

Der Hautarzt

Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie und verwandte Gebiete

Elektronischer Sonderdruck für F. Schulze

Ein Service von Springer Medizin

Hautarzt 2013 · 64:931–945 · DOI 10.1007/s00105-013-2599-9

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

F. Schulze · M. Kasperkiewicz · D. Zillikens · E. Schmidt

Bullöses Pemphigoid

Diese PDF-Datei darf ausschließlich für nichtkommerzielle Zwecke verwendet werden und ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen – hierzu zählen auch soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Austauschplattformen.

Redaktion

M. Meurer, Dresden
S. Ständer, Münster
R.-M. Szeimies, Recklinghausen



Punkte sammeln auf...

springermedizin.de/ eAkademie

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

F. Schulze · M. Kasperkiewicz · D. Zillikens · E. Schmidt

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universität zu Lübeck

Bullöses Pemphigoid

Zusammenfassung

Pemphigoiderkrankungen sind eine Gruppe von Autoimmunerkrankungen, die charakterisiert sind durch eine subepidermale Blasenbildung sowie Autoantikörper gegen Strukturproteine der dermoepidermalen Junktionszone. Beim bullösen Pemphigoid, der häufigsten subepidermalen Blasen bildenden Autoimmundermatose, sind die Antikörper gegen die hemidesmosomalen Antigene BP180 (Kollagen Typ XVII) und BP230 gerichtet. Klinisch charakteristisch sind der starke Juckreiz sowie pralle Blasen, Erosionen und Krusten bei älteren Patienten. Diagnostisch wegweisend sind lineare Ablagerungen von IgG und/oder C3 an der dermoepidermalen Junktionszone in der direkten immunfluoreszenzoptischen Untersuchung einer perilesionalen Hautprobe und der serologische Nachweis von Autoantikörpern mittels indirekter Immunfluoreszenz auf humaner Spalthaut sowie im ELISA unter Verwendung von rekombinanten immundominanten Fragmenten von BP180 und BP230. Therapeutische Optionen beinhalten topische (Klasse IV) und/oder systemische Glukokortikosteroide, die meist in Kombination mit Immunmodulatoren wie Dapsone und Tetrazyklinen oder Immunsuppressiva wie Methotrexat und Azathioprin angewendet werden.

Schlüsselwörter

Autoantikörper · Blasen · BP180 · ELISA · Immunfluoreszenz

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags

- kennen Sie die klinischen Charakteristika und Varianten des bullösen Pemphigoids sowie die wichtigsten Differenzialdiagnosen,
- können Sie die verschiedenen diagnostischen Methoden benennen und haben einen Überblick über die relevanten Zielantigene des bullösen Pemphigoids und anderer Pemphigoiderkrankungen,
- sind Sie informiert über wichtige epidemiologische Aspekte wie Erkrankungsalter, Inzidenz, Mortalität und assoziierte Erkrankungen des bullösen Pemphigoids,
- haben Sie einen Überblick über die pathogenetischen Grundlagen,
- sind Sie mit den verschiedenen therapeutischen Optionen vertraut.

Einleitung

Das bullöse Pemphigoid (BP) ist die mit Abstand häufigste subepidermal Blasen bildende Autoimmundermatose. Die Pemphigoiderkrankungen wurden zuerst 1953 histopathologisch von Walter Lever aufgrund der subepidermalen Spaltbildung vom Pemphigus abgegrenzt, bei dem die Spaltbildung intraepidermal liegt. Vierzehn Jahre später konnten Jordon et al. [32] beim BP erstmals Autoantikörper im Gewebe und Serum nachweisen. Die molekulare Identifizierung der beiden Zielantigene, BP180 (Typ-XVII-Kollagen) und BP230 [19, 34], führte durch die Etablierung verschiedener In-vitro- und Tiermodelle zu einem recht guten Verständnis der Pathogenese des BP und erlaubte die Entwicklung spezifischer und sensitiver Nachweissysteme für die serologische Routinediagnostik [29, 31, 32].

Innerhalb der Pemphigoiderkrankungen muss das BP vom Schleimhautpemphigoid, Pemphigoid gestationis, Anti-p200-/Laminin- γ 1-Pemphigoid, der linearen IgA-Dermatose, dem Lichen planus pemphigoides und der Epidermolysis bullosa acquisita abgegrenzt werden. Die Unterscheidung erfolgt aufgrund der Klinik sowie der Autoantikörperspezifitäten (■ Tab. 1).

Epidemiologie

Die Inzidenz des BP wurde für Unterfranken und die Schweiz mit 13 und 12 Neuerkrankungen pro 1 Mio. Einwohner pro Jahr berechnet [4, 24]. Es ist in Deutschland von einer Prävalenz von etwa 10.000 BP-Patienten auszugehen. In Frankreich und UK wurden sogar Inzidenzen von 22 und

Bullous pemphigoid

Abstract

Pemphigoid diseases are a group of autoimmune disorders characterized by subepidermal blistering and autoantibodies against structural proteins of the dermal-epidermal junction. In bullous pemphigoid, the most common subepidermal blistering autoimmune disease, antibodies are directed against the hemidesmosomal antigens BP180 (collagen type XVII) and BP230. Bullous pemphigoid typically presents with severe pruritus and tense blisters accompanied by erosions and crusts in elderly patients. Diagnostic landmarks are the detection of linear IgG and/or C3 deposits at the dermo-epidermal junction by direct immunofluorescence microscopy of a perilesional biopsy and the detection of serum autoantibodies by indirect immunofluorescence microscopy on human salt-split skin and ELISA employing recombinant immunodominant fragments of BP180 and BP230. Treatment options include topical (class IV) and/or systemic corticosteroids, frequently combined with immunomodulatory agents like dapsone and tetracyclines or immunosuppressants such as methotrexate and azathioprine.

Keywords

Autoantibodies · Blister · BP180 · ELISA · Immunofluorescence

Tab. 1 Differenzialdiagnosen innerhalb der Pemphigoiderkrankungen

Erkrankung	Typische Klinik	Zielantigene ^a
Bullöses Pemphigoid	Pralle Blasen und Erosionen vor allem in den Beugen; Schleimhäute nicht überwiegend betroffen	BP180 NC16A BP230
Schleimhautpemphigoid	Überwiegend Schleimhäute betroffen	BP180, Laminin 332 BP230, $\alpha 6\beta 4$ -Integrin, Laminin 311, Typ-VII-Kollagen
Pemphigoid gestationis	Hautveränderungen in der Schwangerschaft oder post partum	BP180 NC16A BP230
Lineare IgA-Dermatose	Pralle Blasen und Erosionen, Schleimhäute nicht überwiegend betroffen	LAD-1^b BP230 (IgA-Reaktivität)
Epidermolysis bullosa acquisita	a) Mechanobullöse Form: Vermehrte Verletzlichkeit der Haut; Blasen und Erosionen an exponierten Arealen; Narbige Abheilung und Milien b) Entzündliche Form: wie BP, Schleimhautpemphigoid oder lineare IgA-Dermatose	Kollagen Typ VII
Anti-p200/Laminin $\gamma 1$ -Pemphigoid	Pralle Blasen und Erosionen, Schleimhäute nicht überwiegend betroffen	Laminin $\gamma 1$, p200-Protein
Lichen planus pemphigoides	Pralle Blasen neben Lichen-planus-Läsionen	BP180 NC16A BP230

^aHauptantigene in Fettdruck. ^bLineare IgA-Dermatose-Antigen-1, entspricht der löslichen Ektodomäne von BP180.

66 Neuerkrankungen/1 Mio. Einwohner/Jahr berichtet [32]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 75 bis 80 Jahren. Interessanterweise steigt die Inzidenz mit zunehmendem Alter deutlich an; bei den über 80-Jährigen wurde sie in verschiedenen europäischen Ländern zwischen 150 und 330/1 Mio./Jahr berechnet. In den letzten 10 Jahren hat sich die Inzidenz des BP in Zentraleuropa mindestens verdoppelt. Dies lässt sich wahrscheinlich durch die alternde Bevölkerung, aber auch durch die verbesserten Nachweisverfahren erklären [32].

Die 1-Jahres-Mortalität liegt mit 20–40% etwa 2- bis 3mal höher als in der altersgleichen Bevölkerung. Risikofaktoren sind dabei neben einem höheren Alter ausgeprägte Krankheitsaktivität und höhere Dosen der therapeutisch verabreichten systemischen Glukokortikosteroide. Anders als früher beschrieben, konnte in nachfolgenden großen Untersuchungen mit altersgleichen Kontrollen keine Assoziation des BP mit Malignomen gefunden werden [32]. Dahingegen ist die Assoziation mit neurologischen Erkrankungen wie Demenz, Morbus Parkinson, Apoplex, Epilepsie und multipler Sklerose gut belegt [20]. In der Tat bestehen bei 30–50% der BP-Patienten neurologische Erkrankungen [32]. Auch für einige Medikamente wie Spironolacton, Phenothiazide und Schleifendiuretika wurde eine schwache Assoziation mit dem BP beobachtet [1, 22]. In einzelnen Fällen ist das BP in engem zeitlichem Zusammenhang mit Verletzungen, Verbrennungen, UV-Licht, Strahlentherapie oder Impfungen beobachtet worden.

Pathogenese

Die Autoantikörper beim BP erkennen 2 Moleküle, BP180 (Kollagen Typ XVII) und BP230. BP180 und BP230 sind Strukturproteine der Hemidesmosomen, die als Bestandteile der dermoepidermalen Junctionszone das Zytoskelett der basalen Keratinozyten an den dermalen Kollagenen verankern (▣ **Abb. 1**). BP180 ist ein etwa 1000 Aminosäuren langes transmembranöses Glykoprotein, dessen 16. nichtkollagene Domäne (NC16A), die direkt außerhalb der Zellmembran liegt, die immundominante Region darstellt [40]. Autoantikörper gegen die NC16A-Domäne weisen 80–90% der BP-Patienten auf. Die Serumspiegel der Anti-BP180-NC16A-Antikörper korrelieren zudem mit der Krankheitsaktivität und können zum Monitoring im Krankheitsverlauf genutzt werden [28]. Zusätzlich zur NC16A-Reaktivität weisen die meisten BP-Patienten auch Antikörper gegen andere Abschnitte von BP180 auf; diese korrelieren jedoch nicht deutlich mit der Krankheitsaktivität. Antikörper gegen C-terminale Epitope von BP180 wurden mit dem Auftreten von Schleimhautläsionen assoziiert [32].

Die humane BP-Erkrankung wurde anhand kultivierter Keratinozyten, Gefrierschnitten humaner Haut und verschiedener Mausmodelle experimentell reproduziert [9, 21, 27, 33, 35]. Diesen Mo-

In den letzten 10 Jahren hat sich die Inzidenz des BP in Zentraleuropa mindestens verdoppelt

Das BP zeigt keine erhöhte Assoziation mit Malignomen

Bei mindestens einem Drittel der BP-Patienten liegen neurologische Erkrankungen vor

Serumspiegel der Anti-BP180-NC16A-Antikörper korrelieren mit der Krankheitsaktivität und sind zum Monitoring im Krankheitsverlauf geeignet

Die Pathogenität der Autoantikörper gegen BP180 wurde in verschiedenen experimentellen Modellen klar gezeigt

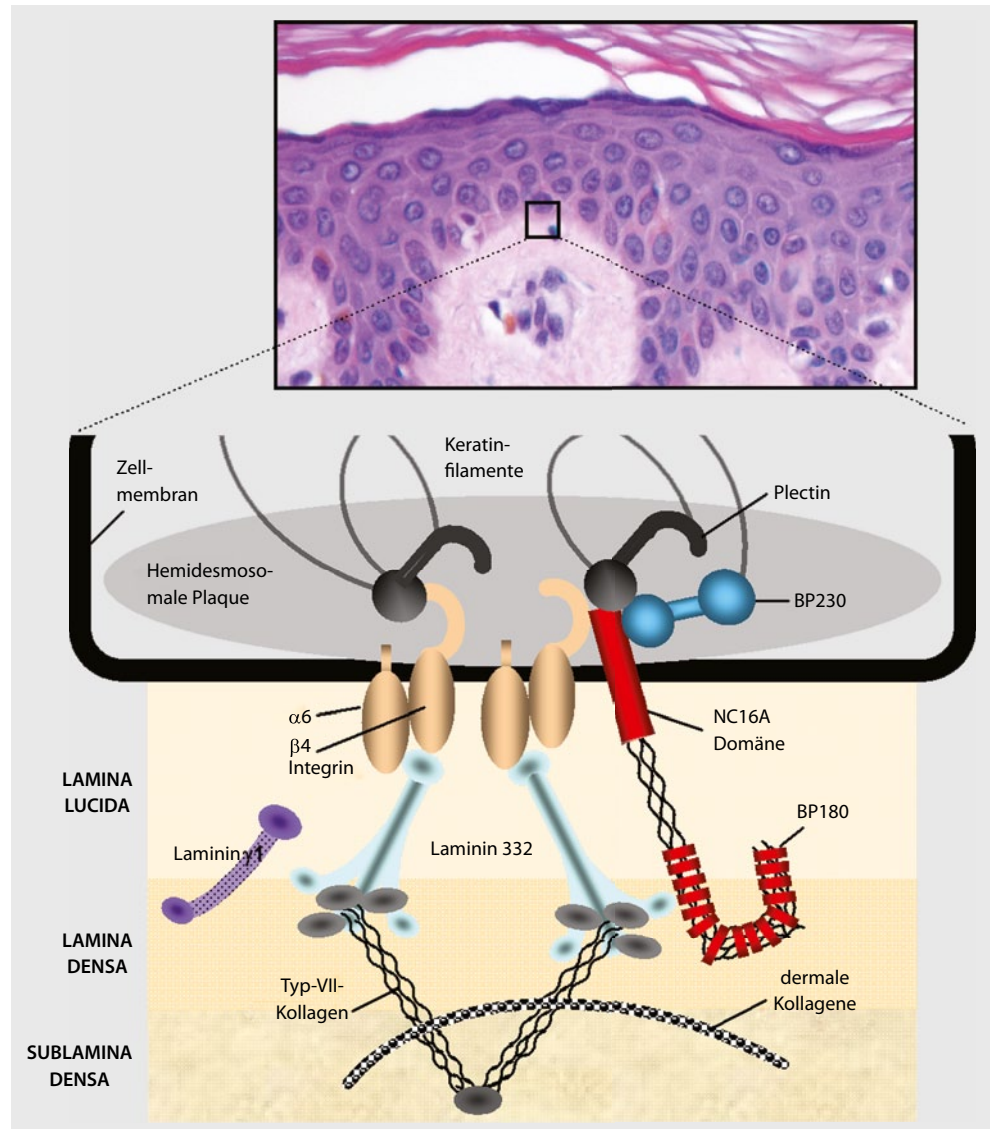


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung der dermoepidermalen Junctionszone. Nur Zielantigene von Pemphigoid-erkrankungen sind gezeigt. (Adaptiert nach [32], mit freundl. Genehmigung von Elsevier)

dellen verdanken wir unser Wissen über die im Folgenden dargestellten Pathomechanismen des BP. Die Bindung der Autoantikörper an BP180 führt zur Aktivierung von Komplement an der dermoepidermalen Junctionszone, Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen aus den basalen Keratinozyten, verminderten Expression von BP180, Degranulation von Mastzellen und schließlich zur Einwanderung von Neutrophilen, Eosinophilen und Makrophagen in die Haut. Letztlich bewirkt die Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies und Proteinase aus diesen Zellen die Separation der Epidermis von der Dermis ([15], ■ **Abb. 2**). Auch autoreaktive T-Zellen beeinflussen die Krankheitsaktivität, insbesondere in Anwesenheit des BP-Suszeptibilitätsallels HLA-DQB1*0301 [6].

Die Antikörper gehören vor allem der IgG1- und IgG4-Subklasse an, aber auch IgE- und IgA-Antikörper gegen BP180 können bei BP-Patienten gefunden werden [15]. Iwata et al. [10] konnten zeigen, dass die Präsenz von IgE-Antikörpern mit schwereren Formen des BP korreliert und Patienten mit IgE-Antikörpern eine stärkere Therapie und mehr Zeit zur Induktion einer Remission benötigen.

Anders als BP180 liegt BP230 intrazellulär und gehört zur Plakinfamilie. Antikörper gegen BP230 werden bei 50–70% der BP-Patienten gefunden [5]. Die pathogenetische Bedeutung der Anti-BP230-Autoantikörper ist bislang nicht hinreichend geklärt [15].

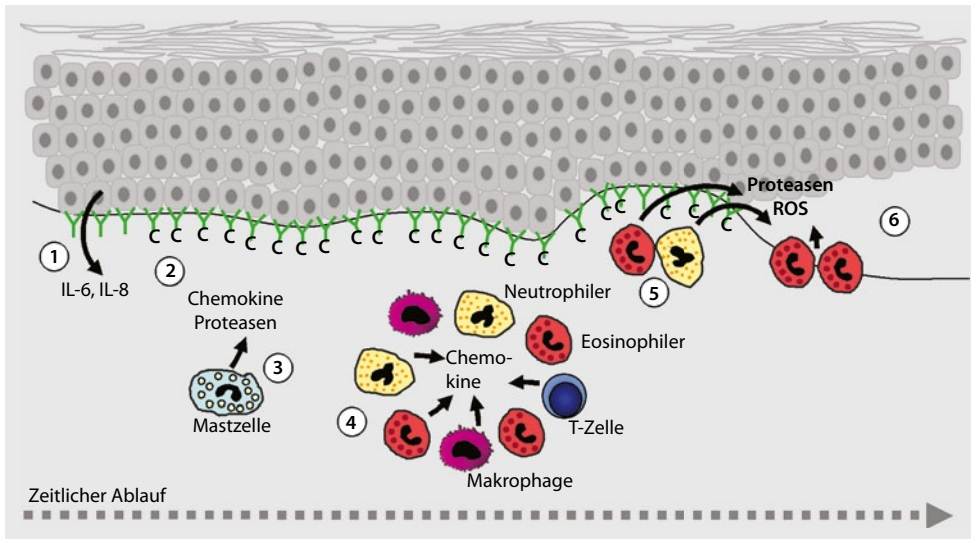


Abb. 2 ▲ Pathophysiologie des bullösen Pemphigoids. Die Bindung von Autoantikörpern an BP180 bewirkt die Freisetzung von Zytokinen (IL-6 und IL-8) aus den basalen Keratinozyten (1) sowie die Aktivierung von Komplement an der dermoepidermalen Junctionszone (2) und Degranulation von Mastzellen (3). Komplementaktivierung und Chemokinfreisetzung führen zu einem Einstrom von Entzündungszellen in die obere Dermis, wo in Folge weitere Entzündungsmediatoren akkumulieren (4). Neutrophile und eosinophile Granulozyten sezernieren Proteasen und reaktive Sauerstoffspezies („reactive oxygen species“, ROS; 5), die letztlich die subepidermale Separation bewirken (6). (Adaptiert nach [32], mit freundl. Genehmigung von Elsevier)

Klinik

Das klinische Bild des BP kann sehr vielgestaltig sein. Klassischerweise finden sich insbesondere am unteren Abdomen, an den Oberschenkelinnenseiten, Ellenbeugen und Intertriginen auf erythematöser oder normal erscheinender Haut pralle, seröse, z. T. auch hämorrhagische Blasen von wenigen Millimetern bis mehreren Zentimetern Durchmesser. Nach mechanischer Irritation können die Blasen platzen und Erosionen mit hämorrhagischen Krusten entstehen. Zudem zeigen sich typischerweise Erytheme und urtikarielle Plaques (■ **Abb. 3a**). Teilweise bleiben nach der Abheilung postinflammatorische Hyper- oder Hypopigmentierungen zurück [30]. Charakteristisch ist auch der ausgeprägte, häufig quälende Pruritus, der bei praktisch allen Patienten vorliegt. Das Nikolski-Zeichen (Induktion von Blasen durch tangentielle Scherkräfte) ist beim BP im Gegensatz zum Pemphigus negativ.

Oft geht das starke Juckempfinden der eigentlichen Blasenentwicklung über Wochen, Monate oder sogar Jahre in einem prämonitorischen Stadium voraus, teilweise als Pruritus auf ansonsten unveränderter Haut. Häufiger finden sich jedoch zunächst unspezifische Hautveränderungen wie Erytheme, Ekzeme, erythematöse Papeln oder urtikarielle Plaques (■ **Abb. 3c**). In diesem Stadium ist die Diagnosestellung anhand der klinischen Symptome schwierig. In einigen Fällen persistieren diese nichtbullösen Hautveränderungen, ohne dass später noch Blasen auftreten. Hierbei handelt es sich dann um eine der nichtbullösen Varianten des BP. Bei 10–30% der Patienten zeigen sich Schleimhautläsionen, vor allem oral und bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität. Anders als beim Schleimhautpemphigoid, bei dem überwiegend Schleimhautbeteiligung besteht und regelmäßig auch Nase, Pharynx, Konjunktiven und Genitale betroffen sind, sind diese Schleimhäute beim BP fast immer frei [30, 42]. Um die Krankheitsaktivität objektivieren zu können, was insbesondere im Rahmen klinischer Studien erforderlich ist, wurde der **Bullous Pemphigoid Disease Area Index** (BPDAI) entwickelt, ein Scoresystem, bei dem separat das Ausmaß bullöser, erythematöser und Schleimhautläsionen sowie der Pruritus erfasst werden. Der **Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score** (ABSIS) kann bei allen blasenbildenden Autoimmundermatosen eingesetzt werden [26].

Sonderformen des bullösen Pemphigoids

Zu den klinischen Varianten des BP gehören neben der prämonitorischen Variante auch Formen, die auf bestimmte Körperregionen, meist prätibial, palmoplantar oder in der Stomaumgebung be-

Klinisch ist das BP durch pralle Blasen und starken Pruritus charakterisiert

Das Nikolski-Zeichen ist negativ

Ein prämonitorisches Stadium mit starkem Pruritus und unspezifischen Hautveränderungen kann der Ausbildung von Blasen um Wochen bis Monate, z. T. auch Jahre vorausgehen



Abb. 3 ▲ Klinische Formen des bullösen Pemphigoids. **a** Klassische Form mit prallen serösen und hämorrhagischen Blasen, hämorrhagischen Krusten und Erosionen am Knie. **b** Lokalisierte Variante mit praller Blase, Erosionen und Erythemen im Bereich einer perkutanen Magensonde. **c** Prämonitorisches Stadium mit erythematösen Papeln und Plaques am Rumpf. **d** Exkorierte, erythematöse Papeln und Plaques am Oberarm beim bullösen Pemphigoid unter dem klinischen Bild einer Prurigo simplex subacuta

schränkt sind (lokalisiertes BP; ■ **Abb. 3b**). Des Weiteren gibt es Varianten mit exkorierten Papeln (Prurigo-simplex-subacuta-artiges BP; ■ **Abb. 3d**), mit kleinen, stark juckenden Bläschen, die an einen Morbus Dühring erinnern (vesikulöses BP), Formen mit 1–3 cm großen, stark juckenden Knoten (Pemphigoid nodularis) sowie mit Krusten belegte Erosionen der vorderen und hinteren Schweißrinne (seborrhöisches Pemphigoid). Auch ein vegetierendes Pemphigoid mit Erosionen in den Intertriginen sowie eine erythrodermatische Form des BP nach UV-Exposition wurden beschrieben [30, 42].

Im Kindesalter kommt das BP nur selten vor und ähnelt klinisch der Erkrankung des Erwachsenenalters oder einer bullösen Impetigo. Kinder entwickeln jedoch häufiger eine Beteiligung der Mundschleimhaut und Läsionen im Gesicht [42]. Bei älteren Patienten mit ansonsten unklarem chronischem Pruritus (mit oder ohne Hautveränderungen) sollte ein BP immer ausgeschlossen werden.

Differenzialdiagnosen

Je nach klinischer Ausprägung ist eine Reihe von Differenzialdiagnosen zu erwägen. Entscheidend ist hier der Nachweis gewebegebundener und im Serum zirkulierender Autoantikörper. Ist die direkte Immunfluoreszenz (IF) positiv, liegt eine bullöse Autoimmundermatose vor:

- bei interzellulärer Fluoreszenz in der Epidermis ein Pemphigus,

Bei älteren Patienten mit ansonsten unklarem chronischem Pruritus sollte ein BP immer ausgeschlossen werden

Bei positiver direkter Immunfluoreszenz liegt eine bullöse Autoimmundermatose vor

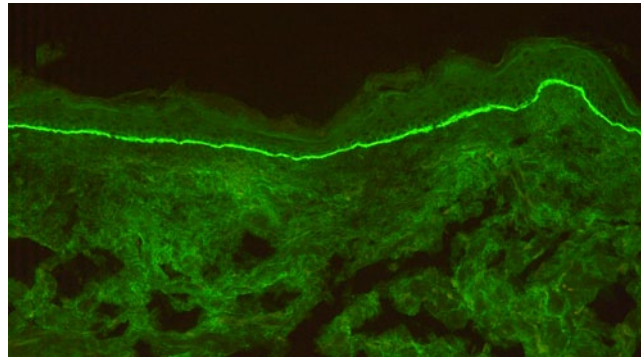


Abb. 4 ▶ Direkte immunfluoreszenzoptische Untersuchung einer periläsionalen Hautbiopsie. Nachweis von Komplement C3 linear an der dermoepidermalen Junktionszone

- bei linearer Fluoreszenz an der dermoepidermalen Junktionszone eine Pemphigoiderkrankung (z. B. lineare IgA-Dermatose, Schleimhautpemphigoid, Anti-p200/Laminin γ 1-Pemphigoid oder Epidermolysis bullosa acquisita) und
- bei granulären Ablagerungen von IgA in der papillären Dermis eine Dermatitis herpetiformis Duhring (▣ **Abb. 4**, ▣ **Tab. 1**).

Sind die direkte IF sowie die serologischen Untersuchungen (s. unten) negativ, ist die Histopathologie einer läsionalen Hautprobe hilfreich, um die klinischen Differenzialdiagnosen Arzneimittelreaktion, Erythema multiforme, atopisches Ekzem, Skabies, Prurigo simplex subcuta, eosinophile Dermatitis oder auch ein kutanes T-Zell-Lymphom auszuschließen.

Diagnostik

Histopathologie

Für die histopathologische Untersuchung sollte eine kleine Blase oder der Teil einer größeren Blase mit Übergang zur gesunden Haut biopsiert werden. Man sieht charakteristischerweise eine subepidermale Blasenbildung, bei der die gesamte Epidermis das Blasendach bildet. Zudem besteht ein ausgeprägtes Infiltrat aus eosinophilen und neutrophilen Granulozyten sowie weniger ausgeprägt von Makrophagen und T-Lymphozyten in der papillären Dermis. Hinweisend, aber nicht beweisend für ein BP, ist die eosinophile Spongiose, die im urtikariellen Stadium des BP, aber auch bei anderen Dermatitisiden zu finden ist.

Elektronenmikroskopisch liegt die Spaltbildung innerhalb der Lamina lucida.

Direkte Immunfluoreszenz

Die Biopsie für die direkte IF zum Nachweis gewebegebundener Autoantikörper sollte stets periläsional durchgeführt werden. Eine läsionale Biopsie kann falsch positiv (Antikörper aggregieren unspezifisch am Blasendach oder Blasenboden) oder falsch negativ sein (Autoantikörper werden proteolytisch degradiert). Beim BP zeigen sich regelmäßig lineare Ablagerungen von C3 an der dermoepidermalen Junktionszone sowie in 80–90% der Fälle auch von IgG (▣ **Abb. 4**). Gelegentlich lassen sich zusätzlich schwächere Ablagerungen von IgA und IgE nachweisen [42]. In der direkten IF kann nicht zwischen den verschiedenen Pemphigoiderkrankungen unterschieden werden (Ausnahme: IgA-Ablagerungen bei der linearen IgA-Dermatose).

Indirekte Immunfluoreszenz auf humaner Spalthaut

Die indirekte IF dient als Screeningtest für zirkulierende Autoantikörper. Beim BP hat sich normale humane Haut, die durch Inkubation mit 1 mol/l NaCl-Lösung im Bereich der Lamina lucida gespalten wurde, als sensitivstes Substrat erwiesen. In 90% der Fälle lassen sich bei Patienten mit BP zirkulierende IgG-Antikörper nachweisen, die charakteristischerweise an die epidermale Seite des artifiziellen Spalts binden (▣ **Abb. 5b**). In 5–10% zeigen sich zusätzlich IgA-Autoantikörper an der epidermalen Seite. Verwendet man Affenösoophagus als Substrat (▣ **Abb. 5a**), lassen sich IgG-Antikörper nur in 60–70% nachweisen [32].

Bei negativer Autoimmundiagnostik ist die Histopathologie hilfreich, um weitere klinische Differenzialdiagnosen zu adressieren

Die Probebiopsie für die Histologie sollte stets läsional durchgeführt werden

Goldstandard in der Diagnostik des BP ist die direkte IF einer periläsionalen Probebiopsie

Humane Spalthaut ist das sensitivste Substrat für die indirekte IF und wird als Screeningtest bei Pemphigoiderkrankungen verwendet

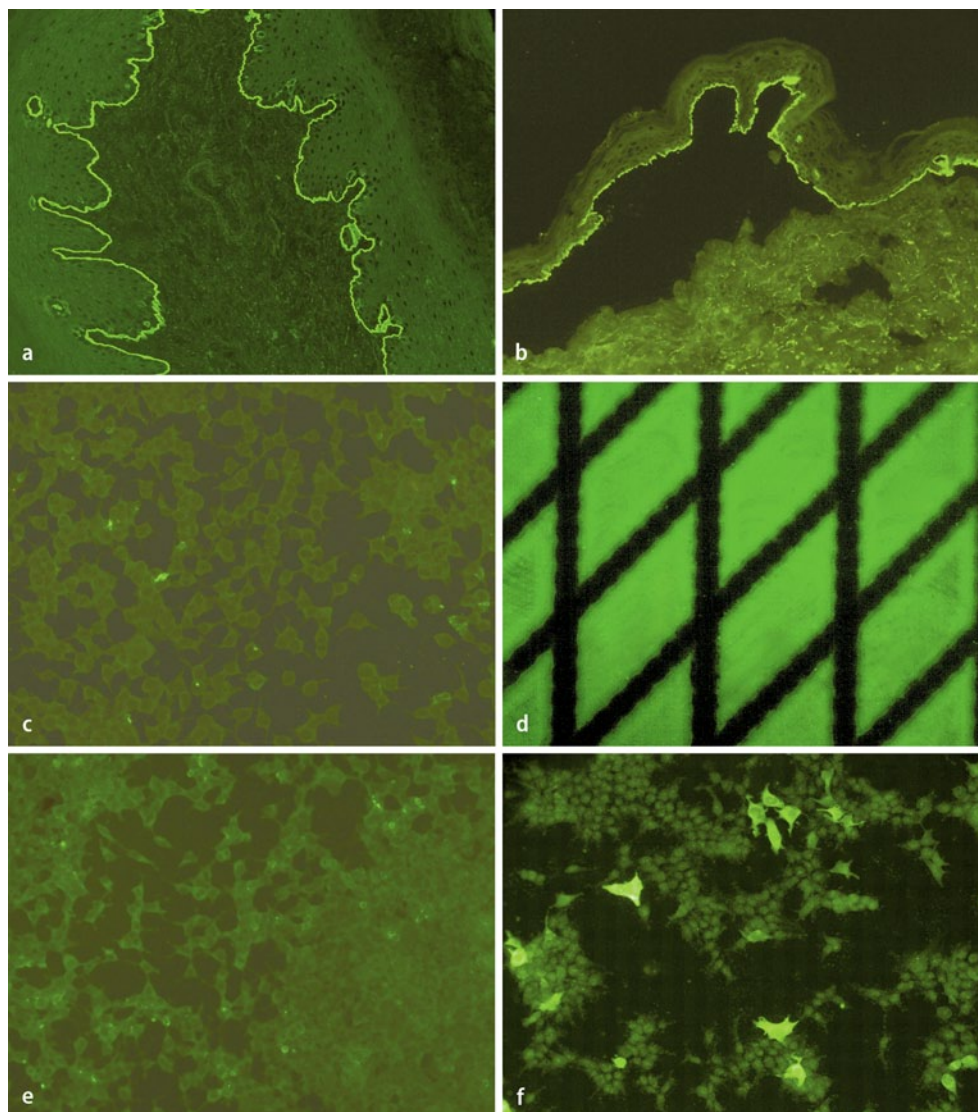


Abb. 5 ▲ BIOCHIP Mosaik® (Fa. Euroimmun, Lübeck, mit freundl. Genehmigung) ermöglicht den simultanen Nachweis verschiedener Autoantikörperspezifitäten bei bullösen Autoimmundermatosen mittels indirekter Immunfluoreszenz. **a–f** Auf einem Objektträger befinden sich 10 Inkubationsfelder von ca. 5×5 mm Größe mit jeweils 6 verschiedenen Substraten, die die simultane Analyse von 10 verschiedenen Seren erlauben. Mit dem eingesetzten BP-Serum zeigte sich Reaktivität mit der dermoepidermalen Junctionszone von **a** Primatenösophagus und **b** humaner Spalthaut. Zusätzlich erkannten die IgG-Autoantikörper dieses Serums **d** aufgereinigtes rekombinantes BP180-NC16A-Tetramer-Peptid und **f** HEK293-Zellen, die mit rekombinatem C-Terminus von BP230 transfiziert wurden. Nicht transfizierte Zellen können als interne Negativkontrolle benutzt werden. Wie erwartet zeigte sich keine Reaktivität gegen die auf der Oberfläche von HEK293-Zellen exprimierten Ektodomänen von **c** Desmoglein 1 und **e** Desmoglein 3

ELISA

Zirkulierende Antikörper gegen BP180 NC16A und BP230 lassen sich mittels kommerziell erhältlicher ELISA-Systeme nachweisen (Euroimmun, Lübeck; MBL, Nagoya, Japan). Die Sensitivität bei der Kombination von BP180- und BP230-ELISA liegt bei ca. 90% [5].

Bei ca. 5% der dermatologischen Patienten ohne BP lassen sich unabhängig vom Alter niedrige Spiegel von Serumantikörpern gegen BP180 oder BP230 im ELISA nachweisen [39]. Im Zweifel ist die Kombination mit der direkten IF erforderlich, um ein BP auszuschließen.

Auch bei positiver indirekter IF sollte möglichst ein BP180-NC16A-ELISA durchgeführt werden, um anhand des mit der Klinik korrelierenden Antikörperverlaufs die Therapie besser anpassen zu

Bei 90% der BP-Patienten ist in Kenntnis des klinischen Bildes mithilfe kommerzieller ELISA-Systeme gegen BP180 und BP230 eine serologische Diagnose der Erkrankung möglich

Tab. 2 Therapie des bullösen Pemphigoids		
	Dosierung	Nebenwirkungen
Empfehlungsstärke A^a		
Prednisolon	0,5 mg/kg KG/Tag oral	Hypertonus, Diabetes, Osteoporose, Cushing-Syndrom, Gastritis/Magenulcus, Glaukom, orale Candidose, Hyperkoagulopathie
Clobetasolpropionat 0,05% topisch	2-mal täglich am gesamten Integument, insgesamt 10–40 g/Tag	Hautatrophie, Steroidakne, Teleangiectasien, Follikulitiden, systemische Wirkung
Empfehlungsstärke B^{b,d}		
Azathioprin	2,0–2,5 mg/Tag oral (abhängig von der TPMT-Aktivität)	Panzytopenie, erhöhte Infektanfälligkeit, Hepatotoxizität, gastrointestinale Beschwerden
Dapson	1,0–1,5 mg/kg KG/Tag oral	Hämolytische Anämie, Methämoglobinämie, Dapson-Syndrom
Methotrexat	10–15 mg/Woche oral oder s.c.	Hepatotoxizität, Panzytopenie, Stomatitis, Infektanfälligkeit
Mycophenolatmofetil, Mycophenolatnatrium	2 g, 1440 mg/Tag oral	Panzytopenie, erhöhte Infektanfälligkeit, gastrointestinale Beschwerden
Tetrazykline (Doxycyclin, Minocyclin, Oxytetracyclin)	200 mg, 100 mg, 2 g/Tag oral	Gastrointestinale Beschwerden, Photosensibilisierung
Gegebenenfalls + Nicotinamid	Gegebenenfalls + 1,2 g/Tag oral	
Bei refraktären Patienten		
Empfehlungsstärke C^{c,d}		
Hoch dosierte intravenöse Immunglobuline	2 g/kg KG i.v., Wiederholung alle 4 Wochen	Allergische Reaktionen, Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost
Immunadsorption	An 3 bis 4 aufeinanderfolgenden Tagen, ggf. Wiederholung nach 3 bis 4 Wochen	Erhöhtes Infektrisiko (insbesondere bei zentralem Venenkatheter), Hypogammaglobulinämie
Omalizumab	75–375 mg s.c. alle 2 bis 4 Wochen	Allergische Reaktionen, Lokalreaktionen, Thrombopenie
Rituximab	1 g i.v. 2-mal im Abstand von 2 Wochen	Fieber, Schüttelfrost, allergische Reaktionen, erhöhtes Infektrisiko
<small>TPMT Thiopurinmethyltransferase, KG Körpergewicht. ^aBasierend auf randomisierten, kontrollierten prospektiven Studien. ^bBasierend auf anderen klinischen Studien und größeren Fallstudien. ^cBasierend auf kleineren Fallserien, Fallberichten und Expertenmeinung. ^dIn alphabetischer Reihenfolge.</small>		

können. Bernard et al. [2] konnten zeigen, dass bei Patienten in klinischer Remission hohe BP180-Antikörpertiter zum Zeitpunkt des Therapieendes das Risiko für ein Rezidiv erhöhen.

Einschrittdiagnostik

Seit Kurzem ist ein neuer Screeningtest verfügbar, der die serologische Diagnostik des BP und des Pemphigus deutlich vereinfacht. Mithilfe dieses BIOCHIP Mosaik® können mit einer einzelnen Serumprobe und in einem Inkubationsschritt verschiedene Substrate (Affenösophagus, NaCl-separierte Spalthaut, BP180-NC16A-Tetramere sowie Desmoglein-1-, Desmoglein-3- und BP230cG-exprimierende humane HEK293-Zellen) in einem indirekten IF-Assay getestet werden (■ **Abb. 5**). In einer kürzlichen prospektiven Untersuchung wurden die Seren von 454 konsekutiven Patienten mit klinischem Verdacht auf eine bullöse Autoimmundermatose sowohl mit dem BIOCHIP Mosaik® als auch mit der konventionellen Mehrschrittdiagnostik untersucht. Hierbei wurde eine sehr hohe Übereinstimmung in den Testergebnissen gefunden [37].

Immunoblot

Für spezielle Fragestellungen stehen in spezialisierten Labors (u. a. Universitätshautkliniken in Lübeck, Marburg und Würzburg) zudem Immunoblotuntersuchungen unter Verwendung verschiede-

In spezialisierten Labors stehen weitere Verfahren zum Nachweis von Serumautoantikörpern gegen BP180 und BP230 zur Verfügung

Ist die direkte IF bei passender Klinik positiv, die indirekte IF jedoch negativ, kann ein BP diagnostiziert werden

Allgemein anerkannt sind die Effektivität und Sicherheit der großflächigen Anwendung von hochpotenten topischen Glukokortikosteroiden

Bei allen Patienten sollten die Blasen steril eröffnet werden, um den schmerzhaften Druck zu entlasten

ner zellulärer Extrakte (aus kultivierten Keratinozyten oder Epidermis) oder rekombinanter Fragmente von BP180 und BP230 zur Verfügung [36]. Mithilfe dieser zusätzlichen Methoden lassen sich in praktisch allen Seren von Patienten mit BP Antikörper gegen BP180 und/oder BP230 nachweisen [8].

Diagnostische Stolpersteine

Ist die direkte IF bei passender Klinik (hohes Alter, pralle Blasen) positiv, kann bei epidermaler Bindung in der indirekten IF auf Spalthaut mit hoher Wahrscheinlichkeit ein BP diagnostiziert werden. Trotzdem sollte ein BP180-NC16A-ELISA und, bei Negativität, ein BP230-ELISA durchgeführt werden, um die Diagnose zu sichern und Verlaufparameter für das Monitoring der Serumautoantikörper in der Hand zu haben.

Bei positiver direkter IF, jedoch negativer indirekter IF, kann eine Pemphigoiderkrankung diagnostiziert werden; zur Diagnose eines BP bedarf es dann eines positiven BP180-NC16A-ELISA oder, bei negativem Ergebnis, Reaktivität im BP230-ELISA.

Ist die indirekte IF positiv, aber die direkte IF negativ, empfehlen wir die Durchführung des BP180-NC16A-ELISA. Bei positivem BP180-NC16A-ELISA und passender Klinik (hohes Alter, pralle Blasen) ist von einer falsch negativen direkten IF auszugehen und ein BP zu diagnostizieren. Bei allen unklaren Befundkonstellationen und negativer direkter IF empfehlen wir bei weiter bestehendem klinischem Verdacht die direkte IF einer erneuten periläsionalen Probebiopsie.

Therapie

Es gibt bislang nur 10 kontrollierte prospektive Studien zur Therapie des BP. Es ist allgemein anerkannt, dass der großflächige Einsatz hochpotenter Glukokortikosteroide sicher und effektiv ist und dass bei der systemischen Gabe von Prednisolon eine initiale Dosis von 0,75 mg/kg/Tag nicht überschritten werden sollte [17, 32]. Eine deutsche S2k-Leitlinie sowie eine europäische Leitlinie zur Therapie des BP befinden sich gerade in der Erstellung. Empfehlungen der britischen und französischen Kollegen sind uneinheitlich [3, 38]. Die folgende Darstellung gibt einen Überblick über die bestehenden Therapieoptionen auf Basis der verfügbaren Literatur sowie der eigenen Erfahrungen (■ Tab. 2).

Bei allen Patienten sollten die Blasen steril eröffnet werden, um den schmerzhaften Druck zu entlasten. Die Blasendecke kann als Schutz belassen werden. Eine antiseptische Behandlung kann z. B. mit Octenidin-Hydrochlorid-Tupfungen erfolgen oder mit der Beimischung von 1% Triclosan in topische Glukokortikosteroide (s. unten). Multiple und großflächige Erosionen bedürfen der Abdeckung mit nicht haftender Fettgaze. Als Befestigung sind Mullbinden zu bevorzugen und adhäsive Verbände zu vermeiden. Gegebenenfalls ist auch die Lagerung auf einer beschichteten Metallfolie erforderlich.

Lokalisiertes und limitiertes bullöses Pemphigoid

Hierzu werden Patienten mit Befall einer Körperregion bzw. von weniger als 10% der Körperoberfläche gezählt. Diese Gruppe von Patienten ist in der Regel mit der läsionalen Anwendung von **0,05% Clobetasolpropionat-Salbe** 2-mal/Tag ausreichend versorgt. Nach Abheilung der Hautveränderungen kann zunächst noch 1-mal/Tag therapiert werden, dann nur noch bei erneutem Juckreiz oder neuen Läsionen.

Moderates bullöses Pemphigoid

Hierzu zählen Patienten mit Befall von 10–30% der Körperoberfläche. Joly et al. [11] zeigten, dass die Anwendung von zunächst 40 g 0,05% Clobetasolpropionat-Salbe 2-mal/Tag am gesamten Integument mit anschließender Reduktion über 12 Monate den gleichen therapeutischen Nutzen hat wie Prednisolon p.o. 0,5 mg/kg/Tag. In einer späteren Untersuchung war die topische Therapie mit 10–30 g/Tag mit Reduktion über 4 Monate genauso effektiv, jedoch mit weniger Nebenwirkungen behaftet wie die Applikation von 40 g/Tag 0,05% Clobetasolpropionat-Salbe [12].

Wir empfehlen initial 0,05% Clobetasolpropionat-Salbe 2-mal/Tag am gesamten Integument und reduzieren bei weitgehender Abheilung auf 1-mal/Tag; anschließend behandeln wir läsional bei Wiederauftreten von Juckreiz oder neuen Läsionen. Eine zusätzliche Therapie mit Dapson oder Tetrazyklinen ist empfehlenswert (s. unten).

Ausgeprägtes bullöses Pemphigoid

Eine ausgeprägte Erkrankung liegt bei Beteiligung von mehr als 30% der Körperoberfläche vor.

Joly et al. [11] konnten zeigen, dass auch diese Patienten allein mit 40 g 0,05% Clobetasolpropionat-Salbe 2-mal/Tag am gesamten Integument mit einem Ausschleichen über 12 Monate suffizient behandelt werden können. Diese Therapie ist jedoch aufwendig und kann vielfach nicht konsequent und adäquat durchgeführt werden. Es ist daher praktikabler, 0,05% Clobetasolpropionat-Salbe 2-mal/Tag am gesamten Integument in Kombination mit **oralem Prednisolon** in einer initialen Dosierung von 0,5 mg/kg/Tag einzusetzen. Eine initiale Gabe von Prednisolon in einer Dosis größer als 1,0 mg/kg/Tag bringt keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen und ist mit erhöhten Nebenwirkungen assoziiert [13]. Eine initiale Dosierung von 0,5 mg Prednisolon/kg/Tag ist in der Regel ausreichend. Aufgrund der bekannten Nebenwirkungen der oralen Glukokortikosteroide (Osteoporose, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Katarakt, Glaukom) ist es insbesondere bei den älteren und häufig multimorbiden Patienten erforderlich, die oralen Glukokortikosteroide möglichst rasch auszuschleichen. Treten über einen Zeitraum von 1 Woche keine neuen Blasen auf, kann das Prednisolon wöchentlich auf 75 und 50% der Ausgangsdosis reduziert werden, dann in 5-mg-Schritten bis 10 mg/Tag erreicht sind, dann in 2,5-mg-Schritten bis zum Absetzen. Sollten die Serumspiegel der Anti-BP180-Antikörper wieder deutlich ansteigen, empfehlen wir, die Prednisolon-Dosis trotz klinischer Remission zunächst nicht weiter zu reduzieren. Das topische Glukokortikosteroid wird wie beim moderaten BP eingesetzt.

Um Glukokortikosteroide einzusparen, ist eine Kombination mit Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren sinnvoll. **Dapson** (1,0–1,5 mg/kg/Tag) kann bei Patienten mit normaler Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenaseaktivität und normalem Hämoglobinspiegel gegeben werden. Hauptnebenwirkungen sind Methämoglobinämie und hämolytische Anämie, die durch die Kombination mit Vitamin E 400 U/Tag möglicherweise reduziert werden können. Die gute Wirkung dieser Medikation konnte in einer retrospektiven Beobachtung mit 63 Patienten gezeigt werden [13].

Beim Einsatz von Tetrazyklinen macht man sich die nichtantibiotischen Eigenschaften zunutze. Bei der Anwendung von **Doxycyclin** 2-mal 100 mg/Tag führen gastrointestinale Beschwerden relativ häufig zu einer Unterbrechung dieser Langzeittherapie. In der Literatur wird Doxycyclin oder auch Minocyclin 2-mal täglich oft mit Nicotinamid 3-mal täglich 400 mg kombiniert. Für die Kombination von Tetrazyklinen mit Nicotinamid vs. Prednisolon konnte bei gleicher Wirksamkeit in einer kleinen Studie in der Tetrazyklin-Nicotinamid-Gruppe eine Reduktion der unerwünschten Ereignisse gezeigt werden [13].

Azathioprin wird in einer Dosis von 2,0–2,5 mg/kg/Tag (Dosierung entsprechend der Thiopurinmethyltransferase-Aktivität) adjuvant gegeben. Nebenwirkungen beinhalten insbesondere Blutbildveränderungen sowie gastrointestinale Beschwerden und ein erhöhtes Infektionsrisiko. Bei Unverträglichkeit von Azathioprin kann, abgeleitet von der Therapie des Pemphigus, auch **Mycophenolat-mofetil** in einer Dosis von 2 g/Tag eingesetzt werden. Für beide Therapien konnte in Studien jedoch kein einheitlicher Vorteil in der Kombinationstherapie mit Prednisolon vs. Prednisolon alleine bezüglich Verträglichkeit oder Effektivität gezeigt werden [13].

Zurzeit befinden sich 2 prospektive kontrollierte Studien zur Effektivität und Sicherheit von Dapson, Azathioprin und Doxycyclin bei Patienten mit BP in der Auswertung bzw. Durchführung.

Methotrexat 10–15 mg/Woche wird ebenfalls als kortikosteroidsparendes Medikament beim BP eingesetzt. Die Nebenwirkungen bestehen auch hier hauptsächlich aus Blutbildveränderungen, Leberwerterhöhungen sowie gastrointestinales Beschwerden [13].

Zunächst sollten im Therapieverlauf bei gutem Ansprechen die systemischen und lokalen Glukokortikosteroide, wie oben erwähnt, ausgeschlichen werden. Bei anhaltender Remission können anschließend die Immunsuppressiva/-modulatoren ebenfalls schrittweise reduziert werden, orientierend am individuellen klinischen Verlauf und dem Anti-BP180-NC16A-Autoantikörperspiegel im Serum.

Eine zusätzliche Therapie mit Dapson oder Tetrazyklinen ist empfehlenswert

Eine ausgeprägte Erkrankung liegt bei Beteiligung von mehr als 30% der Körperoberfläche vor

Um Glukokortikosteroide einzusparen, ist eine Kombination mit Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren sinnvoll

Beim Einsatz von Tetrazyklinen macht man sich die nichtantibiotischen Eigenschaften zunutze

Patienten mit ausgeprägtem BP und hohen Autoantikörperspiegeln profitieren möglicherweise von einer adjuvanten Immunadsorptionstherapie

Bei refraktären Patienten kann die Prednisolon-Dosis schrittweise auf 0,75 mg/kg/Tag und ggf. dann auf 1,0 mg/kg/Tag erhöht werden. Diese Patienten sowie Patienten mit ausgeprägtem BP und hohen Autoantikörperspiegeln profitieren möglicherweise von einer adjuvanten Immunadsorptionstherapie, bei der die Antikörper mittels spezifischer Immunglobulinadsorber (z. B. Protein-A-Adsorber oder Adsorber mit polyklonalen Schafantikörpern) aus dem Blut gefiltert werden (■ **Tab. 2**). Hierzu werden gerade Erfahrungen gesammelt, einzelne Fallberichte wurden bereits publiziert [16, 25]. Konsensusempfehlungen zum Einsatz der Immunadsorption bei Patienten mit bullösen Autoimmundermatosen wurden kürzlich erarbeitet [41]. Eine weitere in Fallserien erfolgreich eingesetzte Therapieoption bei refraktärem BP sind hoch dosierte intravenöse Immunglobuline [7]. Über die Wirkung von Rituximab, einem gegen B-Zellen gerichteten Anti-CD20-Antikörper, sowie von Omalizumab, einem Anti-IgE-Antikörper, wurde bei einzelnen Patienten mit schwerem bzw. therapieresistentem BP (■ **Tab. 2**) berichtet [14, 23].

Fazit für die Praxis

- Bei älteren Patienten mit einer unklaren, juckenden Dermatose sollte ein BP in die Differenzialdiagnose einbezogen werden.
- Der diagnostische Goldstandard ist die direkte IF einer periläsionalen Hautprobe.
- Die ganz überwiegende Mehrzahl der BP-Patienten kann heute bereits serologisch unter Verwendung kommerziell erhältlicher ELISA-Systeme, basierend auf rekombinanten Fragmenten von BP180 und BP230, diagnostiziert werden.
- Der BP180-NC16A-ELISA kann für Therapieentscheidungen auch im Krankheitsverlauf herangezogen werden.
- Die Therapie des BP hängt von der Ausprägung des klinischen Bildes ab.
- Die 0,05%ige Clobetasolpropionat-Salbe 2-mal/Tag entweder läsional oder am gesamten Integument ist die Basis der BP-Therapie.
- Prednisolon p.o. sollte initial nicht höher als 0,5 mg/kg/Tag gegeben werden.
- Dapson oder Tetrazykline (alternativ Azathioprin, Mycophenolatmofetil oder Methotrexat) werden als kortikosteroidsparende Medikamente eingesetzt.
- Die Immunadsorption ist eine rationale Therapieoption bei ausgeprägter Krankheitsaktivität.

Korrespondenzadresse



Dr. F. Schulze

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
Franziska.Schulze@uksh.de

Danksagung. Diese Arbeit wurde unterstützt durch das Exzellenzcluster Inflammation@Interfaces (DFG EXC 306/2). Für die Überlassung der Fotos zu ■ **Abb. 5** bedanken wir uns bei Euroimmun AG, Lübeck.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Wissenschaftliche Kooperationen bestehen mit Euroimmun, Fresenius Medical Care und Miltenyi (D. Zillikens und E. Schmidt), Biotest (D. Zillikens) und Novartis (E. Schmidt). D. Zillikens und E. Schmidt erhielten zudem Honorare von Fresenius Medical Care, Miltenyi, Biotest und Roche. F. Schulze erhielt Honorare von Fresenius Medical Care und Biotest. M. Kasperkiewicz erhielt Honorare von Fresenius Medical Care, Biotest und Miltenyi.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren. Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Im Falle von nicht mündigen Patienten liegt die Einwilligung eines Erziehungsberechtigten oder des gesetzlich bestellten Betreuers vor.

Literatur

- Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P et al (2011) Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol* 131:637–643
- Bernard P, Reguiai T, Tacrède-Bohin E et al (2009) Risk factors for relapse in patients with bullous pemphigoid in clinical remission: a multicenter, prospective, cohort study. *Arch Dermatol* 145:537–542
- Bernard P, Bedane C, Prost C et al (2011) Bullous pemphigoid. Guidelines for the diagnosis and treatment. *Ann Dermatol Venerol* 138:247–251
- Bertram F, Bröcker EB, Zillikens D, Schmidt E (2009) Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 7:434–440
- Blöcker IM, Dähnrich C, Probst C et al (2012) Epitope mapping of BP230 leading to a novel enzyme-linked immunosorbent assay for autoantibodies in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 166:964–970
- Büdingner L, Borradori L, Yee C et al (1998) Identification and characterization of autoreactive T cell responses to bullous pemphigoid antigen 2 in patients and healthy controls. *J Clin Invest* 102:2082–2089
- Czernik A, Toosi S, Bystryjn JC, Grand SA (2012) Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune bullous dermatoses: an update. *Autoimmunity* 45:111–118
- Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Fontao L et al (2008) Multicenter prospective study of the humoral autoimmune response in bullous pemphigoid. *Clin Immunol* 128:415–426
- Hirose M, Recke A, Beckmann T et al (2011) Repetitive immunization breaks tolerance to type XVII collagen and leads to bullous pemphigoid in mice. *J Immunol* 187:1176–1183
- Iwata Y, Komura K, Koder M et al (2008) Correlation of IgE autoantibody to BP180 with a severe form of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 144:41–48
- Joly P, Roujeau JC, Benichou J et al (2002) A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 346:321–327
- Joly P, Roujeau JC, Benichou J et al (2009) A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol* 129:1681–1687
- Kasperkiewicz M, Schmidt E (2009) Current treatment of autoimmune blistering diseases. *Curr Drug Discov Technol* 6:270–280
- Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Ludwig RJ et al (2011) Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: a case series of 17 patients. *J Am Acad Dermatol* 65:552–558
- Kasperkiewicz M, Zillikens D, Schmidt E (2012) Pemphigoid diseases: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Autoimmunity* 45:55–70
- Kasperkiewicz M, Schulze F, Meier M et al (o J) Case study of bullous pemphigoid patients treated with adjuvant immunoadsorption (eingereicht)
- Kirtschig G, Middleton P, Bennett C et al (2010) Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD002292
- Kneisel A, Hertl M (2011) Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 9:927–947
- Labib RS, Anhalt GJ, Patel HP et al (1986) Molecular heterogeneity of the bullous pemphigoid antigens as detected by immunoblotting. *J Immunol* 136:1231–1235
- Langan S, Groves RW, West J (2011) The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol* 131:631–636
- Liu Z, Diaz LA, Troy JL et al (1993) A passive transfer model of the organ-specific autoimmune disease, bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen, BP180. *J Clin Invest* 92:2480–2488
- Lloyd-Lavery A, Chi CC, Wojnarowska F et al (2013) The associations between bullous pemphigoid and drug use: a UK case-control study. *J Am Acad Dermatol* 149:58–62
- London VA, Kim GH, Fairley JA, Woodley DT (2012) Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *Arch Dermatol* 148:1241–1243
- Marazza G, Pham HC, Schärer L et al (2009) Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol* 161:861–868
- Meyersburg D, Kasperkiewicz M, Schmidt E, Zillikens D (2012) Immunoadsorption in dermatology. *Ther Apher Dial* 16:311–320
- Murrell DF, Daniel BS, Joly P et al (2012) Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 66:479–485
- Nishie W, Sawamura D, Goto M et al (2007) Humanization of autoantigen. *Nat Med* 13:378–383
- Schmidt E, Obe K, Bröcker EV, Zillikens D (2000) Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 136:174–178
- Schmidt E, Zillikens D (2010) Modern diagnosis of autoimmune blistering skin diseases. *Autoimmun Rev* 10:84–89
- Schmidt E, della Torre R, Borradori L (2011) Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin* 29:427–438
- Schmidt E, Zillikens D (2011) Diagnostik und Therapie bullöser Autoimmundermatosen. *Dtsch Arztebl Int* 108:399–405
- Schmidt E, Zillikens D (2013) Pemphigoid diseases. *Lancet* 381:320–332
- Sitaru C, Schmidt E, Peter S et al (2002) Autoantibodies to bullous pemphigoid antigen 180 induce dermal-epidermal separation in cryosections of human skin. *J Invest Dermatol* 118:664–671
- Stanley JP, Hawley-Nelson P, Yuspa SH et al (1981) Characterization of bullous pemphigoid antigen: a unique basement membrane protein of stratified squamous epithelia. *Cell* 24:897–903
- Ujiiie H, Nishie W, Shimizu H (2011) Pathogenesis of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin* 29:439–446
- Beek N van, Knuth-Rehr D, Altmeyer P et al (2012) Diagnostics of autoimmune bullous diseases in German dermatology departments. *J Dtsch Dermatol Ges* 10:492–499
- Beek N van, Rentszsch K, Komorowski L et al (2012) Serological diagnosis of autoimmune bullous skin diseases: prospective comparison of the BIO-CHIP Mosaic-based indirect immunofluorescence technique with the conventional multi-step single test strategy. *Orphanet J Rare Dis* 7:49
- Venning VA, Taghipour K, Mohd Mustapa MF et al (2012) British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. *Br J Dermatol* 167:1200–1214
- Wieland CN, Comfere NI, Gibson LE et al (2010) Anti-bullous pemphigoid 180 and 230 antibodies in a sample of unaffected subjects. *Arch Dermatol* 146:21–25
- Zillikens D, Rose PA, Balding SD et al (1997) Tight clustering of extracellular BP180 epitopes recognized by bullous pemphigoid autoantibodies. *J Invest Dermatol* 109:573–579
- Zillikens D, Derfler K, Eming R et al (2007) Recommendations for the use of immunoadsorption in the treatment of autoimmune bullous diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 5:881–887
- Zillikens D (2012) Bullöse Autoimmundermatosen. In: Plewig G, Landthaler M, Burgdorf WHC et al (Hrsg) Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie, 6. Aufl. Springer, Berlin, S 777–811

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: springermedizin.de/eAkademie
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

? Welche epidemiologische Aussage über das bullöse Pemphigoid (BP) trifft *nicht* zu?

- Bei den über 80-Jährigen liegt die Inzidenz des BP bei >150 Neuerkrankungen/1 Mio. Einwohner/Jahr.
- Bei Frauen kommt das BP deutlich seltener vor als bei Männern.
- Kinder können auch an einem BP erkranken.
- Die Inzidenz des BP nimmt aufgrund der allgemein höheren Lebenserwartung zu.
- Die Inzidenz des BP nimmt aufgrund der verbesserten Diagnostik zu.

? Welche Aussage zum bullösen Pemphigoid (BP) trifft zu?

- Auslöser sind meistens Medikamente, insbesondere Antibiotika.
- Auslöser sind in der Regel psychische Erkrankungen.
- Wird die Diagnose BP gestellt, sollte eine Tumorsuche dringend erfolgen.
- Bisher konnten keine Assoziationen mit anderen Erkrankungen gezeigt werden.
- Eine erhöhte Mortalität im Vergleich zu altersgleichen Personen wird beobachtet.

? Eine 82-jährige Patientin stellt sich Ihnen mit seit 6 Monaten bestehenden juckenden, papulösen Hautveränderungen an den Oberschenkeln und Flanken vor. Welche Aussage trifft *nicht* zu?

- Differenzialdiagnostisch muss an eine Ik-tusreaktion gedacht werden.
- Dies ist das typische Erkrankungsalter für ein bullöses Pemphigoid (BP).
- Differenzialdiagnostisch kann ein Arznei-mittelexanthem erwogen werden.

- Ein BP kann aufgrund der fehlenden Blasenbildung ausgeschlossen werden.
- Ein Schleimhautpemphigoid kommt bei fehlender Schleimhautbeteiligung nicht infrage.

? Welche Aussage zur Diagnostik des bullösen Pemphigoids (BP) ist *nicht* richtig?

- Die klinische Unterscheidung des BP von anderen Pemphigoiderkrankungen ist oft schwierig.
- Das Nikolski-Zeichen ist positiv.
- Der Nachweis linearer Ablagerungen von IgG und/oder C3 an der dermoepidermalen Junktionszone mittels direkter immunfluoreszenzoptischer Untersuchung einer periläsionalen Hautprobe ist der diagnostische Goldstandard des BP.
- Der Nachweis von Serumantikörpern gegen BP180 ist bei passender Klinik (hohes Alter, pralle Blasen) ausreichend für die Diagnose eines BP.
- Bei Patienten ohne Blasenbildung erfolgt die Diagnosestellung oft verzögert.

? Welche Aussage zu immunpathologischen Befunden beim bullösem Pemphigoid (BP) trifft *nicht* zu?

- BP180 NC16A stellt die immundominante Domäne von BP180 dar.
- Antikörper gegen BP230 finden sich in etwa der Hälfte der BP-Seren.
- In der indirekten Immunfluoreszenz auf NaCl-separierter Spalthaut binden die Antikörper beim BP typischerweise im Blasendach.
- In der direkten Immunfluoreszenz zeigen sich typischerweise granuläre Ablagerungen von IgG in den dermalen Papillen.

- Werden bei positiver direkter IF zirkulierende Antikörper gegen BP180 NC16A gefunden, ist auch bei unspezifischen klinischen Befunden wie Pruritus ohne Hautveränderungen, Ekzemen oder urtikariellen Erythemen ein BP zu diagnostizieren.

? Welche Aussage zur histologischen Untersuchung des bullösen Pemphigoids (BP) ist *nicht* richtig?

- Histologisch kann das BP häufig nicht von den anderen Pemphigoiderkrankungen unterschieden werden.
- Für die histologische Untersuchung sollte eine Blase biopsiert werden.
- Charakteristisch ist die intraepidermale Spaltbildung.
- Charakteristisch ist das Vorkommen von eosinophilen Granulozyten.
- Histologisch lässt sich das BP in aller Regel gut vom Pemphigus vulgaris unterscheiden.

? Welche Aussage zur topischen Therapie des bullösen Pemphigoids trifft zu?

- Die topische Therapie ist nur bei sehr geringer Krankheitsaktivität mit nur einzelnen betroffenen Arealen sinnvoll.
- Zur topischen Therapie werden niedrigpotente Glukokortikoide (Klasse I und II) eingesetzt.
- Der pflegerische Aufwand der topischen Therapie ist bei bettlägerigen Patienten oft nicht zu unterschätzen.
- Bei der topischen Therapie sollten ganz gezielt nur Blasen/Erosionen/Krusten behandelt werden.
- Die topische Therapie sollte stets in Kombination mit einer systemischen Therapie durchgeführt werden.



Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei

? Welche Aussage zur Therapie des bullösen Pemphigoids (BP) trifft zu?

- Orale Glukokortikosteroide sind obsolet.
- Immunsuppressiva werden aufgrund der Infektgefahr bei Patienten >80 Jahren nicht mehr eingesetzt.
- Häufige Nebenwirkungen von Dapson sind Methämoglobinämie und hämolytische Anämie.
- Eine Therapie ist in der Regel nicht notwendig.
- Auch bei adäquater Therapie ist eine Ausheilung des BP nicht wahrscheinlich.

? Welche Aussage ist *nicht* richtig? Therapierefraktäre Patienten mit bullösem Pemphigoid wurden bereits erfolgreich behandelt mit ...

- Rituximab (Anti-CD20-Antikörper).
- Omalizumab (Anti-IgE-Antikörper).
- Thalidomid.
- Adjuvanter Immunadsorption.
- Adjuvanten intravenösen Immunglobulinen (IVIg).

? Welche Aussage trifft zu? Die Therapie des bullösen Pemphigoids ...

- kann mithilfe der Serumspiegel von Autoantikörpern gegen BP180 NC16A monitort werden.
- ist weltweit einheitlich.

- basiert auf umfangreichen randomisierten kontrollierten Studien.
- muss lebenslang durchgeführt werden.
- resultiert nur selten in Nebenwirkungen.

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf springermedizin.de/eAkademie verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeabschluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.



e. Akademie – Automatische Übermittlung Ihrer CME-Punkte an die Ärztekammer

Die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte können auf Ihren Wunsch hin direkt an die Ärztekammer übermittelt werden.

So einfach geht's:

➤ Einheitliche Fortbildungsnummer (EFN) hinterlegen

Möchten Sie Ihre in der e.Akademie gesammelten CME-Punkte direkt an Ihre Ärztekammer übermitteln, hinterlegen Sie Ihre EFN bitte bei der Registrierung. Wenn Sie bereits registriert sind, können Sie Ihre EFN jederzeit unter dem Punkt *Meine Daten* nachtragen. Ihre CME-Punkte werden ab sofort automatisch an Ihre Ärztekammer übermittelt.

➤ Weitere Informationen

Weitere Informationen zur elektronischen Punkteübermittlung der Bundesärztekammer finden Sie unter www.eiv-fobi.de.

Teilnehmen und weitere Informationen unter: springermedizin.de/eAkademie

Unser Tipp: Noch mehr Fortbildung bietet das e.Med-Komplettpaket. Hier stehen Ihnen in der e.Akademie alle Kurse der Fachzeitschriften von Springer Medizin zur Verfügung.

Testen Sie e.Med gratis und unverbindlich unter springermedizin.de/eMed