

## S2k-Leitlinie

# Diagnostik und Therapie des Schleimhautpemphigoids

AWMF-Register-Nr.: 013-102, 2022

ICD-10 Code: L12.-

Schlagworte: Schleimhautpemphigoid, Diagnostik, Therapie, Leitlinie

Zitation der Leitlinie: AWMF-S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Schleimhautpemphigoids“ (013-102), 2022

Stand: 01/03/2022

Gültig bis: 28/02/2027

Leitlinienkoordination:

Prof. Dr. med. Dr. rer. net. Enno Schmidt (klinische Koordination)

Prof. Dr. med. Alexander Nast (methodische Koordination)

# Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	4
Abbildungsverzeichnis .....	4
1 Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie .....	6
2 Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick .....	6
3 Einleitung .....	7
4 Hintergrundtexte und Empfehlungen .....	8
4.1 KLINIK DES SCHLEIMHAUTPEMPHIGOIDS .....	8
4.1.1 Klinisches Bild .....	8
4.1.2 Anamnese beim Schleimhautpemphigoid .....	12
4.1.3 Körperliche Untersuchung beim Schleimhautpemphigoid .....	12
4.1.4 Scoring Systeme .....	12
4.1.5 Schweregrade .....	15
4.1.6 Interdisziplinäre Zusammenarbeit .....	16
4.1.7 Differentialdiagnose .....	16
4.2 DIAGNOSTIK DES SCHLEIMHAUTPEMPHIGOIDS .....	18
4.2.1 Basisdiagnostik .....	18
4.2.2 Direkte Immunfluoreszenz .....	19
4.2.3 Welche serologischen Untersuchungen sind notwendig? .....	19
4.2.4 Nachweis von Antikörpern gegen Laminin 332 .....	20
4.2.5 Nachweis von Antikörpern gegen $\alpha 6\beta 4$ Integrin .....	21
4.2.6 Bei welcher Konstellation kann ein Schleimhautpemphigoid diagnostiziert werden? ..	22
4.2.7 Organbeteiligung .....	22
4.2.8 Besonderheiten der Diagnose eines okulären Schleimhautpemphigoids .....	22
4.2.9 Bei welchen Konstellationen kann ein okuläres Pemphigoid diagnostiziert werden? ..	23
4.3 THERAPIE DES SCHLEIMHAUTPEMPHIGOIDS .....	24
4.3.1 Allgemeine Maßnahmen .....	24
4.3.2 Therapie des moderaten Schleimhautpemphigoids .....	24
4.3.3 Therapie des schweren und refraktären Schleimhautpemphigoids .....	25
4.3.4 Therapie des oralen Schleimhautpemphigoids .....	26
4.3.5 Therapie des okulären Pemphigoids .....	28
4.3.6 Verlaufsdiagnostik: Untersuchungsintervalle .....	29
4.3.7 Topische Therapie des Schleimhautpemphigoids .....	30
4.3.8 Zusätzliche Therapie bei Mundschleimhautbeteiligung .....	31
4.3.9 Zusätzliche Therapie bei Beteiligung der Nasenschleimhaut .....	32
4.3.10 Zusätzliche Therapie bei Beteiligung der Genitalschleimhaut .....	32

4.3.11	Zusätzliche Therapie bei Augenbeteiligung.....	33
4.3.12	Zusätzliche Therapie bei Larynxbeteiligung .....	34
4.3.13	Zusätzliche Therapie bei Beteiligung der Trachea.....	35
4.3.14	Zusätzliche Therapie bei Ösophagusbeteiligung.....	35
4.3.15	Patient:inneninformation einschl. Selbsthilfegruppe .....	36
5	Limitationen der Leitlinie .....	36
6	Forschungsbedarf.....	36
7	Informationen zu dieser Leitlinie .....	37
7.1	Projektdaten.....	37
7.2	Expertenkommission und Methodengruppe .....	38
7.3	Hinweise zur Anwendung von Leitlinien .....	40
7.4	Finanzierung .....	40
7.5	Umgang mit Interessenkonflikten.....	40
8	Methodik .....	41
8.1	Zu behandelnde Fragestellungen und Inhalte.....	41
8.2	Literaturrecherche / Auswahl und Bewertung der Evidenz .....	41
8.3	Generierung von Empfehlungen / Konsensuskonferenz.....	41
8.4	Empfehlungsstärken, Wording und Symbolik .....	41
8.5	Begutachtung der Leitlinie .....	42
8.6	Implementierung.....	42
8.7	Aktualisierung der Leitlinie.....	42
8.8	Verwertungsrechte.....	42
8.9	Vollständige Darstellung der Interessenkonflikterklärungen aller Beteiligten .....	43
9	Referenzen .....	45
10	Abkürzungen.....	52

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation.....	6
Tabelle 2: Stadieneinteilung nach Foster (26) und Mondino et al. (41).....	13
Tabelle 3: Differentialdiagnosen des Schleimhautpemphigoids .....	17
Tabelle 4: Differentialdiagnosen bei isoliert okulärer Erkrankung (okulärem Pemphigoid).....	23
Tabelle 5: Lokaltherapeutische Möglichkeiten an der Schleimhaut .....	30
Tabelle 6: Projektdaten - Übersicht.....	37
Tabelle 7: Mitglieder der Expertenkommission und Methodengruppe .....	38

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fibrinbelegte Erosionen und Ulzera an der linken Wangenschleimhaut (Bild links) und Zunge (Bild rechts) bei einem Patienten mit Schleimhautpemphigoid. ....	8
Abbildung 2: Erosionen am harten Gaumen einer 64-jährigen Patientin mit Schleimhautpemphigoid bei Nachweis von IgG- und IgA-Autoantikörpern gegen BP180.....	9
Abbildung 3: (Bild links) Erosionen an der Zahnleiste bei einem 80-jährigen Patienten mit Schleimhautpemphigoid mit Nachweis von IgG-Antikörpern gegen Laminin 332; (Bild rechts) Bläschen an der Innenseite der Oberlippe bei einem 80-jährigen Patienten mit Schleimhautpemphigoid bei Nachweis von IgG-Antikörpern gegen Laminin 332 .....	9
Abbildung 4: (Bild links) Erosionen an der Rima ani bei einer 88-jährigen Patientin mit Schleimhautpemphigoid bei Nachweis von IgG- und IgA-Autoantikörpern gegen die 120 kDa schwere Ektodomäne von BP180 (LAD-1) sowie (Bild rechts) an der Vulva, genital und perianal bei Patientin mit Schleimhautpemphigoid .....	10
Abbildung 5: Ösophagusbeteiligung bei Schleimhautpemphigoid einer Patientin mit Nachweis von IgA-Antikörpern gegen die 120 kDa schwere Ektodomäne von BP180 (LAD-1).....	10
Abbildung 6: Multiple scharf begrenzte Ulzera und Narben gluteal rechts (selber Patient wie Abbildung 1) .....	11
Abbildung 7: (A) Okuläres Schleimhautpemphigoid, Stadium I nach Foster (26). Chronische Konjunktivitis und subepitheliale Fibrose, beginnend im nasalen Fornix (Nähe des Tränenpunkts), erkennbar als weiße Striae. (B) Stadium II nach Foster (26). Chronische Konjunktivitis und subepitheliale Fibrose, Verkürzung des inferioren Fornix. (C) Schleimhautpemphigoid Stadium III nach Foster (26) mit Symblepharonbildung. (D) Stadium IV nach Foster (26) mit Ankyloblepharon aufgehobenem unteren Fornix, keratinisierter Augenoberfläche und ausgeprägter Hornhautvaskularisation. ....	14

Abbildung 8: Ophthalmoskopische Verlaufsbeurteilung eines Patienten mit okulärer Beteiligung. Die Abbildungen A-C zeigen den fortschreitenden Verlauf eines Patienten, ausgehend von einem nahezu unauffälligen Befund mit diskreter subepithelialer Fibrose (Pfeil) bei chronischer Konjunktivitis (A), über die zunehmende Symblepharonbildung (B) hin zur Obliteration des Tränenpünktchens und ausgeprägter Fornixverkürzung (C) .....	14
Abbildung 9: Nachweis von IgG Antikörpern gegen rekombinantes Laminin 332 bei einem Patienten mit Schleimhautpemphigoid in der indirekten IF auf Laminin 332-exprimierenden HEK293 Zellen....	21
Abbildung 10: Stufentherapie des milden oralen Schleimhautpemphigoids (SHPs) sowie des moderaten und schweren Schleimhautpemphigoids .....	27
Abbildung 11: Stufenplan zur systemischen Therapie des okulären Schleimhautpemphigoids (SHPs) (ausschließlich okuläre Beteiligung) in Anlehnung an die europäische S3 Leitlinie (83) .....	28

## 1 Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie

Diese Leitlinie richtet sich an Dermatolog:innen in Klinik und Praxis und folgende weitere Ärzt:innen, die an der Diagnose und Behandlung von Patient:innen mit Schleimhautpemphigoid (SHP) beteiligt sind: Ophthalmolog:innen, HNO-Ärzt:innen, Gynäkolog:innen, Gastroenterolog:innen und Zahn-ärzt:innen. Darüber hinaus soll die Leitlinie Kostenträgern und politischen Entscheidungsträger:innen zur Orientierung dienen.

Ziel der SHP Leitlinie ist, das klinische Bild einschließlich Schweregrade und Scoring Systeme darzustellen sowie Anleitung zu geben für die Diagnosestellung und Therapie dieser komplexen Erkrankung. Anders als bei den anderen bullösen Autoimmundermatosen, spielt beim SHP dabei die interdisziplinäre Zusammenarbeit eine wesentliche Rolle sowie die möglichst zeitnahe Diagnosestellung und Einleitung einer adäquaten Therapie, um die Fibrosierung und die daraus folgenden Komplikationen der Vernarbungen zu vermeiden.

## 2 Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick

Auf Grund der Kürze der Leitlinie wurde auf eine Auswahl der Empfehlungen verzichtet. Zur standardisierten Darstellung der Empfehlungen wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Begrifflichkeiten und Symbole verwendet.

**Tabelle 1: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation**

Empfehlungsstärke	Wortwahl	Symbol	Interpretation
<u>Starke</u> Empfehlung für eine Vorgehensweise	„...wird empfohlen...“	↑↑	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen eine Entscheidung zugunsten dieser Intervention treffen würden. Kliniker:innen müssen sich weniger Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit Patient:innen nehmen und können diese Zeit stattdessen für die Überwindung von Barrieren bei der Implementierung und der Therapieadhärenz einsetzen. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.
<u>Schwache</u> Empfehlung für eine Vorgehensweise	„...kann empfohlen werden...“	↑	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, eine Entscheidung zugunsten dieser Intervention treffen würden. Kliniker:innen und andere Anbieter:innen von Gesundheitsleistungen müssen sich mehr Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit Patient:innen nehmen. Entscheidungsprozesse im Gesundheitssystem erfordern eine tiefgehende Diskussion und die Einbeziehung vieler Interessengruppen.
<u>Keine Empfehlung</u> bezüglich einer Vorgehensweise	„... kann erwogen werden ...“	0	Zurzeit kann eine Empfehlung für oder gegen diese Intervention aufgrund bestimmter Gegebenheiten nicht getroffen werden (zum Beispiel unklares oder ausgeglichenes Nutzen-Risiko-Verhältnis, keine verfügbare Evidenz)

<u>Schwache Empfehlung</u> gegen eine Vorgehensweise	„...kann nicht empfohlen werden...“	↓	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, eine Entscheidung gegen diese Intervention treffen würden.
<u>Starke Empfehlung</u> gegen eine Vorgehensweise	„...wird nicht empfohlen...“	↓↓	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen eine Entscheidung gegen diese Intervention treffen würden. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.

Legende: Modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et al. (1)

### 3 Einleitung

Das Schleimhautpemphigoid (SHP) gehört zur Gruppe der Pemphigoid-Erkrankungen (2, 3). Die Erkrankung wurde 2002 definiert durch das Auftreten von Autoantikörpern gegen die dermo-epidermale Junktionszone und den überwiegenden Befall der Schleimhäute (4). Diese Definition wurde auch in der Europäischen S3 Leitlinie aus dem Jahr 2021 übernommen (5, 6). Die Inzidenz des SHP in Deutschland liegt bei ca. 2,0 pro Million Einwohner pro Jahr (7, 8), die Prävalenz bei 24,6 pro Million, was ca. 2.000 Patient:innen entspricht (9). Bei Kindern kommt die Erkrankung praktisch nicht vor (10).

Das SHP ist eine sowohl klinisch als auch immunpathologisch heterogene Erkrankung. Betroffen sein können die Schleimhäute von Mund, Nase, Pharynx, Larynx, Trachea, Ösophagus sowie der Genital- und Perianal-Region und Konjunktiven. In 20-30 % der Patient:innen finden sich zusätzlich zur Schleimhautbeteiligung Läsionen an der Haut (11, 12). Erkrankungen, bei denen nur eine einzige Schleimhaut betroffen ist, z.B. Augen, Mund oder Genitale, werden als okuläres, orales, oder genitales Pemphigoid bezeichnet. Die Ausprägung der Erkrankung umfasst ein großes Spektrum von gingivalem Erythem und einzelnen oralen Läsionen bis zu schwerwiegenden trachealen Strikturen, die die Atmung behindern und konjunktivaler Vernarbung mit deutlichen Visuseinschränkungen und, nicht selten, Erblindung (13). Die immunpathologische Heterogenität spiegelt sich sowohl in dem Isotyp der Autoantikörper, IgG, IgA, oder selten IgM und IgE wider, als auch in den Zielantigenen. Neben dem Hauptzielantigen BP180 (Kollagen XVII, in ca. 70-80 % der Patient:innen), sind die Antikörper gegen Laminin 332 (in 10-25 % der Patient:innen), BP230 (meist zusätzlich zur Anti-BP180 Reaktivität), Kollagen VII (in <5 % der Fälle) und, bei einzelnen Patient:innen, gegen  $\alpha 6 \beta 4$  Integrin gerichtet (11, 14, 15). Die serologische Diagnostik wird erschwert durch die in der Regel niedrigen Spiegel der Autoantikörper, so dass nur in etwa der Hälfte der Patient:innen zirkulierende Autoantikörper nachgewiesen werden.

Die Pathophysiologie des SHP ist wenig untersucht. In Analogie zum bullösen Pemphigoid ist davon auszugehen, dass die Bindung der Autoantikörper an die mukosale Basalmembranzzone zur Aktivierung von Komplement führt, wodurch Entzündungszellen wie neutrophile und eosinophile Granulozyten, Makrophagen und T Zellen in die obere Lamina propria migrieren. Durch die Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies und Proteasen aus diesen Zellen kommt es dann zur Degradation der Proteine der Basalmembranzzone. Zudem wird ein profibrotisches Milieu generiert, was zu Fibrosierung und Vernarbungen führt. Die beiden bisher beschriebenen Mausmodelle des SHP, die durch die Injektion von Antikörpern gegen Laminin 332 induziert werden, unterscheiden sich wesentlich in Ihrer Abhängigkeit von Fc $\gamma$  Rezeptoren und Komplementaktivierung, so dass die Bedeutung der Komplementaktivierung und Relevanz Fc-mediierter Mechanismen bei der humanen Erkrankung unklar bleibt (16, 17).

Die Behandlung des SHP ist eine Herausforderung. Zum einen ist durch den Befall verschiedener Schleimhäute eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit der verschiedenen Fachdisziplinen gefor-

dert, zum anderen stehen auf Grund der Seltenheit der Erkrankung keine randomisierten kontrollierten klinischen Studien zur Verfügung. Die medikamentöse Therapie des SHP beruht daher im Wesentlichen auf größeren Fallserien, Fallberichten und so genannter Expertenexpertise. Zum Einsatz kommen in erster Linie topische und systemische Kortikosteroide sowie Dapson, Mycophenolat-Mofetil, Azathioprin und bei schweren Fällen und rascher Progression Cyclophosphamid, Rituximab und hochdosierte intravenöse Immunglobuline (IVIG) (14, 18).

Nach der AWMF-Leitlinie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) zum bullösen Pemphigoid und Pemphigus vulgaris/ foliaceus (19-21) liegt hiermit die zweite AWMF-Leitlinie zu bullösen Autoimmundermatosen vor. Ziel der SHP-Leitlinie ist, das klinische Bild einschließlich der Schweregrade und Scoring Systeme darzustellen sowie Anleitung zu geben für die Diagnosestellung und Therapie dieser komplexen Erkrankung. Dabei spielt die interdisziplinäre Zusammenarbeit eine wesentliche Rolle sowie die möglichst zeitnahe Diagnosestellung und Einleitung einer adäquaten Therapie, um die Fibrosierung und die daraus folgenden Komplikationen der Vernarbungen zu vermeiden.

## 4 Hintergrundtexte und Empfehlungen

### 4.1 KLINIK DES SCHLEIMHAUTPEMPHIGOIDS

#### 4.1.1 Klinisches Bild

Das SHP ist eine chronische blasenbildende Autoimmunerkrankung, die in erster Linie die Schleimhäute betrifft. Das klinische Erscheinungsbild ist vielgestaltig und verschiedene Zielantigene wurden beschrieben. Frauen scheinen häufiger betroffen zu sein als Männer (22). Die Erkrankung tritt typischerweise bei älteren Patient:innen auf, das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 bis 80 Jahren bei Diagnose (23). Auch scheint die Diagnose häufig verzögert gestellt zu werden, oft erst mehr als ein Jahr nach den Erstmanifestationen (24, 25).

Prinzipiell können alle Schleimhäute mit geschichtetem Plattenepithel betroffen sein. Meist sind es die hautnahen Schleimhäute (Mundschleimhaut > Konjunktiven > Nasen- oder Nasopharynx-> und anogenitale Schleimhäute). Darüber hinaus können aber auch die Schleimhäute von Larynx, Ösophagus, Urethra und Rektum betroffen sein. Klinisch imponieren Enantheme mit fragilen Blasen, die zu chronischen und unterschiedlich stark schmerzhaften Erosionen und Ulcera führen (Abb. 1-5).



Abbildung 1: Fibrinbelegte Erosionen und Ulcera an der linken Wangenschleimhaut (Bild links) und Zunge (Bild rechts) bei einem Patienten mit Schleimhautpemphigoid. (Quelle: E. Schmidt, Klinik für Dermatologie, Universität Lübeck)





Abbildung 2: Erosionen am harten Gaumen einer 64-jährigen Patientin mit Schleimhautpemphigoid bei Nachweis von IgG- und IgA-Autoantikörpern gegen BP180. (Quelle: M. Goebeler, Univ.-Hautklinik Würzburg)



Abbildung 3: (Bild links) Erosionen an der Zahnleiste bei einem 80-jährigen Patienten mit Schleimhautpemphigoid mit Nachweis von IgG-Antikörpern gegen Laminin 332; (Bild rechts) Bläschen an der Innenseite der Oberlippe bei einem 80-jährigen Patienten mit Schleimhautpemphigoid bei Nachweis von IgG-Antikörpern gegen Laminin 332. (Quelle: M. Goebeler, Universitätsklinik Würzburg)



Abbildung 4: (Bild links) Erosionen an der Rima ani bei einer 88-jährigen Patientin mit Schleimhautpemphigoid bei Nachweis von IgG- und IgA-Autoantikörpern gegen die 120 kDa schwere Ektodomäne von BP180 (LAD-1) sowie (Bild rechts) an der Vulva, genital und perianal bei Patientin mit Schleimhautpemphigoid. (Quelle: M. Goebeler, Univ.-Hautklinik Würzburg)

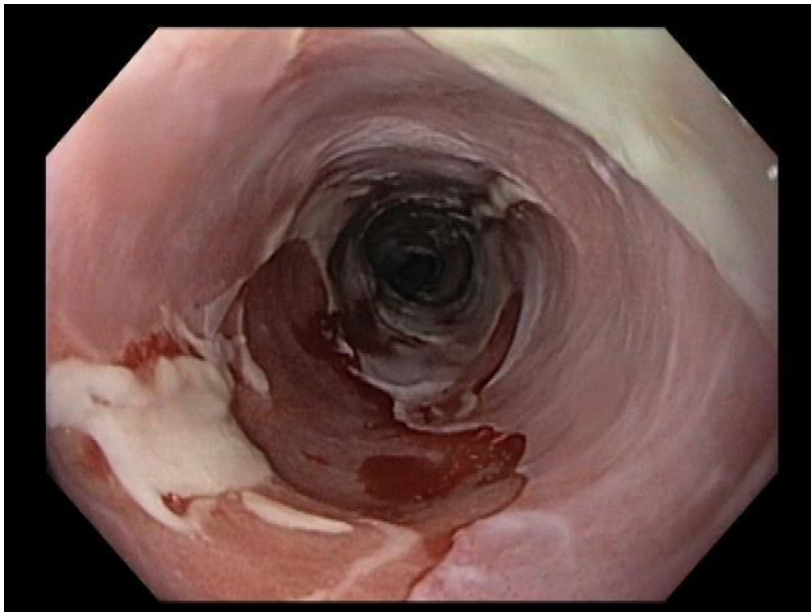


Abbildung 5: Ösophagusbeteiligung bei Schleimhautpemphigoid einer Patientin mit Nachweis von IgA-Antikörpern gegen die 120 kDa schwere Ektodomäne von BP180 (LAD-1). (Quelle: S. Reimer, Med. Klinik II, und M. Goebeler, Hautklinik, Univ.-Klinikum Würzburg)

Diese heilen oft narbig ab mit Ausnahme der Mundschleimhaut. Je nach dem Schweregrad der Erkrankung kann das SHP zur erheblichen Komorbidität (Bewegungseinschränkung der Zunge, Kieferklemme, Zahnverlust, Nasenbluten, Sinusitiden, Symblepharon, Entropium, Trichiasis, Xerophthalmie, Ulcus corneae, Erblinden, Dysphonie, Dyspnoe, Dyspareunie, Phimose, Gewichtsverlust) und lebensbedrohlichen Komplikationen (Stenosierung des Ösophagus, Larynx, inspiratorischer Stridor, Obstruktion der Atemwege) führen.

Die Haut ist meist milde bei ca. 25 % der Patient:innen mitbetroffen (Abb. 6). Die Abgrenzung zwischen dem SHP und dem bullösen Pemphigoid kann bei einzelnen Patient:innen mit Schleimhaut- und Hautmanifestationen schwierig sein. Die definitive Zuordnung hängt ab von der überwiegend betroffenen Region ab, welche sich jedoch im Behandlungsverlauf verändern kann.



Abbildung 6: Multiple scharf begrenzte Ulzera und Narben gluteal rechts (selber Patient wie Abbildung 1). (Quelle: E. Schmidt, Klinik für Dermatologie, Universität Lübeck)

Basierend auf der Lokalisation bzw. den Zielantigenen wurden bisher verschiedene Bezeichnungen in der Literatur für dieses Krankheitsbild verwendet. Der Terminus „Schleimhautpemphigoid“ sollte bei allen Patient:innen verwendet werden, wenn mehr als eine Lokalisation betroffen ist. Ist nur eine Lokalisation (z.B. okulär oder oral) betroffen, sollte dies durch den Zusatz der Lokalisation ergänzt werden. Dann wird beispielsweise von einem oralen oder okulären SHP gesprochen, da sich diese lokalisierten Varianten hinsichtlich des Krankheitsverlaufs vom generalisierten SHP unterscheiden. Sind mehrere Regionen betroffen, können diese hervorgehoben (z.B. SHP mit oraler oder okulärer Beteiligung) bzw. vom „multilokulären SHP (z.B. oral, okulär, anogenital)“ gesprochen werden. Die jeweiligen Autoantikörper oder die Art des Immunglobulins (z.B. IgA-SHP) sollten nicht in der Diagnose mit eingehen, können aber als Zusatz erwähnt werden, z.B. SHP (orale und okuläre Beteiligung, IgG und IgA Reaktivität, Zielantigen BP180).

Etwa 70 % der SHP-Patienten entwickeln eine okuläre Beteiligung (26-28). Die meisten Patient:innen weisen bereits bei Erstvorstellung in Fachambulanzen fortgeschrittene Befunde mit Symblepharonbildung auf. Dies ist Indiz für ein deutlich verzögertes Erkennen des okulären SHP (29-31).

Die Augenmanifestationen sind in der Regel bilateral, können aber auch seiten- und zeitdifferent auftreten (32, 33). Die okuläre Beteiligung bei SHP weist meist einen progressiven Verlauf auf, der durch zeitlich sehr variable Episoden spontaner Schübe und Remissionen gekennzeichnet ist. Die initialen Symptome und Befunde sind unspezifisch und können einer chronischen (Blepharo)-Konjunktivitis sicca gleichen. So steht anfangs oft eine Meibom-Drüsen-Funktionsstörung mit entzündeten Lidrändern und einer Entzündung der Augenoberfläche im Vordergrund, begleitet von Sicca-Symptomatik (Fremdkörpergefühl, trockene, brennende oder tränende Augen). Im Verlauf führt die anhaltende bzw. rezidivierende Entzündung zur Abflachung von Semilunarfalte (Plica semilunaris) und Karunkel und zu subtarsalen, retikulären Bindehautnarben. Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung kommt es zur Verkürzung der Fornices, zur Bildung von Symblephara, Entropium und Autookklusion der Tränenpünktchen. Bei einem Teil der Patient:innen greift die Entzündung auf die Hornhautrandregion über. Die sogenannte „Limbitis“ führt zur Schädigung epithelialer Stammzellen und ist mit einem schwereren Krankheitsverlauf verbunden. Auch eine Verkürzung des lateralen Kanthus und eine Kera- tinisierung der Bindehaut können auftreten. Bei weiterem Fortschreiten kann ein Ankyloblepharon resultieren. Sekundär können durch Lidfehlstellung und Trichiasis, Tränenfilminstabilität und Limbusstammzell-Defizienz Hornhautkomplikationen bis hin zum Ulkus folgen (34, 35). Die schleichend und irreversibel fortschreitende Fibrosierung und Schrumpfung der Bindehaut verläuft für die Betroffenen oft wenig symptomatisch.



#### 4.1.2 Anamnese beim Schleimhautpemphigoid

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
<p>Die Erfragung folgender Punkte <b>wird empfohlen</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitpunkt des ersten Auftretens der Symptome und der Läsionen an den Schleimhäuten</li> <li>• Stomatitis, Gingivablutung, schmerzhafte Nahrungsaufnahme</li> <li>• Schmerzhafte Läsionen in den Nasenhöhlen, häufiges Nasenbluten</li> <li>• Konjunktivitis, Fremdkörpergefühl, Entropium, Symblephara, vermindertes Sehvermögen</li> <li>• Dysphagie, Dysphonie, Atemnot</li> <li>• Dysurie, vaginale Synechien, zunehmende Vorhautverengung, Dyspareunie, genitale Erosionen</li> <li>• Gewichtsverlust</li> <li>• Auftreten von Hautveränderungen (Erosionen/Blasen)</li> </ul>	↑↑	Starker Konsens (100%)

#### 4.1.3 Körperliche Untersuchung beim Schleimhautpemphigoid

Die körperliche Untersuchung der Patient:innen sollte alle Schleimhäute umfassen. Bei Hinweisen auf eine mögliche Beteiligung des Auges sollte eine zeitnahe augenärztliche Untersuchung angestrebt werden, da es zur Erblindung kommen kann (36). Die interdisziplinäre Betreuung dieser Patient:innen mit Fachkolleg:innen aus unterschiedlichen Disziplinen, je nach Symptomen, ist unerlässlich.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
<p>Zusätzlich zur allgemeinen körperlichen Untersuchung <b>werden</b> folgende spezifische Untersuchungen <b>empfohlen</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inspektion der Mundhöhle, der Nasenöffnungen, des Genitales und des Perianalbereichs</li> <li>• Inspektion der Augenlider und Konjunktiven</li> <li>• Untersuchung der Haut auf Hinweise für eine (meist milde) Hautbeteiligung</li> <li>• Eine frühzeitige Vorstellung und interdisziplinäres Management mit anderen Fachkolleg:innen je nach Symptomatik wie Zahn-, Augen-, HNO-Ärzt:innen, Gynäkolog:innen und Gastroenterolog:innen ist anzustreben</li> </ul>	↑↑	Starker Konsens (100%)

#### 4.1.4 Scoring Systeme

Es bestehen unterschiedliche Scoring Systeme für die Erkrankung, deren Nutzung hilfreich sein kann, um die Schwere des Befundes und das Therapieansprechen zu quantifizieren. Keiner der publizierten Scores ist validiert, was deren Anwendung im Rahmen klinischer Studien erschwert. Der „Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index“ (MMPDAI) wurde an die bereits validierten Scores für den „Pemphigus Disease Area Index“ (PDAI) und für das bullöse Pemphigoid BPDAI („Bullous Pemphigoid Disease Area Index“) angelehnt und von einer Expertengruppe für autoimmunbullöse Dermatosen 2014 vorgeschlagen (37). Häufig wird auch der „Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score“ (ABSIS) angewandt, welcher bisher für den Pemphigus validiert wurde, und außer der Haut nur die

Mund- und Genitalschleimhaut beurteilt (38). Dies ist die größte Limitation für dessen Anwendung beim SHP. Für die Evaluation der Schwere und Aktivität des oralen SHP wurde der „Oral Disease Severity Score“ (ODSS) entwickelt und validiert (39), ebenfalls das „Cicatrising Conjunctivitis Assessment Tool“ für das okuläre Pemphigoid von Ong et al. (40). Außerdem gibt es mehrere nicht validierte Graduierungsskalen zur klinischen Einteilung des okulären Krankheitsstadiums (26, 41, 42). Häufig werden die Stadieneinteilung nach Foster (26) oder Mondino et al. (41) verwendet, die sich an klinischen Befunden orientieren (Tabelle 2, Abb. 7 und 8):

**Tabelle 2: Stadieneinteilung nach Foster (26) und Mondino et al. (41)**

	<b>Befunde zur Stadieneinteilung nach Foster</b>	<b>Verlust der Fornixtiefe in % zur Stadieneinteilung nach Mondino</b>
<b>Stadium I</b>	Chronische Konjunktivitis mit subepithelialer Fibrose (Abb. 7A)	0-25%
<b>Stadium II</b>	Verkürzung des inferioren Fornix (Abb. 7B)	25-50%
<b>Stadium III</b>	Symblepharonbildung (Abb. 7C)	50-75%
<b>Stadium IV</b>	Ankyloblepharon und Keratinisierung der Augenoberfläche (Abb. 7D)	75-100% und Keratinisierung

Aufgrund fehlender Korrelation des Krankheitsstadiums mit der Krankheitsaktivität kann jedoch kein System zur Indikationsstellung einer Immunsuppression verwendet werden (43). Darüber hinaus kann die subepitheliale Fibrose auch trotz klinisch ruhigem Befund fortschreiten, das Krankheitsstadiums kann also auch bei geringer oder klinisch nicht erkennbarer Krankheitsaktivität zunehmen (30, 44).

Der am besten geeignete Parameter zum Bestimmen der Krankheitsaktivität (entspr. Entzündungsaktivität) bei okulärer Beteiligung des SHP ist die konjunktivale Hyperämie. Zum Einteilen der konjunktivalen Hyperämie in minimale, milde, moderate und schwere Krankheitsaktivität der okulären Beteiligung wird eine Orientierung an einer visuellen Analogskala z.B. nach Ong et al. empfohlen (45). Wie bereits beschrieben, führt die Krankheitsaktivität am Limbus eher zu einer Schädigung der Stammzellnische mit resultierender Konjunktivalisierung / Keratinisierung der Hornhaut und ist dementsprechend dringlich zu behandeln.

Ein spezifischer Score für die Evaluation der Lebensqualität von Patient:innen mit SHP wurde bisher nicht entwickelt.

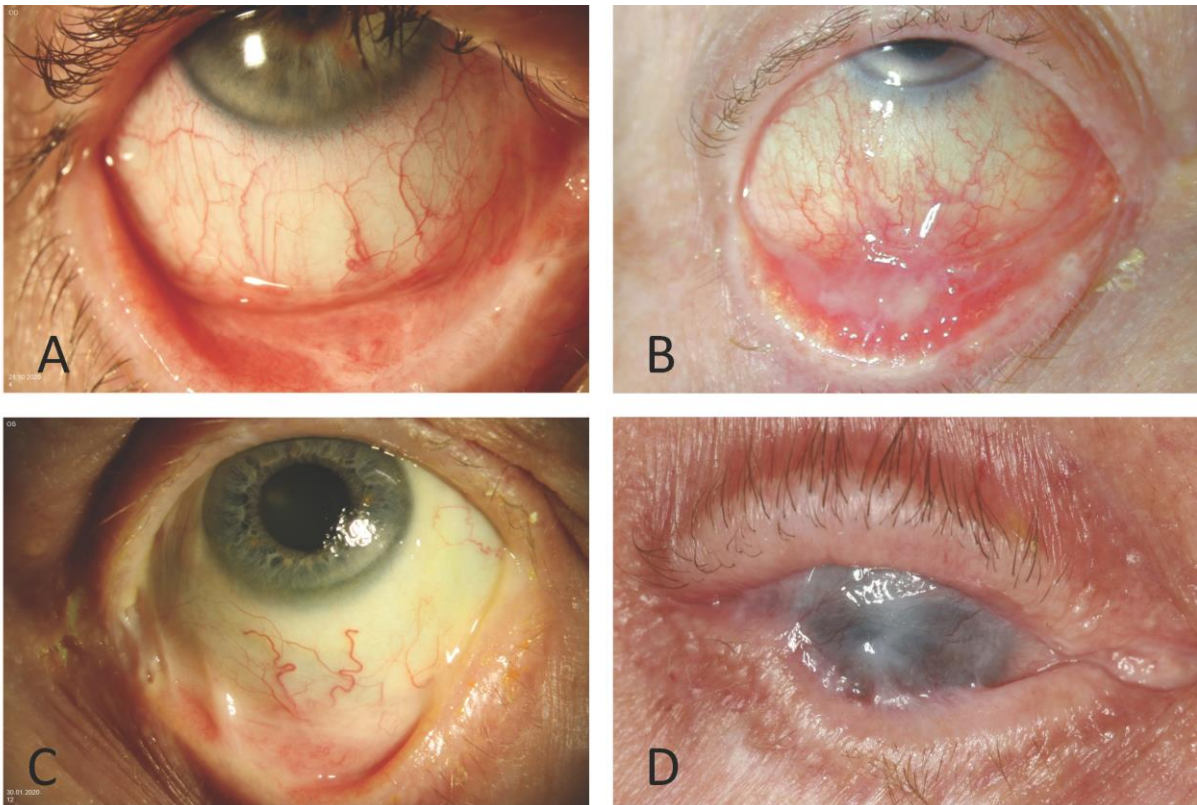


Abbildung 7: (A) Okuläres Schleimhautpemphigoid, Stadium I nach Foster (26). Chronische Konjunktivitis und subepitheliale Fibrose, beginnend im nasalen Fornix (Nähe des Tränenpunktkchens), erkennbar als weiße Striae. (B) Stadium II nach Foster (26). Chronische Konjunktivitis und subepitheliale Fibrose, Verkürzung des inferioren Fornix. (C) Schleimhautpemphigoid Stadium III nach Foster (26) mit Symblepharonbildung. (D) Stadium IV nach Foster (26) mit Ankyloblepharon aufgehobenem unteren Fornix, keratinisierter Augenoberfläche und ausgeprägter Hornhautvaskularisation. Quelle: Augenklinik, Charité, Campus CVK – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health.



Abbildung 8: Ophthalmoskopische Verlaufsbeurteilung eines Patienten mit okulärer Beteiligung. Die Abbildungen A-C zeigen den fortschreitenden Verlauf eines Patienten, ausgehend von einem nahezu unauffälligen Befund mit diskreter subepithelialer Fibrose (Pfeil) bei chronischer Konjunktivitis (A), über die zunehmende Symblepharonbildung (B) hin zur Obliteration des Tränenpunktkchens und ausgeprägter Fornixverkürzung (C). Quelle: Augenklinik, Charité, Campus CVK – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health.

#### 4.1.5 Schweregrade

Nach der Wahrscheinlichkeit einer dauerhaften Gewebeschädigung und des Risikos für Funktionseinschränkungen selbst nach erfolgreicher anti-entzündlicher Therapie wurden im Jahr 2001 im Rahmen der ersten internationalen Konsensuskonferenz zum SHP „low-risk“ und „high-risk“ Formen der Erkrankung definiert (4). Hierbei fallen Patient:innen, bei denen die Läsionen auf die Mundschleimhaut mit oder ohne Hautbeteiligung beschränkt sind, in die Niedrig-Risiko-Kategorie, wohingegen Patient:innen mit einer Beteiligung von Konjunktiven, Larynx, Ösophagus oder Trachea die Hochrisikogruppe bilden.

In der Europäischen S3 Leitlinie werden die Begriffe „low-risk“ und „high-risk“ nicht verwendet. In Analogie zu der ersten Konsensuskonferenz zum SHP wurden Patient:innen mit ausschließlich oralen Läsionen (mit oder ohne Hautbeteiligung) als „mildes/ moderates“ SHP und Patient:innen mit Läsionen an Konjunktiven, Larynx, Ösophagus oder Trachea als „schweres“ SHP definiert (6).

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es <b>wird</b> folgende Einteilung des <u>Risikogrades</u> des Schleimhautpemphigoids <b>empfohlen</b> *:  Niedrig-Risiko Schleimhautpemphigoid: orale Läsionen mit oder ohne Beteiligung der Nasenschleimhaut oder Hautbeteiligung  Hoch-Risiko Schleimhautpemphigoid: Beteiligung von Konjunktiven, Larynx, Ösophagus, Trachea oder Genitalschleimhaut	↑↑	Konsens (100%)**

\*In Einklang mit ersten internationalen Konsensuskonferenz zum SHP (4)

\*\* 1 Enthaltung

Für die Wahl der Therapie hat sich die alleinige Klassifikation des SHP in eine Niedrig- und eine Hochrisiko-Gruppe nicht immer bewährt. Daher wird eine zusätzliche Einteilung der Krankheitsaktivität vorgeschlagen. Ein mildes SHP wurde nur bei milder rein oraler oder milder rein okulärer Beteiligung definiert, weshalb im Folgenden auf diese Patientengruppen spezifisch eingegangen wird in den Kapiteln 4.3.4. und 4.3.5. Bei multilokulärer Beteiligung oder Beteiligung anderer Lokalisationen wird das SHP als moderat oder schwer klassifiziert (s. unten).

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es <b>wird</b> folgende Einteilung der <u>Krankheitsaktivität</u> der <u>oralen Beteiligung</u> des Schleimhautpemphigoids <b>empfohlen</b> *:  Milde orale Beteiligung: ≤ ca. 1cm <sup>2</sup> betroffen, keine Einschränkung der Nahrungsaufnahme, keine Notwendigkeit einer Analgesie	↑↑	Starker Konsens (100%)

\*In Einklang mit AWMF und der Europäischen S2 Leitlinie des Pemphigus vulgaris (21, 46)

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Zum Bestimmen der <u>Krankheitsaktivität</u> der <u>okulären Beteiligung</u> des Schleimhautpemphigoids <b>wird</b> die konjunktivale Hyperämie als Surrogatparameter <b>empfohlen</b> .	↑↑	Starker Konsens (100%)
Zum <u>Einteilen</u> der <u>konjunktivalen Hyperämie</u> in <u>milde</u> , <u>moderate</u> und <u>schwere</u> Krankheitsaktivität <b>wird</b> eine Orientierung an einer visuellen Analogskala z.B. nach Ong et al. 2018 <b>empfohlen</b> .	↑↑	

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es <b>wird</b> folgende Einteilung der <u>Krankheitsaktivität</u> des Schleimhautpemphigoids <b>empfohlen</b> *:  Moderates Schleimhautpemphigoid: keine schwere okuläre Beteiligung, keine tracheale/laryngeale/ösophageale Beteiligung  Schweres Schleimhautpemphigoid: schwere okuläre Beteiligung; tracheale, laryngeale oder ösophageale Beteiligung; therapierefraktäres moderates Schleimhautpemphigoid	↑↑	Konsens (83%)**

\*Nicht zutreffend für rein okuläres und rein orales SHP; hier wurden zusätzlich milde Formen definiert

\*\*3 Enthaltungen

#### 4.1.6 Interdisziplinäre Zusammenarbeit

Das SHP erfordert ein umfassendes klinisches differentialdiagnostisches Wissen. Für die Behandlung wird daher ein interdisziplinäres Team benötigt, in das Spezialist:innen aus Dermatologie, Ophthalmologie, HNO-Heilkunde, Gastroenterologie, Gynäkologie, Urologie, MKG-Chirurgie und der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde eingebunden sind. In spezialisierten Zentren ist in der Regel eine multidisziplinäre Zusammenarbeit gewährleistet. Im Rahmen der Erstdiagnose eines SHP ist die sorgfältige Untersuchung durch erfahrene Fachärzt:innen für Dermatologie, HNO-Heilkunde, Ophthalmologie, MKG-Chirurgie bzw. spezialisierte Zahnmediziner:innen geboten. Die Strukturierung einer lokalen und/oder systemischen Therapie wird durch **einen** Experten/**eine** Expertin koordiniert. In Abhängigkeit von den Differentialdiagnosen einer nasalen, urogenitalen, okulären, laryngealen, trachealen, ösophagealen und/oder oralen Mitbeteiligung erfolgen sowohl fachgebietsspezifische Nachkontrollen als auch die Diagnostik und Therapie von aufgetretenen Komplikationen.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es <b>wird empfohlen</b> , die Diagnostik und Therapie des Schleimhautpemphigoids interdisziplinär durchzuführen.	↑↑	Starker Konsens (100%)

#### 4.1.7 Differentialdiagnose

Folgende Krankheiten können als Differentialdiagnosen eines SHP in Betracht gezogen werden (Tabelle 3).



**Tabelle 3: Differentialdiagnosen des Schleimhautpemphigoids**

	<b>Erkrankung</b>	<b>Besonderheit</b>
<b>Bullöse Autoimmun- mundermatosen</b>	Vernarbendes Schleimhautpemphigoid	DIF meist positiv (lineares Band), IIF häufig positiv
	Bullöses Pemphigoid	
	Lineare IgA Dermatoze	
	Lichen ruber pemphigoides	Histologisches Bild eines Lichen ruber, DIF & IIF positiv
	Pemphigus vulgaris Paraneoplastischer Pemphigus	DIF und IIF meist positiv
<b>Immunologische Erkrankungen</b>	Epidermolysis bullosa aquisita	DIF meist und IIF häufig positiv
	Systemischer Lupus erythematodes	Histologie, ANA, weitere Symp- tome (Arthralgien,...)
	Erosiver Lichen ruber planus	Histologie, DIF: Fibrinogenband, subepidermale gruppierte cytoïd bodies
	Erythema exsudativum multiforme (EEM)	Anamnese, Labor
	Chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn/Colitis ulcerosa)	Anamnese; Calprotectin im Stuhl, Gastroskopie, Kapselendoskopie, Coloskopie
	ANCA positive Vaskulitiden	ANCA, Histologie, weitere Symp- tome (Arthralgien,...)
	Morbus Beçet	Anamnese, rezidivierende Apt- hen, weitere Symptome, Pather- gietest
	Lichen sclerosus	Histologie
	Bullöse Arzneimittellexantheme (SJS, TEN)	EEM-artiges Bild bzw. flächen- hafte Epidermolyse, Histologie; DIF und IIF negativ
	Fixes Arzneimittellexanthem	Anamnese, DIF & IIF negativ
	Reaktive Arthritis (Arthritis, Urethritis & Konjunktivitis)	Anamnese, HLA-B27, Serologi- scher Nachweis von Erregern
	Chronische Graft-vs.-Host Reaktion (Gingivostomatitis)	Anamnese
<b>Sonstige Erkran- kungen</b>	Artefakte Habituelle Apthen Traumatische Blasenbildung	
	Morsicatio buccarum	Streifige Leukoplakie - Zahn- schlussleiste
	Strahlenmukositis	Anamnese
	Gingivostomatitis	Insuffizienter Prothesensitz, Kon- taktallergie, Zinkmangel
	Verätzungen	Anamnese (Säuren, Laugen)
	Balanitis plasmazellularis Zoon	Histologie
	Gastrointestinale Refluxerkrankung	
<b>Infektionserkran- kungen</b>	Gingivostomatitis herpetica	HSV1 (2)-Nachweis
	Varizellen	VZV-Nachweis
	Hand-Fuß-Mund-Krankheit	Enteroviren
	Herpangina	Enteroviren
	Orale Candidose	Candida Nachweis

<b>Hereditäre Erkrankungen</b>	Hereditäre Epidermolysis bullosa Erkrankungen	Auftreten bei Geburt bzw. in frühen Kindheit; Immunfluoreszenz-mapping und genetische Diagnostik; DIF und IIF negativ
<b>Maligne Neoplasie</b>	Morbus Bowen der Schleimhaut (orale Erythroplakie, genitale Erythroplasie Querat)	Histologie
	Extramammärer Morbus Paget	Histologie

*Legende:* ACR: American College of Rheumatology; ANA: antinukleäre Antikörper; ANCA: anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper; DIF: direkte Immunfluoreszenz; EEM: Erythema exsudativum multiforme; HLA: Humane Leukozytenantigene; HSV: Herpes-simplex-Virus; IgA: Immunglobuline A; IgG: Immunglobuline G; IgM: Immunglobuline M; IIF: indirekten Immunfluoreszenz; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: toxisch epidermale Nekrolyse; VZV: Varicella-Zoster-Virus

## 4.2 DIAGNOSTIK DES SCHLEIMHAUTPEMPHIGOIDS

### 4.2.1 Basisdiagnostik

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei klinischem Verdacht eines Schleimhautpemphigoids <b>werden</b> folgende diagnostischen Verfahren als Basisdiagnostik <b>empfohlen</b> :* <ul style="list-style-type: none"> <li>• Direkte Immunfluoreszenz aus periläsionaler (Schleim-) Haut</li> <li>• Indirekte Immunfluoreszenz auf humaner Spalthaut</li> <li>• Serologische Untersuchungen zur Identifizierung des Autoantigens inklusive spezifische ELISA und Immunoblotting**</li> <li>• Histologie aus läsionaler (Schleim-) Haut</li> </ul>	↑↑	Starker Konsens (100%)

\*Für okuläres Pemphigoid siehe unten

\*\*Details siehe nächster Abschnitt zu serologischen Untersuchungen

Die direkte Immunfluoreszenz (IF) stellt die wichtigste diagnostische Maßnahme im Rahmen der Diagnostik eines SHP dar, da sie die höchste Sensitivität der zur Verfügung stehenden Maßnahmen aufweist (5, 6). Die höchsten Sensitivitäten wurden für den Nachweis von IgG, IgA und Komplement C3 an der Basalmembranzzone erbracht, aber IgM Reaktivität wurde auch beobachtet (47, 48). Die *periläsionale* Entnahmestelle, d.h. innerhalb 1 cm neben der Läsion, ist entscheidend, da die Biopsie einer Blase zu falsch positiver (Ig/ C3 lagert sich unspezifisch ab) oder falsch negativer Reaktivität (Ig/ C3 wird proteolytisch abgebaut) führen kann. Die Probe sollte in NaCl-Lösung oder Michel-Medium gelagert werden. Eine Lagerung der Biopsie für die direkte IF in Formalin sollte nicht erfolgen, da die Bindung der Autoantikörper im Gewebe zerstört wird.

Es wurde gezeigt, dass es bei oralen Biopsien keine wesentlichen Unterschiede bezüglich Sensitivität und Spezifität gibt zwischen einer periläsionalen Biopsie und einer Biopsie aus klinisch normal erscheinender Mundschleimhaut (47, 49). Durch die Entnahme weiterer Biopsien bei zunächst negativer IF konnte die Sensitivität von 69% auf 95% gesteigert werden (50).

Im Falle einer wiederholt negativen direkten IF kann die konventionelle Histologie insbesondere beim okulären SHP wichtige diagnostische Hinweise auf Differentialdiagnosen z.B. Stevens-Johnson Syndrom und Pemphigus vulgaris geben (s. unten).

#### 4.2.2 Direkte Immunfluoreszenz

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
<p>Es <b>wird empfohlen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>eine 4 mm (Stanz-) Biopsie für die direkte IF aus <i>periläsionaler*</i> Haut (bei Hautbeteiligung), <i>periläsionaler*</i> Genitalschleimhaut (bei Beteiligung des Genitals) oder aus der normalen oder <i>periläsionalen</i> Wangenschleimhaut (bei oraler oder ophthalmologischer Beteiligung) zu entnehmen</li> <li>die entnommene Probe in isotone NaCl-Lösung oder Michel-Medium bis maximal 72 h zu lagern oder zügig (innerhalb von 15 Minuten) in flüssigen Stickstoff zu überführen.</li> <li>auf Reaktivität gegen C3, IgG, IgA und IgM zu testen</li> <li>bei initial negativer direkter IF bei fortbestehendem klinischen Verdacht eine weitere Biopsie für die Wiederholung der direkten IF zu entnehmen,</li> <li>bei erneut negativer direkter IF bei fortbestehendem klinischen Verdacht eine dritte Biopsie vorzugsweise aus einer anderen betroffenen Lokalisation zu entnehmen</li> </ul>	↑↑	Starker Konsens (100%)

\*innerhalb von 1 cm neben einer Erosion

#### 4.2.3 Welche serologischen Untersuchungen sind notwendig?

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
<p>Es <b>wird empfohlen</b>,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>eine indirekte Immunfluoreszenz (IF) unter Verwendung von humaner Spalthaut durchzuführen.</li> <li>in der indirekten IF mögliche Spalthaut IgG- und IgA-Autoantikörper zu detektieren.</li> </ul>	↑↑	Starker Konsens (100%)*
Bei <u>epidermaler Bindung</u> von IgG auf humaner Spalthaut <b>wird empfohlen</b> , zur Identifizierung des Zielantigens IgG-Antikörper gegen BP180 und BP230 zunächst in kommerziellen Testsystemen nachzuweisen (ELISA, indirekte IF mittels antigentransfizierter Zellen)	↑↑	
Bei <u>dermaler Bindung</u> von IgG auf humaner Spalthaut <b>wird empfohlen</b> , zur Identifizierung des Zielantigens IgG-Antikörper gegen Laminin 332 und Kollagen VII in kommerziellen Testsystemen nachzuweisen (ELISA, indirekte IF mittels des rekombinanten Antigen-exprimierender Zellen).	↑↑	
Bei Bindung von IgA-Antikörpern auf humaner Spalthaut oder fehlendem Nachweis von IgG in kommerziellen Testsystemen <b>kann empfohlen werden</b> , das Zielantigen unter Verwendung von „In-Haus-Assays“ in spezialisierten Laboren zu identifizieren.	↑	
Zur Abgrenzung einer Pemphiguserkrankung <b>kann empfohlen werden</b> , zusätzlich eine indirekte IF unter Verwendung von Affenösophagus durchzuführen.	↑	

Bei (initial) negativer indirekter IF und fortbestehendem Verdacht auf ein Schleimhautpemphigoid <b>wird empfohlen</b> , die serologischen Untersuchungen zu wiederholen und zusätzlich Untersuchungen zur Identifizierung von Autoantikörpern gegen die Zielantigene BP180, Laminin 332, Kollagen VII und ggf. BP230 durchzuführen.	↑↑	
--	----	--

\*2 Enthaltungen wegen COI

Mittels indirekter IF werden unter Verwendung von Gewebesubstraten zirkulierende IgG- und IgA-Autoantikörper detektiert, die gegen Epitope epidermaler oder dermaler Moleküle der Basalmembranzone gerichtet sind. Als Substrat wird humane Spalthaut verwendet, d. h. gesunde Spenderhaut, in der durch Inkubation mit 1M NaCl-Lösung ein Spalt in Höhe der Lamina lucida induziert wird. Je nachdem, ob Autoantikörper an epidermale (BP180, BP230,  $\alpha 6\beta 4$  Integrin) oder dermale Antigene (Laminin 332, Kollagen VII) binden, kann eine Markierung im Dach oder im Boden der artifiziellen Blase erkannt werden (51). Im Vergleich zum bullösen Pemphigoid sind in der indirekten IF auf Spalthaut beim SHP seltener Autoantikörper nachzuweisen; die Titerhöhe ist zudem meist geringer (6, 52-55). Beim SHP finden sich überwiegend IgG-Autoantikörper, in bis zu 60 % der Fälle werden aber auch Antikörper der Klasse IgA detektiert. Letztere können isoliert oder in Kombination mit IgG-Autoantikörpern auftreten und können auf eine schwerere Krankheitsausprägung und einen schwereren Krankheitsverlauf hindeuten (52-57). Die indirekte IF unter Verwendung von humaner Spalthaut zeigt beim SHP eine Sensitivität zwischen 36 % und 84 % und liegt damit deutlich höher als die der indirekten IF auf Affenösophagus (10 %). Gleichwohl kann es sinnvoll sein, *zusätzlich* zur indirekten IF auf Spalthaut auch eine indirekte IF auf Affenösophagus vorzunehmen, um das Vorliegen einer Pemphiguserkrankung abzugrenzen (für diese hat der Affenösophagus eine sehr hohe Sensitivität (20)).

Bei negativer indirekter IF auf Spalthaut und fortbestehendem klinischen Verdacht auf ein SHP sollten die indirekte IF wiederholt werden sowie eine antigen-spezifische Untersuchung bezüglich Autoantikörper gegen BP180, BP230, Laminin 332 und Kollagen VII erfolgen. Letzteres leitet sich aus der Beobachtung ab, dass auch bei negativer indirekter IF auf Spalthaut Autoantikörper gegen die vorgenannten Zielstrukturen nachgewiesen werden konnten (58). Ebenso bleibt es wichtig, eine indirekte IF auf Spalthaut durchzuführen, da mit den spezifischeren Tests nicht alle möglicherweise relevanten Autoantikörper abgedeckt werden können.

Antigenspezifische kommerzielle Assays sind nur zum Nachweis von IgG, nicht aber von IgA Autoantikörpern verfügbar. Zudem verwenden die kommerziellen Assays zum Nachweis von BP180-spezifischen Antikörpern lediglich die rekombinante NC16A Domäne, mit der beim bullösen Pemphigoid zwar 80–90 % der Patient:innen reagieren, beim SHP jedoch nur ca. die Hälfte der Patient:innen. Zum Nachweis von IgG Antikörpern gegen die BP180 Ektodomäne und von IgA Antikörpern gegen BP180, BP230, Laminin 332 und Kollagen VII können „In-Haus-Systeme“ unter Verwendung von rekombinanten oder zellulären Formen dieser Zielantigene eingesetzt werden. Diese stehen in einigen spezialisierten Laboren zur Verfügung (51, 59).

#### 4.2.4 Nachweis von Antikörpern gegen Laminin 332

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es <b>wird empfohlen</b> , bei allen Patient:innen mit Verdacht auf Schleimhautpemphigoid mit negativer indirekter IF auf Spalthaut oder einer dermalen Bindung auf Spalthaut zirkulierende Autoantikörper gegen Laminin 332 zu bestimmen.	↑↑	Starker Konsens (100%)*
Bei Nachweis von Autoantikörpern gegen Laminin 332 <b>wird empfohlen</b> ,	↑↑	

eine Tumorsuche, insbesondere hinsichtlich solider Tumoren, durchzuführen.		
--	--	--

\*2 Enthaltungen wegen COI

SHP-Patient:innen mit Anti-Laminin 332 Antikörpern weisen in 25–30 % der Fälle ein Malignom auf. Nach der initialen Beschreibung durch Leverkus et al. (60) und der ersten größeren Fallserie von Egan et al. (61) wurde diese Assoziation in 6 weiteren Studien mit zusammen 180 Patient:innen bestätigt, von denen 43 (25 %) eine Krebserkrankung aufwiesen (60-67). In der Studie von Goletz et al. unter Verwendung des kommerziell verfügbaren Nachweissystems Biochip® Mosaik lagen bei 13 (25 %) von 53 Patient:innen mit Anti-Laminin 332 SHP maligne Tumore vor, darunter in aller Regel solide Tumore z.B. der Lunge, Blase, Prostata, Mamma, Uterus und Zunge (Abb. 9) (65, 67). In rezenten Studien, bei denen einige Patient:innen aus oben genannten Studien inkludiert waren, wurde bei 11 (44 %) von 25 und 4 (31 %) von 13 Patient:innen mit Anti-Laminin 332 SHP über Neoplasien berichtet (68, 69). Im Gegensatz dazu fanden Bernard et al. trotz eines positiven „In-Haus Laminin 332 ELISA“ nur bei 2 (6 %) von 31 Anti-Laminin 332 SHP Patient:innen eine Krebserkrankung (70).

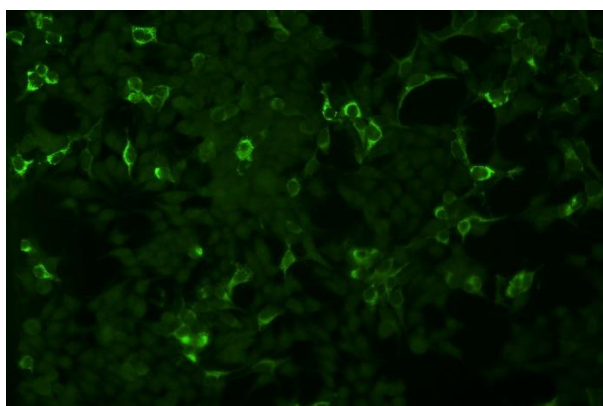


Abbildung 9: Nachweis von IgG Antikörpern gegen rekombinantes Laminin 332 bei einem Patienten mit Schleimhautpemphigoid in der indirekten IF auf Laminin 332-exprimierenden HEK293 Zellen. (Quelle: Autoimmunlabor, Klinik für Dermatologie, Universität Lübeck.)

#### 4.2.5 Nachweis von Antikörpern gegen $\alpha 6 \beta 4$ Integrin

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Der Nachweis von Antikörpern gegen $\alpha 6 \beta 4$ Integrin <b>wird</b> in der Routinediagnostik des Schleimhautpemphigoids <b>nicht empfohlen</b> .	↓↓	Starker Konsens (100%)*

\*2 Enthaltungen wegen COI

Antikörper gegen  $\alpha 6 \beta 4$  Integrin wurden von drei spezialisierten Laboren basierend auf verschiedenen Zellextrakten mittels Immunoblot und ELISA im Serum von SHP-Patient:innen nachgewiesen (57, 71, 72). Hierbei waren eine okuläre Beteiligung mit IgG gegen  $\beta 4$  Integrin und orale Läsionen mit IgG gegen  $\alpha 6$  Integrin assoziiert (73). Diese Ergebnisse konnten von anderen Laboren nicht bestätigt werden und derzeit ist der Nachweis von Antikörpern gegen  $\beta 4$  Integrin einem der Labore (in Japan) verfügbar.

#### 4.2.6 Bei welcher Konstellation kann ein Schleimhautpemphigoid diagnostiziert werden?

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
<p>Es <b>wird empfohlen</b>, die Diagnose eines Schleimhautpemphigoids nach kompletter Diagnostik einschließlich direkter Immunfluoreszenz (IF) und Serologie bei folgenden Konstellationen zu stellen:</p> <p>Überwiegende Schleimhautbeteiligung <i>und</i></p> <p>(i) lineare Ablagerungen von IgG, IgA und/oder C3 an der Basalmembranzzone in der direkten IF* und/oder</p> <p>(ii) Eindeutiger Nachweis** von IgG und/oder IgA Antikörpern gegen die Basalmembranzzone in der indirekten IF auf humaner Spalthaut und/oder Affenösophagus</p> <p>(iii) Nachweis von IgG-Antikörpern gegen BP180 NC16A, Laminin 332 oder Kollagen VII in einem kommerziellen ELISA/indirekter IF und/oder</p> <p>(iv) Nachweis von IgG/IgA Antikörpern gegen BP180/Laminin 332/Kollagen VII in einem nicht-kommerziellen Testsystem z.B. Immunoblot (bei Nachweis von IgG/IgA Antikörpern in der indirekten IF auf humaner Spalthaut und/oder Affenösophagus)</p>	↑↑	Starker Konsens (100%)***

\* Über einzelne Patient:innen mit ausschließlich IgM Ablagerungen an der Basalmembranzzone wurde bisher berichtet (16, 17)

\*\*Bei Laboren, die eine Austitrierung vornehmen, entspricht dies einem Titer von  $\geq 1:20$ ; grenzwertige oder diskrete Befunde sind nicht ausreichend

\*\*\*2 Enthaltungen wegen COI

#### 4.2.7 Organbeteiligung

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es <b>wird</b> bei der Diagnose eines Schleimhautpemphigoids eine dermatologische, ophthalmologische und HNO-ärztliche Vorstellung <b>empfohlen</b> .	↑↑	Starker Konsens (100%)
Bei entsprechender Klinik <b>wird</b> eine gynäkologische und/oder zahnärztliche Vorstellung <b>empfohlen</b> .	↑↑	
Bei Dysphagie oder Oberbauchschmerzen <b>wird</b> eine gastroenterologische Vorstellung <b>empfohlen</b> .	↑↑	

#### 4.2.8 Besonderheiten der Diagnose eines okulären Schleimhautpemphigoids

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
<p>Beim okulären Pemphigoid <b>wird empfohlen</b>, die folgenden Untersuchungen durchzuführen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• direkte IF einer Gewebeprobe von reizfreier Bindehaut und/oder unbefallener Mundschleimhaut</li> <li>• konventionelle Histopathologie aus läsionaler (entzündlicher,</li> </ul>	↑↑	Starker Konsens (100%)

nicht-ulzerierter) Konjunktiva zur Beurteilung von Differenzialdiagnosen (siehe Text)		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nachweis von Autoantikörpern im Serum (siehe oben)</li> </ul>		
Falls keine reizfreie Bindehaut für eine Biopsie zur Verfügung steht, <b>kann</b> die Entnahme der Biopsie aus unbefallener Mundschleimhaut für die direkte IF <b>empfohlen werden</b> .	↑	
Bei initial negativer direkter IF <b>wird</b> bei fortbestehendem klinischen Verdacht eine erneute Biopsie aus reizfreier Bindehaut und/oder unbefallener Mundschleimhaut <b>empfohlen</b> .	↑↑	
Es <b>wird empfohlen</b> zu dokumentieren, wenn die Bindehautbiopsie für die direkte IF aus entzündlichem Gewebe entnommen wurde.	↑↑	

Die initiale Verdachtsdiagnose des okulären SHP wird klinisch gestellt und sollte durch spezifische Diagnostik ergänzt werden. Dazu hat sich der Nachweis von Autoantikörpern gegen Basalmembran-Antigene bewährt. Die Sensitivität der direkten IF von Bindehautbiopsien liegt zwischen 20 % und 87 % und ist somit geringer als beim SHP mit extraokulärer Manifestation (45, 74-79). Großer Wert ist auf die adäquate Entnahme und Prozessierung der Gewebebiopsie zu legen. Falls die geforderten immunpathologischen Befunde (direkte IF) für die Diagnose des okulären SHP in einigen Untersuchungen nicht erfüllt wurden, werden weitere diagnostische Maßnahmen notwendig. Dies ist in Hinblick auf eine Verzögerung der Diagnosestellung mit den daraus folgenden therapeutischen Konsequenzen von weitreichender Bedeutung und sollte zügig erfolgen. Bei isoliert okulärer Erkrankung ist die Wahrscheinlichkeit einer negativen Immunhistologie/DIF und Serologie höher als bei extraokulärer Beteiligung (75, 77, 80, 81). Bei ausschließlich okulärer Beteiligung mit kompatibelem klinischen Bild kann trotz negativer direkter IF und negativer Serologie die Diagnose des okulären Pemphigoids gestellt werden, wenn Differentialdiagnosen (siehe Tabellen 3 und 4) klinisch und mittels Routinehistologie ausgeschlossen wurden.

**Tabelle 4: Differentialdiagnosen bei isoliert okulärer Erkrankung (okulärem Pemphigoid)**

Differentialdiagnosen bei isoliert okulärer Erkrankung (okulärem Pemphigoid)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anwendung lokaler antiglaukomatöser Therapie („Pseudopemphigoid“)</li> <li>Atopische Keratokonjunktivitis</li> <li>Keratokonjunktivitis sicca</li> <li>Rosazea-assoziierte Blepharokonjunktivitis</li> <li>Trauma: Iatrogen / Verletzung / Verätzung / Bestrahlung / Verbrennung</li> <li>Konjunktivale Neoplasien/Malignome</li> <li>Trachom und andere pseudomembranöse / membranöse Konjunktivitiden bei okulären Infektionen</li> <li>Konjunktivitis lignosa</li> </ul>

#### 4.2.9 Bei welchen Konstellationen kann ein okuläres Pemphigoid diagnostiziert werden?

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es <b>wird empfohlen</b> , die Diagnose eines okulären Pemphigoids bei folgenden Konstellationen zu stellen:	↑↑	Starker Konsens (100%)

Ausschließlich okuläre Beteiligung mit kompatiblen klinischen Bild <i>und</i> (i) linearen Ablagerungen von IgG, IgA, IgM und/oder C3 an der Basalmembranzzone in der direkten IF <i>und/oder</i> (ii) Nachweis von Autoantikörpern im Serum (s. oben*) <i>und/oder</i> (iii) histopathologischem und klinischem Ausschluss von Differentialdiagnosen (siehe Tabelle 3 und 4), wenigstens drei negativen direkten IF*-Untersuchungen nach adäquat entnommener und prozessierter Biopsie und negativem Nachweis von zirkulierenden Autoantikörpern.		
Bei Diagnosestellung unter Konstellation (iii) <b>wird empfohlen</b> , den weiteren klinischen Verlauf sowie das therapeutische Ansprechen im Hinblick auf eine schlüssige Diagnose zu verfolgen.	↑↑	

\*Empfehlungen zu Konstellationen zur Diagnose eines SHP s. 4.2.6

### 4.3 THERAPIE DES SCHLEIMHAUTPEMPHIGOIDS

#### 4.3.1 Allgemeine Maßnahmen

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Ärztinnen und Ärzten aus der Dermatologie, Ophthalmologie, HNO-Heilkunde, Gastroenterologie, Gynäkologie, Urologie, MKG-Chirurgie und spezialisierten Zahnmediziner:innen <b>wird</b> abhängig von der Symptomatik und Lokalisation der Läsionen <b>empfohlen</b> .	↑↑	Starker Konsens (100%)
Eine antiinflammatorische Therapie mit topischen und systemischen Immunsuppressiva / Immunomodulatoren <b>wird</b> in Kombination mit antiseptischen Lokaltherapeutika <b>empfohlen</b> , um die Krankheitsaktivität zu kontrollieren.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Es <b>wird empfohlen</b> , operative Korrekturen von Vernarbungen oder Strikturen möglichst in Zeiten fehlender klinischer Entzündungsaktivität vorzunehmen.	↑↑	

#### 4.3.2 Therapie des moderaten Schleimhautpemphigoids

Empfehlung*	Stärke	Zustimmung
Zur Remissionsinduktion oder bei Therapierefraktärität <b>werden</b> orale Glukokortikosteroide (0,5-1 mg/kg Prednisolonäquivalent mit anschließendem Ausschleichschema) oder i.v. Pulstherapien (z.B. 500 – 1000 mg/d Methylprednisolon an 3 aufeinanderfolgenden Tagen) <b>empfohlen</b> in Kombination mit kortikosteroidsparenden Immunsuppressiva/Immunomodulatoren.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Dapson, Tetrazykline ** oder Methotrexat ** <b>werden</b> zur Erstlinienbehandlung bei moderatem Schleimhautpemphigoid <b>empfohlen</b> , auch in	↑↑	



Kombination mit topischen/systemischen Kortikosteroiden.		
Alternativ oder in refraktären Fällen <b>wird empfohlen</b> , Mycophenole (2 g/d Mycophenolatmofetil** oder 1.440 mg/d Mycophenolsäure**) oder Azathioprin** einzusetzen in Kombination mit systemischen Kortikosteroiden und/oder Dapson.	↑↑	
Bei anhaltender Therapierefraktärität <b>wird empfohlen</b> , die Therapieempfehlungen zum schweren Schleimhautpemphigoid zu befolgen.	↑↑	

\*ein mildes SHP wurde nicht definiert, da nur eine milde rein orale oder milde rein okuläre Beteiligung als mildes SHP anzusehen ist. Die Therapie dieser milden Formen ist unter 4.3.4 und 4.3.5 aufgeführt

\*\*Off-label

Ein mildes SHP wurde nicht definiert, da nur eine milde rein orale oder milde rein okuläre Beteiligung als mildes SHP anzusehen ist. Die Therapie dieser milden Formen ist unter 4.3.4 und 4.3.5 aufgeführt. Bei moderatem SHP werden Tetrazykline wegen ihrer antiinflammatorischen und kollagenolytischen Wirkung und des günstigen Nebenwirkungsprofils im Vergleich zu Kortikosteroiden und konventionellen Immunsuppressiva als Erstlinienbehandlung empfohlen (82, 83). Aufgrund seiner entzündungshemmenden Eigenschaften gilt Dapson in einer Dosierung von 1-1,5 mg/kg/Tag als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung des moderaten SHP (84). Methotrexat wird in der Dermatologie als kortikosteroidsparendes immunmodulierendes Medikament eingesetzt. Es wurde berichtet, dass eine langfristige Methotrexat-Therapie etwa bei 10 von 12 (83 %) Patient:innen mit okulärem SHP zu einer vollständigen Kontrolle bzw. Reduktion der Bindehautentzündung führte (85). Obwohl systemische Kortikosteroide (z.B. Prednison 0,5-1,5 mg/kg/Tag) schnell wirksam sind, verursacht deren Langzeitanwendung multiple Nebenwirkungen, u.a. Osteoporose und Hyperglykämie. Systemische Kortikosteroide werden in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil oder Azathioprin als Zweitlinienbehandlung bei moderatem SHP empfohlen (33).

Ergänzend zur Systemtherapie erfolgt bei Hautbeteiligung des SHP meist initial eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden der Klasse III–IV (Mometasonfluorat, Clobetasolpropionat), welche im Verlauf 1-2 Wochen nach initialem Ansprechen auf Kortikosteroide der Klasse I–II (z.B. Hydrocortison, Prednicarbat, Methylprednisolonaceponat) deeskaliert wird. Eine Cremegrundlage ist für die meisten Patient:innen optimal. Zur längerfristigen Therapie oder Erhaltung des Effektes können topische Calcineurininhibitoren (Pimecrolimus, Tacrolimus) eingesetzt werden.

#### 4.3.3 Therapie des schweren und refraktären Schleimhautpemphigoids

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Eine Therapie mit Cyclophosphamid* (1-2 mg/kg KG p.o./d oder 500-1.000 mg i.v. alle 4 Wochen +/- 50 mg p.o./d im Intervall) <b>wird empfohlen</b> in Kombination mit oralen systemischen Kortikosteroiden (1-1,5 mg/kg KG/d Prednisolon p.o.) oder mit einer intravenösen Pulstherapie mit 100mg Dexamethason/d i.v. oder 500-1000 mg/d Methylprednisolon i.v. an 3 aufeinanderfolgenden Tagen alle 4 Wochen, besonders bei raschem Progress und starker Aktivität.	↑↑	Konsens (90%)**
Alternativ zu Cyclophosphamid <b>kann</b> eine Kombination der Kortikosteroide mit Immunsuppressiva wie Mycophenolen (2 g/d Mycophenolatmofetil* oder 1.440 mg/d Mycophenolsäure*) oder Azathioprin* (2-2,5mg/kg KG) und ggf. zusätzlich mit Dapson (1-1,5 mg/kg KG) einschleichend) <b>empfohlen werden</b> .	↑	Starker Konsens (100%)

Alternativ <b>kann</b> eine Therapie mit Rituximab* <b>empfohlen werden</b> (1.000 mg i.v. im Abstand von 2 Wochen, ggf. weitere Infusionen nach 6 und 12 Monaten, abhängig von der Klinik).	↑	Starker Konsens (100%)
Adjuvant <b>kann</b> eine Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg*) 2g/kg KG alle 4 Wochen <b>empfohlen werden</b> .	↑	Starker Konsens (100%)
Es <b>kann erwogen werden</b> , Rituximab* mit systemischen Kortikosteroiden, Dapson, Azathioprin* oder Mycophenolen* zu kombinieren.	0	Starker Konsens (100%)
Eine Kombination von Rituximab* mit Cyclophosphamid* <b>wird nicht empfohlen</b> .	↓↓	Konsens (80%)**

\*Off-label

\*\*1 Enthaltung

Um bei raschem Progress irreversible Organschäden zu vermeiden, müssen Therapeutika mit schnellem Wirkungseintritt verwendet werden. Glukokortikoide werden dazu in der Initialphase fast immer eingesetzt, obwohl kontrollierte Daten fehlen. Zum Einsatz von Cyclophosphamid existieren zwei kleinere prospektive kontrollierte Studien zur okulären Beteiligung (26). Hier zeigte sich eine Kombination aus Cyclophosphamid und systemischen Kortikosteroiden überlegen gegenüber systemischen Kortikosteroiden alleine. Zudem war Cyclophosphamid wirksamer als Dapson. Retrospektive Studien zeigten eine bessere Wirkung des Cyclophosphamid gegenüber anderen konventionellen Immunsuppressiva (33, 86, 87). Aufgrund dieser Studien wird Cyclophosphamid trotz des Nebenwirkungsprofils als Erstlinientherapie empfohlen.

Zu anderen Immunsuppressiva existieren keine Daten, die einen direkten Vergleich der Wirksamkeit erlauben. Aufgrund des schnellen Wirkeintritts (88) sowie der guten Verträglichkeit (33, 89) können Mycophenole als erste Alternative zu Cyclophosphamid empfohlen werden. Rituximab und IVIG zeigen in retrospektiven Erhebungen und Fallserien ein gutes und anhaltendes Ansprechen (90-93) sowie in einer kleinen offenen bzw. einer retrospektiven Studie eine Überlegenheit gegenüber konventionellen Immunsuppressiva (92, 94). Bei einer Beteiligung des Larynx und Nachweis von IgA-Antikörpern könnte die Wirksamkeit von Rituximab eingeschränkt sein (95, 96). Eine Therapie mit Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren kann aufgrund von Einzelfallberichten und einer kleinen Fallserie (97) bei Therapie-resistenz in Frage kommen, ebenso aufgrund des Wirkmechanismus der Einsatz von Januskinase (JAK)-Inhibitoren (98).

#### 4.3.4 Therapie des oralen Schleimhautpemphigoids

Das SHP ist nur bei isoliertem milden oralem Befall als per se „mild“ zu bezeichnen (s. 4.1.5) und kann dann rein topisch oder zusätzlich mit Dapson, Tetrazyklinen oder systemischen Kortikosteroiden behandelt werden.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Ausschließlich beim isolierten milden oralen Mundschleimhautbefall <b>kann</b> eine alleinige Lokalthherapie (u.a. mit Kortikosteroiden und Calcineurininhibitoren*) <b>empfohlen werden</b> .	↑	Starker Konsens (100%)**
Zusätzlich <b>kann</b> der Einsatz von Dapson oder Tetrazyklinen* <b>erwogen werden</b> .	0	Starker Konsens (100%)
Zur Remissionsinduktion <b>kann</b> bei mildem oralen SHP eine niedrigdosierte und kurzzeitige systemische Kortikosteroidtherapie (z.B. Prednisolon 0,2 – 0,5 mg/kg KG/d mit anschließender Dosisreduktion) zusätzlich	0	

zu topischen Kortikosteroiden <b>erwogen werden</b> .		
Es <b>wird empfohlen</b> , die Therapie des moderaten/schweren oralen Schleimhautpemphigoids entsprechend der Empfehlungen des moderaten Schleimhautpemphigoids durchzuführen.	↑↑	Starker Konsens (100%)

\*Off-label

\*\*1 Enthaltung

Die topische Therapie der Schleimhäute wird ausführlich unter 4.3.7 beschrieben, die topische Therapie der oralen Schleimhaut unter 4.3.8.

Abbildung 10 fasst die Empfehlungen zur Behandlung des milden oralen SHPs sowie des moderaten und schweren SHPs zusammen.

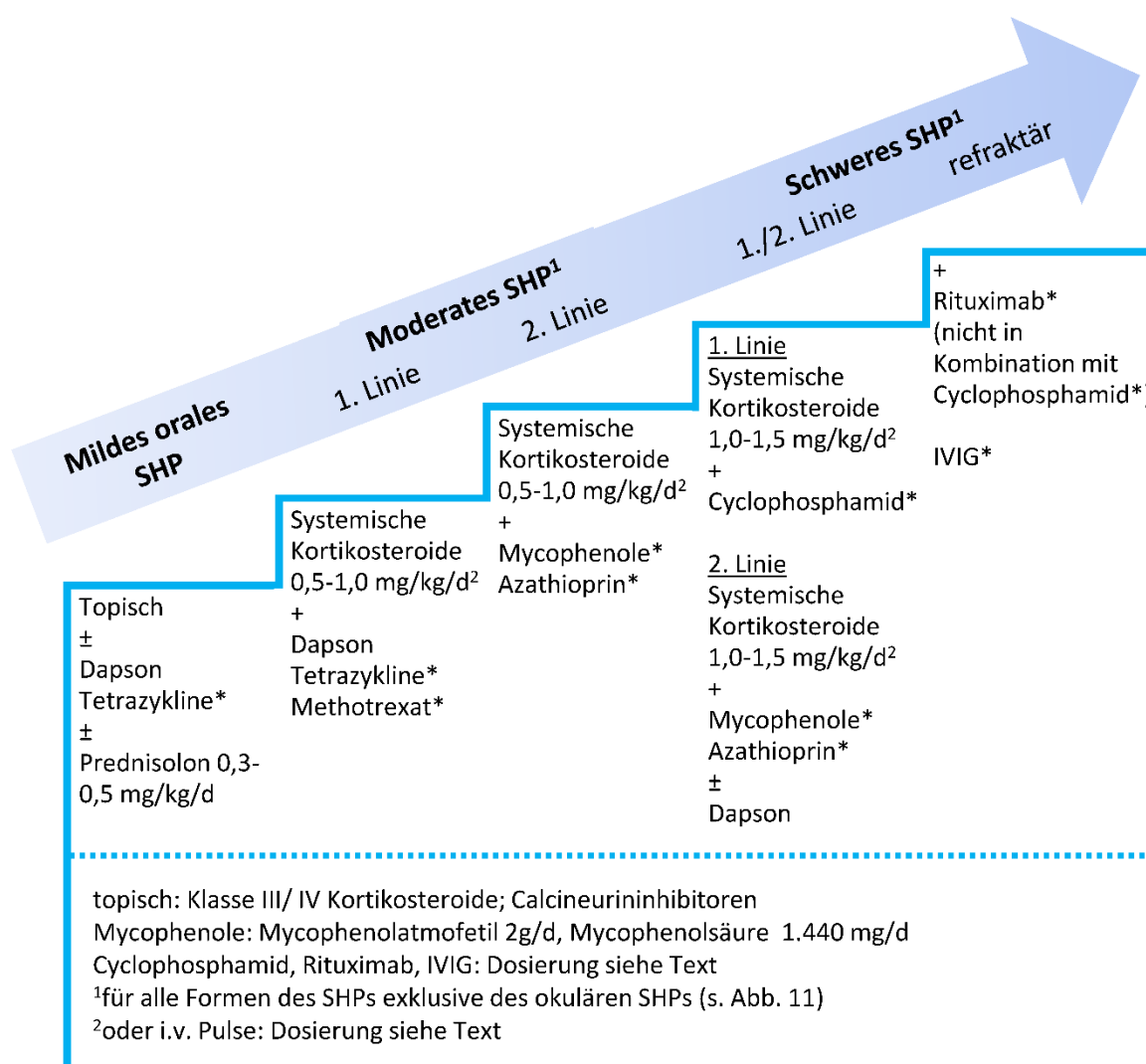


Abbildung 10: Stufentherapie des milden oralen Schleimhautpemphigoids (SHPs) sowie des moderaten und schweren Schleimhautpemphigoids (Zustimmung: Starker Konsens, 100%, 4 Enthaltungen). \*Off-label

#### 4.3.5 Therapie des okulären Pemphigoids

Bei der Eskalation der systemischen Therapie <b>wird empfohlen</b> , einem Stufenplan (Abb. 11) zu folgen, der sich an Schweregrad und Aktivität der okulären Erkrankung orientiert.	↑↑	Konsens (82%)*
--	----	----------------

\*2 Enthaltungen wegen eingeschränkter Kenntnisse in diesem Spezialfall

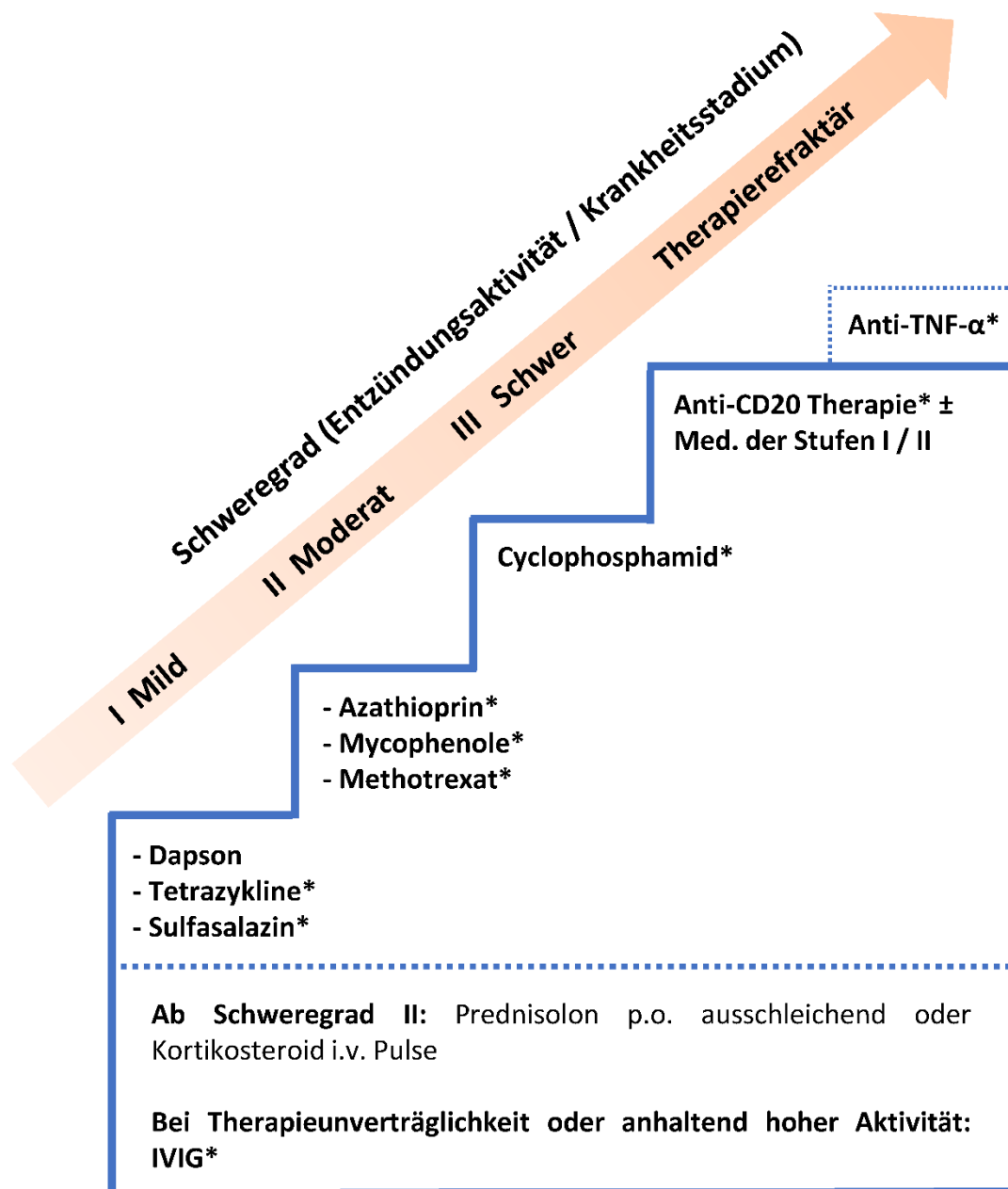


Abbildung 11: Stufenplan zur systemischen Therapie des okulären Schleimhautpemphigoids (SHPs) (ausschließlich okuläre Beteiligung) in Anlehnung an die europäische S3 Leitlinie (83) (Zustimmung: Starker Konsens, 100%, 5 Enthaltungen). \*Off-label

Im Rahmen des okulären SHP entwickelt sich durch rezidivierende Entzündungsphasen ein ausgeprägt trockenes Auge. Um sekundäre Entzündungsreize zu minimieren, sollten unkonservierte, benetzende

Augentropfen, Gele und Salben regelmäßig appliziert werden. Eine begleitende Blepharitis sollte mittels konsequenter Lidrandhygiene und ggf. auch systemischen Tetrazyklinen über mind. 3 Monate behandelt werden. Bei Trichiasis sollten die Zilien kurzfristig mittels Epilation und bei Rezidiven langfristig mittels Thermo- oder Kryo-Koagulation entfernt werden. Serum-Augentropfen können bei schweren Störungen der Augenoberfläche alternativ oder additiv auf Grund ihrer epitheliotrophen Wirkung genutzt werden. Eine topische entzündungshemmende Therapie hat keinen Einfluss auf den Verlauf eines SHP, sondern bewirkt nur eine rein symptomatische Linderung, ist aber mit den bekannten Komplikationen der Katarakt- und Glaukom-Induktion oder umschriebener Skleromalazie verbunden.

Daher ist auch bei rein okulärer Manifestation eine systemische Immunsuppression erforderlich, deren volle Wirkung in der Regel nach 2-3 Monaten zu erwarten ist. Außerdem kann ein frühzeitiges Einleiten der Therapie das Risiko von Rückfällen verringern.

Die Therapie sollte nach einem Stufenprinzip (s. 11) erfolgen, mit schrittweiser Eskalation bei weiterem Fortschreiten und Reduktion nach Erreichen eines Erkrankungsstillstands. In Stufe I (Mild) stehen in Deutschland die sulfathaltigen Immunsuppressiva Dapson und Sulfasalazin zur Verfügung. Vor Verabreichung der Sulfone muss ein Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel ausgeschlossen werden, bei Anwendung von Azathioprin sollte die TPMT Aktivität bestimmt werden (19, 99). In Stufe II (Moderat) oder bei Fortschreiten unter vorheriger Therapie wird Azathioprin eingesetzt. Bei Intoleranz gegen Azathioprin oder einem weiteren Fortschreiten werden Mycophenole oder Methotrexat angewendet. Patient:innen mit schweren oder rasch progredienten Verläufen (Stufe III) werden mit Cyclophosphamid, meist in Kombination mit Methylprednisolon/ Dexamethason i.v. behandelt. Bei therapieresistenten Fällen haben sich CD20-Antikörper alleine oder in Kombinationstherapien mit geeigneten Wirkstoffen der niedrigeren Stufen als wirksam erwiesen (90, 91, 100-102). Als mögliche weitere Eskalationsstufe kann auf Grundlage mehrerer Einzelfallberichte bei Therapieresistenz auch eine Therapie mit TNF-Inhibitoren alleine oder in Kombinationstherapien (z.B. MTX) erwogen werden (103-105). Bei Therapieunverträglichkeit können bei mildem Verlauf systemische Tetrazykline oder bei anhaltend hoher Entzündungsaktivität i.v. Immunglobuline adjuvant verabreicht werden.

Die volle Wirkung der Immunsuppressiva tritt erst nach 6-8 Wochen ein. Daher sollten zu Behandlungsbeginn Kortikosteroide in ausschleichender Dosierung (Prednisolon 1-2 mg/kg/KG) und in schweren Fällen als Hochdosistherapie (Methylprednisolon 500-1000 mg i. v. oder 100mg Dexamethason i.v. als morgendliche Dosis an je 3 Tagen) verordnet werden.

Lidfehlstellungen mit Entropium und Trichiasis sind in Folge der Symblepharabildung sehr häufig. Katarakt oder ein Glaukom werden v.a. durch die (Steroid)therapie beeinflusst und müssen unter Vermeidung eines chirurgischen Bindehauttraumas adressiert werden. Zur Vermeidung einer Exazerbation sind alle okulären Eingriffe möglichst im entzündungsfreien Intervall und unter suffizientem, systemischem immunsuppressivem Schutz durchzuführen. Eine Persistenz und Progression der Fornixverkürzung ist auch ohne klinisch sichtbare Entzündungszeichen möglich.

#### 4.3.6 Verlaufsdiagnostik: Untersuchungsintervalle

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es <b>wird empfohlen</b> , Verlaufskontrollen und Therapiesteuerung in Spezialambulanzen durchzuführen, wobei eine interdisziplinäre Betreuung entsprechend der Organbeteiligung sicherzustellen ist.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Bei stabilem Krankheitsverlauf <b>können</b> bis zum Erreichen einer kom-	↑	

pletten Remission (ohne Medikamente) klinische/labortechnische Verlaufskontrollen in einem Intervall von 3 bis maximal 6 Monaten <b>empfohlen werden</b> , wobei Kontrollerfordernisse der gewählten Therapie zu berücksichtigen sind.		
Es <b>kann erwogen werden</b> , serologische Kontrollen und Verlaufsbiopsien für die direkte IF zur Therapiesteuerung heranzuziehen.	0	
Es <b>kann empfohlen werden</b> im Falle eines Rezidivs nach kompletter Remission, die Serologie und oder die direkte IF zu wiederholen.	↑	

Das SHP ist eine chronisch verlaufende Erkrankung. Patient:innen sollten bis zum Erreichen einer klinischen Remission regelmäßig untersucht werden. Je nach Krankheits- und Therapieintensität können anfangs 14-tägige Intervalle erforderlich sein, die im Weiteren entsprechend des Verlaufs und der Kontrollerfordernisse gewählter Therapien auf 3 bis 6 Monate ausgedehnt werden können.

Wenngleich noch nicht abschließend evaluiert ist, ob serologische Verlaufskontrollen und Verlaufsbiopsien für die direkte IF für die Therapiesteuerung erforderlich sind, werden diese oftmals unterstützend herangezogen. Verlaufskontrollen und Therapiesteuerung sollten in mit der Krankheit vertrauten Spezialambulanzen erfolgen, wobei eine interdisziplinäre Betreuung entsprechend der Organbeteiligung sicherzustellen ist.

#### 4.3.7 Topische Therapie des Schleimhautpemphigoids

Milde Beteiligungen einzelnen Schleimhäute können mittels Lokalthherapie versorgt werden (s. Tabelle 5) (83, 106). Ziel ist die Reduktion der entzündlichen Aktivität. Dafür können Kortikosteroide in Form von Haftsalben (z.B. Triamcinolonacetonid), Gelen oder Spülungen appliziert werden (107, 108).

Alternativ kann Tacrolimus in topischer Formulierung (0,03 % oder 0,1 %) lokal aufgetragen werden (109, 110). Im Mundbereich wird ein Tupfer zur Applikation verwendet, der nach einer Einwirkzeit von ca. 15 Minuten wieder entfernt werden kann (109). Im Genitalbereich kann Tacrolimussalbe direkt aufgetragen werden (Tabelle 5) (111, 112).

Zudem kann eine antiseptische Lokalthherapie zur Vermeidung von Sekundärinfektionen nötig sein, wofür beispielsweise desinfizierende Mundspüllösungen wie z.B. Hexetidin-Lösung zur Verfügung stehen. Die Behandlung von Candidasuperinfektionen kann lokal mit Nystatin oder Amphotericin-B-haltigen Externa erfolgen.

Zur Behandlung der Schmerzen können Lidocain-haltige Präparate verwendet werden. Zur Pflege haben sich Spülungen mit Distelöl bewährt (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Lokaltherapeutische Möglichkeiten an der Schleimhaut**

Indikation	Beispiele für Lokaltherapeutika	Art der Anwendung
Schmerzen	Lidocain-haltige Gele	Auftragen auf die Schleimhaut
Entzündung	Triamcinolonacetonid in oraler Haftsalbe	Auftragen auf die Mundschleimhaut
	Lösung: Triamcinolonacetonid 0,2g Lidocain HCl 2,0g Nystatin 2% Aqua conservata ad 200,0g	Mundspülung

	Clobetasol-Propionat 0,1g (0,05%) Nystatin 20.000.000 I.E. Hydroxyethylcellulose 3,0g Glycerol 85% 6,0g Aqua conservata ad 200,0g	Auftragen auf die Schleimhaut
	Tacrolimus (0,03 % bzw. 0,1% Salbe)	Applikation mit Tupfer 2xtgl
	Bethametason Lösung	Mundspülung
	Ciclosporin Augentropfen	Für Konjunktiven
<b>Kombination</b>	Kristerlösung nach NRF 7.14 Prednisolon 0,5g Propylenglycol 15,0g Lidocainhydrochlorid 1,0g Dexpanthenol 20,0g Kamillenextrakt 4,0g gereinigtes Wasser 59,5g (ad 100,0g)	1:10 verdünnen und spülen
	0,05 % Clobetasolpropionat plus 100.000 IU/cc Nystatin in z.B. Hypromellose-Haftpaste 40 % (NRF S.42)(113)	Auftragen
<b>Desinfektion</b>	Chlorhexidin-haltige Mundspüllösung	Spülung
<b>Candidaprophylaxe</b>	Amphotericin B-haltige Lutschtabletten	Lutschen
<b>Pflege</b>	Distelöl	Spülen oder einreiben der Gingiva
	Augentropfen mit „künstlicher Tränenflüssigkeit“	Konjunktiven

#### 4.3.8 Zusätzliche Therapie bei Mundschleimhautbeteiligung

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Zur Behandlung oraler Läsionen des Schleimhautpemphigoids <b>kann</b> die topische Applikation von Kortikosteroiden oder Calcineurininhibitoren <b>empfohlen werden</b> .	↑	Konsens (89%)*

\*1 Enthaltung

Bisher liegen keine Ergebnisse aus randomisierten Placebo-kontrollierten Untersuchungen zur Wirksamkeit einer topischen Anwendung von Kortikosteroiden oder Tacrolimus vor. Lediglich kleine Fallserien oder RCTs zur Therapie enoraler vesikulo-erosiver Mundschleimhautalterationen existieren. Bei einem milden oder moderaten Schweregrad empfiehlt sich als Erstlinientherapie eine topische Kortikosteroidgabe, die bei schweren Verlaufsformen mit ein- oder beidseitigem Befall zusätzlich zu einer systemischen Therapie angewendet wird (106). Vor allem Clobetasol kann zu einer Remission führen (108, 113). Ebenfalls können in Wasser aufgelöste Betamethason-Natriumphosphat Tabletten 0,5 mg zur Benetzung der betroffenen Mundschleimhautareale für 2–3 Minuten ein- bis viermal täglich verwendet werden. Akute Läsionen können direkt mit Kortikosteroiden aus Dosierinhalatoren besprüht



werden. Der Schweregrad der Schleimhautläsionen ist richtungsweisend für die Häufigkeit der Anwendung. Aufgrund der verringerten Salivation über Nacht empfiehlt sich eine topische Medikation vorzugsweise vor dem Schlafengehen, weil die Kontaktzeit und die Absorption verlängert werden. Bei Läsionen im Bereich der befestigten Gingiva bis zum Übergang in die bewegliche Mukosa können präfabrizierte Schienen aus weichbleibendem Kunststoff als Medikamententräger eingesetzt werden (114). Studien zur Effektivität dieser Applikationsform im Vergleich mit anderen Methoden liegen nicht vor. Chlorhexidin 0,12–0,20 % kann aufgrund seiner antiinflammatorischen und antiinfektiösen Wirkung adjuvant angewendet werden. Über die Wirksamkeit des topischen Einsatzes von Tacrolimus bei lokalisertem oralen SHP ist berichtet worden. Innerhalb von 2-3 Monaten trat eine vollständige Remission ein (109, 110, 115). Bei der Anwendung von Cyclosporin A ist das Risiko einer Gingivahyperplasie zu bedenken. In einem systematischen Review zur Therapie oraler Manifestationen des SHP zeigte sich bei der Gabe von Rituximab eine vollständige therapeutische Effektivität in 45% der Fälle, eine hohe Effektivität in 27% der Fälle und eine partielle Effektivität in 27% der Fälle. Für IVIG wurde eine vollständige Effektivität in allen Fällen angegeben (116).

#### 4.3.9 Zusätzliche Therapie bei Beteiligung der Nasenschleimhaut

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Eine Lokaltherapie mit nasalen Kortikosteroiden in Kombination mit der antiinflammatorischen Systemtherapie und mit schleimhautpflegenden Topika <b>wird empfohlen</b> .	↑↑	Starker Konsens (100%)
Abschwellende, vasokonstringierende Nasensprays <b>werden</b> wegen der Gefahr einer Verstärkung der Schleimhautatrophie <b>nicht empfohlen</b> .	↓↓	
Es <b>wird empfohlen</b> , Synechien oder Stenosen in den Nasenhaupthöhlen nur unter systemischer immunsuppressiver Therapie chirurgisch zu behandeln.	↑↑	

Die Häufigkeit eines Befalls der Nasenschleimhaut im Rahmen eines SHP wird auf bis zu 35 % geschätzt (117). Hierbei findet sich oftmals eine atrophische Rhinitis, welche sich klinisch durch Krustenbildung und rezidivierende Epistaxis äußert. Im Verlauf der Erkrankung kann es zu Synechien und Stenosen in den Nasenhaupthöhlen sowie zu Nasenseptumperforationen kommen (118).

#### 4.3.10 Zusätzliche Therapie bei Beteiligung der Genitalschleimhaut

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Die lokale Anwendung hochpotenter Clobetasolpropionat Salbe 0,05% 1x täglich <b>wird empfohlen</b> , alternativ Calcineurininhibitoren*.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Supportiv <b>können</b> Lidocain-haltige und pflegende Externa <b>empfohlen werden</b> .	↑	
Es <b>wird</b> bei klinischer Relevanz <b>empfohlen</b> , frühzeitig Vaginaldilatoren zur Verhinderung der Introitus- bzw. Vaginalstenose anzubieten.	↑↑	
Bei Stenosierung des Introitus oder der Vagina <b>kann</b> eine chirurgische Intervention zum Erhalt der Sexualfunktion unter antiinflammatorischer Systemtherapie <b>erwogen werden</b> .	0	

\*Off-label



Der Befall der genitalen Schleimhaut beim SHP ist eine seltene Manifestation dieser Autoimmunerkrankung, weshalb sich in der Literatur fast ausschließlich Einzelfallbeschreibungen im Kindes- und Erwachsenenalter finden (119-122).

Befallen sind in der Regel die nicht verhornte Haut am Introitus und die Vaginalschleimhaut. Das verhornte Plattenepithel der Vulva im Bereich der großen Labien stellt dagegen keine Prädispositionsstelle dar. Differentialdiagnostisch sind Lichen planus/Lichen sclerosus zu bedenken, welche auch mit dem SHP assoziiert vorkommen (123). Eine sichere klinische Unterscheidung ist nicht möglich.

Für betroffene Frauen ist der Befall des Introitus/der Vaginalschleimhaut häufig extrem schmerzhaft und mit starker Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden. Sitzen, Miktion, das Einführen von Tampons einführen, Tragen enger Kleidung etc. und v.a. der Sexualverkehr sind extrem schmerzhaft oder unmöglich. Während aktiver Entzündungsphasen und nach Abheilung können zudem Sekundärveränderungen wie Vernarbungen, Verklebung der kleinen Schamlippen, Engstellung oder gar Komplettsynechie/Verschluss von Vagina und Introitus auftreten. Bei Synechien und Verklebungen der Vagina kann eine Untersuchung der oberen Genitalorgane (Cervix) nicht mehr durchgeführt werden.

Die Therapie der genitalen Beteiligung des SHP erfolgt mit hochpotenter Clobetasolpropionat Salbe 0,5 % 1x täglich mit Reduktion, ggf. auch als proaktive Dauertherapie. Alternativ können Calcineurininhibitoren (Tacrolimus/Pimecrolimus) eingesetzt werden (111). Bei starken Schmerzen hilft Lidocain Gel. Zusätzlich sollte eine Hautpflege mit Fettsalbe, Vaseline oder speziellen zur Pflege des Intimbereichs empfohlenen befeuchtenden bzw. rückfettenden Externa erfolgen. Der frühzeitige Einsatz von Vaginaldilatoren zur Verhinderung der Introitus/Vaginalstenose ist indiziert, wenn es von der Schmerzsymptomatik her erträglich ist. Teilweise sind Vaginaldilatoren erstattungsfähig. Lokale Östrogensalbe kann die Wundheilung fördern.

Wenn eine Stenosierung des Introitus/der Vagina eingetreten ist, kann ggf. eine operative Intervention durch plastisch tätige Gynäkolog:innen oder plastische Chirurg:innen insbesondere bei jungen Frauen zum Erhalt der Sexualfunktion sinnvoll sein. Diese muss im Intervall, d.h. mehrere Monate nach Erreichen einer kompletten Remission des SHP, in Abhängigkeit des Lokalbefundes geplant werden, ggf. unter Einsatz von Verschiebe- oder Transpositions-lappen. Kleine operative Eingriffe wie Längsinzision/Quernaht am dorsalen Introitus oder Eröffnung der Synechien der vorderen Kommissur sind in manchen Fällen ausreichend, um eine Erweiterung des Introitus zu schaffen und Sexualverkehr wieder zu ermöglichen.

Bei narbiger, nicht eröffnbarer Kompletsthenose der Vagina muss ggf. eine Hysterektomie und Kolpektomie in Erwägung gezogen werden, um der Entwicklung einer CIN/VAIN oder eines Cervix/Vaginalkarzinoms in der nicht untersuchbaren Cervix/Vagina vorzubeugen.

Ob das Risiko der Entwicklung einer intraepithelialen Neoplasie oder eines Karzinoms vergleichbar zum Risiko bei LSA oder Lichen planus erhöht ist, ist der Literatur wegen der Seltenheit der Fälle nicht zu entnehmen, aber anzunehmen.

#### 4.3.11 Zusätzliche Therapie bei Augenbeteiligung

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Unkonservierte Benetzungsmittel <b>werden</b> zur Pflege der Augenoberfläche <b>empfohlen</b> .	↑↑	Konsens (92%)*

Bei schwerem trockenem Auge <b>können</b> Serum Augentropfen (Individualrezeptur) zusätzlich zur Stabilisierung des Epithels <b>empfohlen werden</b> .	↑	
Bei Augenbeteiligung <b>können</b> zusätzlich unkonservierte topische Glukokortikosteroide kurzfristig <b>erwogen werden</b> . Cyclosporin- oder Tacrolimus-haltige Augentropfen <b>können</b> als Ergänzung <b>erwogen werden</b> .	0	
Es <b>wird empfohlen</b> , operative Eingriffe unter größtmöglicher Vermeidung eines Bindehauttraumas und unter systemischer Immunsuppression durchzuführen.	↑↑	
Bei Stammzellversagen <b>können</b> Amnionmembrantransplantate, limbale Stammzelltransplantate der Hornhaut oder kultivierte Epithelzellen der Mundschleimhaut zur Rekonstruktion der Augenoberfläche <b>erwogen werden</b> .	0	
Eine Versorgung mittels Osteo-odonto Keratoprothesen (OOKP) <b>können</b> für Patient:innen mit Visusverlust aufgrund einer SHP bedingten Hornhauteintrübung <b>erwogen werden</b> .	0	

\*1 Enthaltung

Die Entzündung der Konjunktiven kann zusätzlich durch topische Kortikosteroide (Prednisolon Augensalbe oder Augentropfen) oder durch Applikation Ciclosporin-A-haltiger Augentropfen behandelt werden. Zur Pflege und Befeuchtung des Auges sollten konservierungsmittelfreie Augentropfen oder Beipanthen Augensalbe® appliziert werden.

#### 4.3.12 Zusätzliche Therapie bei Larynxbeteiligung

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Neben der immunsuppressiven Systemtherapie <b>werden</b> zusätzlich auch topische/inhalative Kortikosteroide <b>empfohlen</b> .	↑↑	Konsens (90%)*
Es <b>kann empfohlen werden</b> , entzündliche Gewebeneubildungen oder Strikturen in Abhängigkeit vom Beschwerdebild unter immunsuppressiver Therapie beispielsweise mit Hilfe des CO <sub>2</sub> -Lasers chirurgisch zu entfernen.	↑	
Intraoperativ <b>kann</b> eine lokale Therapie mit Mitomycin C <b>erwogen werden</b> .	0	

\*1 Enthaltung

In 10–20 % der Fälle kommt es beim SHP auch zur Beteiligung des Kehlkopfes. Diese kann asymptomatisch verlaufen, sich jedoch auch durch Halsschmerzen, Dysphonie und Dyspnoe äußern (124). Dabei sind zumeist die supraglottischen Strukturen vom Krankheitsgeschehen betroffen (118).

Auf Fallberichten basierend werden neben der immunsuppressiven Systemtherapie hier zusätzlich auch topische/inhalative Kortikosteroide empfohlen (125). Entzündliche Gewebeneubildungen sollten darüber hinaus in Abhängigkeit vom Beschwerdebild unter immunsuppressiver Therapie beispielsweise mit Hilfe des CO<sub>2</sub>-Lasers chirurgisch entfernt und anschließend lokal mit Mitomycin C behandelt werden (118, 124). In lebensbedrohlichen Situationen kann eine Tracheotomie notwendig sein (126).

#### 4.3.13 Zusätzliche Therapie bei Beteiligung der Trachea

In lebensbedrohlichen Akutsituationen <b>wird</b> zur Sicherung des Atemweges ein Luftröhrenschnitt <b>empfohlen</b>	↑↑	Mehrheitliche Zustimmung (60%)*
Es <b>kann empfohlen werden</b> , obstruierendes oder narbig verändertes Gewebe tracheoskopisch – beispielsweise mit Hilfe des Lasers (127) – unter antiinflammatorischer Systemtherapie zu resezieren. Zusätzlich <b>kann</b> intraoperativ eine Lokalbehandlung mit Mitomycin C <b>erwogen werden</b> .	↑↑ 0	
Der Einsatz von Trachealstents <b>kann erwogen werden</b> (128), alternativ ist die Entfernung befallener Trachealabschnitte durch eine Tracheaquerresektion mit Rekonstruktion über eine End-zu-End-Anastomose möglich.	0	

\*4 Enthaltungen wegen eingeschränkter Kenntnisse in diesem Spezialfall

Die Häufigkeit einer trachealen Manifestation des SHP ist aufgrund der unklaren Datenlage nicht bekannt. Derzeit liegen weniger als zehn Einzelfallberichte vor, welche Atemwegsverlegungen durch eine entzündliche, tracheale Gewebeerneuerung im Rahmen einer SHP-Erkrankung beschreiben. Junge Frauen scheinen davon bevorzugt betroffen zu sein.

#### 4.3.14 Zusätzliche Therapie bei Ösophagusbeteiligung

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei Ösophagusstenosen <b>wird</b> eine endoskopische Dilatation unter antiinflammatorischer Systemtherapie <b>empfohlen</b> .	↑↑	Starker Konsens (100%)

Manifestationen eines SHP am Ösophagus führen oftmals zu Stenosierungen, die in der Regel eine Dysphagie-Symptomatik zur Folge haben. Zwei publizierte Fallserien veranschaulichen die Klinik und die Erfolgsaussichten der endoskopischen Therapieoption: Eine französische Arbeitsgruppe hat 2017 bei 477 Patient:innen mit SHP eine ösophageale Beteiligung bei 26 Patient:innen beschrieben (5,4 %). Ungefähr 88 % dieser Patient:innen hatten eine Dysphagie, 35 % eine Odynophagie, 27 % eine Bolus-Impaktation. Nennenswerte weitere klinische Konsequenzen waren Gewichtsverlust in 63 % und eine Aspirationspneumonie bei 15 % der Betroffenen (129). Unter endoskopischer Sicht wurden aktiv-flo-ride Läsionen von nicht-entzündlichen, narbigen Veränderungen unterschieden. Endoskopische Auffälligkeiten umfassten eine bemerkenswerte Kontaktvulnerabilität der ösophagealen Schleimhaut, runde oder längliche Mukosaerosionen oder – seltener (18 % der aktiv entzündeten Fälle) – auch intakte Bullae. Stenosierungen fanden sich bei 58 % dieser Patient:innen. Es fand sich eine Prädominanz der Manifestationen in der oralen Hälfte des tubulären Ösophagus. Die Länge der durch das SHP verursachten Stenosen war in 6/15 Stenosen (40 %) sehr kurz, in 27 % 1-2 cm lang und in 20 % 3 cm oder länger. Passierbar waren diese Stenosen mit dem Normalgastroskop in 33 %, mit dem pädiatrischen Gastroskop in 27 % und nicht passierbar in 40 %. Endoskopische Ballondilatationen wurden in 66 % der Patient:innen mit Stenosen unter einer immunsuppressiven/-modulatorischen Therapie (Cyclophosphamid, Rituximab oder IVIG) durchgeführt und waren nur in einem Fall nicht erfolgreich. Dagegen war in 2/3 der wenigen Fälle, bei denen aufgrund der drängenden Dysphagieproblematik eine Dilatation ohne vorhergehende Immunsuppression vorgenommen wurde, die Dilatation klinisch nicht erfolgreich. In den Fällen, in denen initial erfolgreich dilatiert wurde, war eine Nachhaltigkeit des Therapieeffekts bei einem mittleren Follow-up von 22 Monaten in 56 % gegeben. Nur in einem Dilatationsfall (5 %) kam es zu einer Perforation. Zudem war interessant, dass bei sechs Patient:innen mit Stenosen nie eine endoskopische Dilatation durchgeführt wurde. Bei fünf dieser sechs Patient:innen war es zu

einer weitgehenden Regression der entzündlichen Stenose unter immunsuppressiver Therapie gekommen. Diese Daten veranschaulichen die zentrale Rolle der Systemtherapie bei einer ösophagealen Manifestation des SHP. Finden sich ausschließlich narbige („ausgebrannte“) Residuen, kommt der endoskopischen Intervention im Falle einer Stenosierung eine zentrale Rolle zu. Die endoskopische Dilatation bei floride-entzündlichen Läsionen sollte dagegen erst nach Initiierung einer suffizienten Systemtherapie erfolgen. Eine zweite Fallserie aus 2018 bestätigt weitestgehend die oben aufgeführten Befunde (130). Besonders hervorgehoben wurde in dieser Publikation die Desquamation der Ösophagusmukosa als pathognomonisches, endoskopisches Bild des ösophagealen SHP bei 5 der 12 Patient:innen. Jenseits dieser beiden größeren Fallstudien existieren kleinere Fallsammlungen, die im Einklang mit den oben aufgeführten Daten sind (131, 132).

#### 4.3.15 Patient:inneninformation einschl. Selbsthilfegruppe

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es <b>wird empfohlen</b> , die Patient:innen mündlich und schriftlich über ihre Erkrankung zu informieren.*	↑↑	Starker Konsens (100%)
Es <b>wird empfohlen</b> , die Patient:innen auf Selbsthilfegruppen wie z.B. <i>Pemphigus und Pemphigoid Selbsthilfe e.V.</i> ( <a href="http://www.pemphigus-pemphigoid-selbsthilfe.de">www.pemphigus-pemphigoid-selbsthilfe.de</a> ) und/oder <i>International Pemphigus and Pemphigoid Foundation</i> ( <a href="http://www.pemphigus.org">www.pemphigus.org</a> ) hinzuweisen.	↑↑	

\*Beispiel für Patient:inneninformation zum SHP im Anhang

## 5 Limitationen der Leitlinie

Limitationen der Leitlinie sind die unsystematischen Literaturrecherchen sowie die unzureichende Datenlage, insbesondere der Mangel an kontrollierten prospektiven Therapiestudien. Sollte sich in den kommenden Jahren die Datenlage bessern, wäre eine systematische Literaturrecherche bei einer Aktualisierung der Leitlinie wünschenswert. Es konnte trotz Bemühungen durch das Leitlinienbüro keine primäre Beteiligung einer Patient:innenvertretung realisiert werden. Die Leitlinie wurde jedoch von der *Pemphigus und Pemphigoid Selbsthilfegruppe e.V.* positiv begutachtet und Anmerkungen vor Veröffentlichung inkludiert.

## 6 Forschungsbedarf

Das SHP ist eine relativ seltene und wahrscheinlich unterdiagnostizierte Erkrankung mit erheblicher Morbidität und erheblichem Forschungsbedarf (133). Außerhalb von Schleswig-Holstein und Unterfranken (7, 22) gibt es weder national noch international rezente Erhebungen zur Inzidenz. Aufgrund des heterogenen klinischen Bildes, das neben der Haut auch verschiedene Schleimhäute und damit andere Fachdisziplinen betrifft, gibt es zudem keine prospektiven Daten in größeren Kohorten bezüglich Krankheitsmanifestationen, Triggerfaktoren und Komorbidität. Eine retrospektive Studie mit 150 Patient:innen der Hautkliniken in Dresden und Lübeck wird diesbezüglich gerade aufgearbeitet (134). Medizinischer Bedarf besteht zudem in der Diagnostik des SHP. Nur etwa die Hälfte der Patient:innen weist IgG Antikörper gegen die NC16 A Domäne von BP180 auf, für die es kommerzielle Nachweissysteme gibt. Testsysteme zur Detektion von Autoantikörpern gegen andere Abschnitte der BP180 Ekto-domäne sind nur als „In-Haus Assays“ in spezialisierten Laboren verfügbar. Zudem gibt es keine weit verfügbaren Testsysteme für IgA-Autoantikörper. Nach der Entwicklung eines Mausmodells des Anti-

Laminin 332 SHP konnten erste Daten zur Pathophysiologie und Therapie der Erkrankung generiert werden (16, 135). Dieses Mausmodell wird in Zukunft hilfreich sein, Schlüssel-moleküle und Entzündungswege in der Pathophysiologie der Erkrankung zu identifizieren und neue Therapieoptionen zu validieren. Der höchste Forschungsbedarf liegt jedoch auf dem Gebiet der Therapie. Aufgrund der Seltenheit und klinischen und immunpathologischen Heterogenität des SHP sind bisher keine randomisierten kontrollierten Therapiestudien durchgeführt worden. Den Autoren ist auch nicht bekannt, dass klinische Studien geplant sind.

## 7 Informationen zu dieser Leitlinie

### 7.1 Projektdaten

**Tabelle 6: Projektdaten - Übersicht**

Titel der Leitlinie:	Diagnostik und Therapie des Schleimhautpemphigoids
Art der Anmeldung:	<input checked="" type="checkbox"/> neue Leitlinie <input type="checkbox"/> Upgrade oder <input type="checkbox"/> Update von AWMF-Register-Nr.: .....
Geplante Klasse:	<input type="checkbox"/> S1 <input type="checkbox"/> S2e <input checked="" type="checkbox"/> S2k <input type="checkbox"/> S3
Anmeldedatum:	16.11.2020
Geplante Fertigstellung (Monat/Jahr):	April 2022
Gründe für die Themenwahl:	Das Schleimhautpemphigoid (SHP) ist nach dem bullösen Pemphigoid und zusammen mit dem Pemphigus vulgaris die zweit häufigste bullöse Autoimmundermatosen mit ca. 2-3 Neuerkrankungen pro Million Einwohner/ Jahr in Deutschland. Es gibt nur wenige Therapiestudien zum SHP, so dass die Therapie zwischen den verschiedenen Kliniken heterogen ist. Auch die Diagnostik der Erkrankungen ist uneinheitlich zwischen den verschiedenen dermatologischen Kliniken. Auf Grund des vielgestaltigen klinischen Bildes mit Augenbeteiligung und Läsionen im Ösophagus, Larynx, Pharynx, Urogenitalschleimhaut und in der Mundhöhle sind verschiedenen Fachdisziplinen involviert. Hier besteht noch immer eine große Verzögerung in der Diagnostik und Therapie, da das Krankheitsbild, das nur in ca. 30% mit Hautbeteiligung einhergeht, bei den anderen Fachdisziplinen nicht immer im diagnostischen Fokus steht.
Zielorientierung der Leitlinie:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Darstellung der verschiedenen klinischen Manifestationen</li> <li>• Etablierung eines diagnostischen Algorithmus abhängig vom klinischen Erscheinungsbild</li> <li>• Therapieempfehlungen abhängig vom klinischen Bild</li> <li>• Größere Kenntnis der klinischen Manifestationen</li> <li>• Raschere Diagnosestellung</li> <li>• Klare diagnostische Abgrenzung von Differentialdiagnosen</li> <li>• Homogenisierung der Therapie</li> </ul>
Verbindung zu vorhandenen Leitlinien:	Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris / foliaceus und des bullösen Pemphigoids
Anmeldung (Person):	Prof. Dr. Dr. Enno Schmidt
Anmeldende Fachgesellschaft(en):	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften:	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Hals- Nasen- Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC), Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)