

Redaktion

M. Meurer, Dresden
S. Ständer, Münster
E. von Stebut-Borschitz, Köln
R.-M. Szeimies, Recklinghausen
A. Zink, München



CrossMark



Online teilnehmen

3 Punkte sammeln auf CME.SpringerMedizin.de

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Kontakt

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

CME Zertifizierte Fortbildung

Franziska Hübner¹ · Michael Kasperkiewicz¹ · Detlef Zillikens¹ · Enno Schmidt^{1,2}

¹ Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland

² Lübecker Institut für Experimentelle Dermatologie (LIED), Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland

Immunadsorption in der Dermatologie

Zusammenfassung

Den blasenbildenden Autoimmundermatosen liegen pathogenetisch relevante Autoantikörper gegen Bestandteile der Epidermis und/oder oberflächennahen Schleimhäute (beim Pemphigus) bzw. gegen Strukturproteine der dermoepidermalen Junktionszone (bei den Pemphigoiderkrankungen) zugrunde. Mittels Immunadsorption (IA) können Antikörper aus dem Plasma entfernt werden. Daten zum adjuvanten Einsatz dieser Therapie in der Dermatologie liegen insbesondere für Patienten mit einem therapierefraktären oder schweren Pemphigus vulgaris und Pemphigus foliaceus, aber auch mit Pemphigoiderkrankungen vor. In den letzten Jahren wurden zudem verschiedene Therapieprotokolle für den Einsatz der IA bei Patienten mit schwerem atopischem Ekzem und erhöhten IgE-Spiegeln publiziert. Während hauptsächlich Panimmunglobulinadsorber bzw. bei der atopischen Dermatitis auch ein spezifischer Ig(Immunglobulin)E-Adsorber eingesetzt wurden, sind in Zukunft antigenspezifische Adsorber zu erwarten, die eine gezielte Reduktion der Autoantikörper ermöglichen.

Schlüsselwörter

Pemphigus · Pemphigoid · Atopisches Ekzem · Autoantikörper · Autoimmundermatosen

Der Vorteil der IA gegenüber der Plasmapherese besteht in der selektiven Entfernung der Immunglobuline sowie darin, dass das Plasma nicht ersetzt werden muss und das zwei- bis dreifache Plasmavolumen prozessiert werden kann.

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags wissen Sie ...

- bei welchen dermatologischen Erkrankungen die Immunadsorption eingesetzt werden kann,
- wie die Immunadsorption durchgeführt wird,
- welche Patienten davon profitieren können und
- mit welchen Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignissen zu rechnen ist.

Einleitung

Die Immunadsorption (IA) ist ein hämofiltratives Verfahren zur selektiven Entfernung von Antikörpern aus dem Plasma. Es wird in der Dermatologie insbesondere zur Behandlung blasenbildender Autoimmundermatosen eingesetzt, findet jedoch auch bei der Therapie der atopischen Dermatitis zunehmend Anwendung. Infrage kommen Patienten mit einem schweren Krankheitsbild oder bei denen eine konservative Therapie nicht ausreichend wirksam oder kontraindiziert ist. Dieser Beitrag gibt einen Überblick über die Technik und den Ablauf der IA, den Einsatz bei dermatologischen Erkrankungen im Kontext der Literatur und zeigt neue Entwicklungen im Bereich der IA auf.

Die IA findet als **hämofiltratives Verfahren** eine breite Anwendung in der Medizin. Sie wird bei neurologischen, kardiologischen und rheumatologischen Erkrankungen ebenso wie in der Nephrologie, Hämatologie und Transplantationsmedizin eingesetzt und seit einigen Jahren auch erfolgreich in der Dermatologie. Der Vorteil der IA gegenüber der schon länger bekannten Plasmapherese besteht in der selektiven Entfernung der Antikörper aus dem Plasma, während bei der Plasmapherese das Plasma mit allen Bestandteilen, wie z. B. Gerinnungsfaktoren, entfernt und ersetzt werden muss. Es kann zudem das 2- bis 3-fache Plasmavolumen in einer Sitzung prozessiert werden. Es gibt verschiedene hoch-affine **wiederverwendbare Adsorber** auf dem Markt, basierend auf Protein A, dem Panimmunglobulin-bindenden Peptid PGAM146 oder polyklonalen Schafsantikörpern mit unterschiedlichen Adsorptionsraten für die verschiedenen Antikörpertypen. Diese Adsorber können bis zu 20-mal bei einem Patienten eingesetzt werden. Weiterhin gibt es niedrig-affine **Einmaladsorber** für spezielle Fragestellungen [1].

Hintergrund

Die Pathogenität der Autoantikörper gegen Strukturbestandteile der Haut wurde bei den **blasenbildenden Autoimmundermatosen** („autoimmune bullous diseases“ [AIBD]) klar gezeigt [2,

Immunoadsorption in dermatology

Abstract

Autoimmune bullous diseases are mediated by pathogenetically relevant autoantibodies against components of the epidermis and/or superficial mucous membranes (in pemphigus) and structural proteins of the dermal-epidermal junction (in pemphigoid diseases). Using immunoadsorption (IA), an already well-established procedure in cardiac and rheumatic disorders, antibodies can be removed from the plasma. At present, most data on the adjuvant use of IA in dermatology are derived from patients with severe and/or refractory pemphigus vulgaris or pemphigus foliaceus and also from patients with pemphigoid diseases. Additionally, in the last few years different protocols for IA in patients with severe atopic dermatitis and elevated total serum IgE levels have been published. While panimmunoglobulin adsorbers are mainly used in dermatology, an IgE-specific adsorber has been used in some patients with atopic dermatitis and in the future, antigen-specific adsorbers are to be expected that will enable the specific reduction of autoantibodies.

Keywords

Pemphigus · Pemphigoid · Atopic dermatitis · Autoantibodies · Autoimmune dermatoses

3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. Die Entfernung der Autoantikörper aus der Zirkulation erscheint damit als rationales Therapieziel. Bereits in den späten 1970er-Jahren hat man versucht, die Autoantikörper bei Patienten mit einem therapierefraktären bullösen Pemphigoid mittels Plasmapherese zu entfernen, und kombinierte diese Therapie mit systemischen Immunsuppressiva. Während Roujeau et al. den Vorteil der zusätzlichen Plasmapherese zunächst an einer kleineren Kohorte zeigen konnten [10], bestätigten weitere Studien dieses Ergebnis nicht [11]. In einer kontrollierten Studie mit Pemphiguspatienten zeigte sich kein zusätzlicher Nutzen durch die Plasmapherese; tragischerweise verstarben zudem 4 Patienten im Plasmapheresearm an einer Sepsis [11].

Nachdem durch diese Studien der Einsatz von maschinellen Verfahren zur Reduktion der Serumautoantikörper zunächst stagnierte, wurde erstmals 1998 bei einem Patienten mit einem paraneoplastischen Pemphigus das damals neue Verfahren der IA eingesetzt [12]. Bis heute wurde über den Einsatz der IA bei fast 100 Pemphigus- und über 40 Pemphigoidpatienten sowie über 90 Patienten mit atopischer Dermatitis berichtet.

Ablauf

Die IA sollte in **spezialisierten Zentren** in Zusammenarbeit mit den Kollegen der Nephrologie oder Transfusionsmedizin durchgeführt werden. Die Patienten müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllen. Sie sollten frei von ansteckenden Erkrankungen (Hepatitis B, C, HIV) sein, dürfen keine Unverträglichkeiten gegen das Säulenmaterial aufweisen und sollten kardiologisch stabil und geistig und körperlich in der Lage sein, 4–5 h ruhig zu liegen. Die IA ist kontraindiziert bei Patienten, die unter Antikoagulation eine starke Blutungsneigung haben. Falls Patienten eine Therapie mit ACE(„angiotensin converting enzyme“-)-Inhibitoren erhalten, sollten diese 72 h vorher pausiert/umgesetzt werden, da ACE-Hemmer in Verbindung mit der negativ geladenen Oberfläche des Adsorbers zu einer relevanten Bradykinin-Wirkung führen können.

Für die Immunadsorption wird, wenn möglich, aufgrund der geringeren Infektionsgefahr ein peripherer Zugang gewählt [13]. Sollte dies nicht möglich sein, sind zentrale Zugänge, wie z. B. ein Sheldon-Katheter, möglich.

Die Induktionsphase umfasst je nach Erkrankung und Therapieprotokoll 3 bis 4 (beim atopischen Ekzem auch 5) IAs an aufeinanderfolgenden Tagen mit hoch-affinen Adsorbern oder in ausgewählten Fällen auch den Einsatz von niedrig-affinen Säulen an 2 aufeinanderfolgenden Tagen [13]. Die 1-malige Durchführung einer IA mit einem wiederverwendbaren Adsorber senkt z. B. den Anti-Desmoglein 3-Ig(Immunglobulin)G-Spiegel um 75 %. Bereits nach 1 Tag kommt es jedoch zu einem Wiederanstieg auf 40 % des Ausgangswertes, hauptsächlich bedingt durch die Rediffusion der Antikörper aus dem Gewebe ins Blut, in geringem Maße auch durch die Neuproduktion [14]. Daher ist eine IA über 3 bis 4 Tage sinnvoll, um möglichst viele Antikörper entfernen zu können. Nach 3 Tagen IA können die Anti-Desmoglein-IgG-Spiegel um ca. 95 % gegenüber dem Ausgangswert gesenkt werden. Bei der IA von AIBD ist eine zusätzliche **Immunsuppression** obligatorisch (Details s. unten), um die Neuproduktion der Autoantikörper zu reduzieren und einen raschen Wiederanstieg der Autoantikörperspiegel und somit eine klinische Verschlechterung zu vermeiden. Die IA kann im Krankheitsverlauf je nach Krankheitsaktivität mehrfach im Abstand von 3 bis 4 Wochen wiederholt werden.

Nebenwirkungen

Zu den bekannten Nebenwirkungen der IA gehören die Citrat-induzierte Hyperkalzämie, die sich durch Parästhesien an Fingern und Lippen manifestiert, und ein Blutdruckabfall [1]. Bei den dermatologischen Erkrankungen, insbesondere den Pemphiguserkrankungen, kam es zusätzlich gehäuft zu Infektionen, insbesondere bei Patienten mit hoch dosierten systemischen Kortikosteroiden. So beschrieben Shimanovich et al. bei 4 von 8 Pemphiguspatienten schwere unerwünschte Ereignisse (*Staphylococcus-aureus*-Sepsis, Lungenembolie nach tiefer Beinvenenthrombose, *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie und ausgedehnte Herpes-zoster-Virusinfektion [15]). Diese Patienten erhielten zusätzlich zur IA eine Immunsuppression mit Prednisolon sowie Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil und Rituximab. Durch den Ersatz von hoch dosiertem oralen Prednisolon mit Dexamethason-i.v.-Pulsen konnte die Zahl der Infektionen unter adjuvanter IA um ca. 80 % gesenkt werden [16]. Auch bei 2 von 22 Patienten mit atopischer Dermatitis, die mittels IA

ACE-Hemmer müssen 72 h vor IA ab-/umgesetzt werden

Um die Antikörper effektiv zu senken, wird die IA im Allgemeinen über 3–4 Tage mit einem hoch-affinen Adsorber durchgeführt

Bakterielle und virale Infektionen treten gehäuft bei immunsupprimierten dermatologischen Patienten unter IA auf

Der zentrale Venenzugang ist wichtigster Risikofaktor für eine Sepsis

Die IA stellt eine rationale Therapieoption bei blasenbildenden Autoimmundermatosen dar

Pemphigus ist eine potenziell tödliche Erkrankung und auch heute noch eine therapeutische Herausforderung

Unter Rituximab hat sich die Prognose des Pemphigus deutlich verbessert

Die Kombination von IA und Rituximab könnte die therapeutische Lücke bis zur Wirkung von Rituximab verkleinern

behandelt wurden, kam es zu einer Sepsis [17, 18]. Hierbei hat sich der zentrale Venenzugang als wichtigster Risikofaktor für eine Sepsis gezeigt [17]. Bei Patienten mit bullösem Pemphigoid, die mit IA behandelt wurden, erlitt eine Patientin eine kardiale Dekompensation unmittelbar nach der IA, eine weitere einen komplett reversiblen Apoplex [19].

Immunadsorption bei blasenbildenden Autoimmundermatosen

AIBD umfassen die Pemphigoid- und Pemphiguserkrankungen und sind gekennzeichnet durch den Nachweis von Autoantikörpern gegen Strukturproteine der Epidermis/des Epithels bzw. der Basalmembranzzone [6, 20, 21]. Die Therapie umfasst sowohl lokale Maßnahmen (kortikosteroidhaltige Externa und Desinfektiva) als auch systemische Medikamente wie Kortikosteroide und Immunmodulatoren bzw. -suppressiva. Trotz dieser teils massiven und nebenwirkungsreichen therapeutischen Maßnahmen kommt es bei einigen Patienten nur zu einem ungenügenden Ansprechen. Da die Pathogenität der Autoantikörper bei diesen Erkrankungen sowohl in vivo als auch in vitro gezeigt werden konnte und die Krankheitsaktivität klar mit den Spiegeln der Serumautoantikörper korreliert, stellt die Immunadsorption eine weitere attraktive Therapieoption dar [14, 22]. Empfehlungen zum Einsatz der IA bei blasenbildenden Autoimmundermatosen wurden 2007 von einer deutschsprachigen Expertengruppe veröffentlicht und fanden auch in die Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) zur Therapie des Pemphigus und bullösen Pemphigoids Eingang [13, 23].

Pemphigus

Die Pemphiguserkrankungen, Pemphigus vulgaris (PV), Pemphigus foliaceus (PF) und paraneoplastischer Pemphigus, sind gekennzeichnet durch den Nachweis von zirkulierenden und gewebsgebundenen Antikörpern gegen Desmoglein 1 (PF, PV) und 3 (PV) sowie gegen Plakine (paraneoplastischer Pemphigus). Die Bindung der Autoantikörper führt zu einer intraepidermalen Spaltbildung und äußert sich klinisch in schlaffen Blasen und Erosionen der Haut (PF und PV) und Schleimhäute (PV) [6]. Die Pathogenität der Autoantikörper gegen **Desmoglein 3** konnte bereits vor 35 Jahren gezeigt werden [2]. Die Höhe der Serumautoantikörperspiegel korreliert zudem mit der Krankheitsaktivität [24, 25]. Pemphiguserkrankungen kommen in Deutschland mit einer jährlichen Inzidenz von 1–2/Mio. Einwohner vor [26, 27], dabei ist der PV mit 80 % die häufigste Form mit einer Prävalenz von 7700 Patienten in Deutschland im Jahr 2014 [28]. Vor Einführung systemischer Glukokortikoide sind über 80 % der Pemphiguspatienten verstorben [29]. Auch heute noch ist die Therapie des Pemphigus, ähnlich wie beim Schleimhautpemphigoid und bei der Epidermolysis bullosa acquisita, eine Herausforderung und der Pemphigus mit einer 2- bis 3-fach erhöhten Mortalität assoziiert [30]. Eckpfeiler der Therapie waren bis vor kurzer Zeit systemische Kortikosteroide (Prednisolon 0,5–2,0 mg/kg Körpergewicht/Tag) sowie Immunsuppressiva wie Azathioprin und Mycophenolat. Die Therapie musste dabei oft über viele Jahre durchgeführt werden [31, 32]. Seit dem Einsatz des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab bei Patienten mit schwerem und/oder refraktären Pemphigus seit Ende der 1990er-Jahre hat sich die Prognose der Erkrankung deutlich verbessert [33, 34]. In einer randomisierten kontrollierten Studie konnte kürzlich die Wirksamkeit von Rituximab bei PV und PF klar gezeigt werden; hier lag die Zahl der unerwünschten Ereignisse im Rituximab-Arm auch hochsignifikant unterhalb der konventionell mit Prednisolon plus Azathioprin/Mycophenolat behandelten Patienten [35]. Die generelle Anwendung von Rituximab als initiale Therapie des unbehandelten mittelschweren und schweren Pemphigus wurde daraufhin vorgeschlagen [36] und kürzlich von einer internationalen Expertengruppe empfohlen [37]. Im Juni 2018 wurde Rituximab in den USA für die Behandlung des moderaten und schweren PV und PF zugelassen. Interessanterweise kam es in der kürzlich publizierten randomisierten kontrollierten Studie bei keinem Pemphiguspatienten im Rituximab-Arm zu einer Abheilung aller Läsionen vor Tag 120 [35]. Durch die Kombination von IA mit Rituximab könnte durch die IA eine rasche Absenkung der zirkulierenden Autoantikörper und somit schnellere Remission erreicht werden und durch Rituximab eine langfristige Wirkung.

Von den aktuell fast 100 publizierten, mit IA behandelten Pemphiguspatienten (1 paraneoplastischer Pemphigus, 15 PF, 83 PV) wurden in den meisten Fällen wiederverwendbare Systeme verwendet; bei nur 12 Patienten wurde ein niedrig-affiner Einmaladsorber eingesetzt. Insgesamt

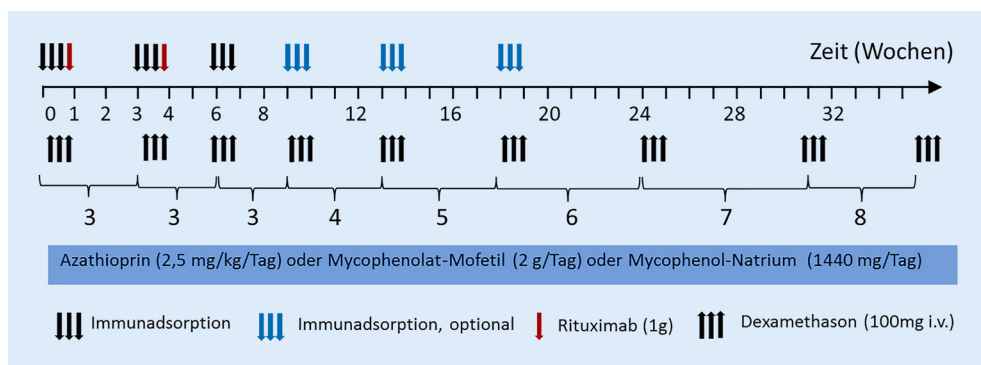


Abb. 1 ▲ Therapieprotokoll für die Immunadsorption (IA) beim Pemphigus (adaptiert nach [16]). Die IA wird an 3 aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt (1 Zyklus), nach 3 Wochen wiederholt und anschließend in 3-wöchigen oder ggf. auch größeren Intervallen appliziert, bis die Hautläsionen um 90 % abgeheilt und die Autoantikörpertiter um mindestens 90 % gefallen sind. Rituximab (1 g intravenös) wird an Tag 4 und 25 gegeben. Zusätzlich erhalten die Patienten Dexamethason (100 mg intravenös) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen, zunächst begleitend zur IA, anschließend in immer größeren Zeitintervallen von bis zu 8 Wochen. Zusätzlich erhalten die Patienten Azathioprin (2,5 mg/kg Körpergewicht/Tag; bei normaler Thiopurin-Methyltransferase [TPMT]-Aktivität), Mycophenolat-Mofetil (2 g/Tag) oder Mycophenolat-Natrium (1440 mg/Tag)

wurden 10 verschiedene Therapieprotokolle veröffentlicht. In allen Fällen wurde die IA mit systemischen Glukokortikosteroiden und einem weiteren Immunsuppressivum kombiniert. Die ersten Fallserien mit therapierefraktären PV-Patienten zeigten ein rasches klinisches Ansprechen, begleitet von einem Abfall der Autoantikörper, jedoch auch eine hohe **Rezidivrate** [38, 39, 40]. Erst durch die Kombination der IA mit Rituximab konnte die Anzahl von Rezidiven deutlich reduziert werden [15, 16, 41]. Es zeigten sich jedoch, wie bereits oben genannt, bei 4 der 8 nach diesem Schema behandelten Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Daher wurde im Verlauf die hohe orale Prednisolondosis (2,0 mg/kg Körpergewicht) auf Dexamethason-Pulstherapien (100 mg Dexamethason i.v. an 3 aufeinanderfolgenden Tagen) umgestellt, und in der bislang größten Fallserie wurden 23 Patienten (17 PV, 6 PF) nach folgendem Schema behandelt (■ **Abb. 1**): Basisimmunsuppression mit Azathioprin (2,5 mg/kg Körpergewicht/Tag bei normaler Thiopurin-Methyltransferase-Aktivität) oder Mycophenolat-Mofetil 2 g/Tag. An den Tagen 1 bis 3 erhielten die Patienten eine IA, gefolgt von einer Rituximab-Infusion (1 g) an Tag 4. An den Tagen 2 bis 4 wurden zusätzlich 100 mg Dexamethason intravenös verabreicht, an Tag 2 und 3 nach der IA, an Tag 4 vor der Rituximab-Gabe. Diese Therapien wurden an Tag 21 bis 24 wiederholt. Im Folgenden erhielten die Patienten zunächst in 3-wöchigen, dann in 4-wöchigen Intervallen IAs in Kombination mit Dexamethason-Infusionen an 3 aufeinanderfolgenden Tagen. Bei gutem klinischem Befund (Abheilung von mehr als 90 % der Läsionen) wurde zunächst auf die IA verzichtet, und die Zeitintervalle für die Dexamethason-Therapie wurden auf maximal 8 Wochen gestreckt, dann ebenfalls abgesetzt und lediglich die orale Immunsuppression weitergeführt [16]. Von den 23 Patienten befanden sich nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von über 33 Monaten 20 in kompletter Remission, 7 davon nach dem Absetzen aller Therapien. Schwere unerwünschte Ereignisse traten bei 2 Patienten auf (je 1 Patient mit einer Staphylokokken-Sepsis und einer ausgedehnten Herpes-simplex-Virusinfektion).

Aufgrund des guten Therapieerfolgs bei relativ guter Verträglichkeit wird diese Patientengruppe an unserem Zentrum weiterhin nach diesem Protokoll therapiert. Die **25k-Leitlinie der DDG** zur Therapie des Pemphigus und bullösen Pemphigoids empfiehlt den adjuvanten Einsatz der IA ebenfalls bei Patienten mit schwerem Pemphigus (d. h. bei Patienten mit >30 % betroffener Körperoberfläche oder schwerem Schleimhautbefall) oder Therapierefraktärität (d. h. bei fehlender Krankheitskontrolle nach 12 Wochen trotz adäquater Induktionstherapie) [23].

Derzeit befindet sich eine randomisierte kontrollierte Studie in Auswertung, die die konventionelle Therapie mit Prednisolon 1,0 mg/kg/Tag plus Azathioprin/Mycophenolat mit der konventionellen Therapie plus IA vergleicht.

Die IA ist eine relativ gut verträgliche rationale adjuvante Therapie für Patienten mit schwerem oder therapierefraktärem Pemphigus

1. Zyklus IA**Tag 1 - 3****Bei Bedarf: 2. Zyklus IA****Tag 15 - 17****Clobetasolpropionat 0,05% Salbe** (läsional 2x/Tag)**Prednisolon** (0,25 - 0,5mg/kg/Tag, ausschleichend)**Dapson** (1,0 - 1,5 mg/kg/Tag, ausschleichend nach Absetzen von Prednisolon)

Abb. 2 ▲ Therapieprotokoll für die Immunadsorption (IA) beim bullösen Pemphigoid (adaptiert nach [19]). Initial werden die Patienten an 3 aufeinanderfolgenden Tagen mittels IA behandelt (1 Zyklus). Parallel dazu erhalten sie eine Basismedikation, bestehend aus Dapson und Prednisolon systemisch sowie Clobetasolpropionat 0,05 % Salbe 2-mal täglich läsional. Nach Abheilen der Läsionen wird zunächst die Lokalthherapie abgesetzt und anschließend das Prednisolon schrittweise reduziert. Die IA kann bei fehlender Abheilung und weiterhin hohen Anti-BP180-Ig(Immunglobulin)G-Serumspiegeln nach 14 Tagen wiederholt werden

Bullöses Pemphigoid

Das bullöse Pemphigoid (BP) ist gekennzeichnet durch Autoantikörper gegen BP180 (Kollagen Typ XVII) und bei der Hälfte der Patienten auch gegen BP230. Das BP ist mit einer Inzidenz von 10–43/Mio. Einwohner in Zentral- und Nordeuropa und einer Prävalenz von 259/Mio. Einwohner in Deutschland die mit Abstand häufigste AIBD. Insbesondere alte Menschen sind betroffen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 75 bis 80 Jahre [9, 28]. Es kommt, oft nach einem stark juckenden ekzemartigen Prodromalstadium, zu einem Auftreten von prallen Blasen auf normaler oder geröteter Haut [9, 21]. Das BP ist mit neurologischen Erkrankungen sowie der Einnahme bestimmter Medikamente wie Schleifendiuretika oder Gliptinen assoziiert [9, 42, 43]. Die pathogenetische Relevanz der Anti-BP180-Antikörper konnte in verschiedenen experimentellen Modellen eindeutig gezeigt werden [8, 44, 45, 46, 47], und die Serumspiegel der Autoantikörper gegen die immundominante Region von BP180 korrelieren eng mit der Krankheitsaktivität der BP-Patienten [22].

Das BP kann in aller Regel weniger stark immunsuppressiv behandelt werden verglichen mit PV und PF. So sind meist **Topische Kortikosteroide der Klasse IV** oder orales Prednisolon in einer initialen Dosierung von Prednisolon 0,5 mg/kg Körpergewicht/Tag ausreichend [48]. Zusätzlich werden potenziell kortikosteroidsparende Medikamente wie Dapson, Doxycyclin, Methotrexat oder Azathioprin gegeben [9, 49, 50]. Die Mortalität ist beim BP um das 2- bis 7-fache gegenüber einem altersgleichen Kollektiv erhöht, was zum Teil auf die Kortikosteroidgabe zurückgeführt werden konnte [30, 48, 51, 52]. Vor allem bei Patienten mit mittelschwerem (10–30 % der Körperoberfläche betroffen) und schwerem BP (>30 % der Körperoberfläche betroffen) ist mit einer höheren kumulativen Kortikosteroiddosis und somit einer erhöhten Rate an unerwünschten Ereignissen zu rechnen. Gerade für diese Gruppe von BP-Patienten erscheint die adjuvante IA geeignet, um die Autoantikörperspiegel und damit die Krankheitsaktivität und folglich die Kortikosteroiddosis zu reduzieren.

Bislang wurde über die Behandlung von 28 BP-Patienten mit IA berichtet. Hierbei wurden unterschiedliche Therapieprotokolle und verschiedene Adsorber eingesetzt [1, 19, 53, 54, 55]. In der mit 20 Patienten bei Weitem größten Fallserie wurden die Patienten zusätzlich zur IA (an 3 aufeinanderfolgenden Tagen) mit Dapson (1,5 mg/kg Körpergewicht/Tag), Prednisolon (0,25–0,5 mg/kg Körpergewicht/Tag) und Clobetasolpropionat 0,05 % läsional 2-mal täglich behandelt (■ **Abb. 2**). Die IA konnte nach 2 Wochen wiederholt werden, was jedoch nur bei 2 Patienten erforderlich war. Der Altersdurchschnitt der Patienten lag dabei mit fast 79 Jahren etwas höher, als zu erwarten war, die älteste Patientin war 94 Jahre alt [19]. Diese Zahlen zeigen,

Die Serumspiegel der Autoantikörper gegen die immundominante Region von BP180 korrelieren eng mit der Krankheitsaktivität

IA hilft, bei mittelschwerem und schwerem BP Kortikosteroide einzusparen



Abb. 3 ◀ 84-jährige Patientin mit einem bullösen Pemphigoid vor (a) und 4 Wochen nach (b) einem Zyklus Immunadsorption (IA). Vor der IA zeigen sich großflächig konfluierende erythematöse Plaques und Makulae (a). Vier Wochen nach der IA bestehen lediglich noch diskrete postinflammatorische Hyperpigmentierungen (b)

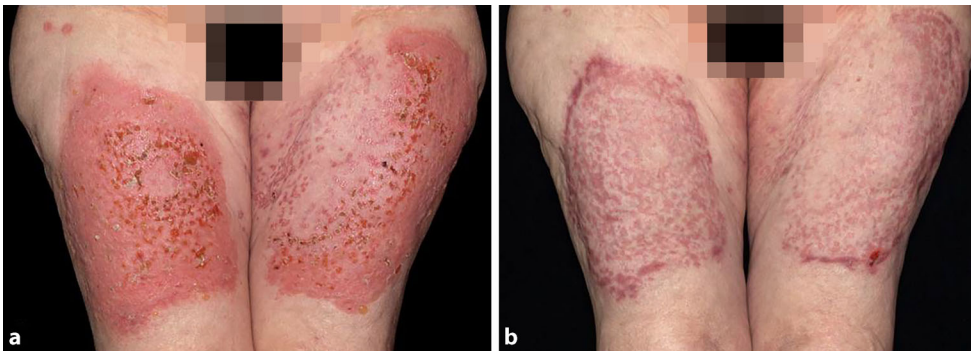


Abb. 4 ▲ 80-jährige Patientin mit bullösem Pemphigoid vor (a) und 4 Wochen nach (b) einem Zyklus Immunadsorption (IA). Großflächiges Erythem mit kleinen prallen Blasen, Erosionen und Krusten an beiden Oberschenkeln ventral (a) und postinflammatorische Hyperpigmentierungen und eine Erosion (b)

dass das hohe Alter der Patienten kein Hindernis für die Durchführung einer IA darstellt. Es zeigte sich ein rasches klinisches Ansprechen (▣ **Abb. 3 und 4**), begleitet von einem anhaltenden Abfall der Anti-BP180-Serumantikörper. Die Therapie wurde überwiegend gut vertragen. Bei den unerwünschten Ereignissen fielen insbesondere die durch Dapson verursachten **Anämien** auf. Es kam jedoch auch zu 3 schweren unerwünschten Ereignissen, wovon 2, ein Apoplex am zweiten Tag der IA, der glücklicherweise voll reversibel war, sowie eine kardiale Volumenüberlastung mit nachfolgender Pneumonie nach der dritten IA, wahrscheinlich in Zusammenhang mit der IA stehen. Es sind daher eine gute Aufklärung der Patienten sowie **engmaschige Überwachung** erforderlich [19].

Die 2Sk-Leitlinie der DDG zur Therapie des BP und Pemphigus empfiehlt den adjuvanten Einsatz der IA bei refraktären BP-Patienten, also Patienten, die durch eine adäquate Induktionstherapie über 12 Wochen keine klinische Remission erreichen [23].

Andere Pemphigoiderkrankungen

Auch bei den deutlich selteneren Pemphigoiderkrankungen Schleimhautpemphigoid ($n=4$), lineare IgA-Dermatose ($n=1$), Anti-p200/Laminin- γ 1-Pemphigoid ($n=1$), Epidermolysis bullosa acquisita ($n=5$) und Pemphigoid gestationis ($n=3$) wurde der erfolgreiche Einsatz der IA bei ansonsten therapierefraktären Patienten in Fallberichten beschrieben. Diesen Erkrankungen liegen Autoantikörper gegen verschiedene Bestandteile der Basalmembranzzone zugrunde [20]. Der gute Therapieerfolg bei dem Patienten mit der linearen IgA-Dermatose zeigt, dass nicht nur IgG-vermittelte Erkrankungen, sondern auch bei entsprechender Wahl des Adsorbers durch andere Immunglobulin-Isotypen-vermittelte Erkrankungen mittels IA behandelt werden können [56]. Eine Übersicht über den Einsatz der IA bietet ▣ **Tab. 1**.

Beim BP sind oft nur wenige IAs erforderlich, um einen raschen und lang andauernden Therapieerfolg zu erzielen

Der effektive Einsatz der IA konnte auch für weitere Pemphigoiderkrankungen in Fallberichten gezeigt werden

Tab. 1 Immunadsorption (IA) bei verschiedenen Pemphigoiderkrankungen

Diagnose	Anzahl Patienten (Literatur)	Adsorber/ Anzahl IAs	Begleitmedikation	Klinisches Ansprechen	Schwere unerwünschte Ereignisse	Nachbeobachtung (Monate)
Schleimhaut-pemphigoid	1 ^a [57]	Protein-A-Adsorber/ 12	Cyclophosphamid oral und i.v., Dexamethason i.v., Rituximab	Komplette Remission unter 2 g MMF/Tag	Keine	19
	3 ^b [54]	Protein-A-Adsorber/ 8, 10 und 11	Rituximab, Pred	2-mal komplette Remission unter oraler Therapie. 1-mal partielle Remission	1 Patient mit Ösophaguskarzinom	24, 31 und 0
Lineare-IgA-Dermatose	1 [56]	Tryptophan-Adsorber/2	Dapson, Pred, Clo	Komplette Remission	Septikämie	15
Anti-p200-Pemphigoid	1 [58]	Tryptophan-Adsorber/2	Doxycyclin, Clo	Komplette Remission	Keine	4
Pemphigoid gestationis	1 [59]	Auf polyklonalen Schaf-Antikörpern basierter Adsorber/10	Pred, Clo	Komplette Remission	Keine	3
	1 [60]	Auf polyklonalen Schaf-Antikörpern basierter Adsorber/6	Prednisolon	Partielle Remission	Keine	7
	1 [61]	Auf polyklonalen Schaf-Antikörpern basierter Adsorber/15	Methylprednisolon	Komplette Remission	Keine	2
Epidermolysis bullosa acquisita	2 [62]	Peptid-GAM-Ligand Adsorber/2	MMF 2 g/Tag	Partielle Remission (2-mal)	Keine	8 und 12
	1 [63]	Protein-A-Adsorber/37	Aza, Pred	Komplette Remission unter oraler Therapie	Keine	26
	1 [54]	Protein-A-Adsorber/11	Rituximab, Pred, Dapson	Komplette Remission unter oraler Therapie	Keine	37
	1 [64]	Protein-A-Adsorber/7	Aza, Pred	Komplette Remission	Keine	4

Aza Azathioprin, **Clo** Clobetasolpropionat 0,05 % topisch, **MMF** Mycophenolat-Mofetil, **Pred** Prednisolon

^aMit Antikörpern gegen Laminin 332

^bDavon 1 Patient mit Antikörpern gegen Laminin 332

Atopische Dermatitis

Die atopische Dermatitis (AD) ist eine chronische, oft in Schüben verlaufende Ekzemerkrankung mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 20 % in der Bevölkerung und einem starken Einfluss auf die Lebensqualität [65]. Die Pathophysiologie dieser Erkrankung ist multifaktoriell und umfasst genetische, immunologische und Umweltfaktoren. Die AD ist oft mit Typ-I-Allergien assoziiert und geht in 80 % mit **erhöhten IgE-Serumspiegeln** einher. Die Lokaltherapie umfasst die tägliche Anwendung von rückfettenden Externa zur Stärkung der Hautbarriere sowie von Glukokortikosteroiden und Calcineurininhibitoren zur antiinflammatorischen Behandlung. In ausgeprägten Fällen sind systemische Therapien mit Ciclosporin A oder der kürzlich zugelassene Anti-Interleukin(IL)-4/IL-13-Rezeptor-Antikörper Dupilumab erforderlich [66]. Ebenfalls bei Patienten mit AD wurde der monoklonale Anti-IgE-Antikörper Omalizumab eingesetzt, der jedoch nur bei 70 % der Patienten zu guten oder sehr guten Ergebnissen führt [67]. Der klinische Effekt scheint von dem initialen totalen IgE-Spiegel abzuhängen und ist bei Patienten mit einem IgE-Spiegel von mehr als 700 kU/l schlechter als bei Patienten mit niedrigeren IgE-Werten. Dies könnte an der nur unzureichenden Neutralisation der IgE-Antikörper durch Omalizumab liegen, da die empfohlene Dosierung dieses Antikörpers auf 150–1200 mg/Monat begrenzt ist [67].

In den letzten Jahren wurden insgesamt 6 Fallserien publiziert, in denen insgesamt 91 Patienten mit einer schweren AD und stark erhöhten IgE-Spiegeln mittels IA behandelt wurden

(zusammengefasst in [68]). Dabei wurden sowohl **unspezifische Panimmunglobulinadsorber** als auch ein **spezifischer IgE-Adsorber** verwendet. In der ersten Fallserie mit 12 Patienten mit schwerer AD (durchschnittlicher SCORAD 79) und stark erhöhten IgE-Spiegeln (durchschnittlich 22.000 kU/l) wurde an 5 aufeinanderfolgenden Tagen eine IA durchgeführt und die Prozedur nach 4 Wochen wiederholt. Die bisherige Therapie der Patienten mit lokalen Glukokortikoiden oder Calcineurininhibitoren, Ciclosporin A und Antihistaminika wurde dabei fortgeführt [18]. In weiteren Fallserien wurde die IA häufiger appliziert [69], mit einem IgE-spezifischen Adsorber durchgeführt [17, 70, 71] oder mit Omalizumab kombiniert [72]. Alle Studien zeigten unabhängig vom Therapieprotokoll ein Therapieansprechen innerhalb von wenigen Wochen mit einem stabilen klinischen Befund über 3 bis 6 Monate, wobei die Begleitmedikation teilweise reduziert werden konnte. Die IgE-Serumspiegel fielen unabhängig vom Adsorber um 60 bis über 90 % nach jedem IA-Zyklus, um dann relativ rasch wieder anzusteigen. Der spezifische IgE-Adsorber senkte die Serumspiegel von IgM, IgA und IgG im Vergleich zum unspezifischen Adsorber um weniger als 50 %. Die Gesamt-IgE-Spiegel verliefen während der Studien nur initial nach der IA parallel zum klinischen Ansprechen [68]. Erfolgte jedoch die Omalizumab-Gabe nach der IA, fielen die IgE-Spiegel zunächst weiter ab, um dann erst nach Beendigung der Omalizumab-Therapie wieder anzusteigen [72].

Empfehlungen und Ausblick

Die vorhandenen Daten zeigen, dass die verfügbaren Adsorbersysteme die Antikörper schnell und effektiv senken. Die IA kann dabei bei verschiedenen AIBDs in der Initialphase der Therapie eingesetzt werden, um eine rasche klinische Besserung zu erzielen. Neben der IA sollte jedoch immer eine immunsuppressive Basistherapie erfolgen. Auch eine Untergruppe von Patienten mit therapierefraktärer AD und stark erhöhten Gesamt-IgE-Spiegeln können von dieser Therapie profitieren.

Während viele Adsorber die Immunglobuline unabhängig von ihrer Spezifität binden, wurden für manche Krankheitsbilder, in denen spezifische pathogene Autoantikörper bekannt sind, spezifische Adsorber entwickelt. So wird z. B. beim systemischen Lupus erythematodes ein Adsorber eingesetzt, der spezifisch Anti-C1q-Antikörper adsorbiert. Für den PV und das BP befinden sich spezifische Adsorber unter Verwendung der rekombinanten Zielantigene Desmoglein 1/3 und BP180 derzeit in der Entwicklung [73, 74, 75]. Bei der AD wird, wie oben beschrieben, bereits ein für Gesamt-IgE spezifischer Adsorber eingesetzt. Die spezifischen Adsorber haben den Vorteil, dass lediglich die pathogenen Antikörper gebunden werden, die protektiven Immunglobuline jedoch nicht. Antigenspezifische Adsorber erlauben zum einen die zielgerichtete und intensivere Absenkung der krank machenden Antikörper und reduzieren zum anderen das Risiko einer Hypoimmunglobulinämie-induzierten Immunsuppression und Infektionsgefahr.

Fazit für die Praxis

- Bei Patienten mit schweren und/oder therapierefraktären Pemphigus- oder Pemphigoiderkrankung kann die IA als adjuvante Therapieoption eingesetzt werden.
- Auch bei Patienten mit therapierefraktärer atopischer Dermatitis und stark erhöhten Gesamt-IgE-Spiegeln ist die IA eine Erfolg versprechende adjuvante Therapieoption.
- Die IA dient der rascheren Remissionsinduktion und wird in der Regel bei AIBD mit Immunsuppressiva kombiniert.
- Es wird empfohlen, die IA in spezialisierten Zentren in Kooperation mit Nephrologen oder Transfusionsmediziner durchzuführen; meistens ist der Einsatz hoch-affiner wiederverwendbarer Adsorber sinnvoll. Antigenspezifische Adsorber sind derzeit in der Entwicklung.
- Beim Einsatz der IA sollte insbesondere auf das erhöhte Infektionsrisiko geachtet werden, v. a. wenn ein zentraler Venenzugang notwendig ist und dieser im Bereich vorbestehender Hautveränderungen platziert wird.

IA kann bei schwerem atopischem Ekzem zur deutlichen Besserung des Krankheitsbildes führen

Neben der IA sollte immer eine immunsuppressive Basistherapie erfolgen

Spezifische Adsorber könnten helfen, dass Hautläsionen bei Patienten mit schweren Erkrankungen rascher abheilen und weniger Immunsuppressiva eingesetzt werden müssen

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Enno Schmidt

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Deutschland
enno.schmidt@uksh.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. E. Schmidt, F. Hübner, M. Kasperkiewicz und D. Zillikens haben Honorare und Reisekosten von der Fa. Fresenius Medical Care erhalten. E. Schmidt, M. Kasperkiewicz und D. Zillikens haben Honorare und Reisekosten von der Fa. Miltenyi Biotect erhalten. E. Schmidt und D. Zillikens haben eine wissenschaftliche Kooperation mit den Firmen Fresenius Medical Care, Miltenyi Biotect und Euroimmun.

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

Literatur

- Meyersburg D, Schmidt E, Kasperkiewicz M, Zillikens D (2012) Immunoabsorption in dermatology. *Ther Apher Dial* 16:311–320
- Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, Beals TF, Diaz LA (1982) Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med* 306:1189–1196
- Domloge-Hultsch N, Gammon WR, Briggaman RA, Gil SG, Carter WG, Yancey KB (1992) Epiligrin, the major human keratinocyte integrin ligand, is a target in both an acquired autoimmune and an inherited subepidermal blistering skin disease. *J Clin Invest* 90:1628–1633
- Heppel EN, Tofern S, Schulze FS, Ishiko A, Shimizu A, Sina C et al (2017) Experimental laminin 332 mucous membrane pemphigoid critically involves C5aR1 and reflects clinical and immunopathological characteristics of the human disease. *J Invest Dermatol* 137:1709–1718
- Holtsche MM, Zillikens D, Schmidt E (2018) Mucous membrane pemphigoid. *Hautarzt* 69:67–83
- Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS et al (2017) Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers* 3:17026
- Kasperkiewicz M, Sadik CD, Bieber K, Ibrahim SM, Manz RA, Schmidt E et al (2016) Epidermolysis bullosa acquisita: from pathophysiology to novel therapeutic options. *J Invest Dermatol* 136:24–33
- Liu Z, Diaz LA, Troy JL, Taylor AF, Emery DJ, Fairley JA et al (1993) A passive transfer model of the organ-specific autoimmune disease, bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen, BP180. *J Clin Invest* 92:2480–2488
- Schulze F, Kasperkiewicz M, Zillikens D, Schmidt E (2013) Bullous pemphigoid. *Hautarzt* 64:931–943 (quiz 944–5)
- Roujeau JC, Guillaume JC, Morel P, Crickx B, Dalle E, Doutre MS et al (1984) Plasma exchange in bullous pemphigoid. *Lancet* 2:486–488
- Guillaume JC, Vaillant L, Bernard P, Picard C, Prost C, Labeille B et al (1993) Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 129:49–53
- Schoen H, Foedinger D, Derfler K, Amann G, Rappersberger K, Stingl G et al (1998) Immunoapheresis in paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 134:706–710
- Zillikens D, Derfler K, Eming R, Fierlbeck G, Goebeler M, Hertl M et al (2007) Recommendations for the use of immunoapheresis in the treatment of autoimmune bullous diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 5:881–887
- Schmidt E, Zillikens D (2010) Immunoabsorption in dermatology. *Arch Dermatol Res* 302:241–253
- Shimanovich I, Nitschke M, Rose C, Grabbe J, Zillikens D (2008) Treatment of severe pemphigus with protein A immunoabsorption, rituximab and intravenous immunoglobulins. *Br J Dermatol* 158:382–388
- Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Meier M, Schumacher N, Westermann L, Kramer J et al (2012) 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* 166:154–160
- Kasperkiewicz M, Mook S-C, Knuth-Rehr D, Vorobyev A, Ludwig RJ, Zillikens D et al (2018) IgE-selective immunoabsorption for severe atopic dermatitis. *Front Med (Lausanne)* 5:27
- Kasperkiewicz M, Schmidt E, Frambach Y, Rose C, Meier M, Nitschke M et al (2011) Improvement of treatment-refractory atopic dermatitis by immunoabsorption: a pilot study. *J Allergy Clin Immunol* 127:267–270.e1–6
- Hübner F, Kasperkiewicz M, Knuth-Rehr D, Shimanovich I, Hübner J, Süfke S, et al (2018) Adjuvant treatment of severe/refractory bullous pemphigoid with protein A immunoabsorption. *J Dtsch Dermatol Ges* 16(9):1109–1119
- Schmidt E, Zillikens D (2013) Pemphigoid diseases. *Lancet* 381:320–332
- Schmidt E, Zillikens D (2011) The diagnosis and treatment of autoimmune blistering skin diseases. *Dtsch Arztebl Int* 108:399–405, I–III
- Schmidt E, Obe K, Bröcker EB, Zillikens D (2000) Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 136:174–178
- Eming R, Sticherling M, Hofmann SC, Hunzelmann N, Kern JS, Kramer H et al (2015) S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges* 13:833–844
- Ishii K, Amagai M, Hall RP, Hashimoto T, Takayanagi A, Gamou S et al (1997) Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. *J Immunol* 159:2010–2017
- Schmidt E, Dähnrich C, Rosemann A, Probst C, Komorowski L, Sassenbrecker S et al (2010) Novel ELISA systems for antibodies to desmoglein 1 and 3: correlation of disease activity with serum autoantibody levels in individual pemphigus patients. *Exp Dermatol* 19:458–463
- Hahn-Ristic K, Rzany B, Amagai M, Bröcker EB, Zillikens D (2002) Increased incidence of pemphigus vulgaris in southern Europeans living in Germany compared with native Germans. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 16:68–71
- Bertram F, Bröcker E-B, Zillikens D, Schmidt E (2009) Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 7:434–440
- Hübner F, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E (2016) Prevalence and age distribution of pemphigus and pemphigoid diseases in Germany. *J Invest Dermatol* 136:2495–2498
- Bystryń JC, Steinman NM (1996) The adjuvant therapy of pemphigus. An update. *Arch Dermatol* 132:203–212
- Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJP, West J (2008) Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris—incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ* 337:a180
- Kasperkiewicz M, Schmidt E (2009) Current treatment of autoimmune blistering diseases. *Curr Drug Discov Technol* 6:270–280
- Martin LK, Werth VP, Villaneuva EV, Murrell DF (2011) A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 64:903–908
- Ahmed AR, Shetty S (2015) A comprehensive analysis of treatment outcomes in patients with pemphigus.

- gus vulgaris treated with rituximab. *Autoimmun Rev* 14:323–331
34. Schmidt E, Bröcker E-B, Goebeler M (2008) Rituximab in treatment-resistant autoimmune blistering skin disorders. *Clin Rev Allergy Immunol* 34:56–64
 35. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S et al (2017) First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet* 389:2031–2040
 36. Schmidt E (2017) Rituximab as first-line treatment of pemphigus. *Lancet* 389:1956–1958
 37. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA et al (2018) Diagnosis and management of pemphigus: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.021>
 38. Schmidt E, Klinker E, Opitz A, Herzog S, Sitaru C, Goebeler M et al (2003) Protein A immunoadsorption: a novel and effective adjuvant treatment of severe pemphigus. *Br J Dermatol* 148:1222–1229
 39. Shimanovich I, Herzog S, Schmidt E, Opitz A, Klinker E, Bröcker E-B et al (2006) Improved protocol for treatment of pemphigus vulgaris with protein A immunoadsorption. *Clin Exp Dermatol* 31:768–774
 40. Lüftl M, Stauber A, Mainka A, Klingel R, Schuler G, Hertl M (2003) Successful removal of pathogenic autoantibodies in pemphigus by immunoadsorption with a tryptophan-linked polyvinylalcohol adsorber. *Br J Dermatol* 149:598–605
 41. Behzad M, Möbs C, Kneisel A, Möller M, Hoyer J, Hertl M et al (2012) Combined treatment with immunoadsorption and rituximab leads to fast and prolonged clinical remission in difficult-to-treat pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 166:844–852
 42. Schaffer C, Buclin T, Jornayvaz FR, Cazzaniga S, Borradori L, Gilliet M et al (2017) Use of dipeptidyl-peptidase IV inhibitors and bullous pemphigoid. *Dermatology* 233:401–403
 43. Försti A-K, Huilaja L, Schmidt E, Tasanen K (2017) Neurological and psychiatric associations in bullous pemphigoid-more than skin deep? *Exp Dermatol* 26:1228–1234
 44. Schulze FS, Beckmann T, Nimmerjahn F, Ishiko A, Collin M, Köhl J et al (2014) Fcγ receptors III and IV mediate tissue destruction in a novel adult mouse model of bullous pemphigoid. *Am J Pathol* 184:2185–2196
 45. Hirose M, Recke A, Beckmann T, Shimizu A, Ishiko A, Bieber K et al (2011) Repetitive immunization breaks tolerance to type XVII collagen and leads to bullous pemphigoid in mice. *J Immunol* 187:1176–1183
 46. Nishie W, Sawamura D, Goto M, Ito K, Shibaki A, McMillan JR et al (2007) Humanization of autoantigen. *Nat Med* 13:378–383
 47. Schmidt E, Reimer S, Kruse N, Bröcker EB, Zillikens D (2001) The IL-8 release from cultured human keratinocytes, mediated by antibodies to bullous pemphigoid autoantigen 180, is inhibited by dapsone. *Clin Exp Immunol* 124:157–162
 48. Joly P, Roujeau J-C, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E et al (2002) A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 346:321–327
 49. Sticherling M, Franke A, Aberer E, Gläser R, Hertl M, Pfeiffer C et al (2017) An open, multicentre, randomized clinical study in patients with bullous pemphigoid comparing methylprednisolone and azathioprine with methylprednisolone and dapsone. *Br J Dermatol* 177:1299–1305
 50. Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Godec TR, Schmidt E et al (2017) Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 389:1630–1638
 51. Försti A-K, Jokelainen J, Timonen M, Tasanen K (2016) Risk of death in bullous pemphigoid: a retrospective database study in Finland. *Acta Derm Venereol* 96:758–761
 52. Rzyany B, Partscht K, Jung M, Kippes W, Mecking D, Baima B et al (2002) Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol* 138:903–908
 53. Kasperkiewicz M, Schulze F, Meier M, van Beek N, Nitschke M, Zillikens D et al (2014) Treatment of bullous pemphigoid with adjuvant immunoadsorption: a case series. *J Am Acad Dermatol* 71:1018–1020
 54. Kolesnik M, Becker E, Reinhold D, Ambach A, Heim MU, Gollnick H et al (2014) Treatment of severe autoimmune blistering skin diseases with combination of protein A immunoadsorption and rituximab: a protocol without initial high dose or pulse steroid medication. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28:771–780
 55. Müller PA, Bröcker EB, Klinker E, Stoevesandt J, Benoit S (2012) Adjuvant treatment of recalcitrant bullous pemphigoid with immunoadsorption. *Dermatology* 224:224–227
 56. Kasperkiewicz M, Meier M, Zillikens D, Schmidt E (2010) Linear IgA disease: successful application of immunoadsorption and review of the literature. *Dermatology* 220:259–263
 57. Recke A, Shimanovich I, Steven P, Westermann L, Zillikens D, Schmidt E (2011) Treatment-refractory anti-laminin 332 mucous membrane pemphigoid. Remission following adjuvant immunoadsorption and rituximab. *Hautarzt* 62:852–858
 58. Kasperkiewicz M, Hoppe U, Zillikens D, Schmidt E (2010) Relapse-associated autoantibodies to BP180 in a patient with anti-p200 pemphigoid. *Clin Exp Dermatol* 35:614–617
 59. Westermann L, Hügel R, Meier M, Weichenthal M, Zillikens D, Gläser R et al (2012) Glucocorticosteroid-resistant pemphigoid gestationis: successful treatment with adjuvant immunoadsorption. *J Dermatol* 39:168–171
 60. Wöhrl S, Geusau A, Karlhofer F, Derfler K, Stingl G, Zillikens D (2003) Pemphigoid gestationis: treatment with immunoadsorption. *J Dtsch Dermatol Ges* 1:126–130
 61. Marker M, Derfler K, Monshi B, Rappersberger K (2011) Successful immunoadsorption of bullous autoimmune diseases: pemphigus vulgaris and pemphigoid gestationis. *J Dtsch Dermatol Ges* 9:27–31
 62. Niedermeier A, Eming R, Pfütze M, Neumann CR, Happel C, Reich K et al (2007) Clinical response of severe mechanobullous epidermolysis bullosa acquisita to combined treatment with immunoadsorption and rituximab (anti-CD20 monoclonal antibodies). *Arch Dermatol* 143:192–198
 63. Liu Z, Diaz LA, Swartz SJ, Troy JL, Fairley JA, Giudice GJ (1995) Molecular mapping of a pathogenically relevant BP180 epitope associated with experimentally induced murine bullous pemphigoid. *J Immunol* 155:5449–5454
 64. Kubisch I, Diessenbacher P, Schmidt E, Gollnick H, Leverkus M (2010) Premonitory epidermolysis bullosa acquisita mimicking eyelid dermatitis: successful treatment with rituximab and protein A immunoadsorption. *Am J Clin Dermatol* 11:289–293
 65. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD (2018) Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* 4:1
 66. Weidinger S, Novak N (2016) Atopic dermatitis. *Lancet* 387:1109–1122
 67. Wang H-H, Li Y-C, Huang Y-C (2012) Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 138:1719–e1
 68. Kasperkiewicz M, Schmidt E, Ludwig RJ, Zillikens D (2018) Targeting IgE antibodies by immunoadsorption in atopic dermatitis. *Front Immunol* 9:254
 69. Daeschlein G, Scholz S, Lutze S, Eming R, Arnold A, Haase H et al (2015) Repetitive immunoadsorption cycles for treatment of severe atopic dermatitis. *Ther Apher Dial* 19:279–287
 70. Kasperkiewicz M, Süfke S, Schmidt E, Zillikens D (2014) IgE-specific immunoadsorption for treatment of recalcitrant atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 150:1350–1351
 71. Reich K, Deinzer J, Fiege A-K, von Gruben V, Sack A-L, Thraen A et al (1984) Panimmunoglobulin and IgE-selective extracorporeal immunoadsorption in patients with severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 137:1882–e6
 72. Zink A, Gensbaur A, Zirbs M, Seifert F, Suarez IL, Mourantchian V et al (2016) Targeting IgE in severe atopic dermatitis with a combination of immunoadsorption and omalizumab. *Acta Derm Venereol* 96:72–76
 73. Mersmann M, Dworschak J, Ebermann K, Komorowski L, Schlumberger W, Stöcker W et al (2016) Immunoadsorption for specific apheresis of autoantibodies in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res* 308:31–38
 74. Langenhan J, Dworschak J, Sassenbrecker S, Komorowski L, Schlumberger W, Stöcker W et al (2014) Specific immunoadsorption of pathogenic autoantibodies in pemphigus requires the entire ectodomains of desmogleins. *Exp Dermatol* 23:253–259
 75. Hofrichter M, Dworschak J, Emtenani S, Langenhan J, Weiß F, Komorowski L et al (2018) Immunoadsorption of desmoglein-3-specific IgG abolishes the blister-inducing capacity of pemphigus vulgaris IgG in neonatal mice. *Front Immunol*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01935>

CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden.

? Welche Aussage zur Therapie mit Immunadsorption (IA) ist richtig?

- ☐ Bei der IA werden bevorzugt Einmaladsorber eingesetzt.
- ☐ Bei der IA kann das 2- bis 3-fache Plasmavolumen prozessiert werden.
- ☐ Bei der IA ist ein ruhiges Liegen über 12 h erforderlich.
- ☐ Die IA wird meistens als alleinige Therapie eingesetzt.
- ☐ Die Plasmapherese ist eine gleichwertige Therapieoption.

? Sie planen, bei einer 57-jährigen Patientin mit Pemphigus vulgaris eine Immunadsorption (IA) durchzuführen. Was gibt es vorab zu bedenken?

- ☐ Ein zentraler Zugang ist einem peripheren Zugang vorzuziehen.
- ☐ ACE-Hemmer brauchen nicht abgesetzt werden.
- ☐ Die IA wird am besten in spezialisierten Zentren durchgeführt.
- ☐ Die Altersgrenze für die IA liegt bei 80 Jahren.
- ☐ Die einmalige Durchführung (1 Zyklus à 3 Immunadsorptionen) ist meistens ausreichend.

? Über welche seltene Nebenwirkung der Immunadsorption sollten dermatologische Patienten aufgeklärt werden?

- ☐ Blutdruckanstieg
- ☐ Erbrechen
- ☐ Haarausfall
- ☐ Sepsis
- ☐ Durchfall

? Bei welcher Erkrankung kann eine Immunadsorption (IA) *nicht* eingesetzt werden?

- ☐ Pemphigus vulgaris
- ☐ Lineare IgA-Dermatose
- ☐ Schleimhautpemphigoid
- ☐ Pemphigus chronicus benignus familiaris (Morbus Hailey-Hailey)
- ☐ Bullöses Pemphigoid

? Ein 53-jähriger Patient mit einem schweren atopischen Ekzem stellt sich in der Ambulanz vor und wünscht eine Aufklärung über die Therapie mittels Immunadsorption (IA). Welche Aussage zur Therapie trifft zu?

- ☐ Die Höhe des Gesamt-IgE-Spiegels des Patienten ist nicht relevant.
- ☐ Eine Begleittherapie mit Omalizumab ist in der Regel erforderlich.
- ☐ Bis eine Besserung des Krankheitsbildes auftritt, dauert es meistens 6 bis 12 Monate.
- ☐ Bei der IgE-selektiven IA kommt es auch zur geringen Absenkung anderer Immunglobulinklassen.
- ☐ Die Gesamt-IgE-Spiegel werden durch die IA dauerhaft gesenkt.

? Welche Eigenschaft ist von antigenspezifischen Adsorbern zu erwarten?

- ☐ Sie binden hauptsächlich IgE-Antikörper.
- ☐ Sie erlauben eine zielgerichtete Absenkung der krank machenden Antikörper.
- ☐ Sie garantieren rezidivfreie Remissionen.
- ☐ Sie senken den Antikörperspiegel dauerhaft.
- ☐ Sie werden seit Jahren erfolgreich in der IA von PV- und BP-Patienten eingesetzt.

? Welche der folgenden Empfehlungen der DDG (Deutsche Dermatologische Gesellschaft)-Leitlinie zur Behandlung des Pemphigus und bullösen Pemphigoids ist richtig?

- ☐ Die IA darf als First-Line-Therapie bei Patienten mit Pemphigus oder Epidermolysis bullosa acquisita eingesetzt werden.
- ☐ Andere Pemphigoiderkrankungen dürfen nur bei lebensbedrohlichem Verlauf mit IA behandelt werden.
- ☐ Die Krankenkassen müssen für die Behandlung mit Immunadsorbern vorab ihre Zustimmung geben.
- ☐ Zu Beginn der IA-Behandlung sollte ein Zyklus mit einem niedrig-affinen Einmaladsorber durchgeführt werden.
- ☐ Die Begleitmedikation des Patienten muss vor Therapie mit Immunadsorbern abgesetzt werden.

? Ein 46-jähriger Patient mit Pemphigus vulgaris stellt sich bei Ihnen vor. Welche Information ist für die Entscheidung, eine IA durchzuführen, am wichtigsten?

- ☐ Anzahl der Vortherapien
- ☐ Dauer der Erkrankung
- ☐ Gesamt-IgE
- ☐ Ausdehnung der Läsionen an der Haut und Schleimhaut
- ☐ Geschlecht

? Sie behandeln einen 75-jährigen Patienten mit bullösem Pemphigoid (BP) mit Immunadsorption (IA). Welche Aussage trifft zu?

- ☐ Der Anti-BP180-Antikörperspiegel korreliert mit der Krankheitsaktivität.

- ☐ Die IA ist keine Therapieoption bei therapieresistenten Patienten.
- ☐ Die IA muss oft über viele Monate durchgeführt werden.
- ☐ Die IA hat keine Auswirkung auf die Begleitmedikation.
- ☐ Ältere Patienten profitieren nicht von der IA.

? Eine 50-jährige Patientin mit Schleimhautläsionen stellt sich bei Ihnen vor. Sie vermuten einen Pemphigus vulgaris (PV). Welche Aussage bezüglich Diagnostik und Therapie ist korrekt?

- ☐ Die Patientin muss bei nachgewiesenem PV zwischen der IA und der Therapie mit Rituximab entscheiden.
- ☐ Die Diagnose sollte durch den Nachweis von Autoantikörpern gegen Desmoglein 3 gesichert werden.
- ☐ Auch bei nur gering ausgeprägtem Befund ist eine Immunadsorption sinnvoll.
- ☐ Akute oder chronische Infektionserkrankungen wie HIV oder Hepatitis sind nicht relevant.
- ☐ Desmoglein-Titer eignen sich nicht zum Monitoring unter Therapie, da sie mit der Krankheitsaktivität nicht korrelieren.