

Hautarzt 2019 · 70:234–235

<https://doi.org/10.1007/s00105-019-4391-y>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

Enno Schmidt^{1,2} · Rüdiger Eming³¹Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universität Lübeck, Lübeck, Deutschland²Lübecker Institut für Experimentelle Dermatologie (LIED), Universität Lübeck, Lübeck, Deutschland³Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg, Fachbereich Medizin, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Deutschland

Bullöse Autoimmundermatosen

Update zu Therapien und selteneren Entitäten

Bullöse Autoimmundermatosen sind eine bezüglich Altersverteilung, klinischer Präsentation und Immunpathologie heterogene Gruppe von seltenen Erkrankungen, die durch Ablagerung spezifischer Autoantikörper in der Haut und/oder oberflächennaher Schleimhäute charakterisiert sind [1, 2]. Bullöse Autoimmundermatosen können in 3 Gruppen eingeteilt werden: Pemphiguserkrankungen sind charakterisiert durch intraepitheliale/-epidermale Spaltbildung und Autoantikörper gegen desmosomale Proteine, Pemphigoiderkrankungen weisen einen Adhäsionsverlust zwischen Epidermis und Dermis auf, der initiiert wird durch die Bindung von Autoantikörpern gegen Strukturproteine der dermoepidermalen Junctionszone, und die ebenfalls durch eine subepidermal lokalisierte Spaltbildung charakterisierte Dermatitis herpetiformis Dühring, bei der die Autoantikörper Transglutaminase 2 und 3 erkennen [1–3].

Obwohl diese Erkrankungen in Deutschland mit Inzidenzen von ca. 2 bis 25–30 Neuerkrankungen/1 Mio. Einwohner im Jahr relativ selten sind, liegt die Prävalenz bei ca. 40.000 Patienten [4]. Viele dieser Patienten werden in Spezialprechstunden betreut, es ist jedoch bei ca. 3800 dermatologischen Vertragsärzten in Deutschland davon auszugehen, dass jede Praxis einige Patienten mit bullösen Autoimmundermatosen zumindest mit betreut. In Zukunft ist zu erwarten, dass die Inzidenz dieser Erkrankungen weiter steigt, da sich in der letzten Dekade die Zahl der Patienten mit bullösem Pemphigoid, die mehr als

die Hälfte der Neuerkrankungen ausmachen, mehr als verdoppelt hat [5] (www.sh-register-pemphigoid-pemphigus.de). Dies ist zum einen der generellen Alterung der Gesamtbevölkerung geschuldet, zum anderen den verbesserten diagnostischen Möglichkeiten und der gestiegenen Wahrnehmung insbesondere für initial nichtbullöse Manifestationen der Erkrankungen. So wird bei oralen Läsionen wahrscheinlich früher an einen Pemphigus vulgaris oder ein Schleimhautpemphigoid gedacht und bei älteren Patienten mit chronischem Juckreiz mit oder auch ohne Hautveränderungen ein bullöses Pemphigoid in die differenzialdiagnostische Abklärung eingeschlossen [6–8].

» Es ist zu erwarten, dass die Inzidenz der bullösen Autoimmundermatosen weiter steigt

Nachdem kürzlich bereits Übersichten zur Diagnostik, Klinik und Pathophysiologie bullöser Autoimmundermatosen im deutschen Sprachraum erschienen sind [1, 9–11], liegt der Fokus dieses Themenheftes auf neuen Aspekten zur Therapie des bullösen Pemphigoids [12] und des Pemphigus [13] sowie selteneren Entitäten.

Göbel und Eming fassen in ihrem Beitrag u.a. die Ergebnisse der beiden kürzlich publizierten randomisierten kontrollierten Therapiestudien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Doxy-

cyclin und zum steroidsparenden Effekt von Dapsone bei der mit Abstand häufigsten bullösen Autoimmundermatose im Erwachsenenalter, dem bullösen Pemphigoid, zusammen [14, 15]. Ein besseres Verständnis der Immunpathogenese des bullösen Pemphigoids führt zur Identifizierung neuer therapeutischer Zielstrukturen wie Interleukin-5, Interleukin-17 oder Eotaxin, die in klinischen Studien untersucht werden. Die randomisierte kontrollierte klinische Studie zum Einsatz des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab bei unbehandelten Pemphiguspatienten stellt den größten therapeutischen Meilenstein seit Einführung der systemischen Kortikosteroide in der 1950er-Jahren dar [16]. Basierend auf der beeindruckenden Überlegenheit von Rituximab gegenüber einer Prednisolon-Monotherapie hinsichtlich klinischer Effektivität (komplette Remission ohne weitere Therapie 2 Jahren nach Studienbeginn bei 89% der Pemphiguspatienten in der Rituximab-Gruppe vs. 34% im Prednisolon-Arm, $p < 0,0001$) und Nebenwirkungen (53 schwere unerwünschte Ereignisse bei Patienten unter Rituximab und 27 in der Prednisolon-Gruppe, $p < 0,0021$), erfolgte die Zulassung von Rituximab für die Behandlung des Pemphigus 2018 durch die FDA (U.S. Food and Drug Administration). Internationale Experten, einschließlich der beiden Autoren, empfehlen mittlerweile den Einsatz von Rituximab bei Patienten mit moderatem und schwerem Pemphigus als Erstlinientherapie [17, 18]. Die entsprechend überarbeitete DDG (Deutsche Derma-

tologische Gesellschaft)-Leitlinie wird demnächst erscheinen, eine Zulassung von Rituximab in Europa für 2019 erwartet.

In weiteren Beiträgen dieses Themenhefts geben *Juratli und Sardy* Übersichten über die beiden Ig(Immunglobulin)A-vermittelten bullösen Autoimmundermatosen lineare IgA-Dermatose und Dermatitis herpetiformis Dühring [19, 20] sowie *Hofmann und Weidinger* über die durch Autoantikörper gegen Kollagen Typ VII vermittelte Epidermolysis bullosa acquisita [21]. *Holtsche, Goletz und Zillikens* fassen Klinik, Diagnostik und Therapie des Anti-p200-Pemphigoids, eine bei Weitem unterdiagnostizierte Erkrankung, die wenigstens 5-mal häufiger auftritt als die Epidermolysis bullosa acquisita, zusammen [22]. Eine zum Glück selten betroffene, jedoch in vielerlei Weise besondere Patientengruppe der Kinder und Jugendlichen steht in der Arbeit von *Dimitra und Schauer* im Fokus [23]. Komplementiert wird das Leitthemenheft durch 2 kürzlich in der Zeitschrift *Der Hautarzt* erschienene Übersichtsarbeiten zum Schleimhautpemphigoid und zum Einsatz der Immunadsorption bei Blasen bildenden Autoimmundermatosen [24, 25].

Wir danken ausdrücklich allen Autoren, die mit ihrem profunden Wissen und ihrer Zeit zum Entstehen dieses Leitthemenhefts zu den bullösen Autoimmundermatosen beigetragen haben. Schlussendlich möchten wir auf die sehr aktive Pemphigus- und Pemphigoid-Selbsthilfegruppe e. V. (www.pemphigus-pemphigoid-selbsthilfe.de) hinweisen, die mittlerweile über 220 Mitglieder hat und die Möglichkeit für Patienten und Angehörige zum Austausch mit gleichermaßen Betroffenen anbietet.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. habil. Dr. rer. nat. Enno Schmidt
Klinik für Dermatologie,
Allergologie und Venerologie,
Universität Lübeck
Ratzeburger Allee 160,
23538 Lübeck, Deutschland
enno.schmidt@uksh.de



Prof. Dr. med. Rüdiger Eming
Universitätsklinikum Gießen
und Marburg GmbH, Standort
Marburg, Fachbereich
Medizin, Philipps-Universität
Marburg
Baldingerstr., 35043 Marburg,
Deutschland
emingr@staff.uni-marburg.de

Interessenkonflikt. E. Schmidt und R. Eming geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Hofmann SC, Juratli HA, Eming R (2018) Bullous autoimmune dermatoses. *J Dtsch Dermatol Ges* 16(11):1339–1358
- Schmidt E, Zillikens D (2011) The diagnosis and treatment of autoimmune blistering skin diseases. *Dtsch Arztebl Int* 108(23):399–405
- Schmidt E, Zillikens D (2013) Pemphigoid diseases. *Lancet* 381(9863):320–332
- Hubner F, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E (2016) Prevalence and Age distribution of Pemphigus and Pemphigoid diseases in Germany. *J Invest Dermatol* 136(12):2495–2498
- Bertram F, Brocker EB, Zillikens D, Schmidt E (2009) Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 7(5):434–440
- della Torre R, Combesure C, Cortes B, Marazza G, Beltraminelli H, Naldi L et al (2012) Clinical presentation and diagnostic delay in bullous pemphigoid: A prospective nationwide cohort. *Br J Dermatol* 167(5):1111–1117
- Lamberts A, Meijer JM, Jonkman MF (2018) Nonbullous pemphigoid: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 78(5):989–995
- Schmidt E, della Torre R, Borradori L (2011) Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin* 29(3):427–438
- Eming R, Sticherling M, Hofmann SC, Hunzelmann N, Kern JS, Kramer H et al (2015) S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foiaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges* 13(8):833–844
- Schmidt E, Goebeler M, Hertl M, Sardy M, Sitaru C, Eming R et al (2015) S2k guideline for the diagnosis of pemphigus vulgaris/foiaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges* 13(7):713–727
- van Beek N, Zillikens D, Schmidt E (2018) Diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 16(9):1077–1091
- Göbel M, Eming R (2019) Therapie des bullösen Pemphigoid. *Hautarzt* <https://doi.org/10.1007/s00105-019-4390-z>
- van Beek N, Zillikens D, Schmidt E (2019) Aktuelle Therapie des Pemphigus. *Hautarzt* <https://doi.org/10.1007/s00105-019-4385-9>
- Sticherling M, Franke A, Aberer E, Glaser R, Hertl M, Pfeiffer C et al (2017) An open, multicentre, randomized clinical study in patients with bullous pemphigoid comparing methylprednisolone and azathioprine with methylprednisolone and dapsone. *Br J Dermatol* 177(5):1299–1305
- Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Godec TR, Schmidt E et al (2017) Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: A pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 389(10079):1630–1638
- Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S et al (2017) First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): A prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet* 389(10083):2031–2040
- Murrell DF, Pena S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA et al (2018) Diagnosis and management of Pemphigus: Recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.021>
- Schmidt E (2017) Rituximab as first-line treatment of pemphigus. *Lancet* 389(10083):1956–1958
- Juratli HA, Sardy M (2019) Lineare IgA Dermatitis. *Hautarzt* <https://doi.org/10.1007/s00105-019-4377-9>
- Juratli HA, Sardy M (2019) Dermatitis herpetiformis Dühring. *Hautarzt* <https://doi.org/10.1007/s00105-019-4378-8>
- Hofmann S, Weidinger A (2019) Epidermolysis bullosa acquisita. *Hautarzt* <https://doi.org/10.1007/s00105-019-4387-7>
- Holtsche MM, Goletz S, Zillikens D (2019) Anti-p200 Pemphigoid. *Hautarzt* <https://doi.org/10.1007/s00105-019-4376-x>
- Kiriti D, Schauer F (2019) Bullöse Autoimmundermatosen im Kindesalter. *Hautarzt* <https://doi.org/10.1007/s00105-019-4379-7>
- Holtsche MM, Zillikens D, Schmidt E (2018) Mucosa membrane pemphigoid. *Hautarzt* 69(1):67–83
- Hubner F, Kasperkiewicz M, Zillikens D, Schmidt E (2019) Immunoadsorption in dermatology. *Hautarzt* 70(1):51–63. <https://doi.org/10.1007/s00105-018-4315-2>