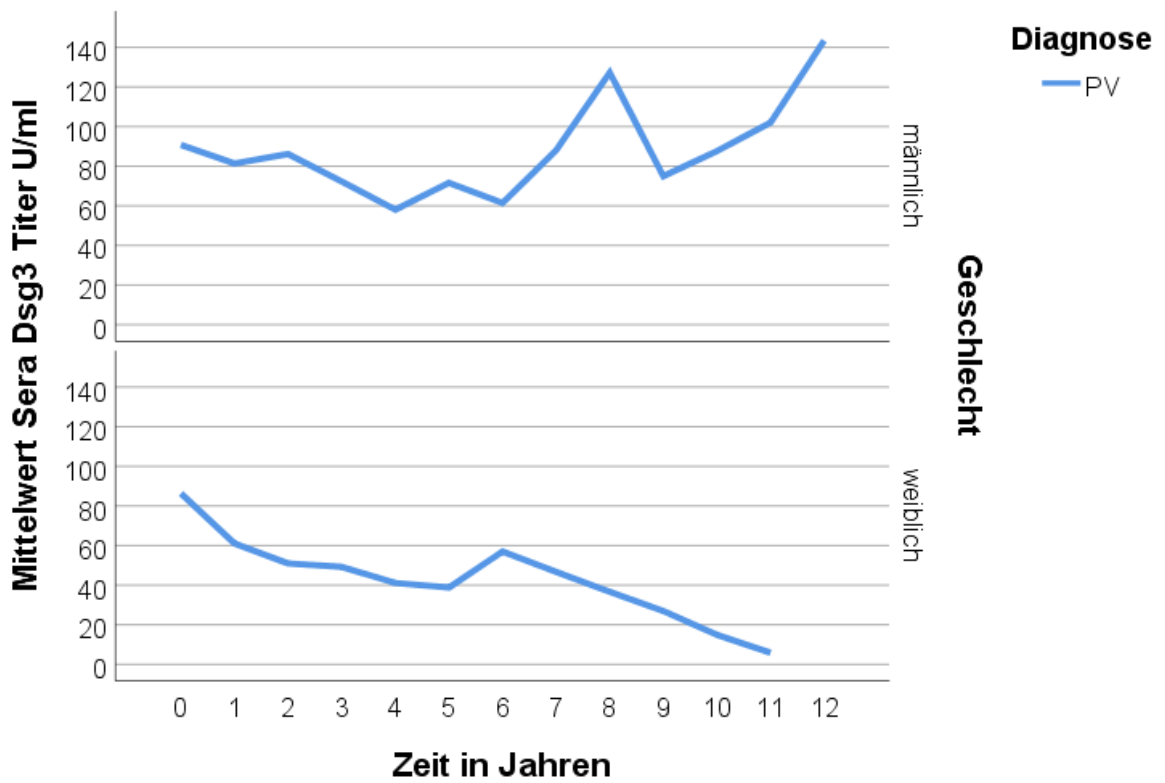


Abbildung 15: Titerkonzentration Dsg3 unter Berücksichtigung des Geschlechts

Der Mittelwert der angewandten Dosierungen der Medikamente (Aza, MMF, Mtx) und deren zeitlicher Verlauf sowohl für PV als auch für PF wurden in den Grafiken Nr. 16-21 dargestellt. Die einzelnen isolierten Darstellungen des jeweiligen Medikaments (Aza, MMF, Mtx) erfolgten sowohl ohne als auch unter Berücksichtigung des Geschlechts. Die Diskrepanz der Medikamentendosierungen bei Männern und Frauen lässt sich durch die unterschiedlichen Körpergewichte von Männern und Frauen erklären.

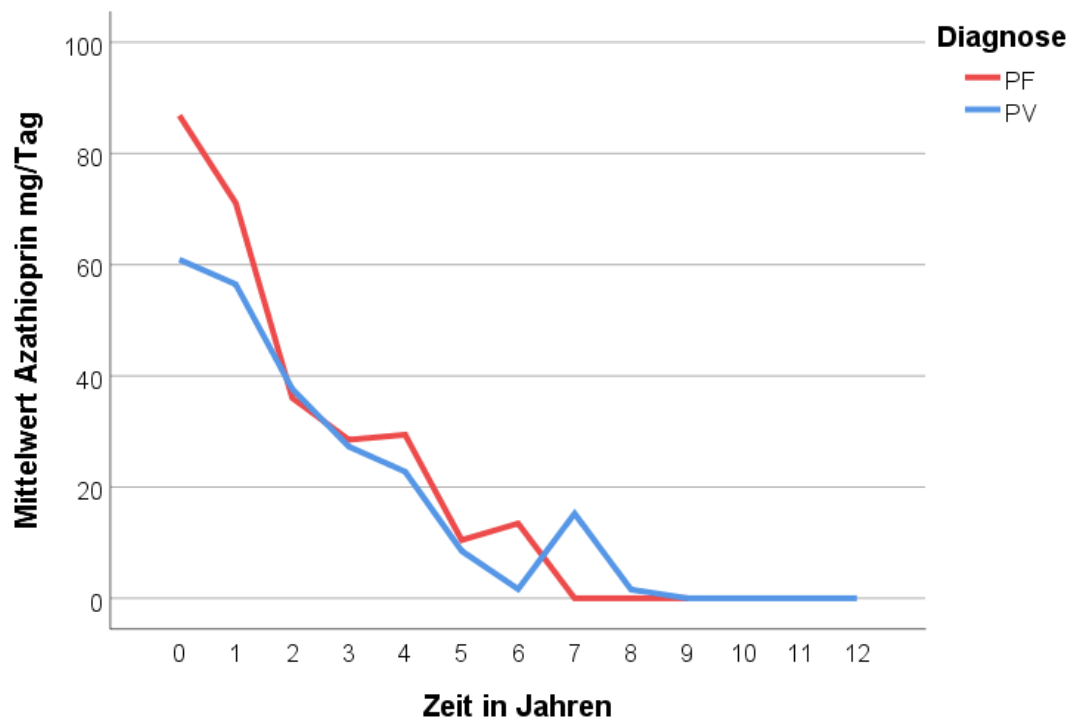


Abbildung 16: Mittelwert Azathioprin mg/Tag

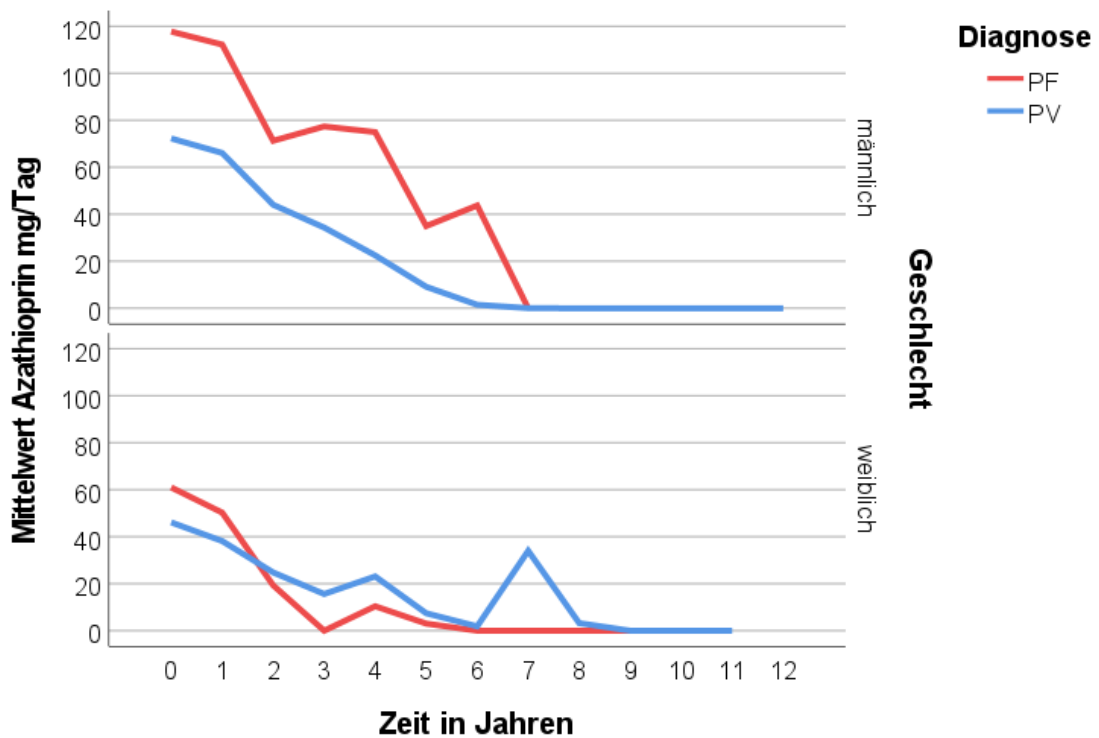


Abbildung 17: Mittelwert Azathioprin mg/Tag unter Berücksichtigung des Geschlechts; die Unterschiede lassen sich durch das größere Körpergewicht der Männer erklären

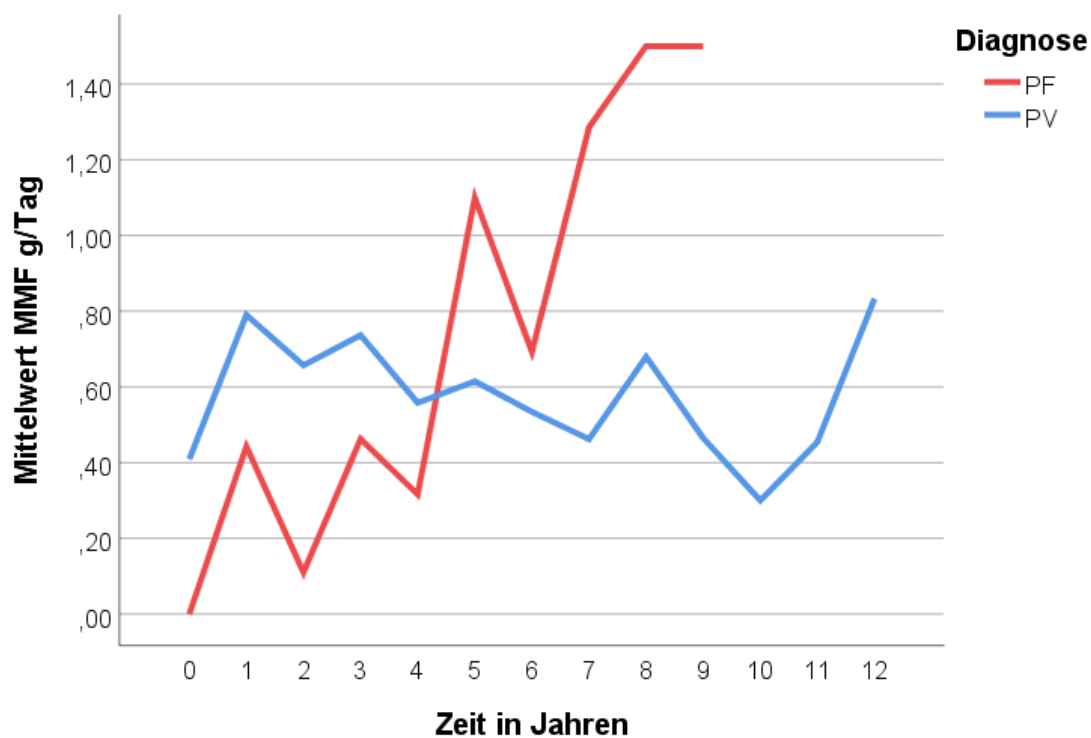


Abbildung 18: Mittelwert Mycophenolat-Mofetil g/Tag

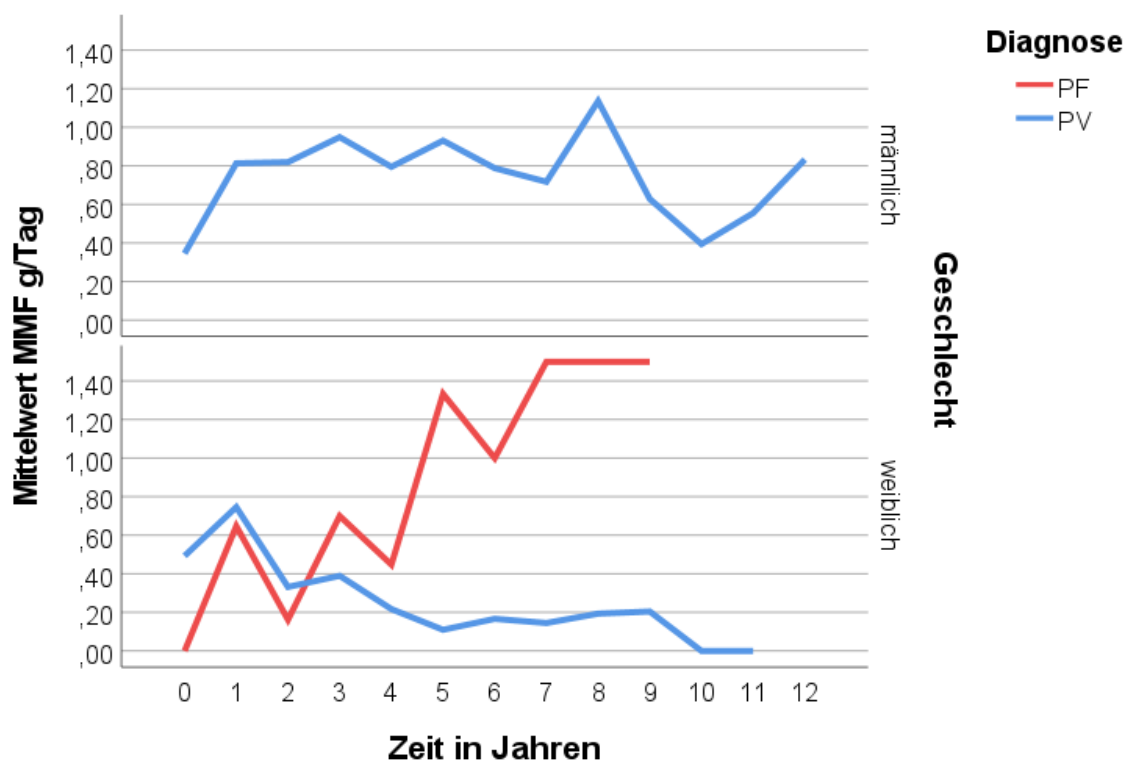


Abbildung 19: Mittelwert Mycophenolat-Mofetil g/Tag unter Berücksichtigung des Geschlechts

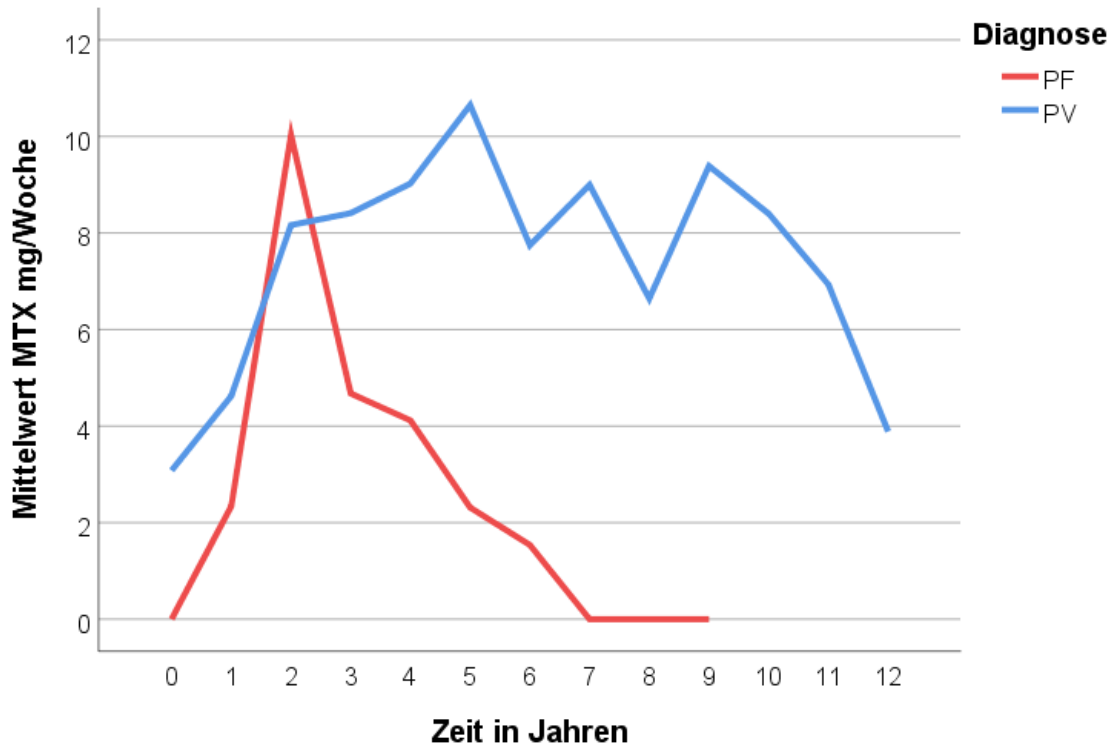


Abbildung 20: Mittelwert Methotrexat mg/Woche

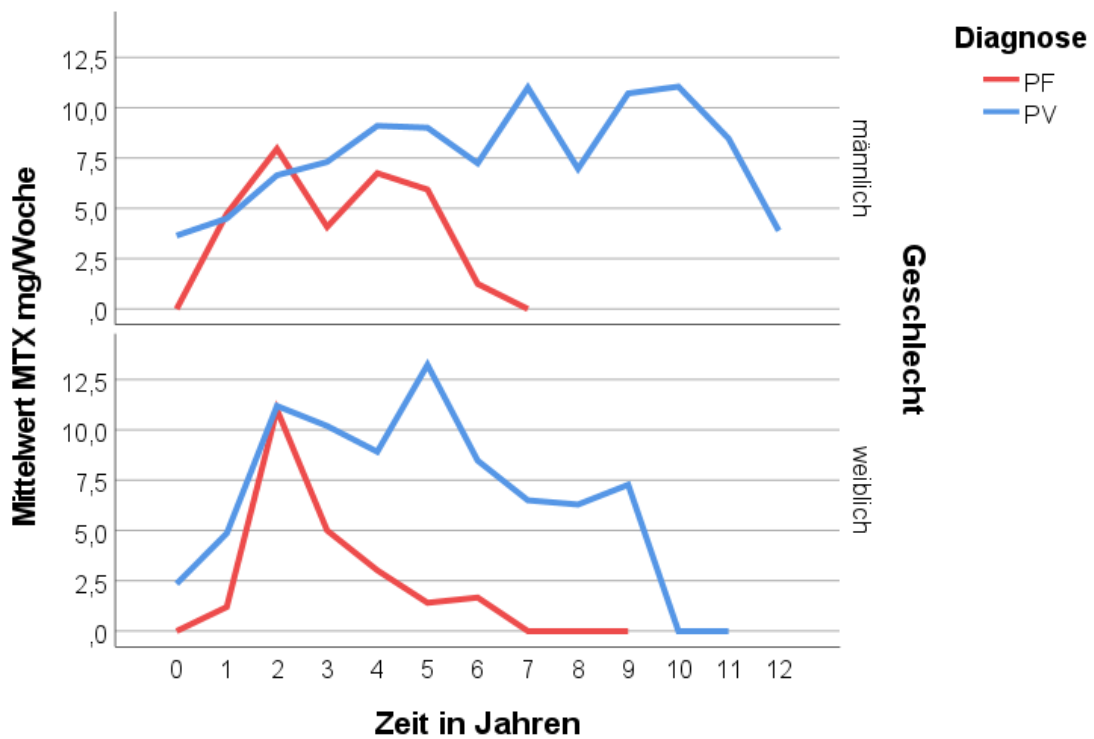


Abbildung 21: Mittelwert Methotrexat mg/Woche unter Berücksichtigung des Geschlechts

Die zusätzliche Gabe von Rtx erfolgte in unserem Patientenspektrum bei Therapieresistenz unter fortlaufender medikamentöser Therapie mit Prednisolon, Aza, MMF oder Mtx. Den Verlauf der Titerkonzentrationen Dsg1 und Dsg3 sowohl bei zusätzlicher Verabreichung als auch bei Verzicht von Rtx bei stagnierender Therapieresistenz zeigen die nachfolgenden grafischen Darstellungen Nr. 22-27. Die Anwendung von Rtx ist als zusätzliche adjuvante immunsuppressive Therapie unter der jeweiligen fortlaufenden Medikation mit Prednisolon, Aza, MMF oder Mtx gegenübergestellt und verglichen worden.

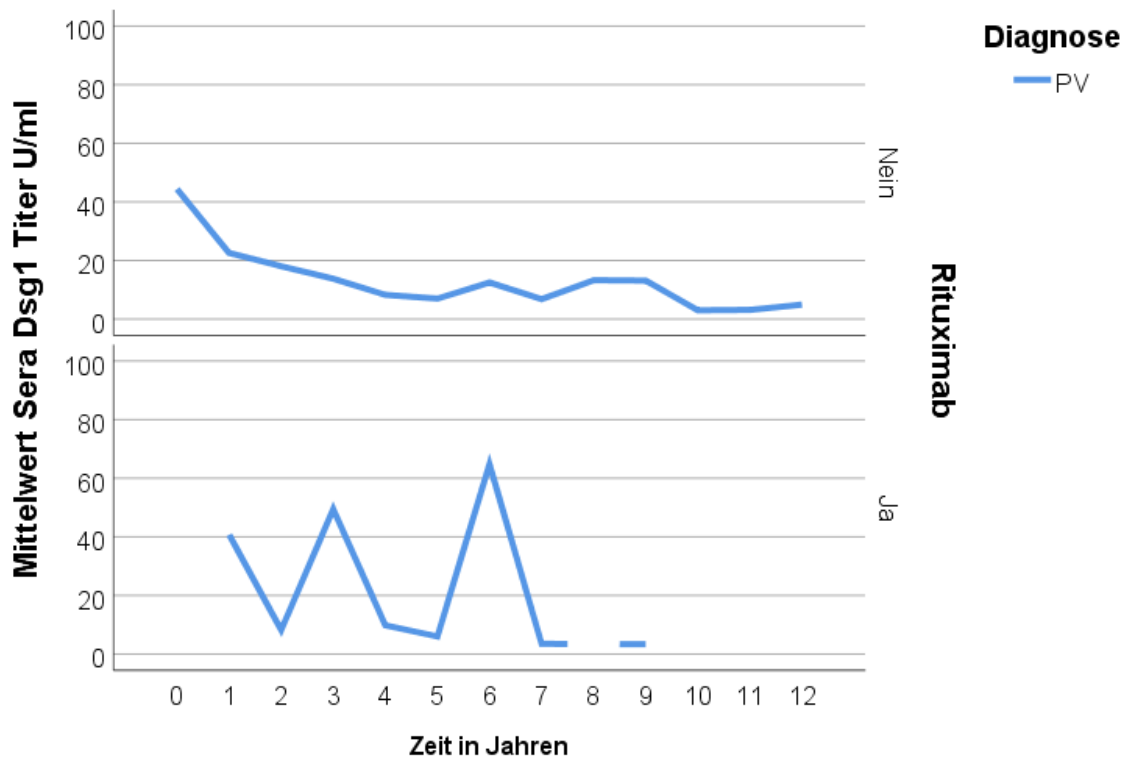


Abbildung 22: Mittelwert von Dsg1 unter Verabreichung/ Verzicht von Rituximab

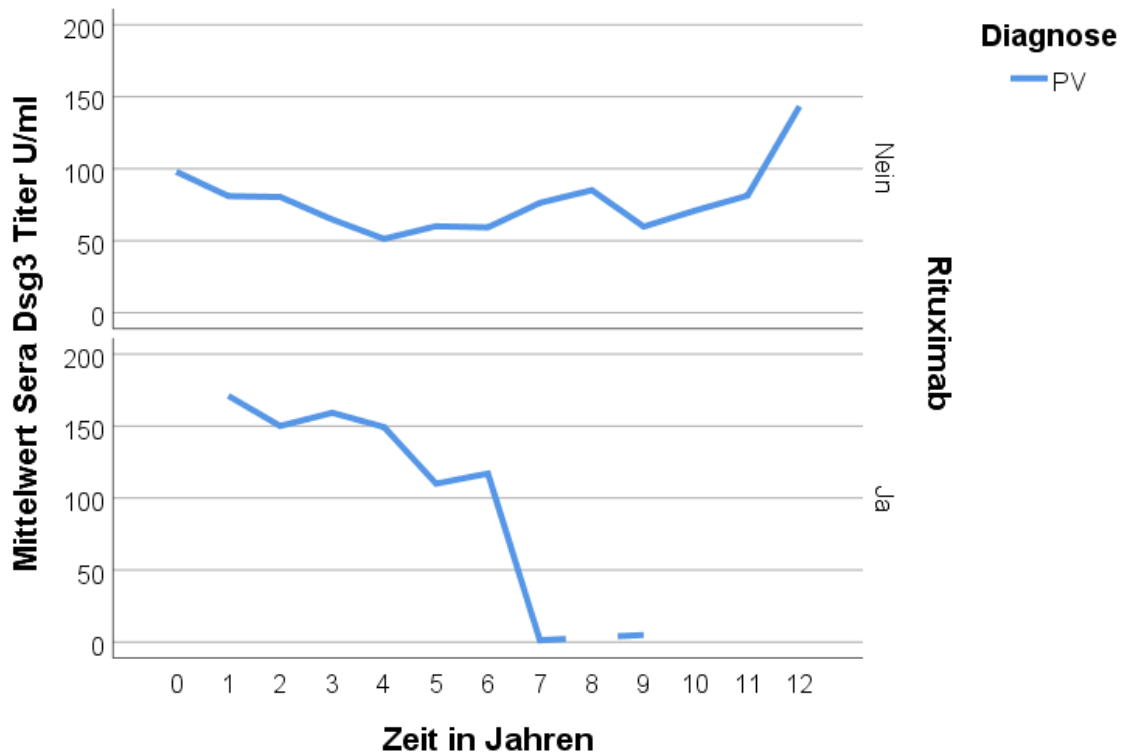


Abbildung 23: Mittelwert von Dsg3 unter Verabreichung/ Verzicht von Rituximab

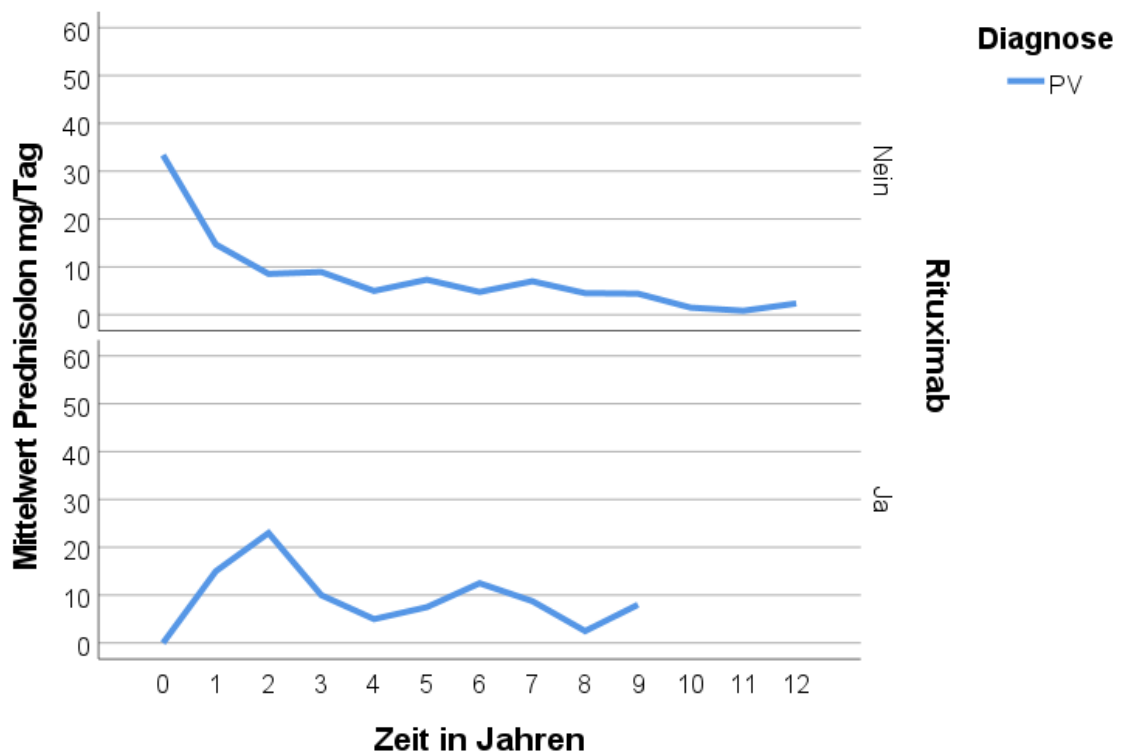


Abbildung 24: Mittelwert von Prednisolon mg/ Tag unter Verabreichung/ Verzicht von Rituximab

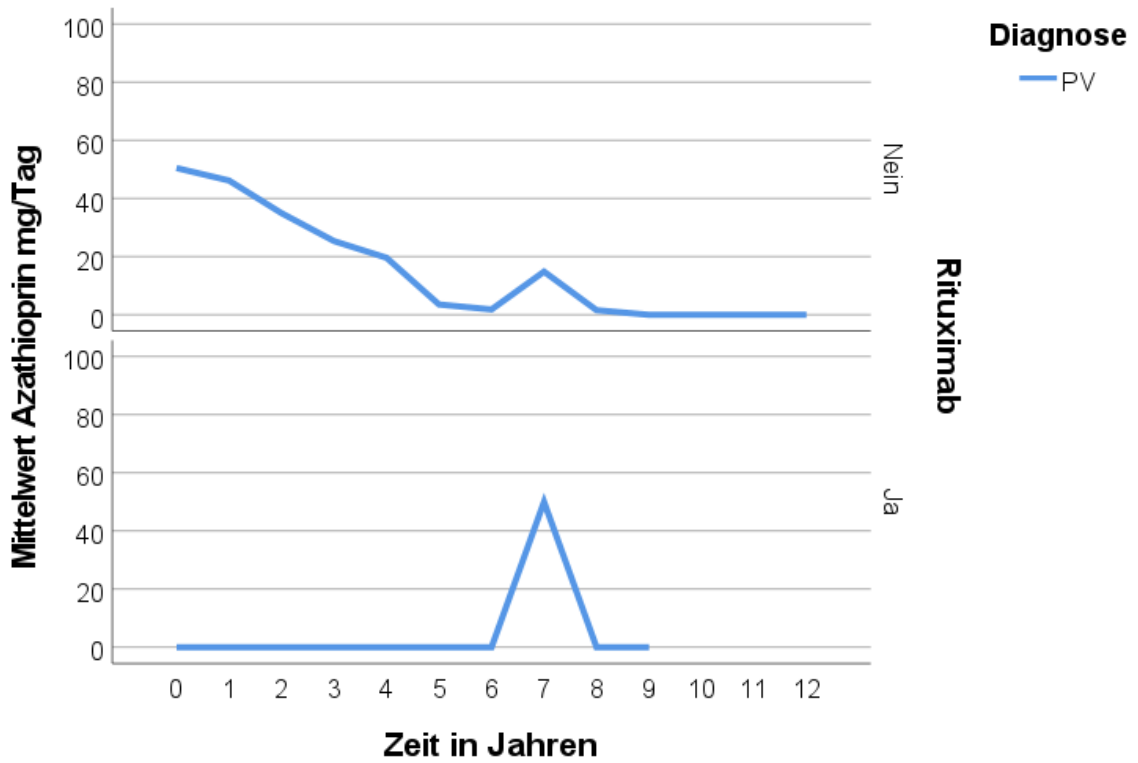


Abbildung 25: Mittelwert von Azathioprin unter Verabreichung/ Verzicht von Rituximab

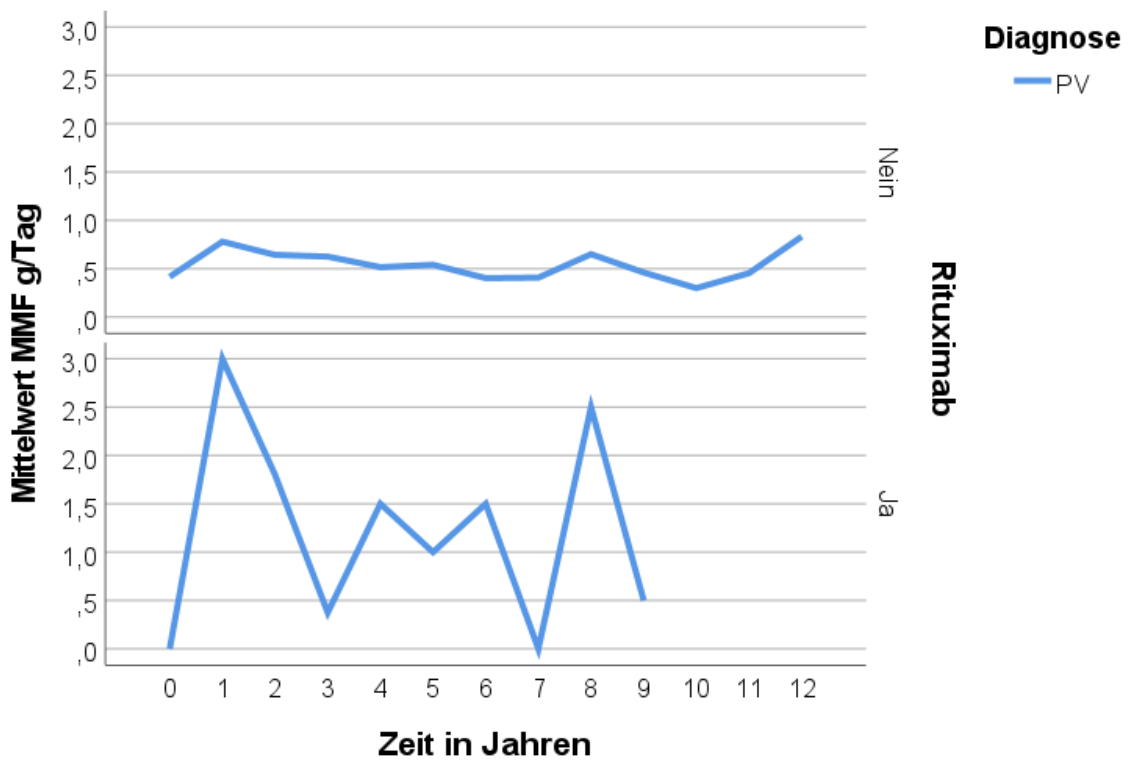


Abbildung 26: Mittelwert von Mycophenolat-Mofetil g/Tag unter Verabreichung/ Verzicht von Rituximab

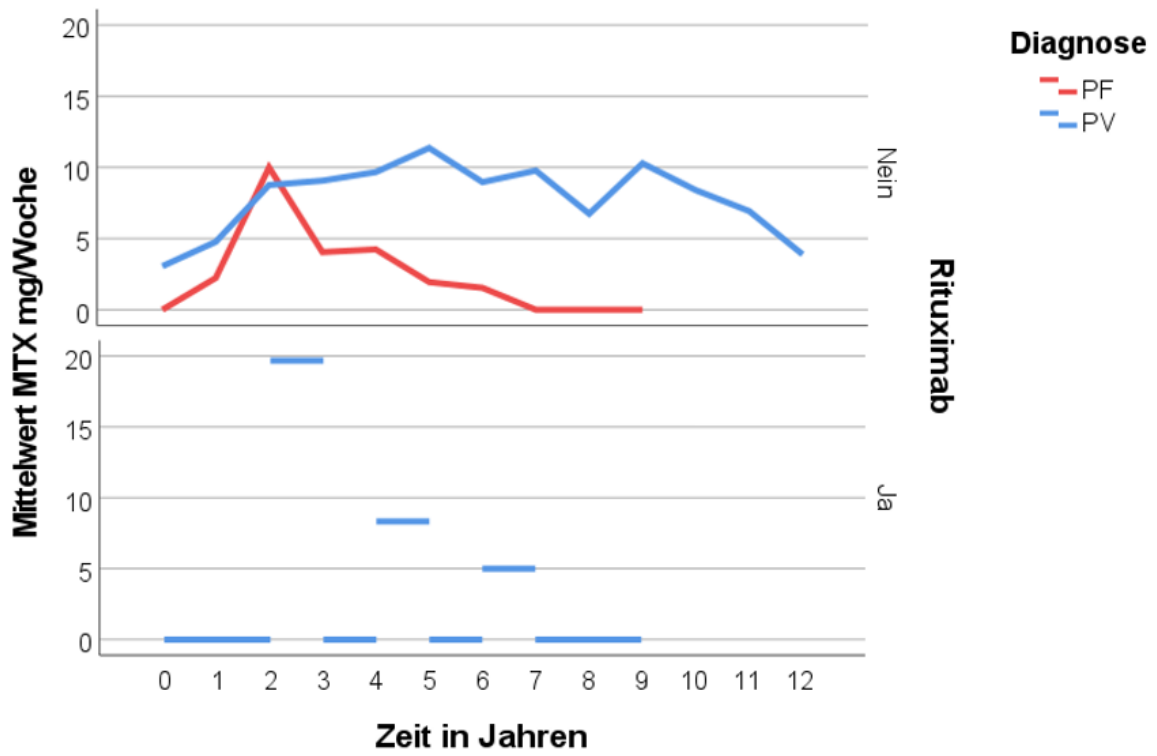


Abbildung 27: Mittelwert von Methotrexat mg/Woche unter Verabreichung/ Verzicht von Rituximab

13.2 Induktive Auswertung

Die induktive Auswertung der gesamten Patientendaten (Alter/Geschlecht/Medikamente/Dosierungen/Titerkonzentrationen) erfolgte mit Hilfe eines Mixed Effects Models. Da zu jeder Person mehrere Beobachtungen und Einflussfaktoren (Alter/Geschlecht/Medikamente/Dosierungen/Titerkonzentrationen) vorliegen, wurden andere Auswertungsmodelle im Voraus ausgeschlossen. Bei rechtsschiefer und stark nichtnormalverteilter Datenlage erfolgte zunächst die Logarithmierung des gesamten Datensatzes unter Berücksichtigung der oben genannten potentiellen Einflussgrößen. Unter Berücksichtigung aller Daten als potentielle Einflussgrößen, ergab sich für die Titerkonzentrationen Dsg1 und Dsg3 Endmodelle und entscheidende Einflussgrößen.

13.3 Dsg 1

Die Titerkonzentration Dsg1 reduziert sich im Verhältnis zu der Zeitvariablen ($b = -0,041$). Die Diagnose PV/PF hat signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der Dsg1 Titerkonzentration bei Männern und Frauen. Die PF Gruppe weist unabhängig des Geschlechts der Patienten signifikant höhere Werte ($p = 0,031$) auf als die PV Gruppe. Zudem korreliert die Dsg1 Titerkonzentration mit der klinischen Symptomatik/ Ausprägung der Patienten. Ein signifikanter Titeranstieg ($p = 0,005$) führt zu einer ausgeprägten klinischen Symptomatik. Eine signifikante Reduktion der Dsg1 Titerkonzentrationen ($p < 0,001$) führt zu einer Besserung der klinischen Symptomatik. Eine weitere Einflussgröße ist die Dosierung von Prednisolon. Je höher die Titerzahl und je schwerer dadurch die klinische Manifestation, desto höher muss die Prednisolondosis liegen. Die Anwendung von Rtx als adjuvante medikamentöse Therapie erfolgte in dieser Studie nur bei Vorliegen einer Therapieresistenz. Die statistische Auswertung der Titerkonzentrationen von Dsg1 unter Berücksichtigung des Geschlechts ergab keine signifikanten Ergebnisse.

13.4 Dsg3

Die Titerkonzentration Dsg3 reduziert sich signifikant ($p=0,031$) im Verhältnis zu der Zeitvariablen. Die Diagnose PV/PF hat signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der Dsg3 Titerkonzentration der Patienten unabhängig von dem Geschlecht. Die PF Gruppe weist signifikant kleinere Werte ($p<0,0001$) auf als die PV Gruppe, da bei PF bekannterweise keine Autoantikörper gegen Dsg3 vorkommen. Zudem korreliert die Dsg3 Titerkonzentration mit der klinischen Symptomatik/ Ausprägung der Patienten. Ein Titeranstieg ($p=0,02$) führt zu einer ausgeprägten klinischen Symptomatik. Eine signifikante Reduktion der Dsg3 Titerkonzentrationen ($p<0,001$) führt zu einer Besserung der klinischen Symptomatik. Eine weitere Einflussgröße ist die Dosierung von Prednisolon. Bei hohen Dsg3 Titerzahlen müssen die Dosen der therapeutischen Arzneimittel auch höher liegen. Dies bezieht sich neben Prednisolon auch auf Aza ($p=0,017$) und MMF ($p=0,034$). Die Dsg3 Titerkonzentrationen sind bei Frauen rückläufig, wohingegen die Dsg3 Titerkonzentrationen der Männer keinen signifikanten Rückgang zeigen.

14. Auswertung

Das längerfristige Ziel der medikamentösen Therapie von PV/PF ist es, eine klinische Remission ohne relevante Nebenwirkungen zu erzielen. Es soll ein Weg gefunden werden, auch unter fortlaufender medikamentöser Therapie eine höchstmögliche Lebensqualität zu erreichen.

Im Rahmen der Dissertation war es das Vorhaben, eine ideale Lösung bei Vorliegen einer chronischen Autoimmunerkrankung wie PV/PF zu finden. Es erfolgte die retrospektive statistische Analyse (deskriptive/induktive Auswertung) der Patientendaten als Kollektiv und die grafische Darstellung einzelner Patientendaten zur Veranschaulichung möglicher Krankheitsverläufe.

14.1 Auswertung-Statistische Analyse

Unter Zusammenschau der statistischen Ergebnisse kommt man zu folgender Schlussfolgerung: Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Dsg1/Dsg3 Titerkonzentration und der klinischen Symptomatik der Patienten. Ein dissoziatives Verhalten der Faktoren (Titerkonzentrationen Dsg1/Dsg3 und klinischer Symptomatik) kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Vorliegen hoher Titerkonzentrationen (Dsg1/Dsg3) korreliert mit hohen Medikamentendosierungen. Je höher die Titerzahl (Dsg1/Dsg3), desto höher die verabreichte Prednisolondosis.

Die Art der verabreichten Therapie hat signifikanten Einfluss auf die Titerwerte. Je nach Therapieschema/ Therapieresistenz/ Wechsel der Therapie kann die Behandlung zu einem Anstieg oder einer Reduktion der Titerwerte (Dsg1/Dsg3) führen. Die gewählte Therapie hat somit auch Einfluss auf die klinische Symptomatik der Patienten. Für PV liegen signifikant höhere Dsg3 Titerkonzentrationen vor als für PF. Für PF liegen signifikant höhere Dsg1 Titerkonzentrationen vor als für PV. Das Auftreten eines klinischen Rezidivs geht mit hohen Titerkonzentrationen (Dsg1/Dsg3) einher. Ein Therapiewechsel bei Vorliegen eines Rezidivs und anhaltender Therapieresistenz kann zu einer

Reduktion der Titerkonzentration und Verbesserung der klinischen Symptomatik führen. Medikamente, die zu einem signifikanten Absinken der Dsg1 Titerkonzentrationen führen sind Rtx und IVIG bei Männern und Frauen (PV/PF), sowie MMF bei Männern (PF). Medikamente, die zu einem signifikanten Absinken der Dsg3 Titerkonzentration führen sind Rtx, Aza und Mtx bei Männern und Frauen. Die Anwendung von Rtx zur Titerreduktion ist für Dsg1 und Dsg3 wirkungsvoll und somit für PV und PF anwendbar. Das Nebenwirkungsspektrum ist gering. Kombinationstherapien aus adjuvanter immunsuppressiver Medikation (Prednisolon, Aza, MMF, Mtx) und Rtx zeigen ein gutes Ansprechen.

14.2 Auswertung- Grafische Darstellung der Patientendaten

Das Ziel einer vollständigen Remission und die Heilung der chronischen Autoimmunerkrankung PV/PF kann auch noch nach Jahren erreicht werden. Eine vollständige klinische Remission kann unter schwankenden Dsg1/Dsg3 Titerkonzentrationen und sowohl unter fortlaufender immunsuppressiver Monotherapie (DMARD) als auch unter Kombinationstherapien erzielt werden. Bei Auftreten eines serologischen und klinischen Rezidivs (Darstellung der klinischen Rezidive in den nachfolgenden Abbildungen mit Pfeilen) und Vorliegen einer Therapieresistenz erfolgte der Wechsel des Therapieschemas. Die Anwendung eines alternativen Therapieschemas bewirkte häufig ein gutes Ansprechen und einen Rückgang der klinischen Symptomatik (Abb.: 28-30).

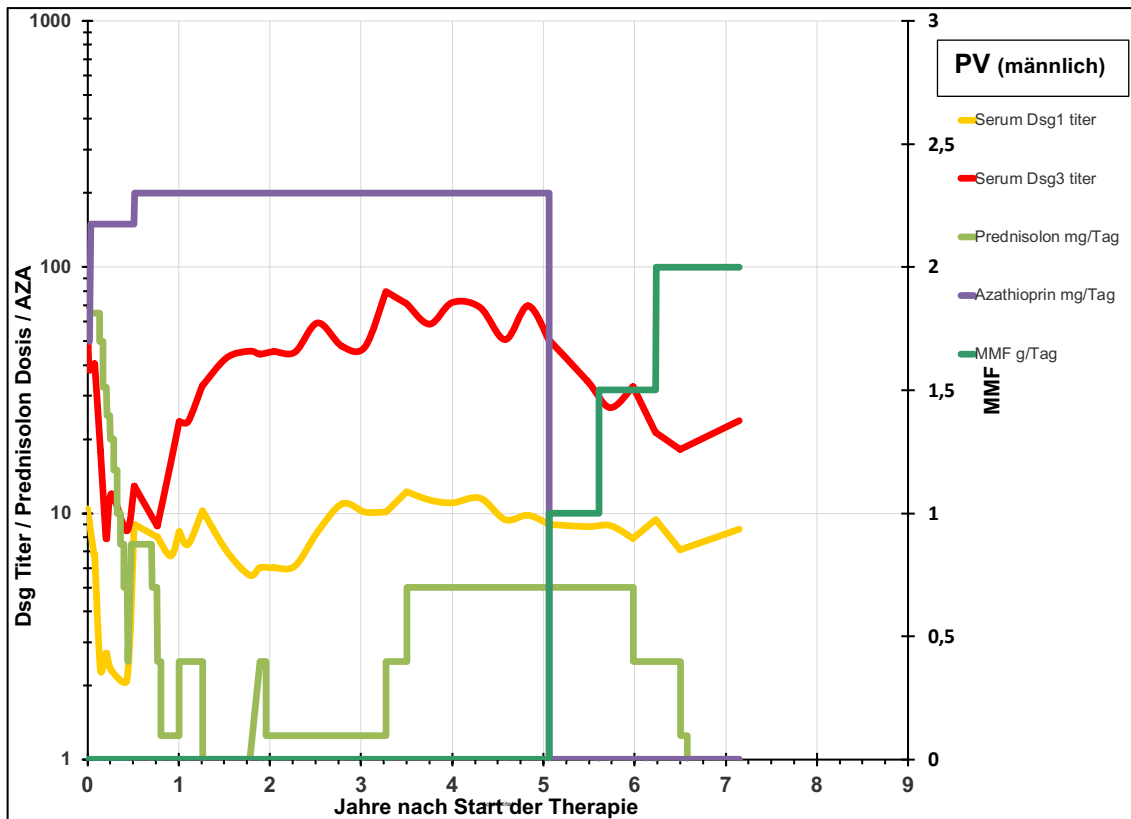


Abbildung 28: Der Wechsel der immunsuppressiven Medikation führt bei vermindertem serologischen/klinischen Ansprechen zu einer effektiveren Reduktion der serologischen Titer

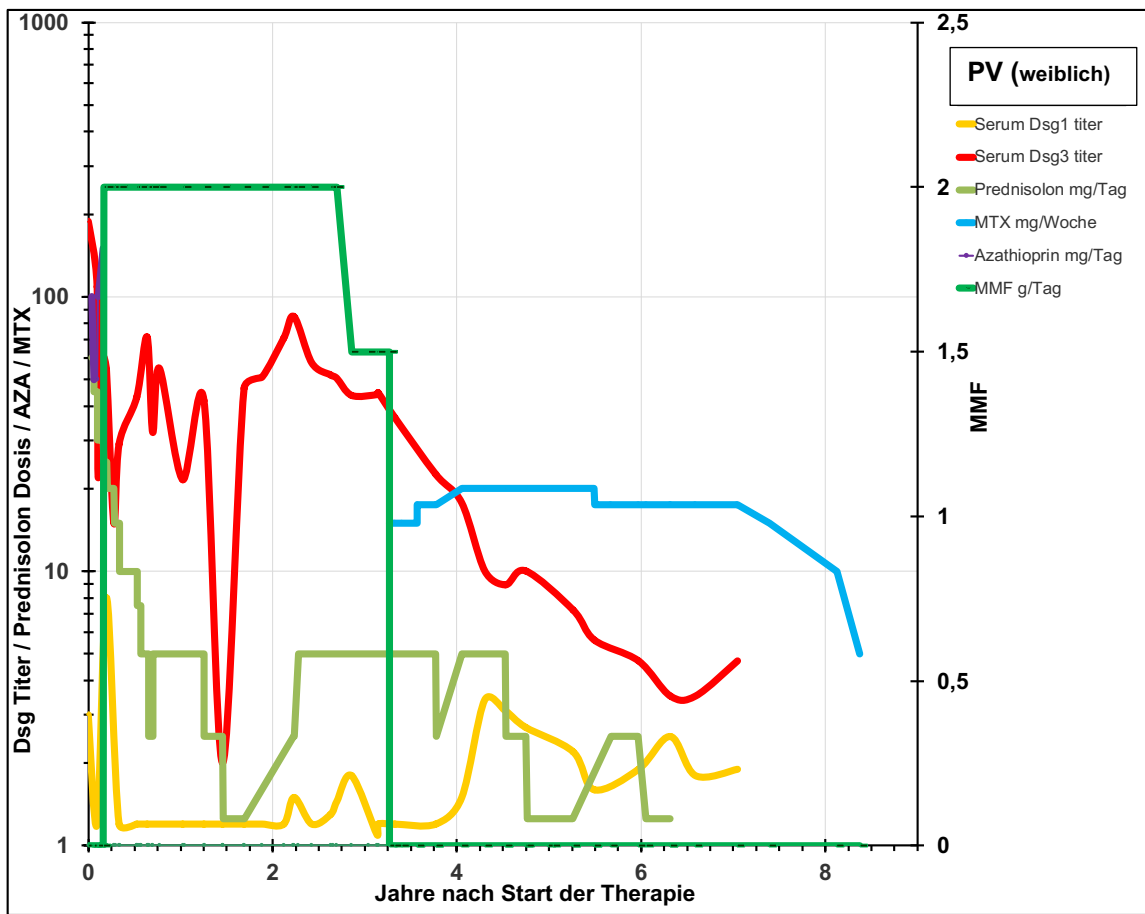


Abbildung 29: Der Wechsel der immunsuppressiven Medikation bei vermindertem serologischen/klinischen Ansprechen führt zu einer effektiveren Reduktion der serologischen Titer

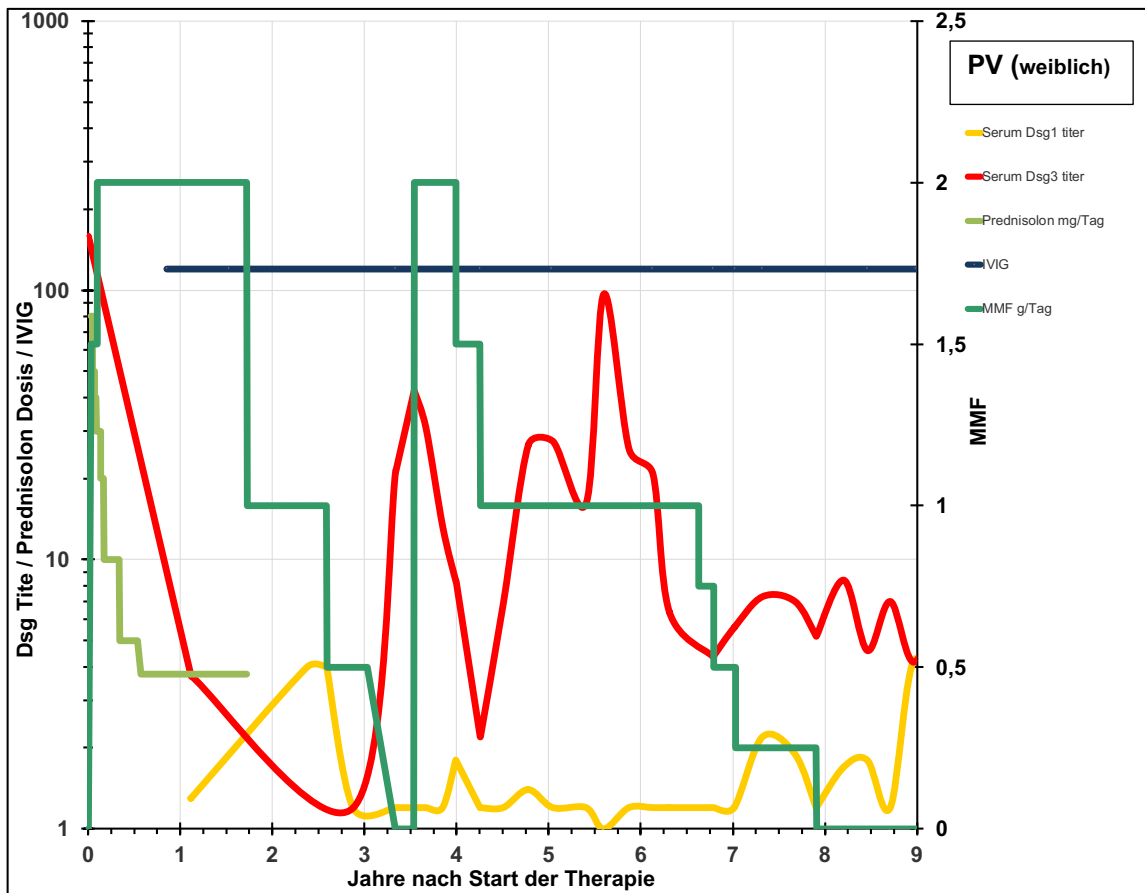


Abbildung 30: Die zusätzliche Applikation von IVIG bei vermindertem serologischen/klinischen Ansprechen führte zu einer effektiveren Reduktion der serologischen Titer

Das mehrfache Wechseln des Therapieschemas ist nur in Einzelfällen notwendig (ggf. im Rahmen aufgetretener Unverträglichkeiten oder sich wiederholender Therapieresistenzen).

Das Vorliegen einer klinischen Remission wurde häufig bei Patienten mit konstant niedrigen Dsg1/Dsg3 Titerkonzentrationen beobachtet. Das Vorliegen eines klinischen Rezidivs wurde häufig bei Patienten mit konstant hohen Titerkonzentrationen beobachtet. Das Auftreten klinischer Rezidive wurden nachfolgend mit Pfeilen veranschaulicht. Ein dissoziatives Verhalten der Faktoren (Titerkonzentrationen Dsg1/Dsg3 und klinische Symptomatik) war jedoch möglich (Abb.: 31-34). Es kann zum Auftreten einer milden bis mittelschwerer Symptomatik (klinischer Score: 1, Abb.: 33-34) oder zum Auftreten eines klinischen Rezidivs (klinischer Score: 2, Abb.: 31-32) bei Vorliegen einer serologischen Remission kommen. Unter Verschlechterung der klinischen Symptomatik (klinischer Score 1

und 2) sind in den nachfolgenden Abbildungen die Medikamentendosierungen angepasst und erhöht worden.

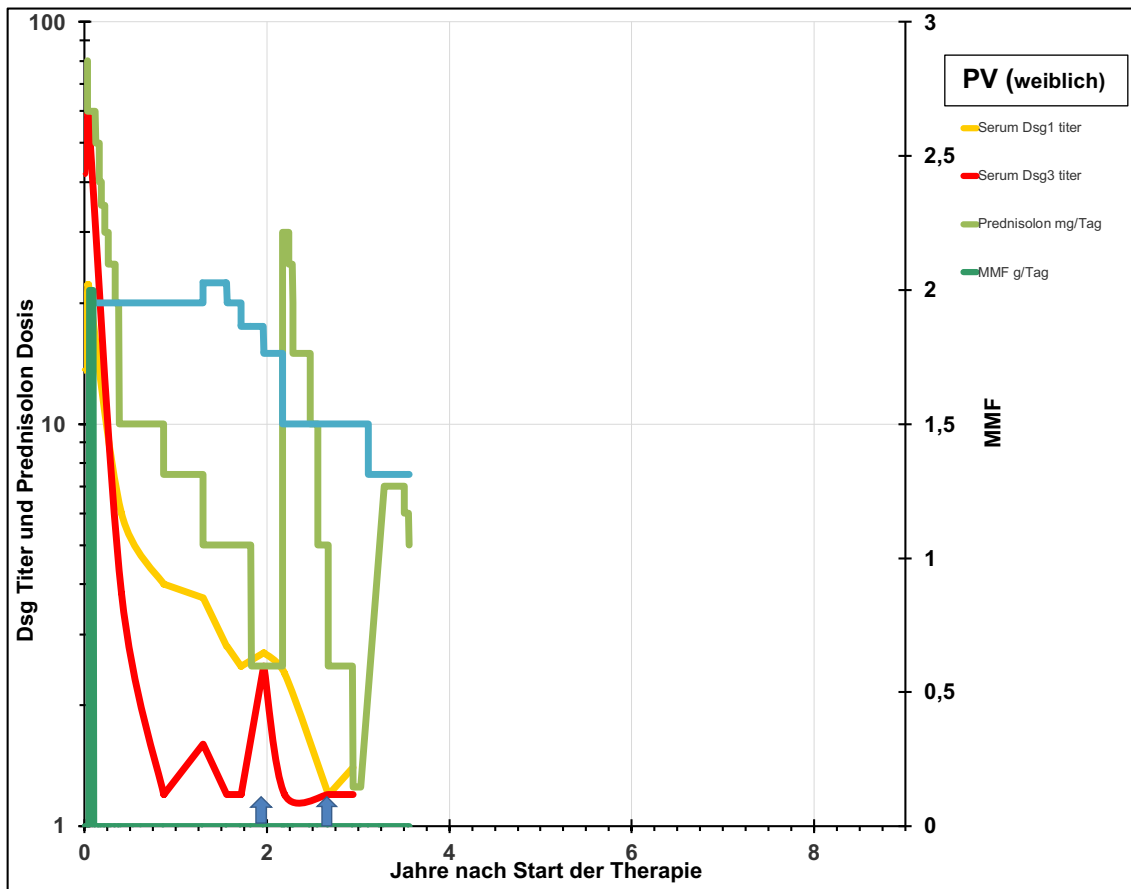


Abbildung 31: Dissoziation zwischen Dsg1/Dsg3 Titerkonzentration und klinischem Verlauf/Medikamentendosierungen

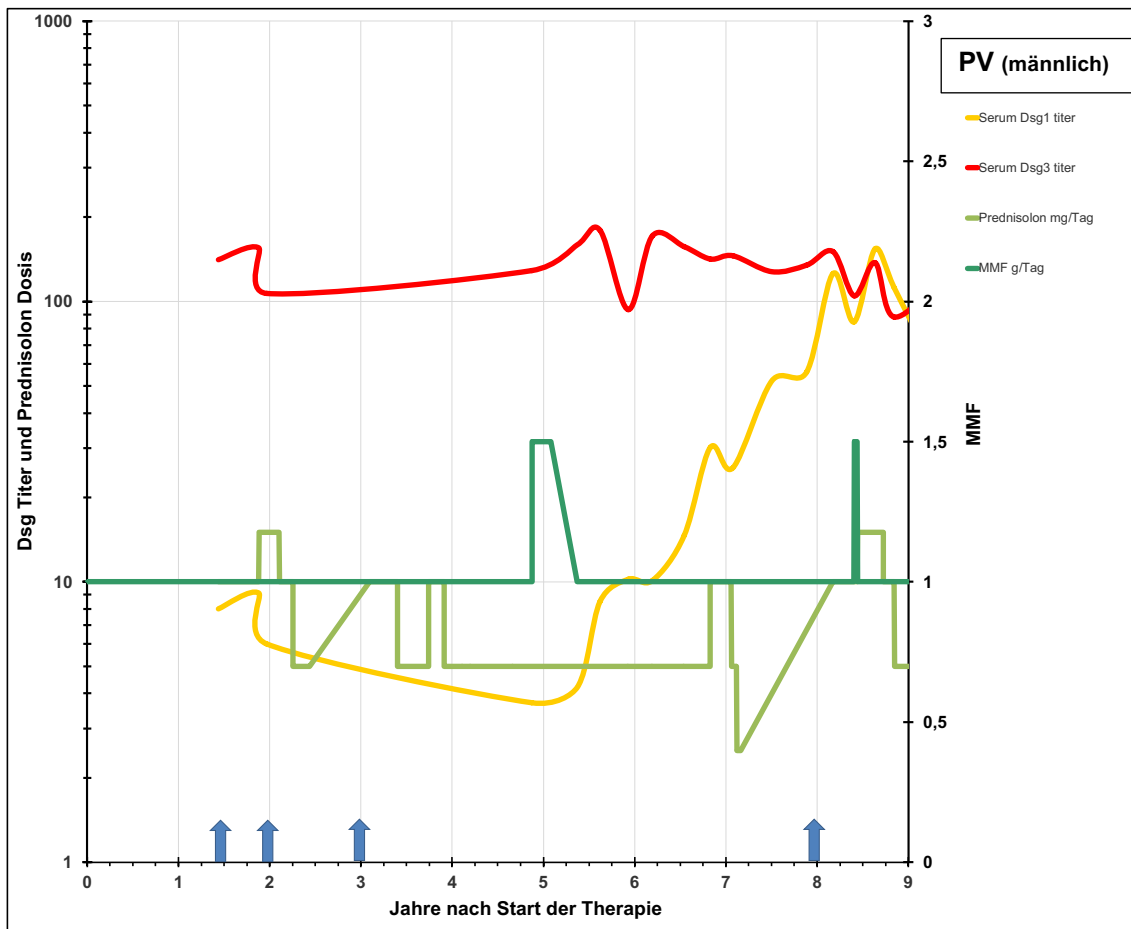


Abbildung 32: Dissoziatives Verhalten der Dsg1/Dsg3 Titerkonzentrationen unter immunsuppressiven Therapeutika

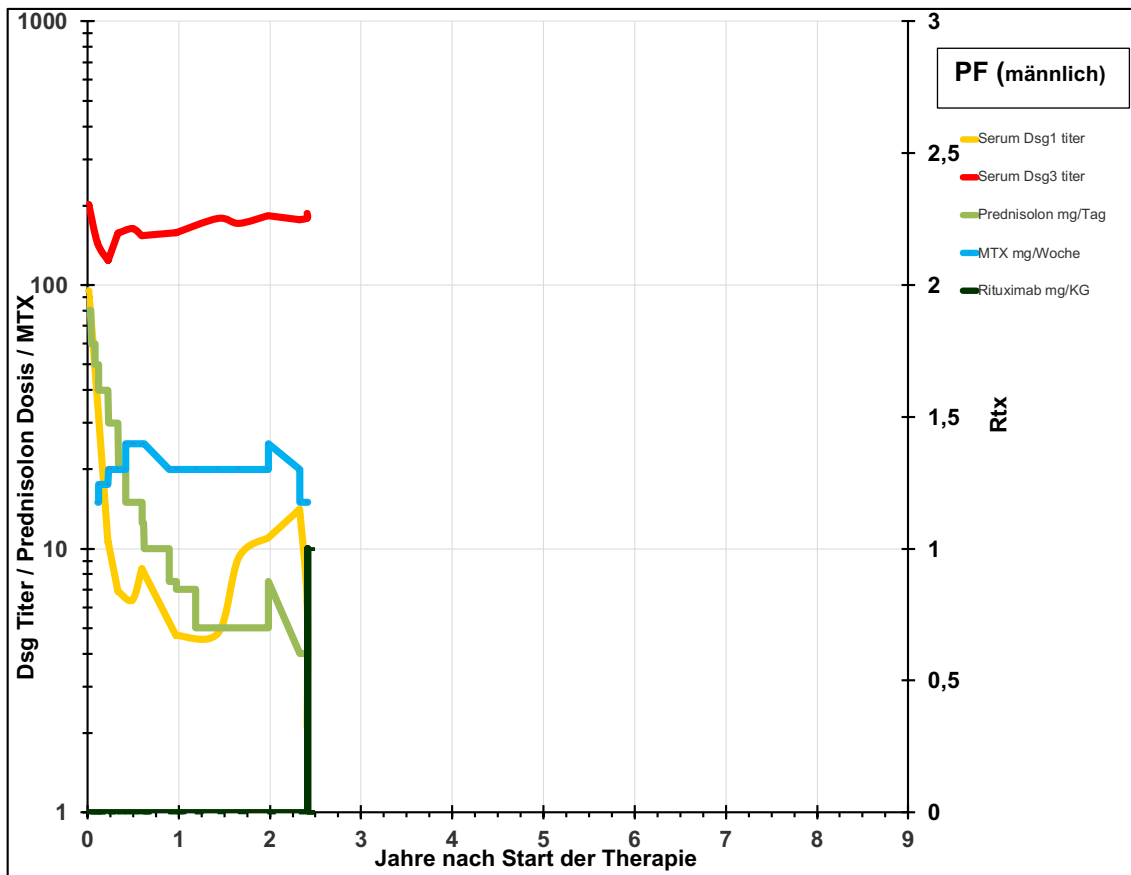


Abbildung 33: Dissoziatives Verhalten der Dsg1/Dsg3 Titerkonzentrationen unter variierenden immunsuppressiven Therapeutika

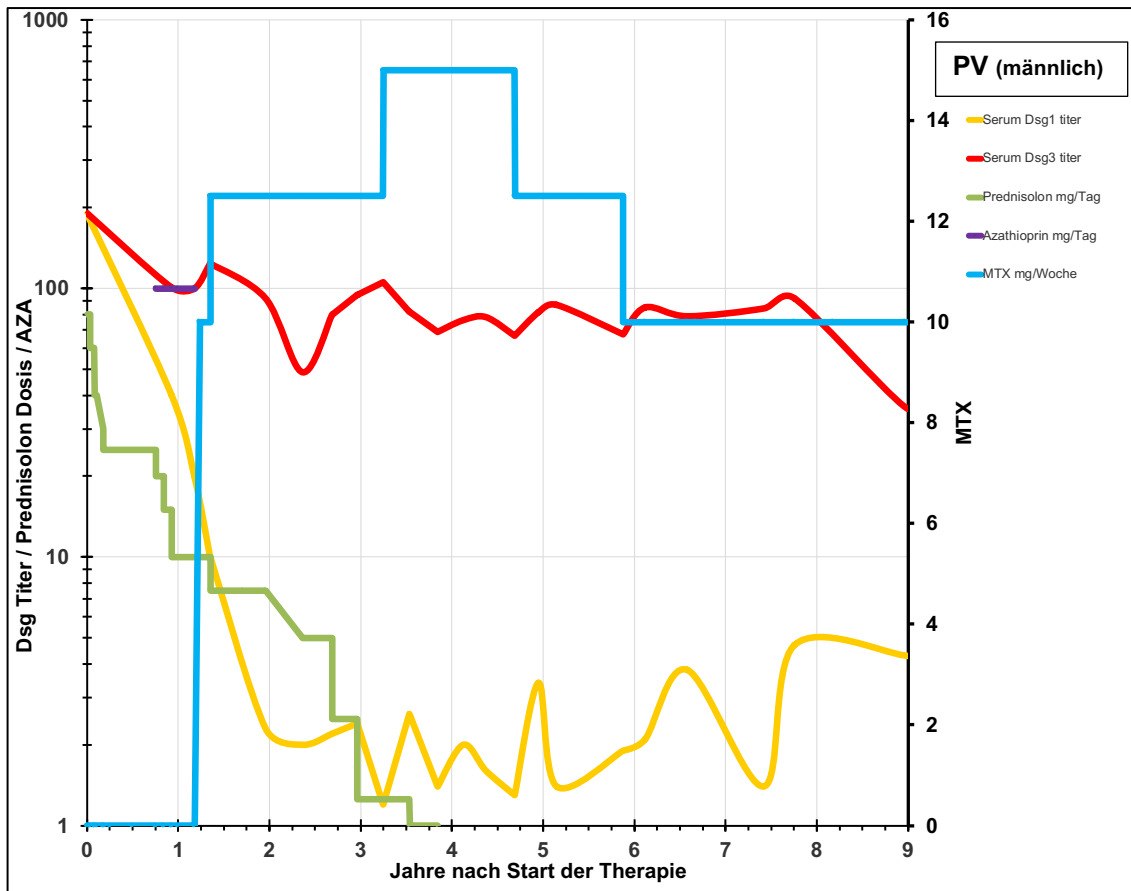


Abbildung 34: Dissoziatives Verhalten der Dsg1/Dsg3 Titerkonzentrationen unter variierenden immunsuppressiven Therapeutika

Die grafische Analyse der Patientendaten zeigte, dass bestimmte Therapieschemata und die Reduktion der immunsuppressiven Medikation zu einem Anstieg (Abb.: 35) und andere zu einer Reduktion (Abb.: 36) der serologischen Dsg1 und Dsg3 Titerkonzentrationen führen.

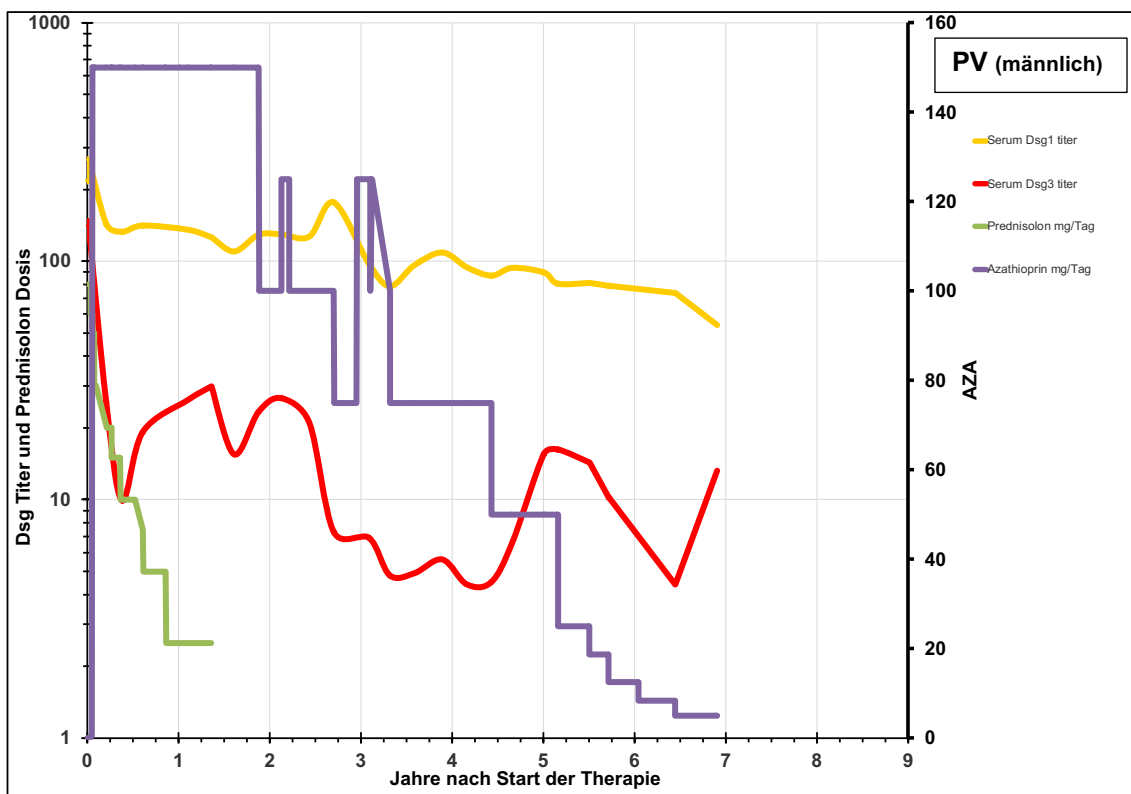


Abbildung 35: Reduktion der immunsuppressiven Therapie (Aza) führte zu einem Anstieg beider Titerkonzentrationen Dsg1/Dsg3

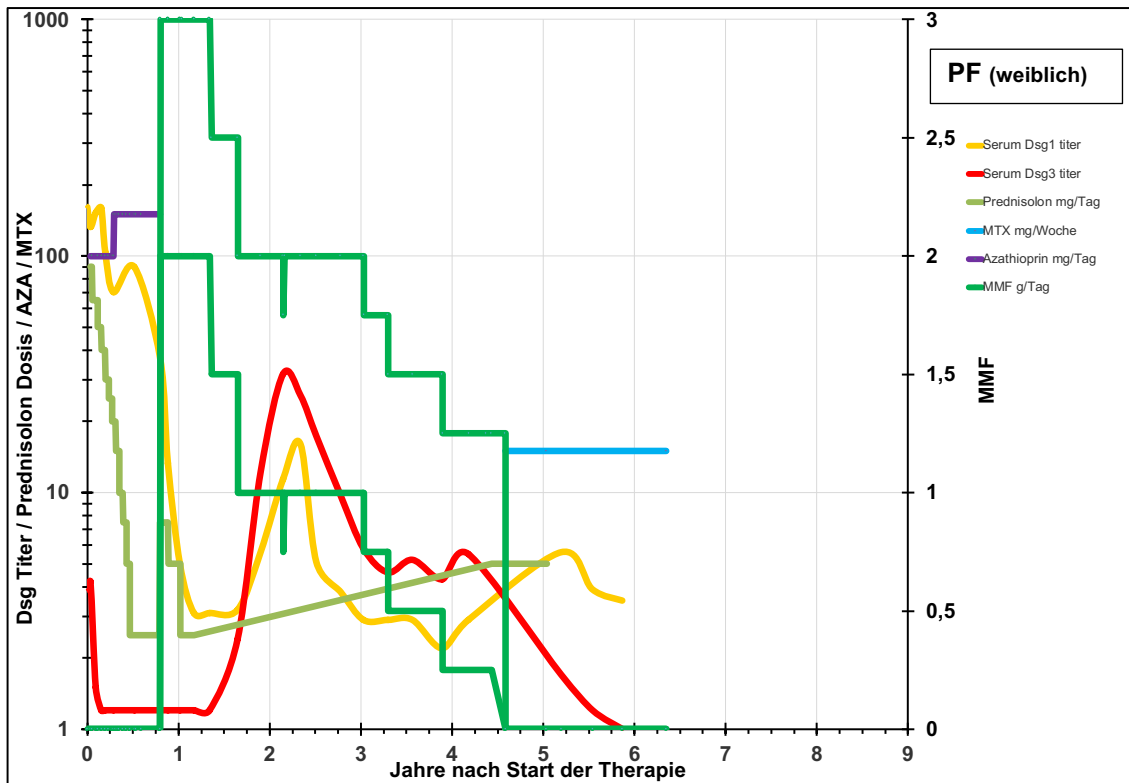


Abbildung 36: PF- Stabilität der Dsg1 Titerkonzentration unter Reduktion und Wechsel der immunsuppressiven Therapie (MMF auf Mtx bei seronegativer rheumatoider Arthritis und nachfolgenden Gelenkschmerzen der Patientin)

Ein Wechsel der Therapieschemata (aufgrund eines verminderten Ansprechens oder Auftretens von Nebenwirkungen wie in Abb.: 36 aufgrund von Gelenkschmerzen bei Vorliegen einer seronegativen rheumatoiden Arthritis) kann den Verlauf der Dsg1/Dsg3 Titerkonzentrationen unabhängig voneinander beeinflussen. Die genaue zeitliche Abfolge und das Einhalten des Therapieschemas nahmen positiven Einfluss auf die serologischen Schwankungen. Trotzdem zeigten sich vereinzelt Titerkonzentrationen anderer Patienten nach Monaten oder Jahren der vollständigen Remission akut steigend. Vermehrtes Wechseln der Medikation, Absetzen der Medikation oder eine vom Therapieschema abweichende Dosierung führte zu erheblichen Schwankungen der Titerkonzentrationen (Dsg1/Dsg3). Es bestand eine erhöhte serologische und klinische Rezidivneigung.

Ein Einhalten des Therapieschemas begünstigte die fortlaufende Reduktion der Medikation bis auf ein mögliches, tolerierbares Minimum. Das Einhalten des Therapieschemas führte zu einer langfristigen Stabilität.

Unter Einhalten des angewandten Therapieschemas zeigte sich im Patientenkollektiv keine Cushing Symptomatik (nach sechs Monaten oder später ab Therapiestart). Es zeigten sich keine Langzeitfolgen der medikamentösen Therapie. Eine akute stationäre Einweisung mit nachfolgender Überwachung konnte bei jedem Patienten vermieden werden.

Hohe Dosierungen von Mtx über einen längeren Zeitraum wurden gut toleriert (Abb.: 37).

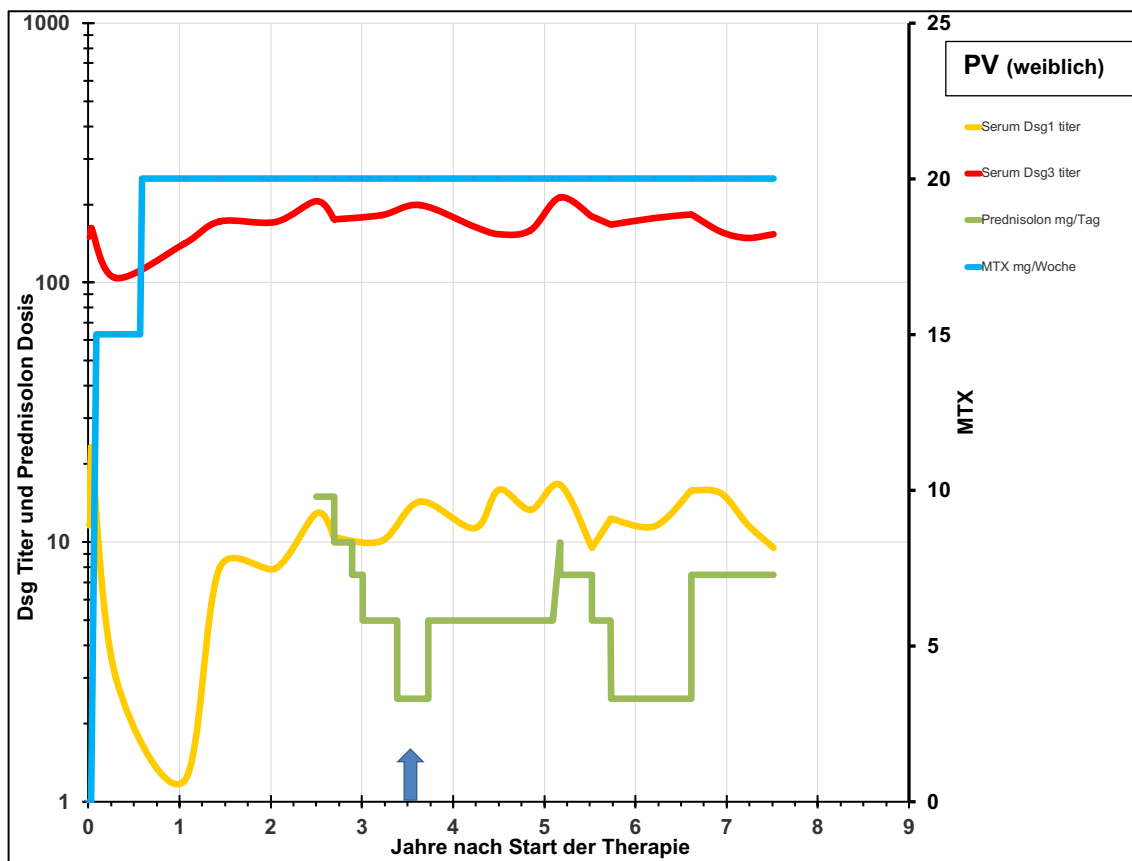


Abbildung 37: Gute Toleranz bei längerfristiger Einnahme von Mtx

Die frühzeitige Reduktion der Medikation (Kombinationstherapien/ DMARDs) verringert das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen. Eine zu frühzeitige Reduktion kann die Rezidivwahrscheinlichkeit allerdings auch erhöhen.

Nach stagnierend hohen Titerkonzentrationen (Dsg1/Dsg3) und Vorliegen eines Rezidivs oder Therapieresistenz wurde häufig Rtx verabreicht. Die Kombinationstherapie aus Prednisolon, Aza und Rtx bewirkte einen Rückgang der klinischen Symptomatik. Unter Rtx hat sich die Wirksamkeit der adjuvanten immunsuppressiven Therapie erhöht (Abb.: 38-40).

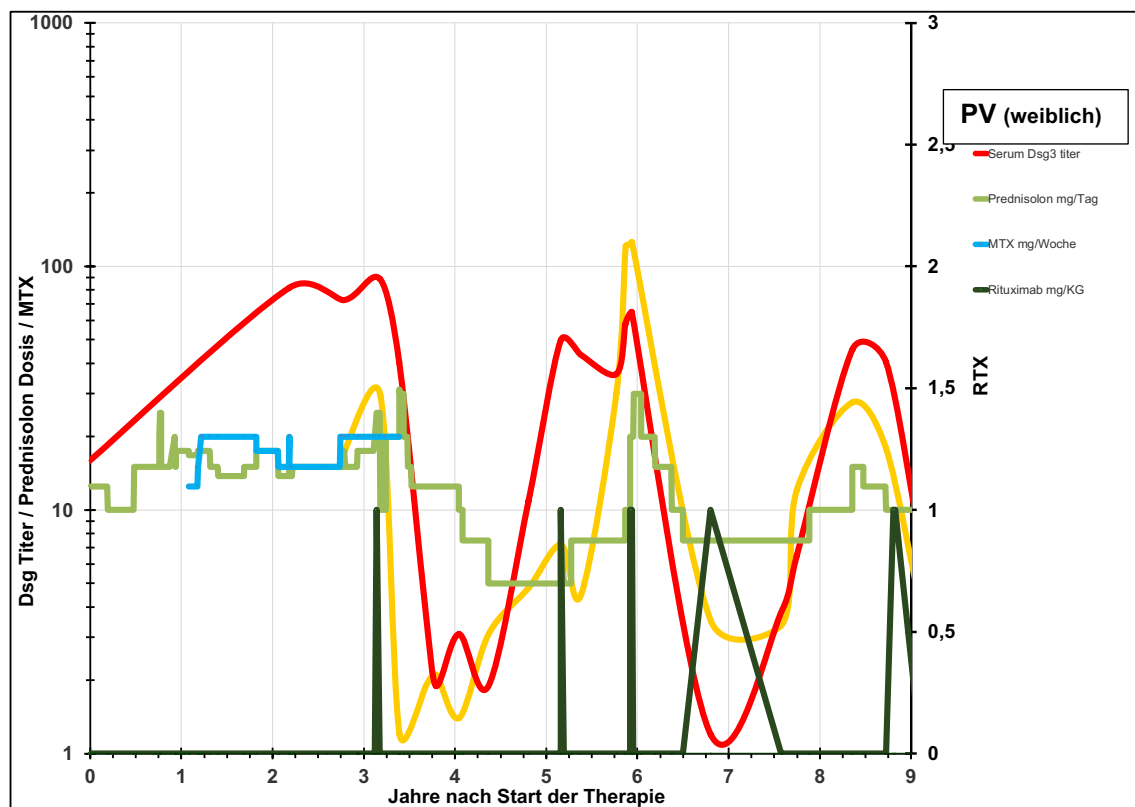


Abbildung 38: Erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit und vermindertes serologisches/ klinisches Ansprechen der immunsuppressiven Therapie nach unregelmäßiger Einnahme der vorgesehenen Medikation, effizientes Ansprechen auf Rtx

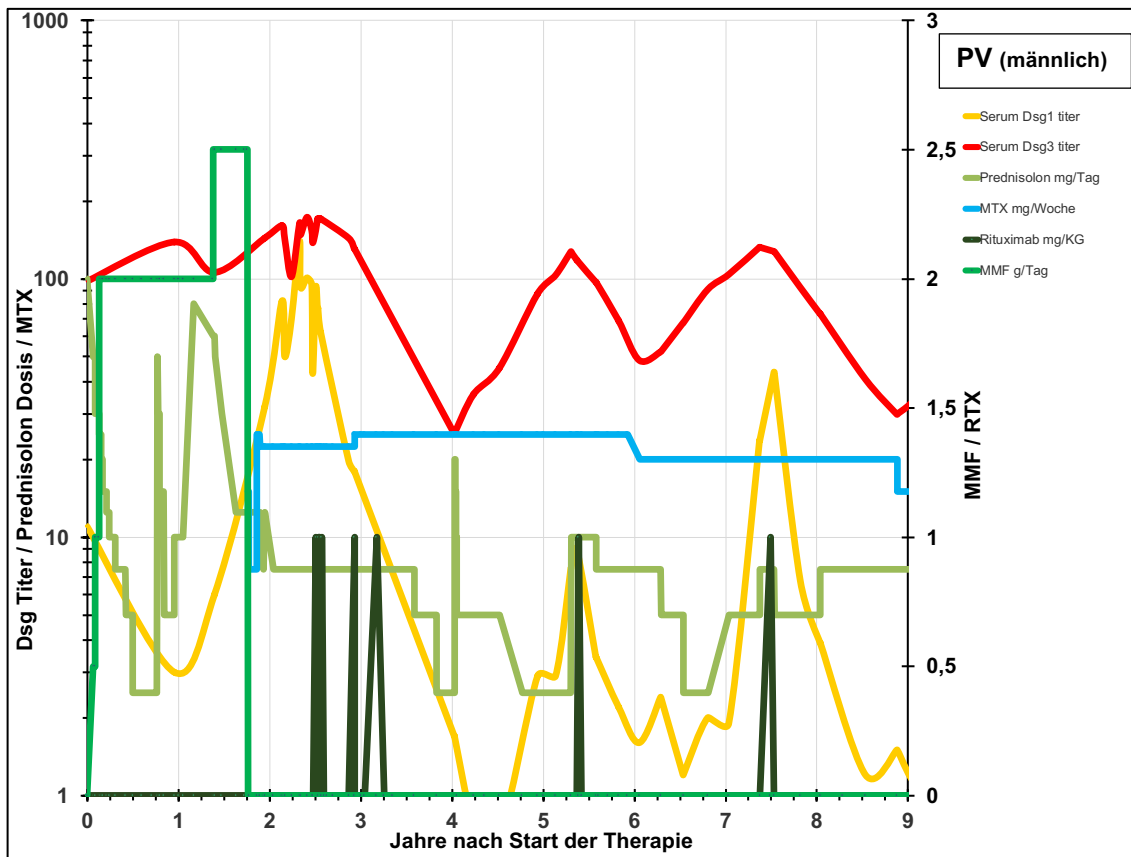


Abbildung 39: Gabe von Rtx bei Z.n. Leukopenie unter adjuvanter, immunsuppressiver Therapie, gutes serologisches/ klinisches Ansprechen und vollständige Remission

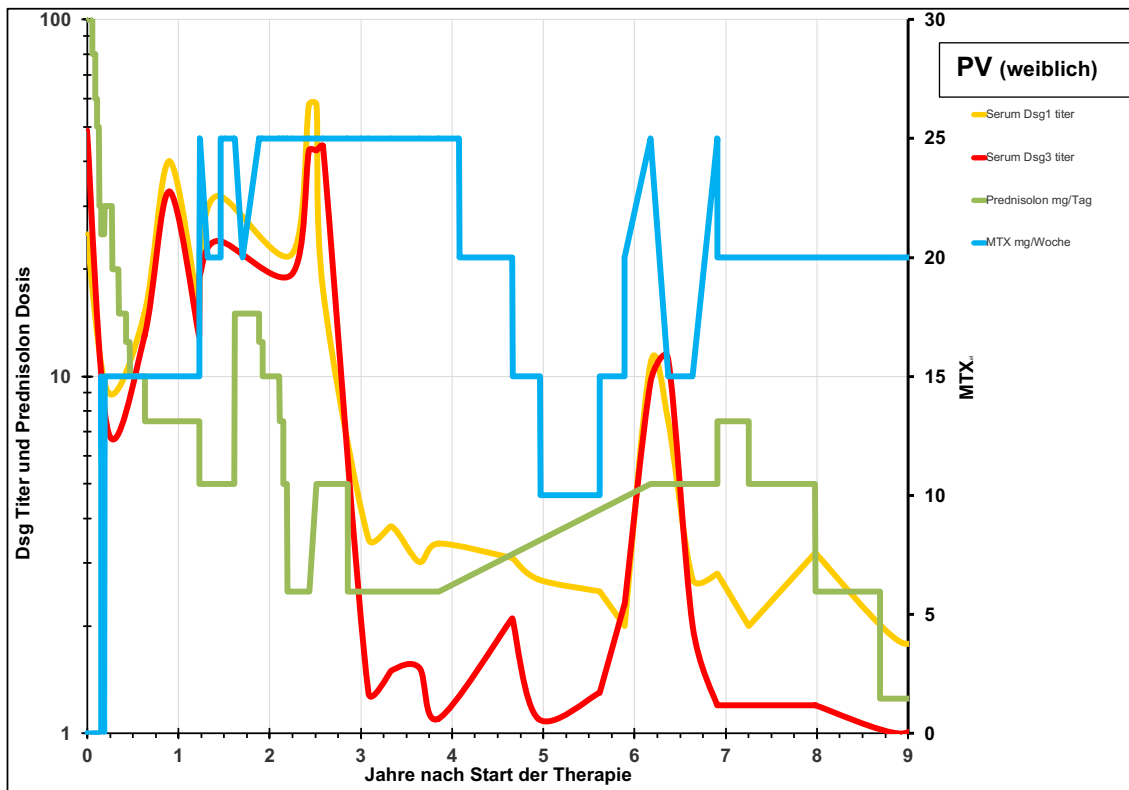


Abbildung 40: Erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit und vermindertes serologisches/ klinisches Ansprechen der immunsuppressiven Therapie nach unregelmäßiger Einnahme der vorgesehenen Medikation

Bei Z.n. mehrfachen Rezidiven zeigte sich das Ansprechen des angewandten Therapieschemas vermindert. Eine Therapieresistenz lag vor. Die serologische Antwort der Titerkonzentrationen (Dsg1/Dsg3) zeigte sich verzögert, verlangsamt oder stagnierend (Abb.: 41).

In seltenen Fällen erzielte die immunsuppressive Medikation kein Ansprechen.

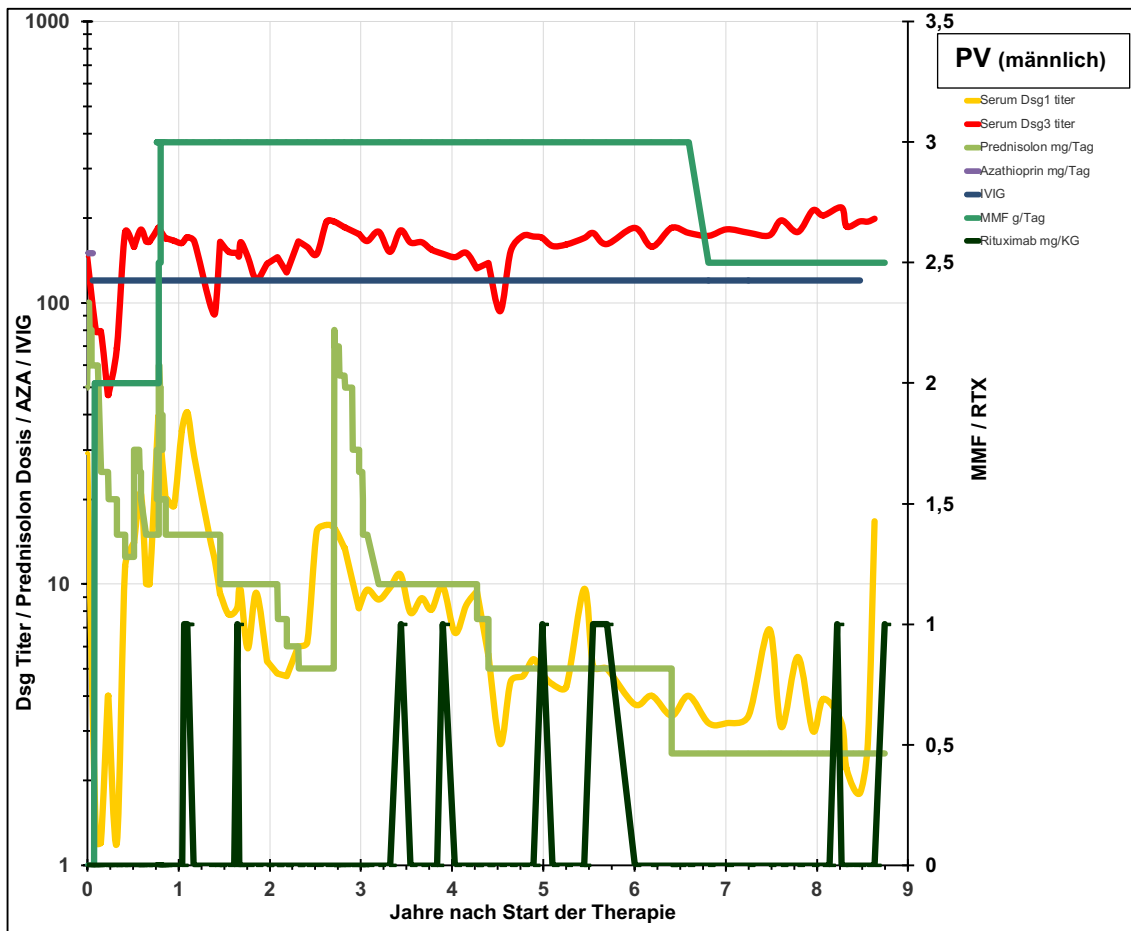


Abbildung 41: Vorliegen einer Resistenz bei PV unter wechselnder immunsuppressiver Medikation

Unter Berücksichtigung der Ethnizität wurde ein gutes Ansprechen einer asiatischen Patientin auf die immunsuppressive Therapie mittels MMF beobachtet. Eine vollständige Remission konnte erzielt werden (Abb.: 42-44). In Abbildung 34 zeigt sich der Verlauf einer vollständigen Remission. Trotz Anstieg der Dsg1 und Dsg3 Konzentrationen liegen die Titer unterhalb der Grenze für die Dsg1/Dsg3 Positivität.

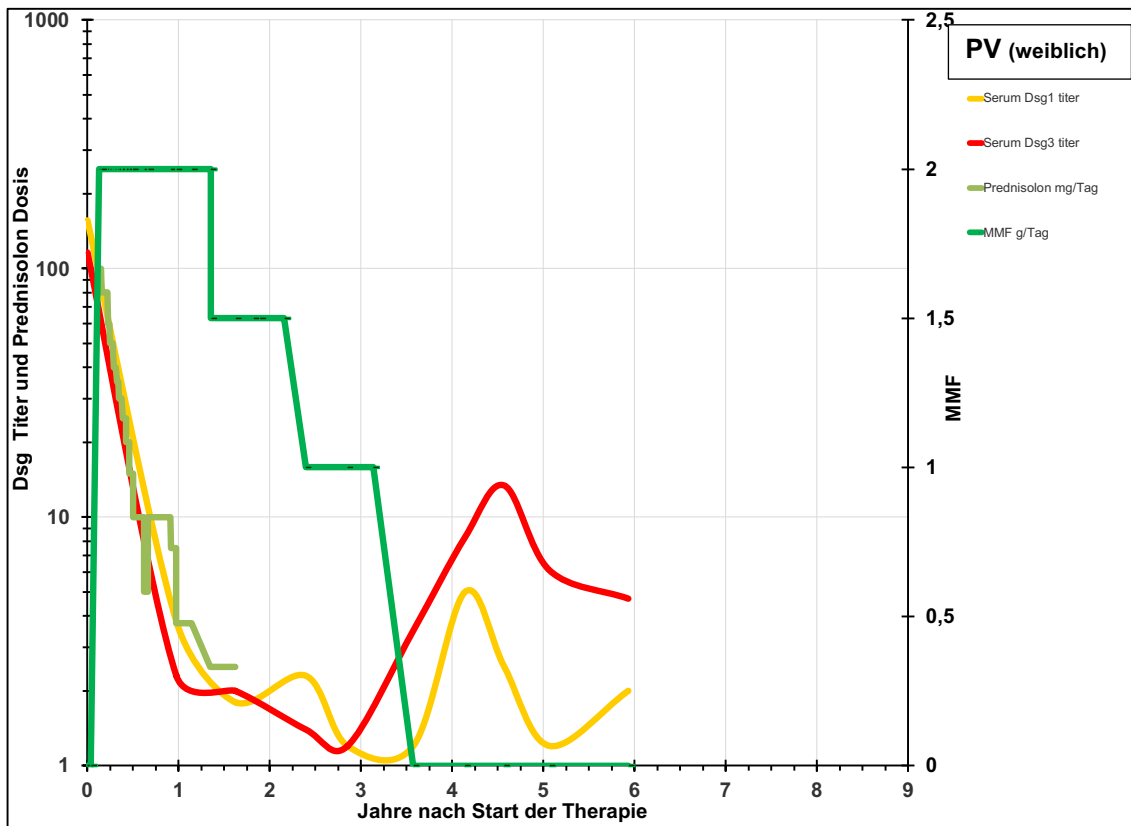


Abbildung 42: Vollständige Remission eines PV unter ausschleichender, immunsuppressiver Therapie einer Patientin asiatischer Herkunft (MMF)

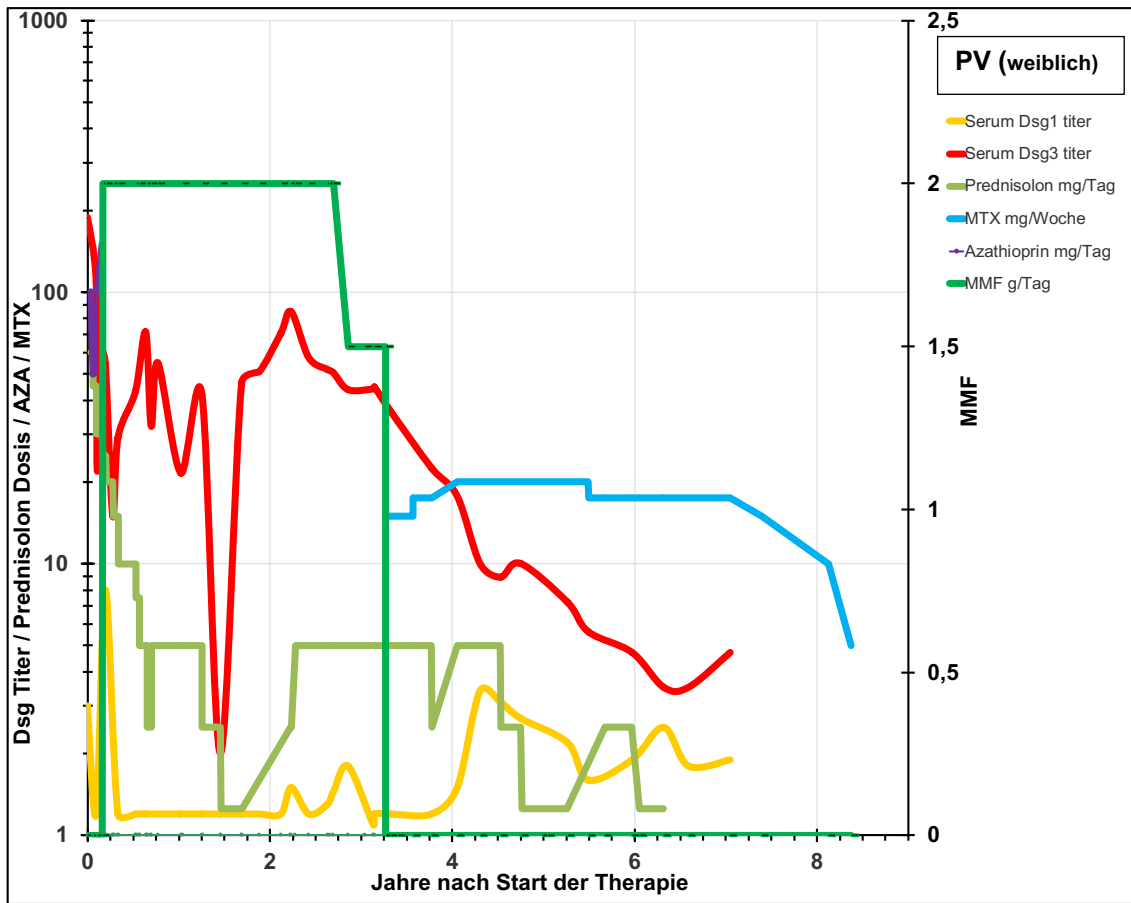


Abbildung 43: Vollständige Remission eines PV unter fortlaufender, immunsuppressiver Therapie einer Patientin europäischer Herkunft (MMF)

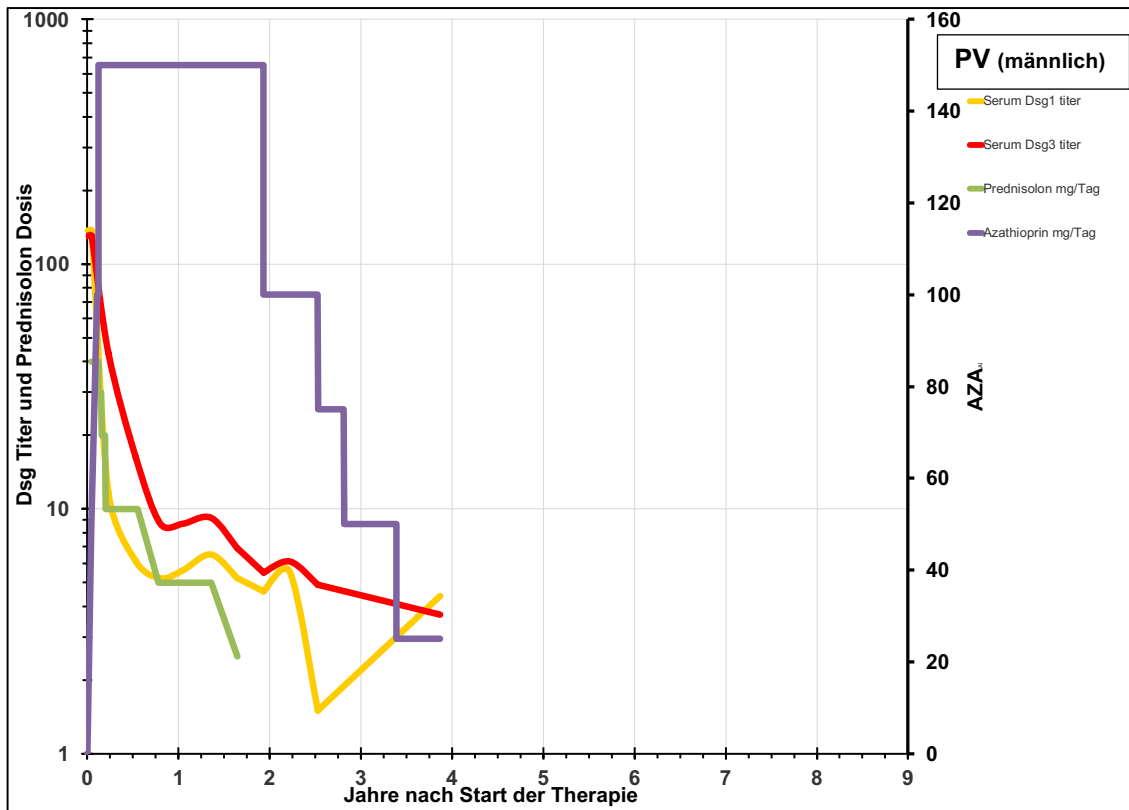


Abbildung 44: Vollständige Remission innerhalb von drei Jahren unter ausschleichender Therapie eines Patienten europäischer Herkunft

Als limitierende Faktoren des Datensatzes sind die teilweise lückenhaften Dsg1/Dsg3 Titerkonzentrationen zu erwähnen. Einige Patienten sind bereits vortherapiert zu weiterführenden Therapie in die Dermatologie der Ludwig-Maximilians-Universität gekommen. In der statistischen Aufarbeitung hat keine Trennung zwischen den vortherapierten Patienten und den erstmalig zu therapierenden Patienten stattgefunden. Es konnte vereinzelt eine Dissoziation zwischen der Serologie (Dsg1/Dsg3 Titerkonzentrationen) und der klinischen Symptomatik festgestellt werden. Unter der Gabe von MMF kam es bei drei Patienten zu milden Nebenwirkungen (6,4% des Patientenkollektivs). Ein Patient entwickelte Zahnfleischbluten (2,1%), was sich unter der Reduktion von MMF (Reduktion um 50 %) besserte. Es erfolgte im weiteren Verlauf die Umstellung von MMF auf Mtx. Bei einem weiteren Patienten kam es unter MMF zu einer Lymphopenie. Ein weiterer Patient mit einer seronegativen rheumatoiden Arthritis

entwickelte unter MMF Gelenkschmerzen. Diese vereinzelt aufgetretenen Nebenwirkungen hatten eine Therapieumstellung zur Folge. Unter der Gabe von Mtx kam es bei einem Patienten zu einer Erhöhung der Transaminasen. Unter der Gabe von Aza kam es bei drei Patienten zu milden Nebenwirkungen (6,4 % des Patientenkollektivs). Ein Patient entwickelte unter der Einnahme von Aza eine Leberwerterhöhung, ein weiterer Patient eine Anämie und daraus resultierende Müdigkeit. Eine Patientin entwickelte nach zwei Wochen der Aza Einnahme Übelkeit, Erbrechen und Magenschmerzen, was das Absetzen von Aza zur Folge hatte. Zwei Patienten unseres Patientenspektrums entwickelten unter Prednisolon eine Cushing Symptomatik (4,2%). Es sind bei keinen weiteren Patienten Nebenwirkungen dokumentiert worden. Insgesamt kam es somit bei sechs Patienten (12,8%) zu milden Nebenwirkungen unter der laufenden Therapie.

15. Diskussion

Es gibt nur eine begrenzte Anzahl kontrollierter klinischer Studien zu PV/PF mit den herkömmlichen therapeutischen Optionen, da zum Zeitpunkt der Arzneimittelentwicklung und -zulassung kein wissenschaftlicher Bedarf bestand. Die Rarität der Krankheitsbilder PV/PF und nachfolgend geringen Patientenspektren sind ursächlich für nur langsam wachsende Erkenntnisse über die Ursache, den Verlauf und die exakten Einflussgrößen von PV/PF.

Obwohl die Standardbehandlung für PV/PF offensichtlich funktioniert und im Rahmen eines Expertenteams konstant an die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse angepasst wird, ist eine detailliertere Analyse erforderlich, um das richtige Medikament für den einzelnen Patienten auswählen zu können. Es dient dem behandelnden Arzt als Entscheidungshilfe wann er die Therapie gegebenenfalls ändern und anpassen sollte. Aus diesem Grund sind in der dermatologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München 47 Patienten mit PV/PF über einen Zeitraum von 12 Jahren mit dem Ziel begleitet worden, Therapiestrategien zur Behandlung von PV/PF unter Berücksichtigung der Titerkonzentrationen Dsg1/Dsg3 zu interpretieren.

Es besteht eine Korrelation zwischen der Dsg1/Dsg3 Titerkonzentrationen und der Entstehung von PV/PF. Ein signifikanter Titeranstieg ($p=0,005$) von Dsg1 führt zu einer ausgeprägten klinischen Symptomatik. Eine signifikante Reduktion der Dsg1 Titerkonzentrationen ($p<0,001$) führt zu einer Besserung der klinischen Symptomatik. Auch der Titeranstieg ($p=0,02$) von Dsg3 führt zu einer ausgeprägten klinischen Symptomatik. Hingegen eine signifikante Reduktion der Dsg3 Titerkonzentrationen ($p<0,001$) führt zu einer Besserung der klinischen Symptomatik.

Die Veröffentlichung „Pemphigus“ von Kasperkiewicz et. al. (Kasperkiewicz, Ellebrecht et al. 2017) bestätigt die Korrelation zwischen den Titerkonzentrationen Dsg1/Dsg3 und der klinischen Symptomatik der Patienten mit PV/PF.

Die Publikation „Evaluation of desmoglein 1 and 3 autoantibodies in pemphigus vulgaris: correlation with disease severity“ von Delavarian Z. et al. untersuchte bei 19 Patienten mit PV den serologischen Einfluss auf die klinische Symptomatik der

Patienten (Delavarian, Layegh et al. 2020). Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen der Dsg1 Titerkonzentration und den Hautläsionen, sowie der Dsg3 Titerkonzentration und den Schleimhautläsionen (Delavarian, Layegh et al. 2020). Ein Anstieg von Dsg1/Dsg3 Titer führt zu einer stärkeren Ausprägung der klinischen Symptomatik. Eine Reduktion von Dsg1/Dsg3 Titer führt zu einer Besserung der klinischen Symptomatik. Unsere Ergebnisse bestätigen somit den wissenschaftlichen Konsens des Einflusses von Dsg1/Dsg3 auf die klinische Symptomatik.

Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass eine Dissoziation zwischen der Serologie und der klinischen Symptomatik möglich ist. Die Dissoziation und die Möglichkeit der Entstehung eines Rezidivs lassen vermuten, dass weitere, eventuell bislang nicht ausreichend erforschte Faktoren, Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf von PV/PF nehmen. Die Studie „Loss of desmocollin 3 in mice leads to epidermal blistering“ von Chen et al. untersuchte den Zusammenhang zwischen Dsc3 und dem Auftreten von krankheitsspezifischen Haut-, und Schleimhautläsionen in Mäusen. Die Entstehung von PV kann somit auch unter dem isolierten serologischen Anstieg von Dsc3 auftreten (Chen, Den et al. 2008). Zwar bestätigt die Studie von Mignard et al., dass vordergründig Anti-Dsg1 Titerkonzentrationen größer als 20 IU/ml und/oder Anti-Dsg3 Titerkonzentrationen größer als 130 IU/ml die Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines Rezidivs signifikant steigern, doch könnten auch andere Faktoren Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf von PV/PF haben (Mignard, Maho-Vaillant et al. 2020).

Somit lässt eine Dissoziation der klinischen Symptomatik, sowie Serologie und die Entstehung eines Rezidivs vermuten, dass weitere, eventuell bislang nicht ausreichend erforschte Faktoren Einfluss auf PV/PF nehmen. Unsere retrospektive Analyse bestätigt diesen wissenschaftlichen Konsens. Spielen aber hauptsächlich gegen Dsg1 und Dsg3 gerichtete IgG Antikörper eine Rolle oder gibt es weitere serologische Faktoren, welche in näherem Zusammenhang mit PV und PF stehen (Giurdanella, Albertine et al. 2018)? Ein bereits genannter Autoantikörper, dessen Wirkung hier gegebenenfalls unterschätzt und genauer analysiert werden sollte, ist Anti-Desmocollin. Weitere Mechanismen auf zellulärer Ebene und körpereigene Strukturen könnten ebenfalls Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf von

PV/PF haben. Die Publikation „Non-pathogenic pemphigus foliaceus (PF) IgG acts synergistically with a directly pathogenic PF IgG to increase blistering by p38MAPK-dependent desmoglein 1 clustering“ von Yoshida K. et al. beschreibt, dass nicht nur pathogene Autoantikörper, sondern auch apathogene Autoantikörper an der Entstehung der Blasenbildung bei PF Patienten beteiligt sind (Yoshida, Ishii et al. 2017). Nach Injektion eines pathogenen und nicht pathogenen IgG mAb konnten IgG und Dsg1 in der unteren Epidermis nachgewiesen werden (Yoshida, Ishii et al. 2017). Es kam zu einer Blasenbildung in der oberflächlichen Epidermis (Yoshida, Ishii et al. 2017). Nach weitreichender Analyse der Patientendaten ist trotzdem nach wie vor ungeklärt, welche Faktoren genau und zu welchen Anteilen für eine Dissoziation und somit entgegengesetzten Verlauf der Titerkonzentrationen (Dsg1/Dsg3) und der klinischen Symptomatik verantwortlich sind.

Es ist ungeklärt, ob eine Einflussgröße allein den Krankheitsverlauf beeinflusst oder die Kombination aus multifaktoriellen Einflussgrößen nur im gemeinsamen Zusammenspiel für die Entstehung und den Verlauf von PV/PF verantwortlich sind.

Nach Entstehung von PV/PF sind eine frühzeitige Diagnosestellung und das Einleiten des Therapieschemas ausschlaggebende Faktoren für den weiteren Krankheitsverlauf (Remission/Rezidiv) der Patienten. Nach dem diagnostisch bestätigten Vorliegen von PV/PF ist das Erarbeiten eines patientenspezifischen Therapieschemas entscheidend für den weiteren Krankheitsverlauf. Die deutschen Leitlinien geben vor, eine stadiengerechte Therapie einzuleiten. Es erfolgt die Ermittlung des Schweregrads anhand des „Pemphigus Disease Area Index“ (PDAI) in drei Kategorien. Nach Festlegung der Krankheitsausprägung und Einteilung in Stadien erfolgt die Einleitung einer systemischen Induktionstherapie, die im weiteren Verlauf in die systemische Konsolidierungstherapie übergeht.

Ziel der systemischen Induktionstherapie ist es, eine Krankheitskontrolle zu erreichen (Abheilung der bereits bestehenden Blasen und keine Entwicklung neuer Blasen). Das längerfristige Ziel ist es, eine medikamentöse Kombinationstherapie aus einem niedrig dosierten Kortikosteroid und einem adjuvanten Immunsuppressivum zu erlangen (Worm, Nast et al.).

In einer kontrollierten prospektiven Studie mit 90 PV/PF Patienten konnte eine Überlegenheit der Kombinationstherapie aus Rtx und einer kurzfristigen Gabe von

Prednisolon im Vergleich zu einer Monotherapie mit Prednisolon gezeigt werden (Joly P, M et al. 2017). Unsere Ergebnisse bestätigen, dass Prednisolon und Rtx weiterhin der therapeutische Goldstandard sind. Die Wirksamkeit und Überlegenheit von Rtx wurde somit nachgewiesen und ist auch für Prednisolon bekannt, daher werden unsere Ergebnisse hier nur erwähnt, aber nicht weiter analysiert (Joly P, M et al. 2017, Werth, Joly et al. 2021). In den vergangenen Jahren konnte somit ein wissenschaftlicher Konsens zur klassischen Behandlung des PV/PF erarbeitet werden. Aufgrund geringer Patientenspektren ist die Datenlage bezüglich einer erfolgreichen und wirkungsvollen Erhaltungstherapie allerdings rar. Die Analyse unserer Daten über einen Zeitraum von insgesamt 12 Jahre hat gezeigt, dass unter Einhaltung eines konsequenten Therapieschemas eine suffiziente Erhaltungstherapie möglich ist.

Selten kam es trotz Einhalten des genannten Therapieschemas zu einer Therapieresistenz oder dem Auftreten von Nebenwirkungen. In beiden Fällen führte der Wechsel des Therapieschemas unter Anwendung eines alternativen adjuvanten Immunsuppressivums zu einer deutlichen Besserung des serologischen und klinischen Befundes der Patienten. In der vorliegenden Literatur ist wenig zu vorgenommenen Therapiewechseln und Therapieresistenzen veröffentlicht worden, sodass hier kein Vergleich aufgestellt werden kann. Eine unregelmäßige Einnahme der adjuvanten Immunsuppressiva, ein Unterbrechen des Therapieschemas oder die fehlende „Compliance“ der Patienten hat in unserem Patientenkollektiv das Risiko eines Rezidivs deutlich erhöht.

Wie bereits erwähnt, folgt nach Erreichen einer Kontrolle der Krankheitsaktivität nach systemischer Induktionstherapie die Phase der systemischen Konsolidierungstherapie. Ziel der systemischen Konsolidierungstherapie ist es, die Krankheitsaktivität weiterhin zu kontrollieren und bestenfalls eine vollständige Remission zu erlangen. Die Konsolidierungstherapie kann ohne Anti-CD20-Antikörper (Kombinationstherapie aus einem Kortikosteroid und einem adjuvanten Immunsuppressivum) oder unter Anwendung von Anti-CD20-Antikörpern durchgeführt werden (Worm, Nast et al.). Die systemische Konsolidierungstherapie ohne Anti-CD20-Antikörper besteht aus einer Kombinationstherapie eines Kortikosteroids und eines adjuvanten Immunsuppressivums. Die nicht verblindete

Studie von Charms-Davatchi et al. konnte eine therapeutische Überlegenheit einer Kombinationstherapie aus Prednisolon und einem adjuvanten Immunsuppressivum im Vergleich zu einer Monotherapie mit Prednisolon zeigen (Charms-Davatchi, Esmaili et al. 2007). Die angewandten Kombinationstherapien waren: Prednisolon kombiniert mit Aza, Prednisolon kombiniert mit MMF und Prednisolon kombiniert mit Cyclophosphamid. Die Ergebnisse zeigten, dass Aza das wirksamste Adjuvans ist (Charms-Davatchi, Esmaili et al. 2007). Unsere Ergebnisse bestätigen die Überlegenheit der Kombinationstherapien (Kortikosteroid und adjuvante Immunsuppressiva) gegenüber einer Monotherapie mit Prednisolon. In unserer retrospektiven Studie sind Aza, MMF und Mtx als adjuvante Immunsuppressiva angewandt worden. MMF führte zu einem signifikanten Absinken der Dsg1 Titerkonzentration bei Männern (PF). Aza und Mtx führten zu einem signifikanten Absinken der Dsg3 Titerkonzentration bei Männern und Frauen (PV/PF). Die Wirksamkeit, Anwendbarkeit und Sicherheit von therapeutischen Mitteln wie Aza und MMF ist von Kridin et al. in der retrospektiven Kohortenstudie „Survival of Adjuvant Drugs for Treatment of Pemphigus: A Populationbased Cohort Study“ bearbeitet worden (Kridin, Hammers et al. 2021). Bei einer Studienpopulation von 436 Pemphigus Patienten und 608 durchgeführten medikamentösen Behandlungen mit immunsuppressiven Adjuvantien (Aza, MMF, Rtx, Dapson, Ciclosporin) konnte eine Überlegenheit von Aza, MMF und Rtx gegenüber Dapsone und Ciclosporin festgestellt werden (Kridin, Hammers et al. 2021). Eine weitere kleine Vergleichsstudie von Beissert et al. bestätigt die Wirksamkeit von Aza und MMF in der Behandlung von Pemphigus Patienten (Beissert, Mimouni et al. 2010). Bis zur vollständigen Remission wurden 74-91 Tage benötigt (Beissert, Mimouni et al. 2010). Erhebliche Nebenwirkungen wurden bei 33% der Aza Patienten und bei 19% der MMF Patienten dokumentiert (Beissert, Mimouni et al. 2010). In Übersichtsarbeiten wie der von Di Lernia et al. werden Aza und MMF als Adjuvantien der ersten Wahl betrachtet, andere Medikamente wie Mtx und IVIG als Zweitlinientherapie (Di Lernia, Casanova et al. 2020). Obwohl Mtx in einer Übersichtsarbeit von Tran et al. (23 Patienten mit PV) bei 91 % der Patienten zu einer Besserung der Symptome geführt hat, gilt es nicht als Erstlinientherapeutikum (Tran, Wolverson et al. 2013). Mtx schneidet in Bezug auf die Wirksamkeit und gleichzeitig im Vergleich breitere Nebenwirkungsspektrum schlechter ab, als andere

adjuvante Immunsuppressiva. IVIG kann bei moderaten oder schweren Krankheitsverläufen, sowie Therapierefraktärität in einer Dosierung von 2 g/kg/Zyklus und einem Abstand von 4-6 Wochen angewandt werden (Worm, Nast et al.). Eine japanische Studie hat gezeigt, dass der einmalige Zyklus von IVIG (400 mg/kg/d für insgesamt 5 Tage) bei Vorliegen einer Therapieresistenz zu einer deutlichen Besserung des serologischen/ klinischen Befundes führt (Amagai, Shigako et al. 2009). Die Anwendung von Mtx und IVIG ist auch in unserer Studie wirkungsvoll. Eine Objektivierbarkeit ist allerdings aufgrund des kleinen Patientenspektrums nicht möglich.

Nach Erreichen einer kompletten Remission nach sechs Monaten beginnt die systemische Erhaltungstherapie (Worm, Nast et al.). Man spricht von einer kompletten Remission bei vollständigem Fehlen bereits bestehender oder neu aufgetretener Haut,- und Schleimhautläsionen (Murrell, Pena et al. 2020). Eine komplette Remission kann definitionsgemäß sowohl unter Minimaltherapie, als auch bei vollständigem Verzicht einer medikamentösen Therapie vorliegen (Murrell, Pena et al. 2020).

Ein korrekt angewandtes Therapieschema kann zu einer serologischen und klinischen Remission führen und die Wahrscheinlichkeit eines serologischen und klinischen Rezidivs reduzieren. So konnte in unserem Patientenspektrum mit 47 Patienten eine Beschwerdefreiheit bei 89,4% unter Einhalten eines konstanten Therapieschemas erzielt werden. In dieser Gruppe aus 42 Patienten mit Beschwerdefreiheit konnten 23,8% im weiteren Krankheitsverlauf vollständig auf die immunsuppressive Medikation verzichten, 76,2% erzielten eine Beschwerdefreiheit unter fortlaufender immunsuppressiver Therapie. Bei 5 Patienten (10,6%) konnte keine Beschwerdefreiheit unter fortlaufender, immunsuppressiver Therapie erzielt werden.

Das Einhalten des Therapieschemas scheint somit unabdingbar für einen guten Krankheitsverlauf von PV/PF zu sein. Die Entstehung eines Rezidivs (serologisch/klinisch) begünstigt das wiederholte Auftreten eines weiteren Rezidivs. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs (serologisch/klinisch) wird durch die zu frühzeitige und unkontrollierte Reduktion der Medikamentendosierungen oder das Vorliegen einer Therapieresistenz begünstigt. Bei Auftreten eines Rezidivs müssen nachfolgend signifikant höhere

Medikamentendosierungen verabreicht werden, um eine Krankheitskontrolle zu erreichen. Somit ist das serologische Ansprechen der Dsg1/Dsg3 Titerkonzentrationen auf hohe Medikamentendosierungen geringer. Es kommt zu einem Stagnieren der Dsg1/Dsg3 Titerkonzentrationen oder dem Anstieg der Dsg1/Dsg3 Titerkonzentrationen.

Zusätzlich hat unsere retrospektive Analyse gezeigt, dass auch die Art der immunsuppressiven Therapie einen signifikanten Einfluss auf die Titerkonzentrationen (Dsg1/Dsg3) und auf den Krankheitsverlauf hat. Wie bereits genannt, kann ein Wechsel der immunsuppressiven Medikation zu einem Stagnieren, Anstieg oder einer Reduktion der Titerkonzentrationen (Dsg1/Dsg3) führen.

Korreliert die verabreichte Steroiddosis, die Dosierung der adjuvanten immunsuppressiven Therapie oder der klinische Verlauf am stärksten mit der Dsg1/Dsg3 Titerkonzentration?

Die Studie von Joly et al. hat gezeigt, dass unerwünschte Nebenwirkungen unter einer Langzeittherapie mit Prednisolon um ein 2-faches höher sind, als unter einer Kombinationstherapie mit Rtx (Joly P, M et al. 2017). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diabetes und endokrinologische Auffälligkeiten: 11 Patienten (21 %) in der Prednisolon Gruppe und 6 Patienten (22%) in der Rtx und Prednisolon Gruppe (Joly P, M et al. 2017). Andere Nebenwirkungen, so wie Myopathien und Knochenkrankheiten traten in der Prednisolon Gruppe häufiger auf als in der Rtx und Prednisolon Gruppe (Joly P, M et al. 2017). Eine weitere kleine retrospektive Analyse von Hamadah et al. „Rituximab/IVIg in pemphigus - a 10-year study with a long follow-up“ wurde die gute Anwendbarkeit unter geringem Nebenwirkungsspektrum von Rtx und IVIG bestätigt (Hamadah, A Christi et al. 2018).

Ein geringes Nebenwirkungsspektrum erhöht die Überlebensdauer und Anwendungsdauer der adjuvanten Immunsuppressiva und spiegelt die tatsächliche Wirksamkeit und Sicherheit von therapeutischen Wirkstoffen wider (Kridin, Hammers et al. 2021). In einer Studienpopulation von 436 Patienten und 608 angewandten adjuvanten Immunsuppressiva zeigte sich bei Rtx die höchste mittlere Überlebensdauer (43,6 Monate) (Kridin, Hammers et al. 2021). Die gute

Anwendbarkeit von weiteren adjuvanten Immunsuppressiva konnte bestätigt werden: Aza (22,9 Monate) und MMF (20,2 Monate) (Kridin, Hammers et al. 2021). Unsere Ergebnisse bekräftigen die Effektivität der angewandten adjuvanten Immunsuppressiva. Das Nebenwirkungsspektrum ist gering. Es kam in Einzelfällen zu Nebenwirkungen unter Aza, MMF, Mtx, sodass eine Therapieumstellung notwendig wurde. Diese Nebenwirkungen waren stets mild ausgeprägt (ohne Krankenhausaufenthalt) und konnten unter einem Therapiewechsel unterbunden werden.

Das bereits genannte dissoziative Verhalten von Serologie und Klinik der Patienten und das Vorliegen ungeklärter Therapieresistenzen lässt vermuten, dass weitere genetische Faktoren Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf von PV/PF nehmen. Ob genetische Faktoren für die Wirkungsweise (Ansprechen/Resistenz) des Therapieschemas verantwortlich sind, ist bislang noch ungeklärt.

Der Einfluss von Ethnizität, Geschlecht und Alter der Patienten konnte aufgrund mangelnder Daten allerdings nicht abschließend geklärt werden (Kridin, Zelber-Sagi et al. 2017). Die Seltenheit der chronischen Autoimmunerkrankungen PV/PF und daraus resultierenden mangelnden Datensätze erschwert das Gewinnen von Erkenntnissen über die Prädisposition, Entstehung von PV/PF und deren Einflussfaktoren. Bislang veröffentlichte Publikationen zeigten eine Korrelation zwischen HLA-assoziierten Genen und der Entstehung von PV/PF (Vodo, Sarig et al. 2018). Die Identifizierung HLA-unabhängiger Gene war bislang jedoch nicht erfolgreich (Vodo, Sarig et al. 2018). Gibt es eine immunsuppressive Therapie, welche basierend auf variierender Genetik ein besseres Ansprechen zeigt als andere immunsuppressive Therapeutika? Unsere Studie hat gezeigt, dass das Geschlecht (m/w) Einfluss auf die Konzentration der Dsg1/Dsg3 Titer und das Ansprechen der Medikamente hat. Die geringe Patientenzahl gilt auch hier als limitierender Faktor. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass andere Einflussfaktoren wie z.B. Ethnizität einen deutlich größeren Einfluss nehmen, als hier dargestellt.

Die aktuell angewandten Therapien zur Behandlung von PV/PF sind in den deutschen Leitlinien festgehalten („first-line“-Therapie, „second-line“-Therapie,

„third-line“-Therapie; (Worm, Nast et al.). Der therapeutische Algorithmus der europäischen und der britischen Leitlinien unterscheidet sich von den deutschen Leitlinien zur Behandlung von PV/PF.

In den europäischen Leitlinien gilt neben den systemischen Kortikosteroiden (initiale Dosierung 0,5-1,0 mg/kg/Tag) und Rtx auch Dapson (50 bis 100 mg/Tag bis zu 1,5 mg/kg/Tag) als „first-line“-Therapie (Joly, Horvath et al. 2020). Dapson wird häufig in Kombination mit topischen Steroiden angewandt (Joly, Horvath et al. 2020). Unser Patientenkollektiv orientiert sich an den deutschen Leitlinien und ist nicht mit Dapson behandelt worden. Hier kann daher kein Vergleich gezogen werden. Bei Vorliegen einer Therapieresistenz unter Dapson in Kombination mit topischen Steroiden gilt Rtx in den europäischen Leitlinien als „second-line“ Therapeutikum (Joly, Horvath et al. 2020). Rtx wird dann in Kombination mit systemischen Kortikosteroiden verabreicht (Joly, Horvath et al. 2020).

Im Vergleich dazu werden in den britischen Leitlinien systemische Kortikosteroide, Aza, MMF und Rtx als „first-line“-Therapeutika festgelegt (Harman, Brown et al. 2017). Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason und Methylprednisolon, sowie IVIG gelten als „second-line“-Therapeutika (Harman, Brown et al. 2017). Die britischen Leitlinien unterscheiden sich hier von den deutschen und europäischen Leitlinien. Immunadsorption, Mtx, Plasmaaustausch und Plasmapherese gelten als „third-line“-Therapeutika (Harman, Brown et al. 2017).

In den deutschen und europäischen Leitlinien werden diese Therapeutika lediglich in Einzelfällen angewandt. Unsere Studie bestätigt, dass die Wirkung von Mtx als adjuvantes Immunsuppressivum deutlich geringer ist im Vergleich zu den anderen adjuvanten Immunsuppressiva. Das Nebenwirkungsprofil ist jedoch größer, sodass die Anwendung nur bei Therapieresistenz empfohlen wird.

Die fehlende klinische Einteilung der PV/PF Patienten anhand der aktuell führenden Scoring Systeme ABSIS/PDAI gilt als limitierender Faktor unserer retrospektiven Analyse. Unsere Einteilung anhand des Scoring Systems (0-2) ist ungenauer und weniger objektivierbar. Die Krankheitsaktivität, gemessen an der Anzahl der bereits vorhandenen oder neu aufgetretenen Blasen, ist nicht dokumentiert worden. Die Frage nach dem Einfluss der Ethnizität und des Geschlechts auf die

Krankheitsaktivität und den Krankheitsverlauf können aufgrund des kleinen Patientenspektrums nicht abschließend geklärt werden. Durch aktuell fehlende wissenschaftliche Publikationen über Einflussfaktoren der Ethnizität und des Geschlechts, kann hier kein Vergleich gezogen werden. Bei einem Teil unserer Patientenpopulation ist die Erstdiagnose in der Allergologie und Dermatologie der Ludwig-Maximilians-Universität in München gestellt worden, ein anderer Anteil ist nach bereits erfolgter Vortherapie weiter an der LMU behandelt worden. Das schafft eine Inhomogenität des Patientenspektrums und sollte bei der Durchsicht der Ergebnisse bedacht werden. Es ist nicht wissenschaftlich belegt, dass ein Therapiewechsel alleine oder das Vorliegen zusätzlicher Einflussfaktoren zu einer serologischen und klinischen Besserung führt.

Das Ziel bei Vorliegen eines chronischen Erkrankungsbildes wie PV/PF ist es, ein nebenwirkungsarmes und gleichzeitig effektives Therapieschema zu erstellen. Die retrospektive Analyse des Patientenspektrums hat gezeigt, dass unter der Anwendung der passenden adjuvanten Immunsuppressiva und dem Einhalten des vorgegebenen Therapieschemas ein gutes Outcome der Patienten erzielt werden kann. Es war möglich, eine CR zu erlangen. Bei Auftreten von Nebenwirkungen (geringgradig) oder dem Vorliegen einer Therapieresistenz hat ein Therapiewechsel zu einer deutlichen Besserung des serologischen und klinischen Befundes geführt. Weshalb es zu Therapieresistenzen kommt, konnte nicht abschließend geklärt werden. Multifaktorielle Einflüsse wie das Geschlecht, die Ethnizität oder weitere Teile des Immunsystems scheinen hier eine Rolle zu spielen. Die beeinflussenden Faktoren konnten in unserer Studie nicht abschließend geklärt werden. Ein Vergleich mit aktuellen Studien kann aufgrund der mangelnden Datenlage nicht gezogen werden.

Die genauere Aufdeckung des genetischen Pathomechanismus von PV/PF könnte unser Verständnis für die Entstehung und die Entwicklung der Autoimmunerkrankungen verbessern. Es könnten neue Zusammenhänge zwischen weiteren, bisher unbekanntem Einflussfaktoren und PV/PF geschaffen werden. Nach Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse wird die Präsenz von lokalen, dermalen Klonen auf Plasmazellebene (vermutlich auch auf B-Gedächtniszellen)

wahrscheinlicher (Colliou, Picard et al. 2013). Das Vorkommen resistenter Plasmazellen oder die vermehrte Antikörperproduktion jener Plasmazellen, könnte als Erklärung dienen. Somit könnten Teile des erworbenen Immunsystems (hier vermutlich B-Gedächtniszellen) zu einem Anstieg der Titerkonzentrationen (Dsg1/ Dsg3) führen und für einen erneuten Krankheitsausbruch nach bereits erreichter CR verantwortlich sein. Die Detektion dieser Antikörper ist aufgrund geringer Konzentrationen erschwert. Um genauere Rückschlüsse in der Entstehungsgeschichte und Entwicklung von PV/PF zu ziehen, sollten weitere Vorgänge auf zellulärer Ebene genauer analysiert und nachvollzogen werden.

Des Weiteren hat die Applikation von Steroiden in der medikamentösen Behandlung von PV und PF eine große Bedeutung (Yanovsky, McLeod et al. 2019). Die grafische Darstellung der Patientendaten veranschaulicht jedoch, dass nicht die Reduktion von Prednisolon im Allgemeinen zu einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik der Patienten führt, sondern die Reduktion unter einen niedrigen Schwellenwert (häufiges Auftreten von Rezidiven unter einem Schwellenwert von Prednisolon < 10 mg/Tag). Kann eine gleichmäßige, schrittweise Reduktion des Prednisolon und ein frühzeitiger Beginn einer adjuvanten immunsuppressiven Therapie mit Aza, MMF, Mtx oder Rtx somit das Nebenwirkungsspektrum unter Langzeitgabe von Steroiden vermindern und trotzdem eine serologische und klinische Stabilität der Patienten bewirken? Unser analysiertes Patientenkollektiv zeigte unter frühzeitiger, kontrollierter Reduktion von Prednisolon und langfristiger Gabe adjuvanter Immunsuppressiva ein gutes Outcome bis hin zum Erreichen einer vollständigen CR und somit die Heilung der chronischen Autoimmunerkrankungen.

16. Zusammenfassung

Die Zielstellung dieser Forschungsarbeit war es, durch die retrospektive Analyse der 47 Patienten (PV/PF) wirkungsvolle und gleichzeitig nebenwirkungsarme Therapieschemata zur Behandlung von PV und PF herauszuarbeiten. Die Lebensqualität der Patienten soll durch eine konstante serologische und klinische Stabilität der Autoimmunerkrankungen und das Erreichen einer vollständigen serologischen und klinischen Remission erzielt werden.

Zwischen 2008 und 2019 sind daher die Daten von 47 Patienten (PV: 38 Patienten/ PF: 9 Patienten) dokumentiert und analysiert worden. Zur Einordnung der Daten erfolgte die statistische Analyse (deskriptive/induktive Auswertung) des gesamten Patientenkollektivs. Durch grafische Darstellungen konnten die Krankheitsverläufe der Patienten analysiert werden.

Die Ergebnisse der statistischen Analyse ergaben einen Zusammenhang zwischen den Titerkonzentrationen (Dsg1/Dsg3) und der klinischen Symptomatik der Patienten. Das Auftreten eines dissoziativen Verhaltens der Faktoren (Titerkonzentration/ klinische Symptomatik) legt das Vorhandensein weiterer Einflussfaktoren z.B. auf zellulärer Ebene nahe. Das ausgewählte Therapieschema (DMARD/Kombinationstherapie) und das exakte Einhalten dieses Therapieschemas hat signifikanten Einfluss auf die serologische und klinische Entwicklung der Autoimmunerkrankung. Ein verzögerter Beginn der immunsuppressiven Therapie, eine frühzeitige und unkontrollierte Reduktion und die unregelmäßige Einnahme der vorgesehenen Medikation begünstigen die Entstehung eines serologischen oder klinischen Rezidivs. Sich wiederholende Rezidive begünstigen die Entwicklung einer Therapieresistenz. Der darauffolgende Therapiewechsel kann zu einem Stagnieren, einer Reduktion oder einem Anstieg der Titerkonzentrationen (Dsg1/Dsg3) führen. Um das Nebenwirkungsspektrum bei einer Langzeittherapie mit Steroiden zu reduzieren, sollten diese frühzeitig und kontrolliert ausgeschlichen werden. Die Reduktion von Prednisolon wurde bis zum Erreichen des Schwellenwerts von 10 mg/Tag gut toleriert, die klinische Symptomatik eines Rezidivs blieb aus. In der chronischen, aufrechterhaltenden Phase wurden dreimonatliche, langsame, minimale Dosisreduktionen günstig gefunden. Mit diesem Schema konnten schweren klinischen Rezidiven vorgebeugt

werden, denn bereits serologische Rezidive konnten rechtzeitig bemerkt werden, und man konnte durch Wiedererhöhung oder Aufrechterhalten der Dosis der immunsuppressiven Therapie effektiv entgegensteuern. Ein breites Nebenwirkungsspektrum unter der Anwendung von Aza, MMF, Mtx und Rtx bestätigte sich nicht. Die medikamentöse Therapie von Rtx und IVIG führte zu einem signifikanten Absinken der Dsg1, unter der medikamentösen Therapie mittels Rtx, Aza und Mtx zeigte sich eine signifikante Reduktion der Dsg3 Titerkonzentration. Somit zeigte sich die Anwendung von Rtx zur Behandlung von PV und PF nebenwirkungsarm und sowohl bei PV als auch bei PF wirkungsvoll. Der Einfluss weiterer Faktoren wie Ethnizität, Geschlecht und Alter der Patienten konnte bislang aufgrund mangelnder Daten nicht abschließend geklärt werden. Ziel dieser Forschungsarbeit war es gemischte Patientenspektren mit nachweislich nebenwirkungsarmen Therapieschemata zu behandeln und eine langfristig wirksame, vollständige Remission zu erzielen. Die bereits vorliegenden wissenschaftlichen Publikationen beziehen sich primär auf die Therapiemöglichkeiten zur Behandlung der Akutphase des Pemphigus. Nach Analyse der gesammelten Daten konnten nebenwirkungsarme und wirkungsvolle Therapiestrategien zur langfristigen klinischen und serologischen Kontrolle und somit zur Erhaltungstherapie von PV und PF gefunden werden.

17. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen an meiner Dissertation beteiligten Personen für Ihre Unterstützung bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. dr. M. Sárdy und Frau Dr. dr. O. Horváth für die ausgezeichnete Betreuung bei der Durchführung und Umsetzung der gesamten Arbeit. Durch den Rat, die Anregungen und die gute Zusammenarbeit konnte die Dissertation fertiggestellt werden.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Frederic Klein für die statistische Auswertung bedanken, mit dessen Hilfe wichtige, neue wissenschaftliche Erkenntnisse gewonnen werden konnten.

Meinen Eltern und meinem Bruder möchte ich für die Geduld, den Zuspruch und die Konstanz nicht nur während meines Studiums, sondern auch während der gesamten Fertigstellung meiner Dissertation danken.

18. Literaturverzeichnis

- (2019). "DSG1 desmoglein 1 [Homo sapiens (human)]." Gene 1828. 2019, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1828#gene-expression>.
- Adaszewska, A., et al. (2019). "The use of BIOCHIP technique in diagnosis of different types of pemphigus: Vulgaris and foliaceus." J Immunol Methods 468: 35-39.
- Amagai, M., et al. (2009). "A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus." Journal of the American Academy of Dermatology 60(4): 595-603.
- Anandan, V., et al. (2017). "Rituximab: A Magic Bullet for Pemphigus." J Clin Diagn Res 11(4): WC01-WC06.
- Arbache, S. T., et al. (2014). "Immunofluorescence testing in the diagnosis of autoimmune blistering diseases: overview of 10-year experience." An Bras Dermatol 89(6): 885-889.
- Arnemann, J. (1991). "Chromosomal assignment of the human genes coding for the major proteins of the desmosome junction, desmoglein DGI (DSG), desmocollins DGII/III (DSC), desmoplakins DPI/II (DSP), and plakoglobin DPIII (JUP)." Genomics.
- Barnes, P. (2006). "Corticosteroids: The drugs to beat." European Journal of Pharmacology 533(1-3): 2-14.
- Beissert, S. (2006). "A Comparison of Oral Methylprednisolone Plus Azathioprine or Mycophenolate Mofetil for the Treatment of Pemphigus." Archives of Dermatology 142(11): 1447-1454.
- Beissert, S., et al. (2010). "Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial." J Invest Dermatol 130(8): 2041-2048.
- Bilgic, A. and D. F. Murrell (2019). "What is novel in the clinical management of pemphigus." Expert Review of Clinical Pharmacology 12(10).
- Böcker W, D. H., Heitz PU (2004). Pathologie Urban & Fischer.
- Cathomas, R. and M. Schwitter (2017). "Methotrexat " Pharmawiki- Medikamente und Gesundheit.
- Charms-Davatchi, C., et al. (2007). "Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris." Journal of the American Academy of Dermatology 57(4): 622-628.

- Chen, J., et al. (2008). "Loss of desmocollin 3 in mice leads to epidermal blistering." *J Cell Sci* 121(Pt 17): 2844-2849.
- Cholera, M. and N. Chainani-Wu (2016). "Management of Pemphigus Vulgaris." *Adv Ther* 33(6): 910-958.
- Christmann, D. (2018). "Rituximab zur Behandlung von malignen Lymphomen " *Onko Internetportal* 2018, from <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/wirkstoff-glossar/rituximab.html>.
- Chrysomallis, F., et al. (1994). "Treatment of oral pemphigus vulgaris " *International Journal of Dermatology*.
- Colliou, N., et al. (2013). "Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response." *Science Translational Medicine* 5(175).
- Delavarian, Z., et al. (2020). "Evaluation of desmoglein 1 and 3 autoantibodies in pemphigus vulgaris: correlation with disease severity." *J Clin Exp Dent* 12(5): e440-e445.
- Di Lernia, V., et al. (2020). "Pemphigus Vulgaris and Bullous Pemphigoid: Update on Diagnosis and Treatment." *Dermatol Pract Concept* 10(3): e2020050.
- Didona, D., et al. (2019). "Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies." *Front Immunol* 10: 1418.
- Eming, R., et al. (2015). "S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foiaceus and bullous pemphigoid." *J Dtsch Dermatol Ges* 13(8): 833-844.
- Gan, S. D. and K. R. Patel (2013). "Enzyme immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay." *J Invest Dermatol* 133(9): e12.
- Giurdanella, F., et al. (2018). "Keratinocyte Binding assay identifies anti-Desmosomal Pemphigus antibodies where Other Tests are negative." *Frontiers in Immunology* 9(839).
- Hamadah, I., et al. (2018). "Rituximab/IVIg in pemphigus - a 10-year study with a long follow-up." *Journal of Dermatological Treatment* 30: 170-175.
- Harman, K. E., et al. (2017). "British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017." *British Journal of Dermatology* 177(5): 1170-1201.
- Hoffmann, J. H. O. and A. H. Enk (2019). "High-Dose Intravenous Immunoglobulin in Skin Autoimmune Disease." *Front Immunol* 10: 1090.

- Hofrichter, M., et al. (2018). "Immunoabsorption of Desmoglein-3-Specific IgG Abolishes the Blister-Inducing Capacity of Pemphigus Vulgaris IgG in Neonatal Mice." *Front Immunol* 9: 1935.
- Hrabovska, Z., et al. (2017). "A study of clinical, histopathological and direct immunofluorescence diagnosis in pemphigus group Utility of direct immunofluorescence." *Bratisl Lek Listy* 118(4): 243-249.
- Hubner, F., et al. (2016). "Prevalence and Age Distribution of Pemphigus and Pemphigoid Diseases in Germany." *J Invest Dermatol* 136(12): 2495-2498.
- Ito, K., et al. (2006). "Update on glucocorticoid action and resistance." *J Allergy Clin Immunol* 117(3): 522-543.
- Joly P, et al. (2017). "First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallelgroup, open-label randomised trial." *The Lancet*
- Joly, P., et al. (2020). "Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV)." *J Eur Acad Dermatol Venereol* 34(9): 1900-1913.
- Josting A., et al. (1998). *Der Onkologe Heidelberg Springer Verlag*
- Kaegi, C., et al. (2019). "Systematic Review of Safety and Efficacy of Rituximab in Treating Immune-Mediated Disorders." *Front Immunol* 10: 1990.
- Kasperkiewicz, M., et al. (2017). "Pemphigus." *Nat Rev Dis Primers* 3: 17026.
- Kneisel, A. and M. Hertl (2011). "Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy." *J Dtsch Dermatol Ges* 9(11): 927-947.
- Kridin, K., et al. (2021). "Survival of Adjuvant Drugs for Treatment of Pemphigus: A Population-based Cohort Study." *Acta Derm Venereol* 101(9): adv00535.
- Kridin, K., et al. (2017). "Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus: Differences in Epidemiology and Mortality." *Acta Derm Venereol* 97(9): 1095-1099.
- Kugelmann, D., et al. (2019). "Desmoglein 1 Deficiency Causes Lethal Skin Blistering." *J Invest Dermatol*.
- Lamberts A, E. H., Terra JB, Jonkman MF and Horváth B et al. (2018). "Effectiveness and safety of rituximab in recalcitrant Pemphigoid Diseases." *Frontiers in Immunology* 9(248).
- Leung, C. L. (2002). "Plakins: a family of versatile cytolinker proteins." *Trends in Cell Biology* 12(1): P37-45.

- M., A., et al. (2009). "A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus." *Journal of the American Academy of Dermatology* 60(4): 595–603.
- Meurer, M. (2012). "Immunosuppressive therapy for autoimmune bullous diseases." *Clinical Dermatology*: 78-83.
- Mignard, C., et al. (2020). "Factors Associated With Short-term Relapse in Patients With Pemphigus Who Receive Rituximab as First-line Therapy." *JAMA Dermatology* 156(5).
- Mihai, S. and C. Sitaru (2007). "Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases." *J Cell Mol Med* 11(3): 462-481.
- Morgado-Carrasco, D., et al. (2018). "Rituximab: Revolutionizing the Treatment of Pemphigus." *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 109(2): 177-178.
- Murrell, D. F., et al. (2020). "Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts." *J Am Acad Dermatol* 82(3): 575-585 e571.
- o.V. (2014). "Cyclophosphamid " *Pharmawiki- Medikamente und Gesundheit*.
- o.V. (2016, September 26, 2018). "Ciclosporin." *Pharmawiki- Medikamente und Gesundheit* November 6, 2016. from <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=ciclosporin>.
- o.V. (2017, Mai 10, 2017). "Pharmawiki - Medikamente und Gesundheit " *Glucocorticoide* 2007, from <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=glucocorticoide>.
- Pavanello, F., et al. (2017). "Rituximab: 13 open questions after 20 years of clinical use." *Cancer Treatment Reviews* 53: 38-46.
- Pezzutto, A. (2006). *Taschenatlas der Immunologie - Grundlagen - Labor - Klinik Thieme*
- Pohla-Gubo, G. and H. Hintner (2011). "Direct and indirect immunofluorescence for the diagnosis of bullous autoimmune diseases." *Dermatol Clin* 29(3): 365-372, vii.
- Pollmann, R., et al. (2018). "Pemphigus: a Comprehensive Review on Pathogenesis, Clinical Presentation and Novel Therapeutic Approaches." *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 54(1): 1-25.
- Porro, M. (2019). "Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus – Brazilian Society of Dermatology." *Anais Brasileiros de Dermatologia* (94(2 Suppl 1)): S20-32.

Sardana Kabir and P. Agarwal (2016). "A Comparative Effectiveness Research of Azathioprine and Cyclophosphamide on the Clinical and Serological Response in Pemphigus Vulgaris." Indian Journal of Dermatology.

Sardy, M., et al. (2013). "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 69(5): 748-753.

Schmidt, E., et al. (2010). "Novel ELISA systems for antibodies to desmoglein 1 and 3: correlation of disease activity with serum autoantibody levels in individual pemphigus patients." Exp Dermatol 19(5): 458-463.

Schmidt, E., et al. (2015). "S2k guideline for the diagnosis of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid." J Dtsch Dermatol Ges 13(7): 713-727.

Schmidt, E. and D. Zillikens (2011) Diagnostik und Therapie bullöser Autoimmundermatosen.

Schmidt, E. and D. Zillikens (2011). "The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Blistering Skin Diseases." Deutsches Ärzteblatt Online.

Schmidt, e. a. T. (2018). "A novel lateral flow immunoassay for the rapid detection of anti-Dsg3 IgG serum autoantibodies in pemphigus vulgaris." Experimental Dermatology.

Sharma, P., et al. (2007). "Beyond steric hindrance: the role of adhesion signaling pathways in the pathogenesis of pemphigus." J Dermatol Sci 48(1): 1-14.

Siebenand, S. (2010). "<Neue Erkenntnisse zum Wirkmechanismus | Pharmazeutische Zeitung.pdf>." Pharmazeutische Zeitung 38.

Sterry, W., et al. (2011). Kurzlehrbuch Dermatologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag

Tran, K. D., et al. (2013). "Methotrexate in the treatment of pemphigus vulgaris: experience in 23 patients." Br J Dermatol 169(4): 916-921.

Tsuruta, D. (2011). "IgA Pemphigus." Clinics in Dermatology 29(4): 437-442.

van Beek N., et al. (2018). "Diagnosis of autoimmune bullous diseases." Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 16(9): 1077-1091.

Vodo, D., et al. (2018). "The Genetics of Pemphigus Vulgaris." Front Med (Lausanne) 5: 226.

Werth, V. P., et al. (2021). "Rituximab versus Mycophenolate Mofetil in Patients with Pemphigus Vulgaris." New England Journal of Medicine.

Witte, M., et al. (2018). "Diagnosis of Autoimmune Blistering Diseases." *Front Med (Lausanne)* 5: 296.

Worm, M., et al. "S2k Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris / foliaceus und des bullösen Pemphigoids." *S2k Leitlinie*: 101.

Yamagami, J. (2018). "Recent advances in the understanding and treatment of pemphigus and pemphigoid." *F1000Res* 7.

Yanovsky, R., et al. (2019). "Treatment of pemphigus vulgaris: part 1 - current therapies." *Expert Review of Clinical Immunology*

Yoshida, K., et al. (2017). "Non-pathogenic pemphigus foliaceus (PF) IgG acts synergistically with a directly pathogenic PF IgG to increase blistering by p38MAPK-dependent desmoglein 1 clustering." *J Dermatol Sci* 85(3): 197-207.

Zeina, B. (2018). "Pemphigus vulgaris." *Medscape Abstract of the autoimmune disease pemphigus vulgaris* 20.