

JDDG-2019-TNS-430_Nast

To translate: 33,076 characters (with blanks)

Query/ Note to the author:

- Q1: Please check affiliations and correspondence details.

Note from the Translation Editor:

1. “.....werden [35]. In einem ungewöhnlichen Studiendesign wurde die klinische Wirkung an der Zeit bis zum Verlassen des Therapieprotokolls gemessen.“
Wörtlich heißt es in dieser Studie [reference 35]: „Time to escape from the protocol was significantly prolonged in the 400-mg group compared with the placebo group (P < .001).....“. Es scheint hier ganz so, als ob die Autoren mit „time to escape from...“ nicht die Zeit „bis zum Verlassen des Therapieprotokolls..“ meinen, sondern die Zeit „off protocol“. Nur so kann diese Zeit „prolonged“ sein in der „400 mg group“. Ansonsten macht die Aussage in der Studie keinen Sinn. Mir scheint hier eine sprachliche Ungenauigkeit der japanischen Autoren vorzuliegen. Ggfs. muss hier der deutsche Text angepasst werden. In der englischen Version habe ich die Änderung vorgenommen. Please check.
2. Reference [45]: Der primäre Endpunkt in dieser Studie war „the time until complete tapering of methylprednisolone“. Hier in der Leitlinie steht aber der primäre Endpunkt ist „...die Zeit bis zum Therapieende...“. Please check.

Leitlinien

S2k-Leitlinie zur Therapie des Pemphigus vulgaris/foliaceus und des bullösen Pemphigoids: 2019 Update

S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid: 2019 update

Rüdiger Eming¹, Enno Schmidt², Michael Sticherling³, Silke C. Hofmann⁴, Nicolas Hunzelmann⁵, Johannes S. Kern⁶, Harald Kramer⁷, Christiane Pfeiffer⁸, Volker Schuster⁹, Detlef Zillikens², Matthias Goebeler¹⁰, Michael Hertl¹, Alexander Nast¹¹, Hans-Dieter Orzechowski¹², Miklós Sárdy¹³, Cassian Sitaru⁵, Miriam Zidane¹¹, Margitta Worm¹⁴

■Q1■ (1) Klinik für Dermatologie und Allergologie, Philipps-Universität Marburg

This is the author manuscript accepted for publication and has undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the [Version of Record](#). Please cite this article as [doi: 10.1111/ddg.14097_g](https://doi.org/10.1111/ddg.14097_g).

This article is protected by copyright. All rights reserved.

- (2) Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
- (3) Hautklinik, Universitätsklinikum Erlangen
- (4) Dermatologie – Hautklinik, Helios Universitätsklinikum Wuppertal
- (5) Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Köln
- (6) Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Freiburg
- (7) Hautarzt in Fulda
- (8) Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Ulm
- (9) Pädiatrische Immunologie und Rheumatologie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Leipzig
- (10) Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg
- (11) Division of Evidence-based Medicine (dEBM), Department of Dermatology, Charité – Universitätsmedizin Berlin
- (12) Shire Deutschland GmbH, Berlin
- (13) Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), München
- (14) Klinik für Dermatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Short title (German): S2k-Leitlinie: Therapie der bullösen Dermatosen

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Rüdiger Eming

Klinik für Dermatologie und Allergologie

Philipps-Universität Marburg

Baldingerstraße 1

35043 Marburg

E-Mail: ruediger.eming@med.uni-marburg.de

Einleitung

Die vorliegende S2K-Leitlinie stellt eine Aktualisierung der im Jahr 2015 letztmals erschienenen deutschen Leitlinie dar. Die komplette Leitlinie inklusiver methodischer Hinweise sind unter www.awmf.org zu finden. Da es sich um eine Aktualisierung handelt, sind einige Textabschnitte unverändert aus der Vorversion übernommen worden.

Bei der Überarbeitung der Leitlinie durch die Expertengruppe hat sich für den Diagnostikteil nur eine wesentliche Änderung ergeben. So wird bei der Medikamentenanamnese von Patienten mit bullösem Pemphigoid empfohlen, neben der Einnahme von Spironolacton, Phenothiazinen mit aliphatischer Seitenkette und Schleifendiuretika auch die Einnahme von Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren (Gliptinen) zu erfragen. Dementsprechend wird in dem Kapitel „Ursachensuche beim bullösen Pemphigoid“ von nun an empfohlen, DPP-4-Inhibitoren auf andere Antidiabetika umzustellen. Das umfangreiche Update des Therapieteils wird im Folgenden dargestellt. Zu den relevantesten Aktualisierungen gehören:

- Klinische Einteilung des Pemphigus vulgaris/foliaceus nach Schweregrad in lokalisierten, milden sowie moderaten bis schweren Pemphigus vulgaris/foliaceus.
- Spezifische Therapieempfehlungen in Abhängigkeit des klinischen Schweregrades des Pemphigus vulgaris/ foliaceus. Für den milden Pemphigus foliaceus wird Dapson in Kombination mit Kortikosteroiden nun mit einer größeren Empfehlungsstärke („wird empfohlen“ anstatt „kann empfohlen werden“) empfohlen. Für die initiale Behandlung des moderaten oder schweren Pemphigus vulgaris/foliaceus wird nun unter anderem eine systemische Therapie mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab in Kombination mit Kortikosteroiden empfohlen (in der Fassung von 2015 wurde der Einsatz dieses immunsuppressiven Agens nur bei Therapierefraktärität empfohlen).
- Bei der systemischen Erhaltungstherapie bei Pemphigus vulgaris/foliaceus wird nun zwischen einer Therapie mit und ohne Einsatz von Anti-CD20-Antikörpern unterschieden. Während die Empfehlungen zu der Erhaltungstherapie ohne Einsatz von Anti-CD20-Antikörpern unverändert geblieben sind, wurden für die Erhaltungstherapie beim Einsatz von Anti-CD20-Antikörpern vier neue Empfehlungen konsentiert.
- Hinsichtlich der Induktionstherapie beim bullösen Pemphigoid wurden die Empfehlungsstärken, die Therapeutika und deren Reihenfolge nicht verändert. Für die systemische Erhaltungstherapie wurden jedoch zwei neue Empfehlungen zu dem Einsatz von Rituximab ergänzt.

- Für das bullöse Pemphigoid und den Pemphigus vulgaris/foliaceus wurde der Hinweis auf die Patienteninformationen und Selbsthilfegruppen in Form zwei neuer Empfehlungen ergänzt.

Methoden

Die Methodik dieses Updates der letztmals 2015 erschienen S2k-Leitlinie folgt den Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) [1]. Es wurde weiterhin die Entwicklungsstufe S2k ausgewählt. Hierzu erfolgte die Erstellung der Leitlinie durch eine repräsentative, interdisziplinäre Expertengruppe, die die Empfehlungen im Rahmen eines strukturierten, nominalen Gruppenprozesses (Konsensuskonferenzen) erstellte.

Das vorliegende Update der Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 31.12.2022.

Der Text ist die Kurzversion des Updates der Leitlinie. In der Langfassung (siehe AWMF-Leitlinienregister) finden sich zusätzliche Informationen, unter anderem zur Expertenkommission, zu Anwendung, Geltungsbereich und Zielen, zur Finanzierung, zur Implementierung und Disseminierung sowie zum Umgang mit Interessenkonflikten (www.awmf.org).

Zur Standardisierung der Empfehlungen der Leitlinie wurden einheitliche Formulierungen verwendet (Tabelle 1).

Therapie des Pemphigus vulgaris (PV)/foliaceus (PF)

Stadiengerechte Therapie

Allgemeine Therapieempfehlung bei Pemphigus vulgaris/foliaceus

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Zur Behandlung des Pemphigus vulgaris/foliaceus wird eine systemische immunsuppressive/immunmodulierende Therapie in Kombination mit topischen antiseptischen	↑↑	Starker Konsens (100 %)*

Substanzen und gegebenenfalls topischen Kortikosteroiden empfohlen.		
Nur bei lokal begrenzter Manifestation und bei milder Intensität kann in Einzelfällen eine Monotherapie mit topischen Kortikosteroiden oder alternativ mit topischen Calcineurininhibitoren** erwogen werden.	0	Starker Konsens (100 %)*

*Keine erneute Abstimmung, da diese

Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde; **off label

Einteilung des Pemphigus vulgaris/foliaceus nach Schweregrad

(1) Lokalisierter Pemphigus vulgaris/foliaceus

- ≤ 1cm² Schleimhaut betroffen (nur bei PV)
- ≤ 1 % normale Haut betroffen
- Keine Schmerzen, keine signifikante Einschränkung der Lebensqualität

(2) Milder Pemphigus vulgaris/foliaceus

- PDAI-Score ≤ 15

(3) Moderater und schwerer Pemphigus vulgaris/foliaceus

- PDAI-Score > 15
- erhebliche Schmerzen und signifikante Einschränkung der Lebensqualität

Die Abgrenzung des milden Pemphigus vom moderaten und schweren Pemphigus beruht auf der Grenze zwischen den ersten und zweiten Quartilen des PDAI in einer großen multizentrischen prospektiven Studie mit 96 neu diagnostizierten PV- und PF-Patienten [2].

Systemische Induktionstherapie

Systemische Induktionstherapie bei mildem Pemphigus vulgaris/foliaceus

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
------------	--------	------------

<p>Zur initialen Behandlung des Pemphigus vulgaris/foliaceus wird eine systemische Therapie mit Kortikosteroiden, in Abhängigkeit vom Schweregrad, vom Patientenalter sowie gegebenenfalls vorliegender Komorbiditäten mit einer Dosis von 1,0–1,5 mg/kg/d Prednisolonäquivalent empfohlen.</p>	<p>↑↑</p>	<p>Starker Konsens (100 %)**</p>
<p>Als Alternative zur täglichen oralen Kortikosteroidgabe kann eine i.v.-Pulstherapie empfohlen werden (an drei aufeinanderfolgenden Tagen in der Regel je Tag zum Beispiel Dexamethason 100 mg (oder Prednisolonäquivalent 500–1000 mg), Intervalldauer initial 3–4 Wochen, im Verlauf 6–8 Wochen).</p>	<p>↑</p>	<p>Starker Konsens (100 %)</p> <p><i>Stimmhaltung:</i> Patientenvertreter</p>
<p>Falls die zu Beginn der Therapie gewählte Dosis innerhalb von 1–2 Wochen nicht ausreichend ist, um eine Kontrolle der Krankheitsaktivität* zu erreichen, kann eine höhere Kortikosteroiddosis (in der Regel bis zu 2 mg/kg/d Prednisolonäquivalent) empfohlen werden.</p>	<p>↑</p>	<p>Konsens (90 %)**</p>
<p>Es wird empfohlen, die initiale Kortikosteroiddosis im Verlauf befundadaptiert schrittweise zu reduzieren (siehe Konsolidierungstherapie).</p>	<p>↑↑</p>	<p>Konsens (90 %)**</p>
<p>Es wird empfohlen, die Kortikosteroide mit einem immunsuppressiven Agens zu kombinieren (siehe empfohlene Schemata zur Induktionstherapie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprin (2,0–2,5 mg/kg/d bei normwertiger TPMT) • Mycophenolatmofetil*** (2 g/d) • Mycophenolsäure*** (1440 mg/d) 	<p>↑↑</p>	<p>Starker Konsens (100 %)</p> <p><i>Stimmhaltung:</i> Patientenvertreter</p>

<ul style="list-style-type: none"> Dapson (bis 1,5 mg/kg/d; nur bei Pemphigus foliaceus) 		
---	--	--

*Kontrolle der Krankheit

tsaktivität: Keine neuen Läsionen und beginnende Abheilung bestehender Läsionen; **Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde; ***off label

Die Empfehlung zum Einsatz von Dapson beruht, neben den eigenen Erfahrungen einiger der Leitlinienautoren, auf einer Fallserie mit neun Patienten und einem Dutzend Fallberichten einzelner Patienten mit Pemphigus foliaceus [3–5]. In der Fallserie waren fünf Patienten nach 2 Wochen abgeheilt [6]. In den Einzelfallbeschreibungen, in denen in ca. 70 % der Patienten Dapson als Monotherapie gegeben wurde, wurde durchweg über ein gutes Ansprechen und/oder über eine Abheilung unter Dapson berichtet [3–5].

Systemische Induktionstherapie bei moderatem oder schwerem Pemphigus vulgaris/foliaceus

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
<p>Zur initialen Behandlung des moderaten oder schweren Pemphigus vulgaris/foliaceus wird eine systemische Therapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> Anti-CD20-Antikörper (zum Beispiel Rituximab 2x 1g, Tag 0 und eine weitere Gabe an Tag 14-21) in Kombination mit 1,0 mg/kg Prednisolonäquivalent pro Tag <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> eine systemische Therapie mit 1,0–1,5 mg/kg Prednisolonäquivalent pro Tag in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> Azathioprin (2,0–2,5 mg/kg/d bei normwertiger TPMT) Mycophenolatmofetil** (2 g/d) 	↑↑	<p>Starker Konsens (100 %)</p> <p><i>Stimmhaltung:</i> Patientenvertreter</p>

<p>– Mycophenolsäure** (1440 mg/d) empfohlen.</p>			<p>*Kontrolle der Krankheitsaktivität: Keine neuen Läsionen und beginnende Abheilung bestehender Läsionen; **off label</p>
<p>Eine Kombination von Anti-CD20-Antikörpern mit bis zu 1,0 mg/kg Prednisolonäquivalent in Kombination mit Azathioprin (2,0–2,5 mg/kg/d bei normwertiger TPMT), Mycophenolatmofetil** (2 g/d) oder Mycophenolsäure** (1440 mg/d) kann erwogen werden.</p>	O	<p>Starker Konsens (100 %)</p> <p><i>Stimmhaltung:</i> Patientenvertreter</p>	
<p>Als Alternative zur täglichen oralen Kortikosteroidgabe wird eine i.v.-Pulstherapie empfohlen (an drei aufeinanderfolgenden Tagen in der Regel je Tag zum Beispiel Dexamethason 100 mg (oder Prednisolonäquivalent 500–1000 mg) Intervalldauer initial 3–4 Wochen, im Verlauf 6–8 Wochen).</p>	↑↑	<p>Starker Konsens (100 %)</p> <p><i>Stimmhaltung:</i> Patientenvertreter</p>	<p><i>Therapiealternativen</i></p>
Empfehlung	Stärke	Zustimmung	
<p>Es kann als weitere Alternative erwogen werden: Kombination systemischer Kortikosteroide (1,0–2,0 mg/kg/d) + Cyclophosphamid* (1–2 mg/kg/d)</p>	O	<p>Konsens (77 %)</p> <p><i>Stimmhaltung:</i> Patientenvertreter</p>	
<p>Es kann als weitere Alternative erwogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombination systemischer Kortikosteroide (1,0–2,0 mg/kg/d) + Dapson* (bis 1,5 mg/kg/d bei normwertiger Glukose-6- 	O	<p>Mehrheitlicher Konsens (62 %)</p> <p><i>Stimmhaltung:</i></p>	

Phosphat-Dehydrogenase)		Patientenvertreter
<p>Es kann als weitere Alternative erwogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kombination systemischer Kortikosteroide (1,0–2,0 mg/kg/d) + MTX** (10–25 mg/1 x/Woche) bzw. für Kinder 10–20 mg/m² Körperoberfläche/Woche p.o. oder s.c. 	O	<p>Starker Konsens (100 %)</p> <p><i>Stimmhaltung:</i> Patientenvertreter</p>
<p>Als Therapien bei Therapierefraktärität und besonders schweren Verläufen können empfohlen werden: Intravenöse Immunglobulintherapie (2 g/kg/Zyklus) in 4–6-wöchigen Abständen</p> <ul style="list-style-type: none"> Immunapherese täglich das 2–3-fache des Plasmavolumens pro Behandlung an 3–4 aufeinanderfolgenden Tagen (entspricht 1 Zyklus) alle 3–4 Wochen. <p>Als Therapien bei Therapierefraktärität können empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> intravenöse Immunglobulintherapie** (2 g/kg/Zyklus) in 4–6-wöchigen Abständen. 	↑	<p>Starker Konsens (100 %)</p> <p><i>Stimmhaltung:</i> Patientenvertreter</p>
<ul style="list-style-type: none"> Aufgrund der höheren Spezifität und der nicht erforderlichen Substitution von Plasmaproteinen soll die Immunapherese der Plasmapherese vorgezogen werden. 	↑↑	<p>Starker Konsens (100 %)</p> <p><i>Stimmhaltung:</i> Patientenvertreter</p>

*v. a. bei Pemphigus foliaceus; **off label

Die Intensität der Therapie des Pemphigus vulgaris/foliaceus orientiert sich prinzipiell am Schweregrad, der Akuität der Erkrankung und an den therapierlevanten Komorbiditäten.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Therapieziel der Induktionstherapie ist eine Kontrolle der Krankheitsaktivität definiert als Sistieren des Auftretens neuer Läsionen und beginnende Abheilung bestehender Läsionen. Für den Übergang zur Erhaltungstherapie sollten innerhalb einer zweiwöchigen Konsolidierungsphase keine neuen Läsionen auftreten und ca. 80 % der anfänglichen Läsionen abgeheilt sein.

Rituximab, ein monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, führt zur Depletion CD20-positiver B-Zellen aus dem peripheren Blut, die für etwa 6–12 Monate anhält. Rituximab wurde zuerst 2001 in die Behandlung des paraneoplastischen Pemphigus eingeführt und schon wenig später auch bei refraktären Patienten mit PV und PF eingesetzt [7–9]. Über die klinische Effektivität von Rituximab bei Patienten mit schwerem Pemphigus wurde im Folgenden in verschiedenen Fallserien unter Anwendung unterschiedlicher Behandlungsprotokolle und adjuvanten Therapien berichtet [10–16]. In zwei Metaanalysen mit mehr als 500 mit Rituximab behandelten Pemphigus-Patienten wurde berichtet, dass eine komplette Remission bei 80–90 % der Patienten erreicht werden konnte [17, 18].

In einer rezenten kontrollierten prospektiven Studie mit 90 neu diagnostizierten PV- und PF-Patienten konnte die Überlegenheit von Rituximab (2 x 1 g initial und 0,5 g nach 12 und 18 Monaten) in Kombination mit der kurzfristigen Gabe von Prednisolon (0,5–1,0 mg/kg/d für 3–6 Monate) im Vergleich zur Therapie mit Prednisolon alleine (1,0–1,5 mg/kg/d für 12–18 Monate) klar gezeigt werden [19]. Während sich nach zwei Jahren in der Rituximab-Gruppe 89 % der Patienten in kompletter Remission ohne Therapie befanden, waren es in der Prednisolon-Gruppe nur 34 % ($p < 0,0001$). Zudem war im Rituximab-Arm die kumulative Prednisolon-Dosis dreifach und die Zahl der schweren unerwünschten Ereignisse zweifach niedriger im Vergleich zum Prednisolon-Arm ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,0084$) [19].

Schwere unerwünschte Ereignisse, meistens Infektionen, wurden in 4–10 % der Patienten beobachtet, die mit Rituximab behandelt wurden. Die Mortalitätsrate lag zwischen 1,3 % und 1,9 % [12, 15, 17, 18, 20]. In praktisch allen Fällen wurde Rituximab mit systemischen Kortikosteroiden und/oder weiteren Immunsuppressiva kombiniert. Bisher wurde bei keinem Pemphigus-Patienten über das Auftreten einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie berichtet, einer Erkrankung, die nach Rituximab-Gabe vor allem bei Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen beschrieben wurde [21]. Für die rheumatoide Arthritis wurde basierend auf circa 350 000 Patienten das Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie nach Rituximab-Therapie auf 2,5 pro 100 000 Fälle berechnet [22].

Basierend auf den Studiendaten von Joly et al. [19] wurde Rituximab 2018 durch die FDA und 2019 durch die EMA für die Behandlung des moderaten und schweren Pemphigus zugelassen. Der Erstlinieneinsatz von Rituximab bei Patienten mit moderatem oder schwerem Pemphigus wird von internationalen Experten empfohlen [23, 24].

Für die Immunsuppressiva Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Mycophenolsäure, Methotrexat und Cyclophosphamid gibt es in einigen klinischen Studien Hinweise auf einen steroideinsparenden Effekt in der adjuvanten Gabe mit systemischen Kortikosteroiden beim Pemphigus vulgaris/foiaceus [25–33].

Eine aktuelle retrospektive Analyse zeigt, dass die initiale Prednisolondosis ($\leq 0,5$ mg/kg/d bzw. $\geq 1,0$ mg/kg/d) keine Auswirkung auf das prinzipielle Erreichen einer vollständigen klinischen Remission ohne immunsuppressive Therapie hat. Die mittlere Nachbeobachtungszeit in dieser Studie betrug 77 ± 64 Monate [34].

In einer kontrollierten prospektive japanischen Studie mit hochdosierten intravenösen Immunglobulinen (IVIg) bei 61 Pemphigus-Patienten konnte die Überlegenheit von 2 g/kg IVIg im Vergleich zu 1 g/kg IVIg und Gabe von Placebo gezeigt werden [35]. In einem ungewöhnlichen Studiendesign wurde die klinische Wirkung an der Zeit bis zum Verlassen des Therapieprotokolls gemessen.

Eine kontrollierte prospektive Studie zur Wirkung und Effektivität der Immunapherese beim Pemphigus liegt noch nicht vor. Es gibt jedoch Hinweise aus monozentrischen Untersuchungen, dass eine adjuvante Immunadsorption zur raschen Absenkung der zirkulierenden Anti-Dsg-Antikörper führt und in schweren und/oder therapierefraktären Fällen wirksam sein kann [36–39].

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

Supportive Therapie

Empfehlung	Stärke	Zustimmung

<p>Unterstützende Maßnahmen wie eine stadiengerechte Wundversorgung, antiseptische Behandlung, atraumatische Wundauflagen, analgesierende Mundspülungen bei Befall der Mundschleimhaut, eine adäquate Analgesie, gegebenenfalls Nahrungsergänzung bei schmerzhaften Erosionen der Mundhöhle und/oder des Hypopharynx und regelmäßige zahnärztliche Kontrollen werden empfohlen.</p>	<p>↑↑</p>	<p>Starker Konsens (100 %)*</p>
---	-----------	-------------------------------------

*Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.

Systemische Konsolidierungstherapie

Systemische Erhaltungstherapie bei Pemphigus vulgaris/foliaceus ohne Einsatz von Anti-CD20-Antikörpern

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
<p>Sobald eine Kontrolle der Krankheitsaktivität* erreicht ist, wird eine Reduktion der systemischen Kortikosteroide um ca. 25 % in 7–14-tägigen Schritten empfohlen. Unterhalb von 20 mg/d Prednisonäquivalent wird eine langsamere Reduktion in 2–4-wöchigen Schritten empfohlen. Bei längerfristiger Therapie wird eine Dosierung der Kortikosteroide unterhalb der Cushingschwelle (7,5 mg/d Prednisolonäquivalent) empfohlen. Anschließend wird eine noch langsamere Reduktion der Kortikosteroide in</p>	<p>↑↑</p>	<p>Starker Konsens (100 %)**</p>

Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität empfohlen.		
Im Falle eines Rezidivs** kann eine Rückkehr zur zwei Schritte höheren systemischen Kortikosteroiddosis empfohlen werden und bei Kontrolle der Krankheitsaktivität innerhalb von 14 Tagen ein erneuter Beginn der Kortikosteroid-Reduktion.	↑	Starker Konsens (100 %) ^{***}
Falls keine Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht wird, kann eine Rückkehr zur initialen systemischen Kortikosteroiddosis empfohlen werden. Gegebenenfalls kann ein Wechsel des bereits eingesetzten immunsuppressiven Adjuvans empfohlen werden.	↑	Starker Konsens (100 %) ^{***}
Nach Beendigung der systemischen Kortikosteroidtherapie kann eine Reduktion der adjuvanten immunsuppressiven Therapie bis zum Erreichen einer minimal notwendigen Erhaltungsdosis empfohlen werden. Nach längerer Komplettremission wird ein vollständiges Absetzen des adjuvanten Immunsuppressivums empfohlen.	↑	Starker Konsens (100 %) ^{***}

*Kontrolle der Krankheitsaktivität: Keine neuen Läsionen und Beginn Abheilung bestehender Läsionen; **Rezidiv: Auftreten von > 3 neuen Läsionen (Blasen bzw. Erosionen) in einem Monat, die nicht spontan innerhalb von 1 Woche abheilen; bzw. erneute Progredienz bestehender Läsionen bei Patienten, die bereits eine Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht haben; ***Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.

Systemische Erhaltungstherapie bei Pemphigus vulgaris/foliaceus bei Einsatz von Anti-CD20-Antikörpern

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei kompletter Remission nach 6 Monaten wird ein Ausschleichen und Absetzen des Kortikosteroids innerhalb der nächsten Wochen empfohlen.	↑↑	Starker Konsens (100 %)
Im Falle eines Rezidivs* nach kompletter Remission wird die erneute Gabe eines Anti-CD20-Antikörper (zum Beispiel Rituximab 1 g) gegebenenfalls in Kombination mit systemischen Kortikosteroiden empfohlen.	↑↑	Starker Konsens (100 %)
Bei Therapieansprechen**, aber keiner kompletten Remission nach 6 Monaten wird die erneute Gabe eines Anti-CD20-Antikörpers (zum Beispiel Rituximab 1 g) empfohlen.	↑↑	Konsens (92 %) <i>Stimmenthaltung:</i> 1 Experte
Eine Erhaltungstherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper mit 500-1000 mg nach 6 und 12 Monaten kann erwogen werden.	○	Konsens (92 %) <i>Stimmenthaltung:</i> 1 Experte

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

**Therapieansprechen: Reduktion des initialen PDAI um > 50 %

In der oben erwähnten rezenten kontrollierten prospektiven Studie mit 90 neu diagnostizierten PV- und PF-Patienten wurde Rituximab nach einer initialen Gabe von 2 x 1 g in einer Dosierung von 500 mg nach 12 und 18 Monaten bei allen erneut gegeben. Die Dosis von 500 mg wurde ausschließlich deswegen gewählt, weil vom Sponsor nur insgesamt 3 g Rituximab pro Patient zur Verfügung gestellt wurden und eine zweimalige Gabe nach der initialen Dosis geplant war [19]. In einer kleineren Studie und Fallserien wurde eine klinische Wirkung auch bei Gabe von 500 mg Rituximab beobachtet [40, 41], so dass eine Empfehlung zur Dosierung bei wiederholter Rituximab-Gabe derzeit nicht ausgesprochen werden kann. Da sich in der kontrollierten prospektiven Studie von Joly et al. acht der elf Rezidive in der Rituximab-Gruppe zwischen den Monaten 6 und 12 ereigneten [19], wird die Durchführung einer Erhaltungstherapie bereits nach 6 und 12 Monaten empfohlen. Aufgrund des fehlenden Konsenses in der Literatur bleibt eine Hydrocortison-Substitution oder die Durchführung eines ACTH-Stimulationstests (Synacthen-Test) vor dem kompletten Ausschleichen einer langfristigen systemischen Kortikosteroidtherapie den einzelnen Zentren/behandelnden Ärzten überlassen (gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit Endokrinologen vor Ort).

Patienteninformationen

Patienteninformationen

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, die Patienten mündlich und schriftlich über ihre Erkrankung zu informieren.*	↑↑	Starker Konsens (100 %)
Es wird empfohlen, die Patienten auf Selbsthilfegruppen zum Beispiel <i>Pemphigus und Pemphigoid Selbsthilfe e.V.</i> (www.pemphigus-pemphigoid-selbsthilfe.de) und/oder <i>International Pemphigus and Pemphigoid Foundation</i> (www.pemphigus.org) hinzuweisen.	↑↑	Starker Konsens (100 %)

*Beispiel für Patienteninformation zu bullösem Pemphigoid und Pemphigus vulgaris/foliaceus im Anhang der Langfassung (siehe AWMF-Leitlinienregister)

Therapie des bullösen Pemphigoides (BP)

Stadiengerechte Therapie

Stadiengerechte Therapieempfehlung bei bullösem Pemphigoid

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei einem <i>milden BP</i> wird eine topische Therapie mit Clobetasolpropionat empfohlen.	↑↑	Starker Konsens (100 %)*
Bei einem <i>mittelschweren BP</i> wird eine topische Therapie mit Clobetasolpropionat empfohlen, gegebenenfalls kann eine Kombination mit einer systemischen Therapie empfohlen werden.	↑↑/↑	Konsens (89 %)*
Bei einem <i>schweren BP</i> wird eine topische Therapie mit Clobetasolpropionat in der Regel in Kombination mit einer systemischen Therapie empfohlen.	↑↑	Starker Konsens (100 %)*

*Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.

Es existiert keine allgemein akzeptierte Einteilung des Schweregrades des bullösen Pemphigoids; die hier angegebene Gliederung in mild, mittelschwer und schwer gibt den Konsens der Leitliniengruppe wieder (Tabelle 3).

Bei lokalisiertem und moderatem BP hat sich topisches Clobetasol in einer täglichen Dosierung von 40 g [42] und 10–30 g als gleichwertig mit systemischem Prednisolon gezeigt, wobei weniger systemische Nebenwirkungen auftraten.

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

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

Eine antiseptische Lokalthherapie zur Vermeidung von bakteriellen Superinfektionen der Erosionen, zum Beispiel mit Chlorhexidin, Triclosan 1 % oder Octenidin wird empfohlen; bei großflächigen Wunden sollten atraumatische Wundauflagen verwendet werden. Es wird

empfohlen, große beziehungsweise mechanisch beeinträchtigende Blasen steril zu punktieren unter Erhalt des Blasendachs, das einen zusätzlichen Infektionsschutz darstellt.

Systemische Induktionstherapie

Induktionstherapie beim bullösen Pemphigoid

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird eine Systemtherapie in der Regel mit initial 0,5 mg/kg/d (gegebenenfalls niedriger) Prednisolonäquivalent gegebenfalls in Kombination mit einer immunsuppressiven/immunmodulatorischen adjuvanten Therapie empfohlen.	↑↑	Starker Konsens (100 %)*
<p>Folgende Medikamente können alternativ als Monotherapie oder adjuvante Therapie zur Kortikosteroidtherapie empfohlen werden: (in folgender alphabetischer Reihenfolge, keine Wichtung):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprin: 2–2,5 mg/kg/d p.o. bei normwertiger TPMT-Aktivität (nur adjuvant) • Dapson: bis zu 1,5 mg/kg/d p.o. (adjuvant oder als systemische Monotherapie) • Doxycyclin** 200 mg/d p.o. als Monotherapie oder in Kombination mit Nicotinamid** (bis zu 2 g/d) p.o. (adjuvant oder als alleinige systemische Therapie) • Methotrexat** (bis zu 20 mg/Woche; bei Kindern 10–20 mg/m²/Woche) p.o. oder s.c. (adjuvant oder als systemische Monotherapie) • Mycophenolatmofetil** (2 g/d; bei Kindern 15–30 mg/kg/d; max. Tagesdosis 2 g/d) oder Mycophenolsäure** (1,44 g/d) p.o. (nur 	↑	<p>Starker Konsens zur Auswahl der Therapieoptionen (100 %)</p> <p>Mehrheitliche Zustimmung zur alphabetischen Anordnung (54 %)</p> <p>(die anderen Teilnehmer wünschten eine bevorzugte</p>

<p>adjuvant)</p>		<p>Nennung von Dapson und Doxycyclin oder enthielten sich)</p> <p><i>Stimmenthaltungen:</i></p> <p>3 Experten</p>
<p>Für Patienten, die durch die empfohlenen Induktionstherapien nicht in eine klinische Remission kommen, können die folgenden therapeutischen Optionen</p> <p>a) empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hochdosierte intravenöse Immunglobuline** (2 g/kg/Zyklus; 4–6-wöchige Abstände) • Immunadsorption/Plasmapherese • Anti-CD20-Antikörper (zum Beispiel Rituximab 2 x 1 g, Tag 0 und eine weitere Gabe an Tag 14–21) <p>b) erwogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamid** (2 mg/kg/d p.o. oder 15–20 mg/kg i.v. in vierwöchigen Intervallen) • Anti-IgE monoklonaler Antikörper**. 	<p style="text-align: center;">↑</p> <p style="text-align: center;">○</p>	<p>Starker Konsens (100 %)*</p> <p>Starker Konsens (100 %)*</p>

*Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde; **off label

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

Die vorhandene Evidenz zur Wirksamkeit der Therapien des bullösen Pemphigoids ist begrenzt. Im Cochrane-Review von Kirtschig et al. zeigte sich kein Unterschied in der Kontrolle der Erkrankung für Azathioprin in Kombination mit Prednison verglichen mit Prednison allein (eine Studie), für Prednisolon in Kombination mit Azathioprin verglichen mit Prednisolon in Kombination mit Plasmapherese (eine Studie), für Prednisolon in Kombination mit Mycophenolatmofetil bzw. in Kombination mit Azathioprin (eine Studie),

sowie für Tetracycline in Kombination mit Nicotinamid verglichen mit Prednisolon (eine Studie) [43]. Eine nach Publikation des Cochrane-Reviews publizierte Studie zeigte eine Nichtunterlegenheit von Doxycyclin gegenüber Prednisolon nach 6 Wochen (Endpunkt Anzahl der Patienten mit weniger als drei Blasen), wobei die Grenze einer Nichtunterlegenheit mit 37 % sehr groß gewählt war. Es erfolgte eine Auswertung der Sicherheit nach 52 Wochen, die einen relevanten Vorteil von Doxycyclin gegenüber Prednisolon zeigte [44]. Für Dapson (1,5 mg/kg/d) versus Azathioprin (1,5–2,5 mg/kg/d) jeweils in Kombination mit Methylprednisolon (0,5 mg/kg/d) wurden die Zeit bis zum Therapieende (primärer Endpunkt) sowie die erforderliche Methylprednisolondosis (sekundärer Endpunkt) untersucht [45]. Der primäre Endpunkt wurde verfehlt, da nur sehr wenige Patienten (5 unter Azathioprin und 3 unter Dapson) dieses Ziel erreichten. Die kumulative Methylprednisolondosis lag in der Dapson-Gruppe niedriger als bei Azathioprin ($p = 0,06$). Die Zahl der unerwünschten Ereignisse (18 im Azathioprin-Arm und 13 im Dapson-Arm) einschließlich der Todesfälle (3 in der Azathioprin- und 1 in der Dapson-Gruppe) unterschieden sich nicht signifikant [45].

Systemische Konsolidierungstherapie

Systemische Erhaltungstherapie beim bullösen Pemphigoid

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei Patienten mit einer systemischen Kortikosteroidtherapie, die eine Krankheitskontrolle* erreichen, wird eine Reduktion der systemischen Kortikosteroide in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität um ca. 25 % in 7–14-tägigen Schritten empfohlen. Unterhalb von 20 mg/d Prednisonäquivalent wird eine langsamere Reduktion in 2–4-wöchigen Schritten empfohlen. Bei längerfristiger Therapie wird eine Dosierung der Kortikosteroide unterhalb der Cushing-Schwelle (7,5 mg/d	↑↑	Starker Konsens (100 %) ^{***}

<p>Prednisolonäquivalent) empfohlen. Anschließend wird eine noch langsamere Reduktion der Kortikosteroide in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität empfohlen.</p>		
<p>Im Falle eines Rezidivs** kann zunächst eine Dosissteigerung um zwei Schritte und bei Kontrolle der Krankheitsaktivität innerhalb von 14 Tagen ein erneuter schrittweiser Beginn der Kortikosteroid-Reduktion empfohlen werden.</p>	↑	<p>Starker Konsens (100 %)^{***}</p>
<p>Falls unter der Reduktion der systemischen Kortikosteroide keine Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht wird, kann eine Rückkehr zur initialen systemischen Kortikosteroiddosis empfohlen werden.</p>	↑	<p>Starker Konsens (100 %)^{***}</p>
<p>Alternativ kann auch eine adjuvante Therapie hinzugefügt werden beziehungsweise ein Wechsel des bereits eingesetzten Adjuvans empfohlen werden.</p>	↑	<p>Starker Konsens (100 %)^{***}</p>
<p>Systemische Erhaltungstherapie bei BP bei Einsatz von Anti-CD20-Antikörpern (Rituximab): Bei kompletter Remission nach 3–6 Monaten kann ein Ausschleichen und Absetzen des Kortikosteroids innerhalb der folgenden Wochen empfohlen werden. Bei einem Rezidiv nach kompletter Remission kann die erneute Gabe eines Anti-CD20-Antikörpers (zum Beispiel Rituximab 1 g) empfohlen werden, gegebenenfalls in Kombination mit systemischen</p>	↑	<p>Konsens (92 %)</p> <p><i>Stimmhaltung:</i> 1 Experte</p>

Kortikosteroiden.		
Bei Therapieansprechen* aber keiner kompletten Remission nach 6 Monaten kann die erneute Gabe eines Anti-CD20-Antikörpers (zum Beispiel Rituximab 1 g) empfohlen werden.	↑	<p>Konsens (92 %)</p> <p><i>Stimmhaltung:</i> 1 Experte</p>

*Kontrolle der Krankheitsaktivität: Keine neuen Läsionen und Beginn der Abheilung bestehender Läsionen; **Rezidiv: Auftreten von > 3 neuen Läsionen im Monat (Blasen, Erosionen, ekzematöse Läsionen oder urtikarielle Papeln/Plaques) oder einer großen (> 10 Zentimeter) Läsion (ekzematöse Läsion, urtikarielle Papel/Plaque), die nicht innerhalb von 1 Woche spontan abheilen; oder Progredienz bestehender Läsionen oder täglicher Juckreiz bei Patienten, die bereits eine Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht haben; ***keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.

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

Zielsetzungen der Konsolidierungstherapie: Kontrolle der Krankheitsaktivität, schnellst mögliches Ausschleichen von systemischen Kortikosteroiden und gegebenenfalls der adjuvanten Immunsuppressiva unter Vermeidung eines Rezidivs; regelmäßige Kontrolle bezüglich möglicher therapiebedingter Nebenwirkungen (klinisches Bild, Laboruntersuchungen).

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

Patienteninformationen

Patienteninformationen

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, die Patienten mündlich und schriftlich über ihre Erkrankung zu informieren.*	↑↑	Starker Konsens (100 %)
Es wird empfohlen, die Patienten auf Selbsthilfegruppen wie zum Beispiel <i>Pemphigus und Pemphigoid Selbsthilfe</i> e. V. (www.pemphigus-pemphigoid-selbsthilfe.de) und/oder <i>International Pemphigus and Pemphigoid Foundation</i> (www.pemphigus.org) hinzuweisen.	↑↑	Starker Konsens (100 %)

*Beispiel für Patienteninformation zu bullösem Pemphigoid und Pemphigus vulgaris/foliaceus im Anhang der Langfassung (siehe AWMF-Leitlinienregister)

Literatur

- 1 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) – Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. Available from <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html> [Last accessed November 11, 2019].
- 2 Boulard C, Duvert Lehembre S, Picard-Dahan C et al. Calculation of cut-off values based on the Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) and Pemphigus Disease Area Index (PDAI) pemphigus scoring systems for defining moderate, significant and extensive types of pemphigus. *Br J Dermatol* 2016; 175: 142–9.
- 3 Garcia-Melendez ME, Eichelmann K, Salas-Alanis JC et al. Pemphigus foliaceus in an 11-year-old mexican girl with response to oral dapsone. *Case Rep Pediatr* 2013; 2013: 291256.
- 4 Chatterjee M, Meru S, Vasudevan B et al. Pemphigus foliaceus masquerading as IgA pemphigus and responding to dapsone. *Indian J Dermatol* 2012; 57: 495–7.
- 5 Gurcan HM, Ahmed AR. Efficacy of dapsone in the treatment of pemphigus and pemphigoid: analysis of current data. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10: 383–96.
- 6 Basset N, Guillot B, Michel B et al. Dapsone as initial treatment in superficial pemphigus. Report of nine cases. *Arch Dermatol* 1987; 123: 783–5.
- 7 Goebeler M, Herzog S, Brocker EB, Zillikens D. Rapid response of treatment-resistant pemphigus foliaceus to the anti-CD20 antibody rituximab. *Br J Dermatol* 2003; 149: 899–901.
- 8 Heizmann M, Itin P, Wernli M et al. Successful treatment of paraneoplastic pemphigus in follicular NHL with rituximab: report of a case and review of treatment for paraneoplastic pemphigus in NHL and CLL. *Am J Hematol* 2001; 66: 142–4.
- 9 Salopek TG, Logsetty S, Tredget EE. Anti-CD20 chimeric monoclonal antibody (rituximab) for the treatment of recalcitrant, life-threatening pemphigus vulgaris with implications in the pathogenesis of the disorder. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 785–8.
- 10 Ahmed AR, Kaveri S, Spigelman Z. Long-term remissions in recalcitrant pemphigus vulgaris. *N Engl J Med* 2015; 373: 2693–4.
- 11 Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006; 355: 1772–9.
- 12 Colliou N, Picard D, Caillot F et al. Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. *Sci Transl Med* 2013; 5: 175ra30.
- 13 Joly P, Mouquet H, Roujeau JC et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007; 357: 545–52.

- 14 Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Ludwig RJ et al. Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: a case series of 17 patients. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 552–8.
- 15 Schmidt E, Goebeler M, Zillikens D. Rituximab in severe pemphigus. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 683–91.
- 16 Schmidt E, Seitz CS, Benoit S et al. Rituximab in autoimmune bullous diseases: mixed responses and adverse effects. *Br J Dermatol* 2007; 156: 352–6.
- 17 Ahmed AR, Shetty S. A comprehensive analysis of treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab. *Autoimmunity Reviews* 2015; 14: 323–31.
- 18 Wang HH, Liu CW, Li YC, Huang YC. Efficacy of rituximab for pemphigus: a systematic review and meta-analysis of different regimens. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 928–32.
- 19 Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C et al. 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* 2017; 389: 2031–40.
- 20 Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17026.
- 21 Carson KR, Evens AM, Richey EA et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009; 113: 4834–40.
- 22 Berger JR, Malik V, Lacey S et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rituximab-treated rheumatic diseases: a rare event. *J Neurovirol* 2018; 24: 323–31.
- 23 Murrell DF, Pena S, Joly P et al. Diagnosis and management of pemphigus: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2018; pii: S0190–9622(18)30207-X.
- 24 Schmidt E. Rituximab as first-line treatment of pemphigus. *Lancet* 2017; 389: 1956–8.
- 25 Beissert S, Werfel T, Frieling U et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1447–54.
- 26 Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 622–8.
- 27 Beissert S, Mimouni D, Kanwar AJ et al. Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2041–8.

- 28 Ioannides D, Apalla Z, Lazaridou E, Rigopoulos D. Evaluation of mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent in pemphigus: a randomized, prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 855–60.
- 29 Vyas N, Patel NS, Cohen GF. Mycophenolate mofetil as a first-line steroid-sparing agent in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2013; 12: 210–6.
- 30 Baskan EB, Yilmaz M, Tunalı S, Sarıcaoglu H. Efficacy and safety of long-term mycophenolate sodium therapy in pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1432–4.
- 31 Baum S, Greenberger S, Samuelov L et al. Methotrexate is an effective and safe adjuvant therapy for pemphigus vulgaris. *Eur J Dermatol* 2012; 22: 83–7.
- 32 De Simone C, Caldarola G, Perino F et al. Enteric-coated mycophenolate sodium as a steroid-sparing agent in pemphigus treatment: a retrospective study. *Dermatol Ther* 2012; 25: 219–22.
- 33 Tran KD, Wolverton JE, Soter NA. Methotrexate in the treatment of pemphigus vulgaris: experience in 23 patients. *Br J Dermatol* 2013; 169: 916–21.
- 34 Almugairen N, Hospital V, Bedane C et al. Assessment of the rate of long-term complete remission off therapy in patients with pemphigus treated with different regimens including medium- and high-dose corticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 583–8.
- 35 Amagai M, Ikeda S, Shimizu H et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 595–603.
- 36 Behzad M, Mobs C, Kneisel A et al. Combined treatment with immunoabsorption and rituximab leads to fast and prolonged clinical remission in difficult-to-treat pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2012; 166: 844–52.
- 37 Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Meier M et al. Treatment of severe pemphigus with a combination of immunoabsorption, rituximab, pulsed dexamethasone and azathioprine/mycophenolate mofetil: a pilot study of 23 patients. *Br J Dermatol* 2012; 166: 154–60.
- 38 Schmidt E, Klinker E, Opitz A et al. Protein A immunoabsorption: a novel and effective adjuvant treatment of severe pemphigus. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1222–9.
- 39 Shimanovich I, Herzog S, Schmidt E et al. Improved protocol for treatment of pemphigus vulgaris with protein A immunoabsorption. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 768–74.
- 40 Horvath B, Huizinga J, Pas HH et al. Low-dose rituximab is effective in pemphigus. *Br J Dermatol* 2011; 166: 405–12.
- 41 Kanwar AJ, Vinay K, Sawatkar GU et al. Clinical and immunological outcomes of high- and low-dose rituximab treatments in patients with pemphigus: a randomized, comparative, observer-blinded study. *Br J Dermatol* 2014; 170: 1341–9.

- 42 Joly P, Roujeau JC, Benichou J et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002; 346: 321–7.
- 43 Kirtschig G, Murrell D, Wojnarowska F, Khumalo N. Interventions for mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: Cd004056.
- 44 Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G et al. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1630–8.
- 45 Sticherling M, Franke A, Aberer E et al. An open, multicentre, randomized clinical study in patients with bullous pemphigoid comparing methylprednisolone and azathioprine with methylprednisolone and dapsone. *Br J Dermatol* 2017; 177: 1299–305.

Tabelle 1 Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et al. 2014).

Tabelle 2 Einteilung des Schweregrades.

Tabelle 1

Empfehlungsstärke	Wortwahl	Symbol	Interpretation
Starke Empfehlung für eine Vorgehensweise	“wird empfohlen“ oder „... soll ...“	↑↑	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden. Kliniker müssen sich weniger Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit dem Patienten nehmen. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.
Schwache Empfehlung für eine Vorgehensweise	“kann empfohlen werden“ oder “... sollte ...“	↑	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden. Kliniker und andere Anbieter von Gesundheitsleistungen müssen mehr Zeit aufwenden, um sicherzustellen, dass die Wahl des Verfahrens mitsamt den möglicherweise verbundenen Konsequenzen die Werte und Präferenzen des individuellen Patienten widerspiegelt. Entscheidungsprozesse im Gesundheitssystem erfordern eine tiefgehende Diskussion und die Einbeziehung vieler Stakeholder.
Keine Empfehlung bezüglich einer Vorgehensweise	“... kann erwogen werden ...“	0	Zurzeit kann eine Empfehlung für oder gegen eine bestimmte Vorgehensweise aufgrund bestimmter Gegebenheiten nicht getroffen werden (zum Beispiel keine verfügbare Evidenz, unklares oder ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis etc.)

This is the author manuscript accepted for publication and has undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the [Version of Record](#). Please cite this article as [doi: 10.1111/ddg.14097_g](https://doi.org/10.1111/ddg.14097_g).

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Empfehlung <i>gegen</i> eine Vorgehensweise	“wird nicht empfohlen“ “... soll nicht ...”	↓	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden.
---	--	---	--

Tabelle 3

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