

Schleimhautpemphigoid

Was versteht man unter einem Schleimhautpemphigoid?

Das Schleimhautpemphigoid (griechisch: pemphix: Blase) gehört zu den chronisch verlaufenden Blasen bildenden Autoimmunerkrankungen. Charakteristisch und namensgebend für diese Erkrankungen ist die überwiegende Beteiligung der Schleimhaut. Zusätzlich können Blasen und oberflächliche Hautwunden (Erosionen) auch am Körper auftreten, diese können mit Narbenbildung abheilen.

Früher wurde für diese Erkrankung der Begriff „*vernarbendes Pemphigoid*“ verwendet. Er gilt heute nur noch für die sehr seltene Form bei Patienten, die keine überwiegende Schleimhautbeteiligung haben und bei denen die Blasen/Erosionen am Körper mit Narbenbildung abheilen [1-4].

Wie häufig tritt das Schleimhautpemphigoid auf?

Das Schleimhautpemphigoid ist mit ca. 2 Neuerkrankungen auf 1 Mio. Einwohner/Jahr eine seltene Erkrankung [5].

Auslöser für das Auftreten eines Schleimhautpemphigoids

Die Ursachen für das Auftreten dieser Autoimmunerkrankung sind nicht geklärt. Bisher gibt es keine Hinweise für Medikamente oder Nahrungsmittel als Auslöser der Erkrankung.

Was geschieht in der Schleimhaut?

Beim Schleimhautpemphigoid richtet sich das eigene Immunsystem gegen Bestandteile der Haut und es kommt zur Bildung von speziellen Eiweißstoffen, sogenannten Autoantikörpern. Angriffspunkte für die Autoantikörper sind mehrere Proteine innerhalb der Basalmembran, der Verbindungsschicht zwischen Oberhaut (Epidermis) und Lederhaut (Dermis). Zu den Proteinen, die von den Autoantikörpern gebunden werden (den sogenannten Zielantigenen) gehören: BP180, BP230, Laminin 332 (früher auch Laminin 5 oder Epiligrin genannt) und $\alpha 6\beta 4$ -Integrin. 25 % der Patienten mit Antikörpern gegen Laminin 332 entwickeln im Verlauf eine Krebserkrankung. Daher ist die genaue Diagnostik der Autoantikörper von großer Bedeutung, um ggf. durch eine anschließende Tumorsuche eine Begleiterkrankung frühzeitig zu erkennen [2, 3, 6].

Wie verläuft das Schleimhautpemphigoid?

Die Ausdehnung der Hautveränderungen und somit die Schwere der Erkrankung sind von Patient zu Patient unterschiedlich stark ausgeprägt. Durch die häufig schmerzhaften Mundschleimhautveränderungen kommt es häufig zu Schwierigkeiten beim Essen und in Folge zur Gewichtsabnahme und allgemeinen Schwäche.

Bei den meisten Patienten beginnt die Erkrankung in der Mundschleimhaut, dies ist auch häufig die am schwersten betroffene Schleimhautregion. Bei einigen Patienten kann die Erkrankung jedoch in der Nasenschleimhaut beginnen, was sich durch Nasenbluten, Ausbildung von blutigen Krusten sowie verringerter Nasenatmung

äußern kann. Bei einigen Patienten, vor allen Dingen Frauen, ist die Genitalschleimhaut am stärksten betroffen.

Als weitere Schleimhäute können der Rachen, die Speiseröhre und die Schleimhaut am After betroffen sein. In den Schleimhäuten zerreißen Blasen leicht und es kommt zur Ausbildung von meist schmerzhaften Wunden (Erosionen).

Auch die Bindehäute der Augen können betroffen sein, was zu einer Narbenbildung und im schlimmsten Fall bis zur Erblindung führen kann. Patienten mit Beteiligung der Bindehaut bedürfen daher ganz besonders dringend einer intensiven Therapie. Unter einem *okulären Pemphigoid* versteht man ein Schleimhautpemphigoid mit ausschließlicher Beteiligung der Bindehäute der Augen [2, 3, 6].

Wie kann das Schleimhautpemphigoid diagnostiziert werden?

Das klinische Bild mit Erosionen der Mund- oder Genitalschleimhaut sowie beim okulären Pemphigoid der Bindehaut des Auges ergibt erste Hinweise auf diese Erkrankung. Für die genaue Diagnosestellung sind eine Gewebeprobe und eine Blutentnahme notwendig [2, 3, 6, 7].

- Durch eine spezielle Färbetechnik lassen sich die Autoantikörper in einer Gewebeprobe der Schleimhaut nachweisen. Diese Schleimhautprobe kann an unbefallener Wangenschleimhaut entnommen werden. Typischerweise zeigen sich lineare Ablagerungen von Antikörpern entlang der Grenzfläche zwischen Schleimhaut und darunter liegender Verbindungsschicht.
- Die Autoantikörper lassen sich bei manchen Patienten auch im Blut nachweisen. Hierzu werden Spezialuntersuchungen durchgeführt (indirekte Immunfluoreszenz auf Spalthaut, ELISA, Westernblot).

Alle notwendigen Untersuchungen der Haut und des Blutes können in unserem Autoimmunlabor durchgeführt werden.

Wie wird das Schleimhautpemphigoid behandelt?

Bei der Behandlung des Schleimhautpemphigoids muss zwischen Patienten ohne Beteiligung der Bindehäute und Patienten mit Beteiligung der Bindehäute der Augen unterschieden werden. In der Regel erfolgt die Einleitung der Therapie im Rahmen eines stationären Aufenthaltes. Ziel der Behandlung ist die Unterdrückung der Bildung der Autoantikörper sowie der Entzündung der Schleimhäute [2, 3, 6].

Schleimhautpemphigoid ohne Beteiligung der Bindehäute

Es stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung. In der Akutphase werden Kortisonpräparate eingesetzt, die mit weiteren Medikamenten, wie z. B. Dapson, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Mycophenolat-Natrium oder Cyclophosphamid kombiniert werden können. Diese Medikamente sollen einen Kortisonsparenden Effekt ausüben und entsprechende Nebenwirkungen verringern.

In sehr schweren Fällen oder bei unzureichendem Ansprechen auf die oben genannten Medikamente kann bei hohen Konzentrationen von Antikörpern im Blut eine spezielle „Blutwäsche“ (Immunadsorption) durchgeführt werden [8-10]. Zudem können Infusionen mit hoch-dosierten menschlichen Antikörpern (Immunglobuline)

zum Einsatz kommen. In den letzten Jahren wurde zudem über die erfolgreiche Behandlung mit dem Medikament „Rituximab“ berichtet [11-14].

Patienten mit Bindehautbeteiligung

Bei diesen Patienten droht eine Vernarbung der Bindehäute, die mit einer bleibenden Sehschädigung oder sogar Erblindung einhergehen kann. Deswegen ist hier in der Regel eine sehr schnelle und intensive Therapie notwendig, die das überreagierende Immunsystem unterdrücken soll. Neben Kortikosteroiden (Kortison) wird hier häufig Cyclophosphamid eingesetzt [1].

Für diese Patienten besteht eine enge Kooperation mit der Augenklinik des UKSH, Campus Lübeck.

Patienten mit Antikörper gegen Laminin 332

Da bei bis zu 25 % dieser Patienten eine Krebserkrankung vorliegen kann, sollte vor Einleitung einer Therapie eine gründliche Durchuntersuchung erfolgen und ggf. frühzeitig mit einer Tumorbehandlung begonnen werden.

Wie ist der Verlauf der Erkrankung?

Die Erkrankung tritt spontan auf und verläuft in der Regel schubweise über viele Monate/Jahre. Durch die heute möglichen modernen Behandlungsverfahren kann in der Mehrheit der Patienten eine langfristige Erscheinungsfreiheit erreicht werden.

Bei Beteiligung der des Rachens ist eine enge Kooperation mit der HNO-Klinik des UKSH, Campus Lübeck etabliert. Bei Beteiligung des Ösophagus (Speiseröhre) und der Genitalschleimhaut erfolgt die Behandlung zusammen mit der Gastroenterologie, Med. Klinik I, UKSH, Campus Lübeck, und der Klinik für Gynäkologie, UKSH, Campus Lübeck.

Ausgewählte Literatur

1. Meyer-ter-Vehn T, **Schmidt E, Zillikens D**, Geerling G. Schleimhautpemphigoid mit okulärer Beteiligung. II: Therapie. Ophthalmologe 2008; 105:405-19.
2. **Schmidt E**, Meyer-Ter-Vehn T, **Zillikens D**, Geerling G. Schleimhautpemphigoid mit okulärer Beteiligung. I: Klinik, Pathogenese und Diagnose. Ophthalmologe 2008; 105:285-97.
3. **Schmidt E, Zillikens D**. Diagnose und Therapie bullöser Autoimmundermatosen. Dtsch Arztebl Int 2011; 108:399-405.
4. **Schmidt E, Zillikens D**. Pemphigoid diseases. The Lancet 2012, im Druck.
5. Bertram F, Brocker EB, **Zillikens D, Schmidt E**. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. J Dtsch Dermatol Ges 2009; 7:434-40.
6. **Schmidt E, Zillikens D**. Diagnosis and treatment of patients with autoimmune bullous disorders in Germany. Dermatol Clin 2011; 29:663-71.
7. **Schmidt E, Zillikens D**. Modern diagnosis of autoimmune blistering skin diseases. Autoimmunity Reviews 2010; 10:84-9.

8. **Meyersburg D, Schmidt E, Kasperkiewicz M, Zillikens D.** Immunoabsorption in dermatology. *Ther Apher Dial* 2012; 16:311-20.
9. **Schmidt E, Zillikens D.** Immunoabsorption in dermatology. *Arch Dermatol Res* 2010; 302:241-53.
10. **Zillikens D,** Derfler K, Eming R, Fierlbeck G, Goebeler M, Hertl M, Hofmann SC, Karlhofer F, Kautz O, Nitschke M, Opitz A, Quist S, Rose C, Schanz S, **Schmidt E, Shimanovich I,** Michael M, Ziller F. Empfehlungen für die Anwendung der Immunapherese bei der Therapie bullöser Autoimmundermatosen. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5:881-7.
11. Recke A, **Shimanovich I,** Steven P, Westermann L, **Zillikens D, Schmidt E.** Therapierefraktäres Anti-Laminin 332 Schleimhautpemphigoid: Komplette Remission unter adjuvanter Immunapherese und Rituximab. *Hautarzt* 2011; 62:852-8.
12. **Hertl M, Zillikens D,** Borradori L, Bruckner-Tuderman L, Burckhard H, Eming R, Engert A, Goebeler M, Hofmann S, Hunzelmann N, Karlhofer F, Kautz O, Lippert U, Niedermeier A, Nitschke M, Pfütze M, Reiser M, Rose C, **Schmidt E, Shimanovich I,** Sticherling M, Wolff-Franke S. Empfehlungen für den Einsatz von Rituximab (Anti-CD20 Antikörper) bei bullösen Autoimmundermatosen. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6:366-73.
13. **Kasperkiewicz M, Shimanovich I,** Ludwig RJ, Rose C, **Zillikens D, Schmidt E.** Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: a case series of 17 patients. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:552-8.
14. **Schmidt E,** Brocker EB, Goebeler M. Rituximab in treatment-resistant autoimmune blistering skin disorders. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34:56-64.