

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Universität Würzburg
Direktorin : Prof. Dr. med. Eva-B. Bröcker

**Retrospektive Untersuchung über Effektivität und Nebenwirkung einer
Therapie mit Dapson, Methylprednisolon und topischem
Clobetasolpropionat bei Patienten mit bullösem Pemphigoid**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Robert Kraensel
aus Suhl / Thüringen

Würzburg
Mai 2006

Referent : Prof. Dr. med. D. Zillikens

Korreferent : Prof. Dr. med. Eva-B. Bröcker

Dekan : Prof. Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung : 11.05.2006

Der Promovend ist Arzt.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Immunpathologie	2
1.3 Klinik	5
1.4 Verlauf	8
1.5 Therapie	9
2 Fragestellung	12
3 Material und Methoden	13
3.1 Patienten	13
3.2 Therapie	14
3.3 Datenquellen	15
3.4 Datenspeicherung und Auswertung	15
4 Ergebnisse	17
4.1 Epidemiologie	17
4.2 Klinik	18
4.3 Immunpathologie	19
4.4 Therapie	22
4.5 Nebenwirkungen der Dapsontherapie des bullöse Pemphigoids	33
4.6 Nebenwirkungen der Steroidtherapie des bullöse Pemphigoids	34
4.7 Nachbeobachtung	35
4.8 Verstorbene Patienten	36
5 Diskussion	38
6 Zusammenfassung	45
Literaturverzeichnis	48
Danksagung	IV
Lebenslauf	V

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Altersverteilung der 62 wegen eines bullösen Pemphigoids zwischen 1990 und 2000 an der Universitätshautklinik Würzburg behandelten Patienten.	17
Abb. 2:	Ergebnisse der direkten Immunfluoreszenz (DIF) bei 62 untersuchten Patienten.	19
Abb. 3:	Ergebnisse der indirekten Immunfluoreszenz (IIF) bei 62 untersuchten Patienten.	20
Abb. 4:	Mittlere Dosis der Dapson- und Steroidmedikation vor und nach der Therapie von 62 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid.	23
Abb. 5:	Anzahl von Voll- und Teilremissionen bei 62 untersuchten Patienten.	29
Abb. 6:	Weiterführende Therapie bei 56 Patienten mit einer Vollremission.	30
Abb. 7:	Anzahl von Patienten, die unter der Therapie mit Dapson und Steroiden Rezidive aufwiesen.	31
Abb. 8:	Zeitdauer bis zur kompletten Abheilung der Hautveränderungen unter der Therapie mit Dapson und Steroiden.	33
Abb. 9:	Ergebnis der Befragung der Hausärzte (HA) der, wegen eines bullösen Pemphigoids behandelten Patienten.	35

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Art und Häufigkeit der bei der ersten stationären Aufnahme zur Therapie des bullösen Pemphigoids mit Dapson und Steroiden festgestellten Hautveränderungen.	18
Tab. 2:	Ergebnisse der direkten und der indirekten Immunfluoreszenz bei allen 62 untersuchten Patienten.	21
Tab. 3:	Dauer der BP-Therapie mit Dapson, sowie systemischen und topischen Kortikosteroiden in Tagen (d)	24
Tab. 4:	Anwendungsdauer der einzelnen Therapien bei 62 Patienten mit BP.	27
Tab. 5:	Behandlungsdauer und Ergebnisse der BP-Therapie.	27
Tab. 6:	Behandlungsstatus der Patienten nach 3, 6 und 12 Monaten.	32
Tab. 7:	Häufigkeit und Verteilung von Nebenwirkungen der Dapsontherapie.	34
Tab. 8:	Häufigkeit und Verteilung von Nebenwirkungen der Dapsontherapie.	34
Tab. 9:	Todesursachen der im Rahmen dieser Studie verstorbenen Patienten.	37

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das bullöse Pemphigoid (BP) ist eine, meist bei älteren Menschen auftretende, schwere Autoimmunkrankheit der Haut, welche klinisch durch pralle Blasen an Haut und Schleimhäuten und immunologisch durch zirkulierende gewebgebundene Autoantikörper gegen hemidesmosomale Strukturproteine gekennzeichnet ist [Übersicht in Schmidt et al, 2000b; Zillikens, 2005]. Die Blasenbildung erfolgt innerhalb der Lamina lucida der dermo-epithelialen Junktionszone. Die Blasendecke wird durch die gesamte Epidermis gebildet und ist daher relativ stabil [Übersicht in Georgi et al, 2001]. Das durchschnittliche Alter der Patienten beim Ausbruch des bullösen Pemphigoids liegt zwischen dem 70. bis 80. Lebensjahr [Kippes, 1999]. Bei den unter 60-jährigen Patienten liegt die Inzidenz der Erkrankung bei 0,6, bei der Gruppe der über 90-jährigen steigt sie jedoch auf fast 400 Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner und Jahr an [Jung et al, 1999; Schmidt et al, 2000b]. Insgesamt geht man von einer geschätzten Inzidenz von 6 bis 7 Neuerkrankungen pro Jahr, bezogen auf eine Million Einwohner, aus [Bernard et al, 1995b; Zillikens et al, 1995]. Das männliche Geschlecht scheint insgesamt leicht bevorzugt betroffen zu sein. Kinder sind nur selten betroffen [Jung et al, 1999; Schmidt et al, 2000b].

Ursprünglich steht die Bezeichnung Pemphigus für die latinisierte Form des griechischen Begriffes für Blase und wurde in dieser Form von F. Boissier de la Croix de Sauvages (1706 - 1767) erstmals in die medizinische Literatur eingeführt [Holubar, 1990]. Bis zum Jahre 1953 wurden alle blasenbildenden Hauterkrankungen nicht hereditärer Genese unter der Diagnose "Pemphigus" zusammengefasst [Holubar, 1990]. 1953 grenzte Lever dann erstmals das bullöse Pemphigoid klinisch und histologisch vom Erkrankungsbild des Pemphigus vulgaris ab. Im Jahre 1967 gelang es Jordon et al erstmals beim

bullösen Pemphigoid gegen die Basalmembran gerichtete Autoantikörper nachzuweisen [Jordon et al, 1967].

1.2 Immunpathologie

Warum es beim bullösen Pemphigoid zum Auftreten von Autoantikörpern kommt ist unklar [Zillikens, 1999c]. Die Autoantikörper binden an zwei hemidesmosomale Proteine, BP180 und BP230 [Schmidt et al, 2000c]. BP230, welches auch als BPAg1 bezeichnet wird, ist Bestandteil des hemidesmosomalen Plaques und liegt ausschließlich intrazellulär. Das Carboxylende von BP230 bindet an die zytoplasmatischen Keratinfilamente [Yancey, 1995], während sein N-terminaler Abschnitt mit BP180 [Hopkinson et al, 2000] und der $\beta 4$ -Untereinheit des $\alpha 6\beta 4$ -Integrin interagiert [Borradori et al, 1999]. Die Autoantikörper im Serum von BP-Patienten sind gegen unterschiedliche Epitope von BP230 gerichtet, die vor allem im C-terminalen Bereich des Proteins lokalisiert sind [Ghohestani et al, 1998; Skaria et al, 2000; Kromminga et al, 2004].

BP180, welches auch als Typ XVII-Kollagen oder BPAg2 bezeichnet wird, ist ein transmembranöses Glykoprotein mit einer Typ II-Orientierung, dass heißt der N-Terminus liegt intra- und der C-Terminus extrazellulär [Zillikens et al, 1999c]. Die Ektodomäne von BP180, die mit der $\alpha 6$ -Kette des $\alpha 6\beta 4$ -Integrins [Borradori et al, 1999] und Laminin 5 [Reddy et al, 1998] interagiert, besteht aus ungefähr 1000 Aminosäuren und umfasst 15 Kollagen- und 16 Nichtkollagen- (NC-) Domänen [Zillikens, 1999b]. Mit der sechzehnten nichtkollagenen Domäne (NC16A) und der fünfzehnten kollagenen Domäne überspannt der extrazelluläre Anteil von BP180 die Lamina lucida, während der verbleibende C-Terminus in die dermo-epitheliale Junctionszone hineinreicht. Die NC16A-Domäne, welche sich extrazellulär unmittelbar an die Zellmembran der basalen Keratinozyten anschließt, stellt den immundominanten Abschnitt von BP180 dar [Zillikens, 1997a]. Sie umfasst 76 Aminosäuren; innerhalb der N-terminalen 45

Aminosäuren von NC16A sind 4 Epitope lokalisiert (MCW₀ bis MCW₃), mit denen Autoantikörper im Serum von BP-Patienten vorwiegend reagieren [Guidice et al, 1992; Zillikens et al, 1997a]. Die gegen BP180 und BP230 gerichteten Antikörper gehören vor allem der IgG1- und der IgG4-Subklasse, sowie der IgE-Klasse an [Döpp et al, 2000]. Die Studie von Guo et al äußert die Hypothese das, nachdem sich Autoantikörper an den extrazellulären Anteil von BP180 gebunden haben und dadurch eine initiale Blase und möglicherweise eine Schädigung der basalen Keratinozyten verursacht haben, die Antikörper gegen BP230 primär wahrscheinlich eine Verstärkung der lokalen Entzündungsreaktion verursachen [Guo et al, 1995]. Die unterschiedliche Spezifität der Autoantikörper gegen die verschiedenen intra- und extrazellulären Abschnitte auf BP180 und die verschiedenen Epitope auf BP230 scheinen dabei eine Folge des Epitope-Spreadings zu sein [Zillikens et al 1997a; Kippes et al, 1999, Hertl et al, 2002, Sitaru et al, 2004; Zillikens 2005].

Man weiß inzwischen, dass die Kontinuitätstrennung zwischen Epidermis und Dermis und damit die subepidermale Blasenbildung im Rahmen des BP allein durch die Bindung der Autoantikörper an die hemidesmosomalen Proteine BP180 und BP230 nicht möglich ist [Übersicht in Schmidt et al, 2000b; Schmidt et al, 2001]. Hierzu ist zusätzlich die Aktivierung von Komplementfaktoren sowie die Einwanderung von Entzündungszellen (hier besonders eosinophile und neutrophile Granulozyten) und die Freisetzung von Sekretionsprodukten (Entzündungsmediatoren, Zytokine und Proteasen) notwendig [Liu et al, 1995; Liu et al, 1997; Übersicht in Schmidt et al, 2000b]. Sowohl mononukleäre als auch granulozytäre Entzündungszellen können über Fc- oder Komplementrezeptoren an die Basalmembran binden und so ihre Mediatoren direkt an der Basalmembran sezernieren [Gammon et al, 1990]. Die von ihnen freigesetzten proteolytischen Enzyme werden letztendlich direkt für die Blasenbildung beim bullösen Pemphigoid verantwortlich gemacht [Dubertret et al, 1980; Stähle-Bäckdahl et al, 1994]. Somit sind die Komplementaktivierung, die Infiltration von Neutrophilen sowie die Freisetzung von Proteasen zwingende Voraussetzung für die Entstehung von Blasen [Liu et al, 1995; Liu et

al, 1997; Liu et al, 1998; Sitaru et al, 2002]. Zusätzlich ist das Vorhandensein der Interleukine IL-1, IL-6 und insbesondere IL-8 essentiell [Liu et al, 1995; Liu et al, 1997; Schmidt et al, 2001].

Büdinge et al zeigten das eine genetische Prädisposition für die Erkrankung am BP mit dem Haplotyp HLA-DQB₁*0301 assoziiert ist [Büdinge et al, 1998]. Die Induktion des bullösen Pemphigoids durch Medikamente ist insgesamt weniger gut belegt als beim Pemphigus [Smith et al, 1993; Venning et al, 1995]. Im Rahmen mehrerer Studien wurde eine Assoziation zwischen dem Auftreten eines bullösen Pemphigoids und der Einnahme von Neuroleptika, Aldosteronantagonisten, Furosemid [Fellner et al, 1976; Koch et al, 1996] und nach Impfungen [Fournier et al, 1996] beobachtet [Bastuji-Garin et al, 1996]. Dagegen ist die Induktion eines bullösen Pemphigoids durch eine PUVA-Therapie [George PM 1996, Perl et al, 1996], durch UV-Licht [Pfau et al, 1994] und durch Röntgenstrahlen [Remy et al, 1975] besser belegt.

Die direkte Immunfluoreszenz aus periläsionaler Haut von Patienten, die an einem bullösen Pemphigoid leiden, zeigt in absteigender Häufigkeit lineare Ablagerungen von C3 (94%), IgG (79%), IgM (unter 20%) und von IgA (ebenfalls unter 20%) im Bereich der dermo-epidermalen Junktionszone [Hadi et al, 1988; Chang et al, 1996; Chimanovitch et al, 1999; Kippes et al, 1999]. Um beim bullösen Pemphigoid zirkulierende Serumantikörper mittels der indirekten Immunfluoreszenz nachzuweisen, gilt humane Spalthaut als sensitivstes Substrat. Diese wird durch Vorinkubation in einmolarer Natriumchloridlösung im Bereich der Lamina lucida gespalten. Mit diesem Verfahren lassen sich bei bis zu 90% der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid zirkulierende Autoantikörper nachweisen, welche im Dach der artifiziell erzeugten Blase binden [Kelly et al, 1988]. Seltener sieht man eine kombinierte epidermale und dermale Bindung [Zillikens et al, 1996a]. Zirkulierende IgA-Antikörper an der epidermalen Seite finden sich dagegen lediglich bei 5-10% der Patienten und dies auch nur mit einer deutlich schwächeren Reaktivität. Die Sensitivität der indirekten Immunfluoreszenz auf

Affenösophagus ist deutlich niedriger. In der Studie von Kippes et al beträgt sie für IgG-Antikörper 72% [Kippes et al, 1999]. In der indirekten Immunfluoreszenz ist IgG₄ die dominierende Autoantikörperklasse, gefolgt von IgG₁ und IgG₃. Selten wird die Bindung von IgA, IgM und IgE an der Basalmembran beobachtet [Bird et al, 1986]. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass beim bullösen Pemphigoid die IF-Reaktivität vor allem durch Antikörper gegen BP230 und nur zu einem geringeren Teil durch Antikörper gegen BP180 vermittelt wird [Pas et al, 1995]. Allerdings haben Antikörper gegen BP180 primär pathogenetische Bedeutung [Liu et al, 1993; Yamamoto et al, 2002; Sitaru et al, 2002]. Inzwischen stehen unter Verwendung rekombinanter Formen von BP180 auch spezifische und sensitive Immunoblot- und ELISA-Verfahren zum Antikörpernachweis zur Verfügung [Zillikens et al, 1997b; Haase et al, 1998]. Dabei korreliert die Krankheitsaktivität der Patienten, welche an einem bullösen Pemphigoid leiden, mit den Serumspiegeln der Autoantikörper gegen BP180NC16A, nicht jedoch mit dem Autoantikörpertiter der indirekten Immunfluoreszenz auf humaner Spalthaut [Schmidt et al, 2000a]. Bei etwa 80% der BP-Patienten zeigt sich im Immunoblot auch eine IgA-Reaktivität mit BP180. Diese ist allerdings schwächer als die IgG-Reaktivität. Im akuten Stadium der Erkrankung finden sich zudem eine starke Präsenz von Eosinophilen in BP-Läsionen und im Blut [Bushkell et al, 1983], sowie erhöhte IgE-Werte im Serum und in der Blasenflüssigkeit der Patienten [Parodi et al, 1992; Schmidt et al, 1995].

1.3 Klinik

Klinisch beobachtet man beim bullösen Pemphigoid pralle Blasen, die auf Grund der wesentlich stärkeren Blasendecke deutlich widerstandsfähiger sind als die beim Pemphigus vulgaris [Zillikens 1996a, Schmidt et al, 2000b; Hertl et al, 2002; Sitaru et al, 2004]. Der Inhalt der Blasen ist je nach Ausprägung der Erkrankung meist serös, kann aber auch hämorrhagisch sein [Hertl et al, 2002].

Die jeweilige Blasengröße kann zwischen wenigen Millimetern bis zu mehreren Zentimetern variieren [Wever et al, 1995]. Typische Prädilektionsstellen sind insbesondere das untere Abdomen, die Innenseite der Oberschenkel und der Unterarme sowie die Intertrigines. Die zu beobachtenden Hautveränderungen können hierbei sowohl lokal begrenzt, als auch generalisiert auftreten [Zillikens et al, 1996a]. Den verschiedenen klinischen Manifestationsformen des bullösen Pemphigoids ist gemeinsam, dass sie fast immer mit unterschiedlich stark ausgeprägtem Juckreiz und einer fehlenden Narbenbildung einhergehen [Wever et al, 1995; Kippes et al, 1999; Hertl et al 2002; Zillikens, 2005]. Erosive Mundschleimhautveränderungen treten bei 10-30% der an einem bullösen Pemphigoid erkrankten Patienten auf [Zillikens et al, 1996a; Hertl et al, 2002]. Die Schleimhaut von Pharynx, Larynx, Konjunktiva und Genitoanalregion sind nur sehr selten betroffen [Hertl et al, 2002]. Eine narbige Abheilung der Schleimhautläsionen wird beim bullösen Pemphigoid nicht beobachtet [Stanley, 1999; Korman, 2000].

In einem prämonitorischen Stadium des bullösen Pemphigoids kann die Erkrankung über Wochen, Monate und manchmal Jahre ohne Blasenbildung verlaufen. Hier finden sich beim BP-Patienten häufig ekzemartige Reaktionen, urtikarielle Plaques, erythematöse Papeln und Papulovesikel, die auf Grund des teilweise ausgeprägten Juckreizes oft exkoriert werden [Zillikens et al, 1996a; Hertl et al, 2002; Zillikens, 2005]. Manchmal kommt es im Rahmen eines bullösen Pemphigoids überhaupt nicht zur Ausbildung von Blasen. Hier zeigt sich die Erkrankung fast ausschließlich in Form urtikarieller Veränderungen, in Form von Ekzemen oder unter dem klinischen Bild einer Prurigo simplex subacuta [Wever et al, 1995; Zillikens et al, 1996a; Schmidt et al, 2002]. Der Nachweis von gewebsgebundenen und zirkulierenden Autoantikörpern führt in diesem Fall zur Diagnose eines bullösen Pemphigoids [Georgi et al, 2001; Hertl et al, 2002].

Hinsichtlich der Assoziation des bullösen Pemphigoids mit malignen Tumoren gibt es widersprüchliche Studienergebnisse [Ahmed et al, 1977; Venencie et al,

1984; Venning et al, 1990; Lindelöf et al 1990]. Ahmed et al (1977) untersuchten 33 Patienten, konnten aber letztendlich keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Malignomen und der Erkrankung an einem bullösen Pemphigoid feststellen. Venencie et al (1984) untersuchten insgesamt 93 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid über einen Zeitraum von 10 Jahren. Sie konnten zeigen, dass es in einer Subgruppe von Patienten mit einer negativen indirekten Immunfluoreszenz mit 14,2% eine höhere Assoziation von Malignomen gab, stellten aber zusammenfassend fest, dass insgesamt die Häufigkeit des Auftretens von Malignomen beim bullösen Pemphigoid nicht höher als bei der gesunden Kontrollgruppe war. Venning et al (1990) verglichen in Ihrer Studie 84 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid mit einer Kontrollgruppe aus 168 Patienten hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Erkrankung am BP und dem Auftreten von Malignomen. Sie kamen zu dem Ergebnis das es zwar eine leichte Häufung von Malignomen bei BP-Patienten gab, die Ergebnisse der Studie aber nicht ausreichen, um von einem generell gehäuften Auftreten von Malignomen bei einer Erkrankung am bullösen Pemphigoid zu sprechen. Lindelöf et al (1990) untersuchten 497 Patienten mit einem positiven Immunfluoreszenztest auf zirkulierende Basalmembranantikörper bezüglich eines Zusammenhangs zwischen einer Erkrankung am bullösen Pemphigoid und dem gehäuften Auftreten von Malignomen. Auch in dieser Studie zeigte sich, dass es beim bullösen Pemphigoid statistisch nicht zu einem gehäuften Auftreten von Malignomen kommt, sondern wenn BP-Patienten häufiger von Tumorerkrankungen betroffen waren, dies eher auf das hohe Alter der Patienten zurück zu führen ist.

Im Gegensatz dazu weist die Studie von Rzany et al (2000) aber auf ein erhöhtes Malignomrisiko bei Patienten mit einem bullösen Pemphigoid hin [Rzany et al, 2000]. Dazu verglichen Rzany et al 61 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid mit 204 Kontrollpatienten hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem gehäuften Auftreten von Malignomen und einer Erkrankung am BP im Rahmen einer monozentrischen Fall-Kontroll-

Studie. Nach Abschluss Ihrer Untersuchung konnten sie zeigen, dass ein signifikant höheres multivariantes Risiko für weibliche BP-Patienten besteht, an einem Malignom zu erkranken (insgesamt 12 von 61 untersuchten BP-Patienten (20%) litten an einer malignen Erkrankung, 9 dieser 12 Patienten (75%) waren weiblich). Eine Aussage zu männlichen BP-Patienten konnte im Rahmen dieser Arbeit allerdings nicht getroffen werden, da die Anzahl der von einem Malignom betroffenen männlichen Patienten nicht ausreichte, um ein möglicherweise ebenfalls erhöhtes Malignomrisiko zu beurteilen. Zusammenfassend kamen Rzany et al zu dem Schluss, dass es weiterer, multizentrischer, prospektiver Studien mit einem möglichst großen Patientenkollektiv bedarf, um eine definitive Aussage zur Assoziation des bullösen Pemphigoids mit Malignomen treffen zu können.

Neben dem bullösen Pemphigoid gibt es vier weitere dermatologische Krankheitsbilder, die ebenfalls mit der Bildung von Antikörpern gegen die BP180 NC16A Domäne einhergehen und die differentialdiagnostisch von einem BP abgegrenzt werden müssen [Zillikens, 1999b]. Dies sind das Schleimhautpemphigoid [Bernard et al, 1992], die lineare IgA-Dermatose [Zone et al, 1998; Schmidt et al, 1999; Zillikens et al, 1999d], der Lichen planus pemphigoides [Bouloc et al, 1998; Zillikens et al, 1999e] sowie das Pemphigoid gestationis [Chimanovitch et al, 1999; Zillikens et al, 1999a].

1.4 Verlauf

Das bullöse Pemphigoid verläuft häufig, im Gegensatz zum Pemphigus vulgaris, selbstlimitierend. Dabei kann sich die Erkrankung über wenige Monate, aber auch über Jahre erstrecken [Lever, 1965; Jainta et al, 2001; Zillikens, 2005]. Da das bullöse Pemphigoid hauptsächlich bei Patienten in einem hohem Lebensalter auftritt, ist es schon allein deswegen mit einer erhöhten Mortalität verbunden [Zillikens et al, 1996a; Jung et al, 1999]. Zwischen 10 bis 40% der Patienten, welche wegen eines bullösen Pemphigoids

behandelt wurden, verstarben innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung [Bernard et al, 1995a]. Insbesondere ältere Patienten mit einer ausgeprägten Form des bullösen Pemphigoids und einem erniedrigten Serumalbuminspiegel, welche mit hohen systemischen Glukokortikoiddosen behandelt wurden, zeigten dabei ein deutlich erhöhtes Risiko, an Ihrer Erkrankung zu versterben [Roujeau et al, 1998; Rzany et al, 2002].

1.5 Therapie

Topische Therapie :

Bei Beginn der Therapie werden die Blasen des Patienten steril eröffnet, der Blaseninhalt wird aspiriert und die Blasen werden mit Farbstofflösungen (z.B. wässrige Kristallviolettlösung 0,1-0,3%) oder lokalen Antiseptika behandelt [Huilgol et al, 1995; Schmidt et al, 2002a]. Für die topische Kortikosteroidtherapie hat sich der Einsatz von Clobetasolpropionatcreme als besonders geeignet erwiesen [Westerhof, 1989; Paquet et al, 1991; Zimmermann et al, 1999]. Joly et al konnten in Ihrer prospektiven, randomisierten Studie zeigen, dass die großflächige lokale Anwendung von Clobetasolpropionatcreme mit einer Anfangsdosis von 40 g/d über einen Zeitraum von 15 Tagen und danach mit einer monatlichen Reduktion über einen Gesamtzeitraum von einem Jahr den gleichen Erfolg zeigt, wie die systemische Gabe von Prednisolon mit einer Dosierung von 0,5 mg/kg/d. Gleichzeitig konnten sie nachweisen, dass eine Prednisolon-Dosis von 1 mg/kg/d zu einer deutlichen Steigerung der Mortalität führt. Allerdings bleibt bislang nach wie vor unklar, inwieweit systemische Effekte durch die Resorption des langfristig und großflächig aufgetragenen hochpotenten Kortikosteroids für dessen Wirkung zumindest teilweise mitverantwortlich sind [Joly et al, 2002].

Systemische Therapie :

Ein Vorteil der systemischen Therapie ist der wesentlich geringere pflegerische Aufwand. Die Initialdosis bei der Therapie des bullösen Pemphigoids beträgt zwischen 0,5 mg/kg/d [Rzany et al, 2002; Schmidt et al, 2002a, Khumalo et al, 2002] und 1,0 mg/kg/d [Zillikens, 1999c; reviewed by Korman, 2000] Prednisolonäquivalent. Wenn es über einen Zeitraum von einer Woche nicht zur Ausbildung von neuen Blasen gekommen ist und die bestehenden Hautläsionen zu ca. 80% abgeheilt sind, wird die Prednisolonäquivalentdosis unter der Voraussetzung, dass es darunter nicht zum Auftreten von neuen Blasen kommt, üblicherweise alle 14 Tage um ca. 20% der letzten Dosis reduziert [Zillikens, 1999c; Schmidt et al, 2002a; Goebeler et al, 2004; Zillikens, 2005]. Dabei ermöglicht die Höhe des Serumspiegels der Antikörper gegen BP180, neben dem aktuellen klinischen Krankheitsbild, eine Einschätzung der Krankheitsaktivität [Schmidt et al, 2000a]. Aufgrund der teilweise ausgeprägten Nebenwirkungen einer hochdosierten Glukokortikoidtherapie, insbesondere bei älteren Patienten, ist es zwingend erforderlich, die zur Therapie notwendige Steroiddosis zu senken, da die Morbidität durch den Einsatz der hochdosierten, systemischen Glukokortikoide bei diesen Patienten höher werden kann als durch die ursprüngliche Erkrankung selbst [Savin et al, 1979; Jeffes et al, 1989; Bouscarat et al, 1996; Claudy 2001; Rzany 2002].

Als kortikosteroideinsparende Medikamente werden dabei unter anderem Dapson, Azathioprin, Mycophenolatmofetil und die Kombination von Tetracyclin und Niacinamid verwendet [Fivenson et al, 1994; Kolbach et al, 1995; Hornschuh et al, 1997; Korman, 2000; Goebeler et al, 2004; Zillikens, 2005]. Offensichtlich wirken die antibiotischen Therapien stärker über die Beeinflussung lokaler Entzündungsmediatoren in der Haut als über eine Reduktion der Autoantikörperproduktion. Auf Grund dessen kann es nach Absetzen dieser Therapie eher zu einem Rezidiv des bullösen Pemphigoids kommen [Hornschuh et al, 1997].

Auch Dapson wurde erfolgreich bei der Therapie des bullösen Pemphigoids eingesetzt [Rogers et al, 1988; Venning et al, 1989; Jeffes et al, 1989; Wotzel, 1996]. Die Initialdosis des Dapson beträgt zwischen 1,0 bis 1,5 mg/kg/d [Zhu et al, 2001] und wird, dem Krankheitsverlauf entsprechend, schrittweise reduziert. Die steroidsparenden Eigenschaften von Dapson konnten auch im Rahmen der Untersuchung anderer entzündlicher Erkrankungen, wie zum Beispiel dem Asthma bronchiale [Dewey et al, 2002] oder auch bei der Therapie von IgA-Dermatosen nachgewiesen werden [Thuong-Nguyen et al, 1993]. Um die Gefahr einer Dapson-induzierten Hämolyse zu vermindern, wird die Dapsontherapie mit der Gabe von 600 U/d Vitamin E kombiniert [Prussik et al, 1992].

Neben diesen Therapieoptionen zur Behandlung des bullösen Pemphigoids wurde im Rahmen von verschiedenen Studien auch über die Anwendung von Cyclophosphamid [Appelhans et al, 1993], Kortikosteroidpulstherapie [Siegel et al, 1984], Methotrexat [Bohm et al, 1997], Cyclosporin [Boixeda et al, 1991], hochdosierten intravenösen Immunglobulinen [Beckers et al, 1995] und Plasmapherese [Hatano et al, 2003; Mazzi et al, 2003] berichtet. Inwieweit diese Medikamente bzw. Maßnahmen zur Therapie des gewöhnlichen bullösen Pemphigoids notwendig sind, ist fraglich.

2 Fragestellung

Das Ziel der hier vorliegenden Studie ist es, Patienten mit einem bullösen Pemphigoid, welche an der Universitätshautklinik Würzburg zwischen Januar 1990 und Dezember 2000 mit einer Kombination aus Kortikosteroiden und Dapson behandelt wurden, retrospektiv zu erfassen und deren Behandlungsverlauf und die Langzeitergebnisse unserer Therapie darzustellen. Zur Behandlung des bullösen Pemphigoids hat sich der Einsatz von systemischen und topischen Kortikosteroiden seit Jahren bewährt [Westerhof, 1989; Stanley, 1999; reviewed by Yancey et al, 2000; Korman, 2000]. Gleichzeitig ist bekannt, dass das hohe Alter der Patienten und die Notwendigkeit einer teilweise langfristigen immunsuppressiven Therapie mit Glukokortikoiden mit einer erheblichen Komorbidität assoziiert ist [Savin, 1979; Rzany et al, 2002]. Das Wissen darum hat zu der Erkenntnis geführt, dass für eine effektive, wirksame und dabei nebenwirkungsarme Therapie des bullösen Pemphigoids die Senkung der notwendigen Steroiddosis unabdingbar ist [Jeffes et al, 1989; Bouscarat et al, 1996; Claudy 2001; Rzany 2002]. Neben den steroidsparenden Therapieoptionen wie Azathioprin, Methotrexat, Cyclophosphamid, Cyclosporin, intravenöser Immunglobulintherapie, Mycophenolatmofetil und der Plasmapherese [Korman, 2000] hat sich die Kombination von Glukokortikoiden mit Dapson als wirksam und effektiv erwiesen [Piamphongsant, 1983; Jeffes et al, 1989; Venning et al, 1989]. Um die Effektivität und Wirksamkeit einer Therapie mit Dapson und Kortikosteroiden beim BP zu untersuchen, wurden in der vorliegenden Studie die Ambulanz- und Stationsakten von 62 Patienten, die in 10 Jahren in der Universitätshautklinik Würzburg wegen eines bullösen Pemphigoids behandelt wurden, mittels eines standardisierten Fragebogens ausgewertet. Dieser berücksichtigte die klinischen und immunpathologischen Veränderungen unter der Therapie. Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurde gezeigt, dass es sich bei der Behandlung des bullösen Pemphigoids mit Dapson und Steroiden um eine effektive, wirksame und dabei nebenwirkungsarme Therapie handelt.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Wir untersuchten 62 Patienten (24 Männer und 38 Frauen), die zwischen Januar 1990 und Dezember 2000 in der Universitätshautklinik Würzburg wegen eines bullösen Pemphigoids mit einer Kombination aus Glukokortikosteroiden und Dapson behandelt wurden. Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten betrug 74 ± 14 Jahre (Median [25%; 75% Quartile]: 76 [63; 82] Jahre). Der jüngste Patient war 38, der älteste 94 Jahre alt. Alle 62 Patienten wurden zu Beginn dieser Therapie stationär aufgenommen und dann sowohl ambulant bzw. wenn notig, erneut stationär weiter behandelt. Bei allen Patienten dieser Studie wurde die Diagnose eines bullösen Pemphigoids sowohl durch das klinische Bild der Erkrankung, als auch durch die Befunde der direkten und der indirekten Immunfluoreszenz gesichert. In der direkten Immunfluoreszenz aus einer perilsionalen Hautbiopsie zeigten sich bei allen Patienten Ablagerungen von IgG und / oder C3 an der dermoepidermalen Junktionszone. In der indirekten Immunfluoreszenz auf 1M NaCl-separierter humaner Spalthaut fanden sich bei 91% der Patientenserum Ablagerungen von Antikörpern an der epidermalen Seite des artefiziellen Spalts. Die Antikörper titer reichten von 1:10 bis 1:1280 (Median [25%; 75% Quartile]: 160 [80; 320]). 12 der hier untersuchten Patienten waren im Vorfeld erfolglos entweder mit einer Kombinationstherapie aus Tertacyclin und Nikotinamid (11 Patienten), wie in den Arbeiten von Kolbach et al und Hornschuh et al beschrieben (Kolbach et al, 1995; Hornschuh et al, 1997), oder Azathioprin, wie von Primka et al und Roeder et al publiziert (Primka et al, 1998; Roeder et al, 1999) als einziger oraler Medikation behandelt worden. Alle 12 Patienten waren jedoch mit topischen Kortikosteroiden behandelt worden. Die Nachbeobachtung beginnt mit dem ersten stationären Aufenthalt des Patienten, bei dem gleichzeitig auch immer die Therapie mit Dapson und Kortikosteroiden eingeleitet wurde und endet mit dem Tod oder dem letzten Kontakt mit dem Patienten bzw. mit dem

Ende dieser retrospektiven Studie im Dezember 2000. Alle untersuchten Patienten wurden am Beginn ihrer Therapie mit einer Kombinationstherapie aus Dapson und systemischen sowie topischen Kortikosteroiden behandelt.

3.2 Therapie

Dapson wurde mit einer Anfangsdosis von 1,0 bis 1,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht und einer oralen Methylprednisolondosis von 0,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht und Tag verabreicht. Zusätzlich wurde initial Clobetasolpropionatcreme 0,05% auf die vom bullösen Pemphigoid betroffenen Hautareale appliziert. Neben dieser Therapie erhielten die Patienten zusätzlich 300 mg Ranitidin, 600 U/d Vitamin E, 0,025 mg Cholecalciferol und 500 mg Calcium per os. Die Flüssigkeit aus den Blasen wurde aspiriert und die Hautläsionen mit 0,3% Kristallviolettlösung behandelt. Wenn bei den so behandelten Patienten kein Auftreten von neuen Blasen über einen Zeitraum von einer Woche beobachtet wurde, wurde die topische Behandlung auf pflegende Feuchtigkeitscremes umgestellt und die orale Gabe von Methylprednisolon schrittweise reduziert. Dies erfolgte im wöchentlichen Abstand in 8 mg Schritten bis zu einer täglichen Dosis von 20 mg Methylprednisolon, danach in 4 mg Schritten bis zu einer täglichen Dosis von 8 mg und schließlich in 2 mg Schritten bis zum vollständigen Ausschleichen der oralen Steroidmedikation. Nach dem keine systemischen Glukokortikoide mehr verabreicht wurden, wurde die tägliche orale Gabe von Dapson ebenfalls um 25 mg alle vier Wochen reduziert und normalerweise innerhalb eines Zeitraumes von ca. acht Wochen ausgeschlichen, wenn kein erneutes Auftreten von BP typischen Hautveränderungen beobachtet wurde.

Als eine komplette Remission des bullösen Pemphigoids werteten wir einen Krankheitsverlauf, bei dem keine neuen Hautläsionen mehr zu beobachten waren und die Patienten auch keiner weiteren Therapie mehr bedurften. Unter einer klinischen Remission fassten wir all die Patienten zusammen, bei denen

ebenfalls alle Hautveränderungen komplett abgeheilt waren, die aber weiterhin einer unterstützenden Therapie bedurften, um ein erneutes Aufflammen des bullösen Pemphigoids zu verhindern. Unter dem Bild einer Teilremission wurden all jene Patienten zusammen gefasst, bei denen das Auftreten von bis zu fünf neuen Blasen in der zuletzt beobachteten Woche unter der Therapie festgestellt wurde.

3.3 Datenquellen

Um die Daten für diese retrospektive Studie erfassen zu können, werteten wir sowohl die Ambulanzakten, als auch die Akten über den stationären Aufenthalt der BP-Patienten mittels eines standardisierten Fragebogens aus. In diesem Fragebogen wurden sowohl generelle Daten (Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Begleiterkrankungen und Tumoren), klinische Angaben (Krankheitsbeginn, Medikamentenanamnese, Follow up, Zeitpunkt bis zum Persistieren der Blasenbildung, Todesursache), Dosierungen von Dapson und lokalen wie auch systemischen Kortikosteroiden, Nebenwirkungen der Dapson- und Steroidtherapie, aber auch Angaben zu wichtigen Laborparametern ermittelt. Zusätzlich setzten wir uns mit den Hausärzten und den Hautärzten der betroffenen Patienten in Verbindung und werteten auch hier mittels eines Fragebogens und eines persönlichen Gesprächs den Erfolg der Behandlung des bullösen Pemphigoids aus.

3.4 Datenspeicherung und Auswertung

Die zuvor mittels der standardisierten Fragebögen ermittelten Daten wurden Computer gestützt zuerst mit dem Programm "Microsoft Excel®" erfasst und danach mit Hilfe des "Statistical Analysis Systems" (SAS®) statistisch ausgewertet. Die dabei ermittelten Daten wurden wiederholt mit den

Originaldaten verglichen und die Ergebnisse auf ihre Richtigkeit und Vollständigkeit hin überprüft.

4 Ergebnisse

4.1 Epidemiologie

Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum dieser retrospektiven Studie, zwischen Januar 1990 bis Dezember 2000, 62 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid mit einer Kombinationstherapie aus Dapson und Kortikosteroiden behandelt. 61% der behandelten Patienten waren Frauen (38 Patientinnen) und 39% waren Männer (24 Patienten). Die behandelten Patienten waren im Durchschnitt bei der ersten stationären Aufnahme 72 Jahre alt, bei einer Standardabweichung (SD) von 14 Jahren und einem Median [25%; 75% Quartile] von 76 [63; 82] Jahren. Der jüngste behandelte Patient war 38 Jahre alt, der älteste Patient 94 Jahre. Die Altersverteilung der untersuchten Patienten wird in **Abbildung 1** dargestellt.

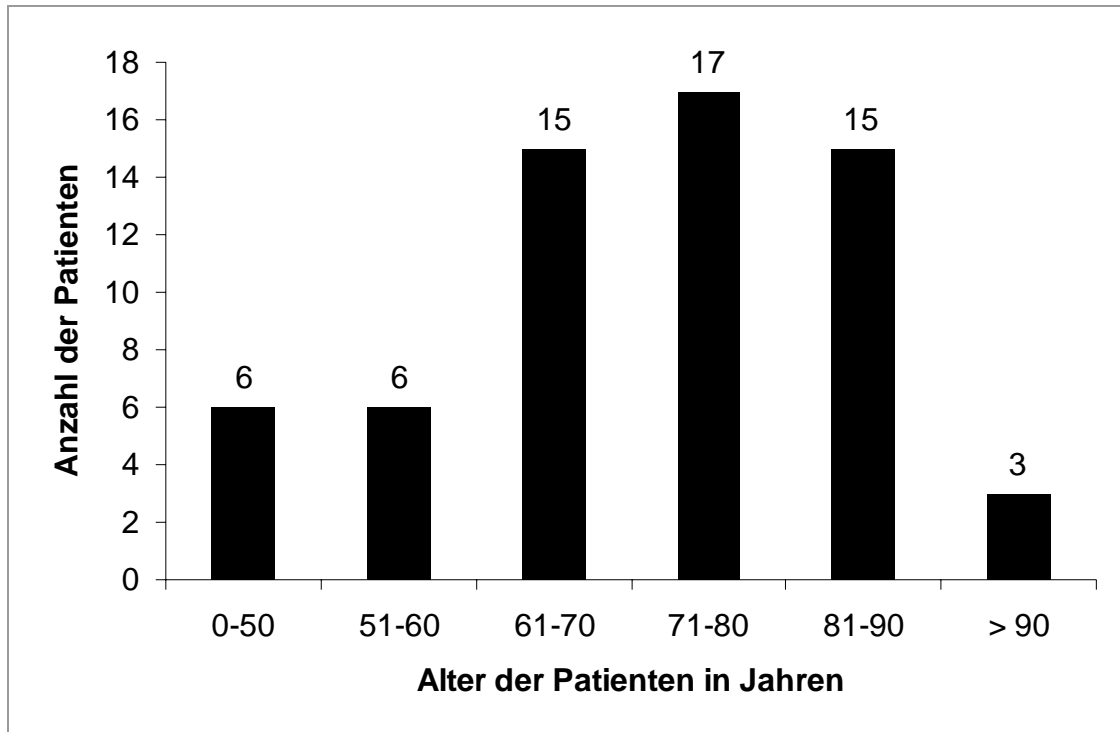


Abb. 1: Altersverteilung der 62 wegen eines bullösen Pemphigoids zwischen 1990 und 2000 an der Universitätsklinik Würzburg behandelten Patienten.

4.2 Klinik

Die im Rahmen der Eingangsuntersuchung während des ersten stationären Aufenthalts zur Therapie der bullösen Pemphigoids beobachteten klinischen Charakteristika sind in **Tabelle 1** aufgeführt. Waren bei der Eingangsuntersuchung der erkrankten Patienten keine Blasen zu sehen, wurden jedoch immer andere Hautveränderungen wie Papeln, Krusten, Erytheme oder Erosionen beobachtet.

Tab. 1: Art und Häufigkeit der bei der ersten stationären Aufnahme zur Therapie des bullösen Pemphigoids mit Dapson und Steroiden festgestellten Hautveränderungen.

Beobachtete Hautveränderung	Zahl der betroffenen Patienten
Blasen	49 (79%)
Juckreiz	48 (77%)
Erytheme	44 (71%)
Erosionen	43 (69%)
Plaques	25 (40%)
Krusten	12 (21%)

Eine Schleimhautbeteiligung konnten wir bei insgesamt 10 der untersuchten 62 Patienten feststellen (16%). Die Mundschleimhaut allein war bei sieben Patienten (11%) betroffen. Die Genitalschleimhaut allein war lediglich bei einem männlichen Patienten befallen (1,6%), ein kombinierter Befall von Mund- und Genitalschleimhaut trat bei 2 Patienten (ein Mann und eine Frau) auf (3%). Ein Befall der Schleimhäute im Bereich der Nase, des Ösophagus oder der Konjunktiven lag bei keinem der 62 behandelten BP-Patienten vor. Auch die Ausbildung von Narben auf den von Hautveränderungen betroffenen Schleimhäuten konnten wir bei keinem Patienten beobachten. Wenn eine Beteiligung der Schleimhäute durch das bullöse Pemphigoid bei den im Rahmen der Studie behandelten Patienten zu beobachten war, trat diese auch immer zusammen mit anderen Veränderungen am verhornenden Integument auf wie Blasen, Plaques, Erosionen, Krusten oder Erythemen. Ein alleiniger

Mund- oder Genitalschleimhautbefall ohne den Befall der sonstigen Haut lag nie vor.

4.3 Immunpathologie

Direkte Immunfluoreszenz (DIF) :

Bei 61 von 62 der untersuchten Patienten (98%) wurden entweder lineare Ablagerungen von IgG oder von C3 an der Basalmembran nachgewiesen. Die genauen Ergebnisse sind in **Abbildung 2** aufgeführt. Lediglich bei einem Patienten (2%) waren die Ergebnisse der direkten Immunfluoreszenz negativ. Allerdings war auch bei diesem Patient der IgG-Antikörpertiter in der indirekten Immunfluoreszenz mit einem Wert von 1:320 deutlich positiv, so dass auf diesem Weg die Diagnose eines bullösen Pemphigoids gesichert werden konnte (**Abbildung 2**).

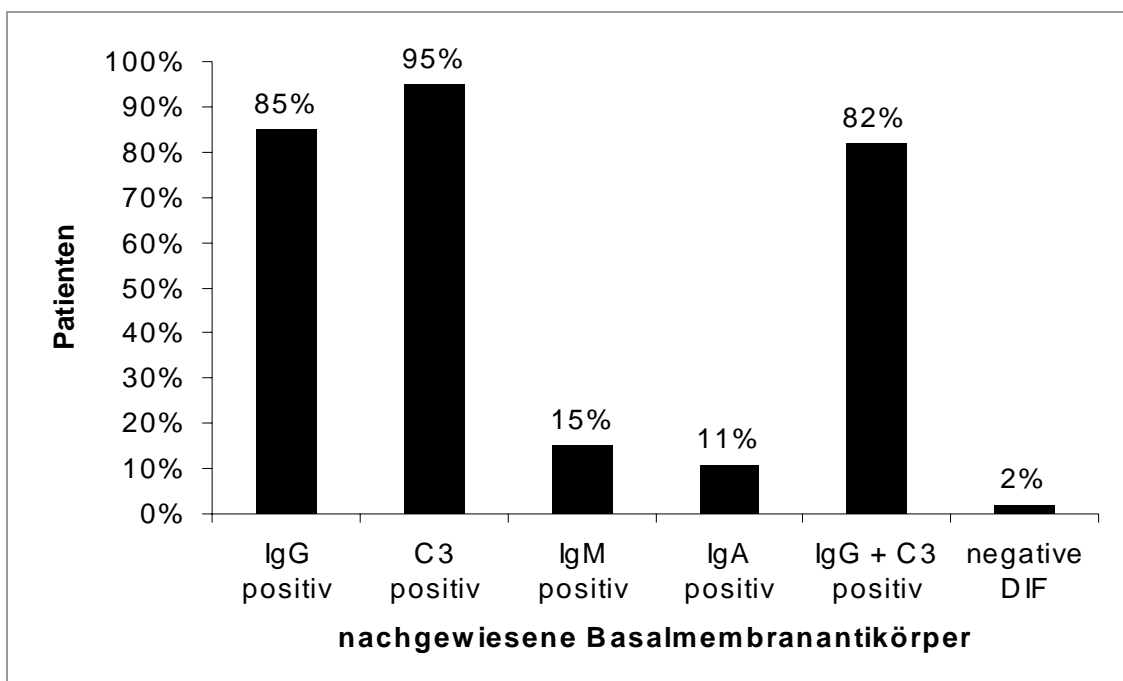


Abb. 2: Ergebnisse der direkten Immunfluoreszenz (DIF) bei 62 untersuchten Patienten.

Indirekte Immunfluoreszenz (IIF) :

Bei allen 62 Patienten, die im Rahmen dieser retrospektiven Studie wegen einer Erkrankung an einem bullösen Pemphigoid untersucht und behandelt wurden, wurde zu Beginn der Therapie mit Dapson und Steroiden eine indirekte Immunfluoreszenz aus NaCl-separierter humaner Spalthaut zum Nachweis zirkulierender Antikörper im Serum der Patienten durchgeführt. Hierbei wurden bei 58 von 62 der untersuchten Patienten (94%) IgG Antikörper festgestellt, bei 4 von 62 Patienten (6%) fanden sich IgA Antikörper. Dabei banden die Autoimmunantikörper jeweils auf der epidermalen Seite des Spalts. Lediglich bei 4 der 62 Patienten (6%) waren weder zirkulierende IgG- noch IgA-Antikörper im Serum nachweisbar (**Abbildung 3**).

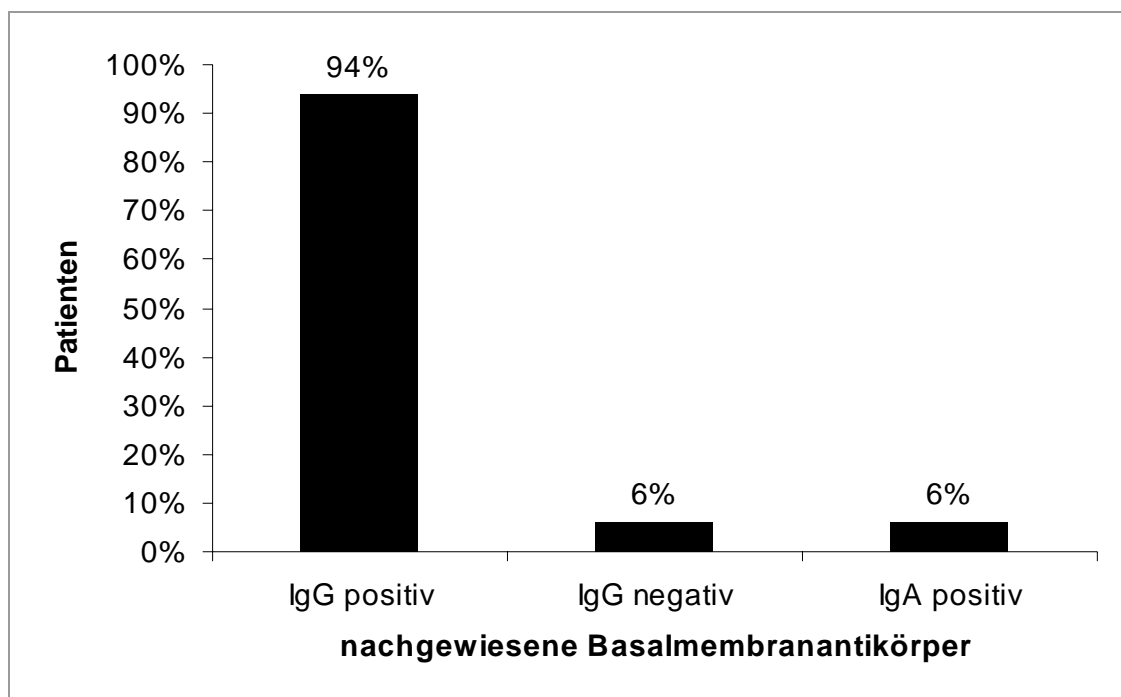


Abb. 3: Ergebnisse der indirekten Immunfluoreszenz (IIF) bei 62 untersuchten Patienten.

Tab. 2: Ergebnisse der direkten und der indirekten Immunfluoreszenz bei allen 62 untersuchten Patienten.

Nr.	Pat.	Alter	Geschlecht	DIF				IIF	
				IgG	C3	IgM	IgA	IgG	IgA
1	M.E.	64	m	IgG +	C3 +			IgG 1:160	
2	W.M.	69	m		C3 +			IgG 1:320	
3	S.E.	86	m	IgG +	C3 +			IgG 1:160	
4	H.G.	65	m	IgG +	C3 +			IgG 1:640	
5	C.V.	80	m	IgG +	C3 +			IgG 1:320	
6	E.H.	62	m	IgG +	C3 +			IgG 1:640	
7	D.W.	72	m	IgG +	C3 +		IgA +	IgG 1:160	
8	N.R.	52	m	IgG +	C3 +			IgG 1:80	
9	J.E.	58	w		C3 +			IgG 1:80	
10	M.M.	86	w	IgG +	C3 +			IgG 1:320	
11	E.I.	93	w	IgG +	C3 +			IgG 1:180	
12	J.G.	77	w	IgG +	C3 +			IgG 1:40	
13	O.R.	78	w	IgG +	C3 +			IgG 1:320	
14	K.E.	88	w	IgG +	C3 +			IgG 1:80	
15	K.L.	94	w		C3 +	IgM +		IgG 1:160	
16	G.J.	85	w	IgG +	C3 +			IgG 1:160	
17	R.I.	76	w	IgG +	C3 +			IgG 1:640	
18	R.A.	78	m	IgG +	C3 +			IgG 1:80	
19	K.G.	70	w	IgG +	C3 +		IgA +	IgG 1:160	IgA 1:20
20	S.G.	77	m	IgG +	C3 +			IgG 1:320	
21	B.R.	63	w	IgG +	C3 +	IgM +		IgG 1:160	
22	K.I.	69	w	IgG +	C3 +		IgA +	IgG 1:10	
23	N.J.	50	w	IgG +	C3 +			IgG 1:80	
24	W.C.	50	w	IgG +	C3 +			IgG 1:40	
25	H.K.	70	m	IgG +	C3 +			IgG 1:2560	
26	F.L.	80	w	IgG +	C3 +		IgA +	IgG -	
27	W.R.	82	w	IgG +	C3 +	IgM +		IgG 1:80	
28	W.T.	78	w	IgG +	C3 +	IgM +		IgG 1:1280	
29	T.E.	71	w	IgG +	C3 +			IgG 1:20	IgA 1:20
30	F.K.	77	m	IgG +	C3 +	IgM +		IgG 1:160	
31	F.L.	60	m	IgG +	C3 +	IgM +		IgG -	
32	S.D.	68	w	IgG +	C3 +			IgG 1:640	
33	K.M.	81	w	IgG +	C3 +			IgG 1:320	
34	L.J.	87	w	IgG +	C3 +		IgA +	IgG 1:640	
35	R.W.	94	m		C3 +			IgG 1:320	IgA 1:10
36	K.L.	72	m	IgG +	C3 +			IgG 1:160	
37	H.W.	76	w	IgG +	C3 +			IgG 1:160	
38	P.R.	59	w	IgG +	C3 +			IgG 1:320	IgA 1:20
39	B.A.	78	w	IgG +	C3 +			IgG 1:640	

Nr.	Pat.	Alter	Geschlecht	DIF				IIF	
				IgG	C3	IgM	IgA	IgG	IgA
40	K.E.	84	w	IgG +	C3 +			IgG 1:640	
41	S.G.	51	w	IgG +	C3 +			IgG 1:40	
42	R.R.	64	m	IgG +	C3 +			IgG -	
43	K.B.	53	w	IgG -	C3 -			IgG 1:320	
44	G.U.	40	w	IgG +	C3 +			IgG -	
45	C.E.	89	m	IgG +	C3 +			IgG 1:180	
46	G.C.	79	w	IgG +	C3 +			IgG 1:640	
47	J.M.	77	w	IgG +	C3 +			IgG 1:320	
48	A.H.	38	m	IgG +				IgG 1:20	
49	K.M.	42	w		C3 +	IgM +		IgG 1:320	
50	B.S.	67	w	IgG +	C3 +			IgG 1:10	
51	K.E.	61	m		C3 +			IgG 1:40	
52	Z.K.	83	m		C3 +		IgA +	IgG 1:80	
53	S.W.	70	m	IgG +	C3 +			IgG 1:20	
54	B.K.	89	m	IgG +	C3 +			IgG 1:160	
55	W.A.	78	w	IgG -	C3 +	IgM -	IgA -	IgG 1:1280	
56	D.M.	83	w	IgG +	C3 +			IgG 1:640	
57	K.O.	81	w	IgG +	C3 -	IgM +	IgA +	IgG 1:2	
58	A.E.	82	m	IgG +	C3 +			IgG 1:640	
59	E.M.	70	w	IgG +	C3 +			IgG 1:20	
60	M.E.	44	w	IgG +	C3 +			IgG 1:40	
61	L.J.	89	W	IgG +	C3 +			IgG 1:160	
62	H.W.	63	M	IgG +	C3 +			IgG 1:40	

4.4 Therapie

Zu Beginn der Therapie betrug die maximal verabreichte Dosis von Dapson im Mittel 94 mg pro Tag, der Median [25%; 75% Quartile] betrug 100 mg [75 mg; 100 mg]. Die im Mittel verabreichte maximale Dosis an systemischen Kortikosteroiden betrug zu Beginn der Therapie 39 mg pro Tag, der Median [25%; 75% Quartile] betrug 34 mg [30 mg; 44 mg]. Am Ende dieser retrospektiven Studie wurde Dapson im Mittel mit einer Dosis von 20 mg pro Tag verabreicht, der Median [25%; 75% Quartile] betrug 0 mg [0 mg; 50 mg]. Glukokortikoide wurden bei Therapieende mit einer mittleren Dosis von 2 mg pro Tag verabreicht, der Median [25%; 75% Quartile] betrug 0 mg [0 mg; 0 mg] Kortison pro Tag (**Abbildung 4**).

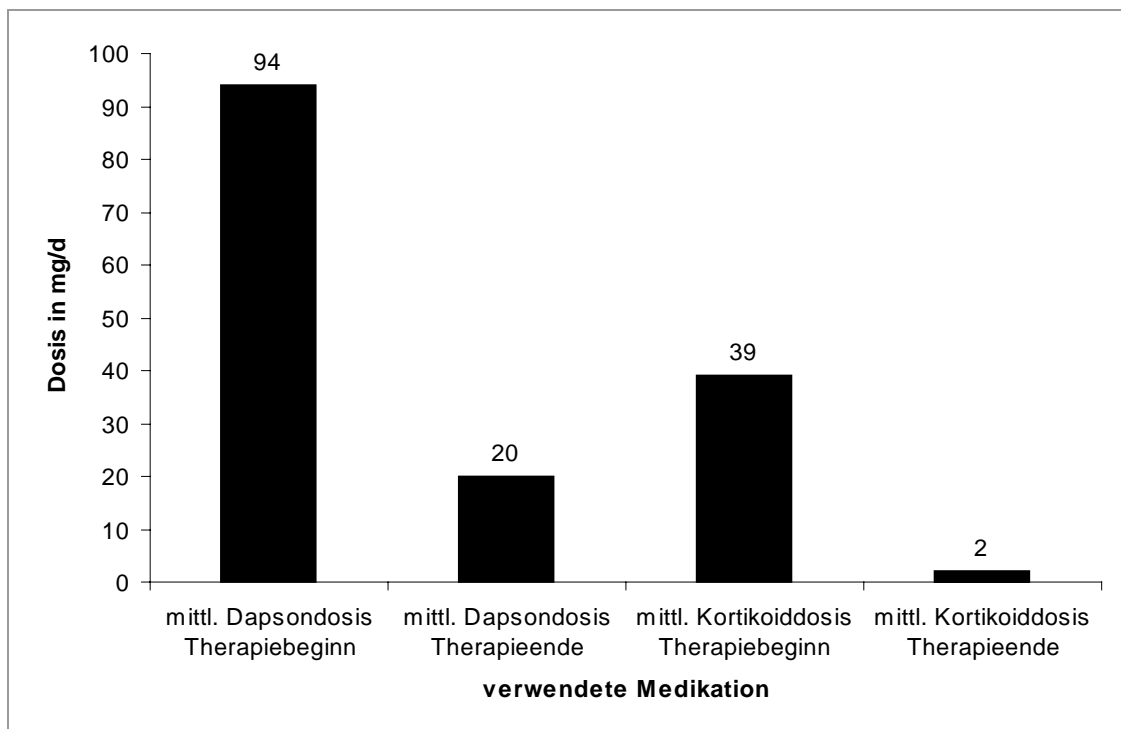


Abb. 4: Mittlere Dosis der Dapson- und Steroidmedikation vor und nach der Therapie von 62 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid.

Im Verlauf dieser Untersuchung konnte somit die zur Behandlung des bullösen Pemphigoids notwendige Dosis an Glukokortikoiden um 95% und die Dosis von Dapson um 79% gegenüber den zu Beginn der Behandlung verwendeten Medikamentendosen reduziert werden. In **Tabelle 3** werden die zur Therapie des bullösen Pemphigoids verwendeten Dosen an Dapson und systemischen sowie topischen Kortikosteroiden dargestellt. Die letzte Spalte der Tabelle dokumentiert dabei den Zeitraum, nach welchem die systemischen Steroide unter die Cushing-Schwellendosis von 10 mg pro Tag gesenkt werden konnten.

Tab. 3: Dauer der BP-Therapie mit Dapson, sowie systemischen und topischen Kortikosteroiden in Tagen (d)

Nr.	Pat.	Dapsontherapie (d) *	systemische Steroide (d) *	topische Steroide (d) **	< 10 mg syst. Steroide (d) ***
1	M.E.	500	480	9	158
2	W.M.	143 (Dapson)	97	top. Steroide	34
3	S.E.	380 (Dapson)	357	14	197
4	H.G.	219 (Dapson)	154	top. Steroide	111
5	C.V.	62	62	14	40
6	E.H.	225 (Dapson)	48	22	40
7	D.W.	269	316	top. Steroide	96
8	N.R.	601	557	185	266
9	J.E.	1206 (Dapson)	542	top. Steroide	129
10	M.M.	235	83	22	23
11	E.I.	131 (Dapson)	104	7	41
12	J.G.	128	128	30	128
13	O.R.	548 (Dapson)	548 (Steroide)	top. Steroide	48
14	K.E.	56	56	41	50
15	K.L.	281 (Dapson)	283 (Steroide)	24	28
16	G.J.	125	85	top. Steroide	42
17	R.I.	719 (Dapson)	74	30	31
18	R.A.	253	218	top. Steroide	64
19	K.G.	143	535	14	84
20	S.G.	54	53	23	53
21	B.R.	827 (Dapson)	117	top. Steroide	33
22	K.I.	212	664 (Steroide)	61	34
23	N.J.	303	137	top. Steroide	81
24	W.C.	48	700	90	76
25	H.K.	11	41	51	35
26	F.L.	1320	1440	top. Steroide	98
27	W.R.	7	26	17	20
28	W.T.	32	465	top. Steroide	150
29	T.E.	47	84	top. Steroide	36
30	F.K.	184	515	17	30
31	F.L.	330	3	60	3
32	S.D.	122 (Dapson)	122 (Steroide)	30	37
33	K.M.	109 (Dapson)	109 (Steroide)	top. Steroide	z.Z. 16 mg/d
34	L.J.	234 (Dapson)	106	14	42
35	R.W.	84	80	0	38
36	K.L.	2	4	5	4
37	H.W.	84	197 (Steroide)	0	84
38	P.R.	259 (Dapson)	259 (Steroide)	top. Steroide	284
39	B.A.	26	26	13	26

Nr.	Pat.	Dapsontherapie (d) *	systemische Steroide (d) *	topische Steroide (d) **	< 10 mg syst. Steroide (d) ***
41	S.G.	170	220 (Steroide)	94	28
42	R.R.	30	9	19	5
43	K.B.	185 (Dapson)	185 (Steroide)	7	77
44	G.U.	502	282	25	121
45	C.E.	182 (Dapson)	182 (Steroide)	top. Steroide	94
46	G.C.	27	235	15	111
47	J.M.	44	30	9	27
48	A.H.	164	164	top. Steroide	82
49	K.M.	20	20	top. Steroide	20
50	B.S.	133	485	top. Steroide	97
51	K.E.	468 (Dapson)	0	top. Steroide	0
52	Z.K.	13	10	30	10
53	S.W.	335	0 (Steroidpulse)	90	0
54	B.K.	324	94	46	64
55	W.A.	254	254	top. Steroide	39
56	D.M.	510	0 (Steroidpulse)	top. Steroide	0
57	K.O.	106	5	top. Steroide	5
58	A.E.	433	0	top. Steroide	0
59	E.M.	354	112	top. Steroide	55
60	M.E.	30 (Dapson)	151 (Steroide)	33	z.Z. 22 mg/d
61	L.J.	360	190	top. Steroide	37
62	H.W.	744	610	top. Steroide	187

* Wenn nach dem Ende dieser retrospektiven Studie der Einsatz von Dapson oder Steroiden zur Behandlung des bullösen Pemphigoids weiterhin notwendig war, wird dies in der Tabelle durch den Passus „Dapson“ oder „Steroide“ in Klammern hinter der Zahl, welche die Zeit dokumentiert, die Dapson oder Steroide bis dato zum Einsatz gekommen waren, verdeutlicht.

** Dargestellt ist der Zeitraum, in dem die Patienten durch die lokale Anwendung von kortikoidhaltigen Cremes behandelt wurden. Wenn hier statt einer Zahl der Passus „top. Steroide“ steht, bedeutet dies, dass die betreffenden Patienten steroidhaltige Externa nicht kontinuierlich, sondern in unregelmäßigen Abständen verwendeten und so eine taggenaue Erfassung nicht möglich war.

*** Dargestellt ist der Zeitraum in dem die Dosis der systemischen Kortikosteroide unter die Cushing-Schwellendosis von 10 mg/d gesenkt werden konnte. Bei zwei Patienten war dies an Ende dieser retrospektiven Studie noch nicht möglich gewesen. Die zu diesem Zeitpunkt applizierte Kortikoiddosis wird jeweils durch den genauen Zahlenwert dokumentiert.

Die zeitliche Verteilung der einzelnen Therapieabschnitte bei der Behandlung des bullösen Pemphigoids wird in **Tabelle 4** dargestellt. Dapson wurde im Rahmen dieser Studie allen 62 Patienten verabreicht. Im Durchschnitt wurde es 257 Tage \pm 270 Tage, mit einem Median [25%; 75% Quartile] von 183 Tagen [56 Tage; 335 Tage] verordnet. Am Ende dieser Studie wurden noch 18 von 62 Patienten (29%) weiterhin mit Dapson behandelt, bei 44 Patienten (71%) konnte darauf verzichtet werden.

Systemische Kortikosteroide wurden ebenfalls allen 62 Patienten verordnet. Hier betrug die mittlere Einsatzdauer der systemischen Steroide durchschnittlich 166 Tage \pm 133 Tage, mit einem Median [25%; 75% Quartile] von 125 Tagen [53 Tage; 283 Tage]. Nach Abschluss der Studie benötigten noch 12 von 62 Patienten (19%) weiterhin eine regelmäßige systemische Steroidmedikation, bei 50 Patienten (81%) war dies nicht mehr notwendig. Die Dosis der systemischen Kortikosteroide konnte nach durchschnittlich 49 Tagen \pm 35 Tagen und einem Median [25%; 75% Quartile] von 39 Tagen [26 Tage; 77 Tage] unter die Cushingschwellendosis von 10 mg pro Tag gesenkt und so ein wesentlicher Faktor für viele Nebenwirkungen der Therapie mit systemischen Steroiden (Steroiddiabetes, Vollmondgesicht, Stiernacken, Stammfettsucht) vermindert bzw. neutralisiert werden.

Zu Beginn der Therapie wurden bei 60 der untersuchten 62 Patienten (97%) topische Kortikosteroide appliziert. Am Ende dieser Studie waren noch 26 Patienten (43%) auf die lokale Anwendung von steroidhaltigen Cremes angewiesen. Bei 34 Patienten (57%) konnte auf deren Einsatz verzichtet werden. Im Durchschnitt konnte bei diesen 34 Patienten nach 33 Tagen \pm 36 Tagen, mit einem Median [25%; 75% Quartile] von 22 Tagen [14 Tage; 35 Tage] die lokale Anwendung mit kortikoidhaltigen Cremes beendet werden. Die Patienten die auch beim Ende unserer Studie noch steroidhaltige Cremes verwendeten, taten dies allerdings nicht kontinuierlich, sondern verwendeten die topischen Steroide nur in unregelmäßigen Abständen.

Tab. 4: Anwendungsdauer der einzelnen Therapien bei 62 Patienten mit BP.

Therapie	Mittelwert \pm SD	Median [25%; 75% Quartile]
Dapson	257 Tage \pm 270 Tage	183 Tage [56 Tage; 335 Tage]
systemische Steroide	166 Tage \pm 133 Tage	125 Tage [53 Tage; 283 Tage]
< 10 mg systemische Steroide	49 Tage \pm 35 Tage	39 Tage [26 Tage; 77 Tage]
topische Steroide	33 Tage \pm 36 Tage	22 Tage [4 Tage; 35 Tage]

In **Tabelle 5** wird die Dauer der Behandlung des bullösen Pemphigoids, sowohl anhand der Dauer des ersten stationären Aufenthaltes zur Einleitung der Dapson- und Steroidtherapie, als auch die Gesamtzahl von stationären Behandlungen dargestellt. Gleichzeitig dokumentiert sie die Dauer bis zum Sistieren der Blasenbildung nach Einleitung der Dapson- und Steroidtherapie (keine neuen Blasen), sowie das Erreichen einer Voll (V)- bzw. einer Teilremission (T) der Erkrankung am Ende der Studie.

Tab. 5: Behandlungsdauer und Ergebnisse der BP-Therapie.

Nr.	Pat.	Dauer 1. stat. Aufenthalt (d)	Anzahl stat. Aufenthalte	Vollremission (V) / Teilremission (T) *	keine neuen Blasen (d) **
1	M.E.	14	1	V	48
2	W.M.	21	1	V	65
3	S.E.	14	1	V	14
4	H.G.	14	1	V	14
5	C.V.	15	1	T	15
6	E.H.	22	1	V	22
7	D.W.	22	1	V	76
8	N.R.	13	2	V	13
9	J.E.	14	1	V	14
10	M.M.	22	1	V	22
11	E.I.	7	1	V	7
12	J.G.	24	1	V	24
13	O.R.	12	1	V	9
14	K.E.	41	1	V	41
15	K.L.	28	1	V	28
16	G.J.	13	1	V	13
17	R.I.	31	1	V	31
18	R.A.	41	1	V	41
19	K.G.	23	1	V	23
20	S.G.	25	1	V	25

Nr.	Pat.	Dauer 1. stat. Aufenthalt (d)	Anzahl stat. Aufenthalte	Vollremission (V) / Teilremission (T) *	keine neuen Blasen (d) **
21	B.R.	13	2	V	13
22	K.I.	41	2	V	41
23	N.J.	15	1	V	15
24	W.C.	19	2	V	19
25	H.K.	52	1	V	52
26	F.L.	27	2	V	27
27	W.R.	21	1	V	21
28	W.T.	44	2	V	44
29	T.E.	22	1	V	22
30	F.K.	25	1	V	25
31	F.L.	26	1	T	26
32	S.D.	20	1	V	20
33	K.M.	8	1	V	8
34	L.J.	18	1	V	18
35	R.W.	28	1	V	28
36	K.L.	5	1	V	5
37	H.W.	17	1	V	17
38	P.R.	7	3	V	7
39	B.A.	12	1	V	7
40	K.E.	17	1	V	17
41	S.G.	7	1	V	7
42	R.R.	19	1	V	19
43	K.B.	8	1	V	7
44	G.U.	9	1	V	33
45	C.E.	25	1	V	25
46	G.C.	15	0	V	27
47	J.M.	40	1	V	40
48	A.H.	31	2	V	31
49	K.M.	20	1	V	20
50	B.S.	91	2	T	91
51	K.E.	46	0	T	11
52	Z.K.	55	1	V	55
53	S.W.	10	2	V	10
54	B.K.	50	1	V	50
55	W.A.	9	0	T	77
56	D.M.	13	1	V	13
57	K.O.	10	1	V	10
58	A.E.	8	1	V	12
59	E.M.	9	0	V	85
60	M.E.	24	0	V	13
61	L.J.	11	1	T	30
62	H.W.	7	1	V	7

- * Als Vollremission (V) werteten wir Patienten, bei denen keine Blasen nach Abschluss der Therapie bzw. am Ende dieser Studie zu beobachten waren. Als Teilremission (T) wurden Patienten mit mindestens 5 Blasen gewertet.
- ** Dargestellt ist der Zeitraum in Tagen (d), nachdem nach Beginn der Therapie mit Dapson und Steroiden erstmals keine neuen Blasen mehr zu verzeichnen waren.

Am Ende der Studie konnten wir bei 56 von 62 Patienten (90%) eine Vollremission (V) ihrer Erkrankung feststellen. Bei 6 von 62 Patienten (10%) zeigte sich eine Teilremission (T), das heißt bei diesen Patienten waren am Ende dieser retrospektiven Studie noch mindestens 5 Blasen auf der vom bullösen Pemphigoid veränderten Haut feststellbar (**Abbildung 5**).

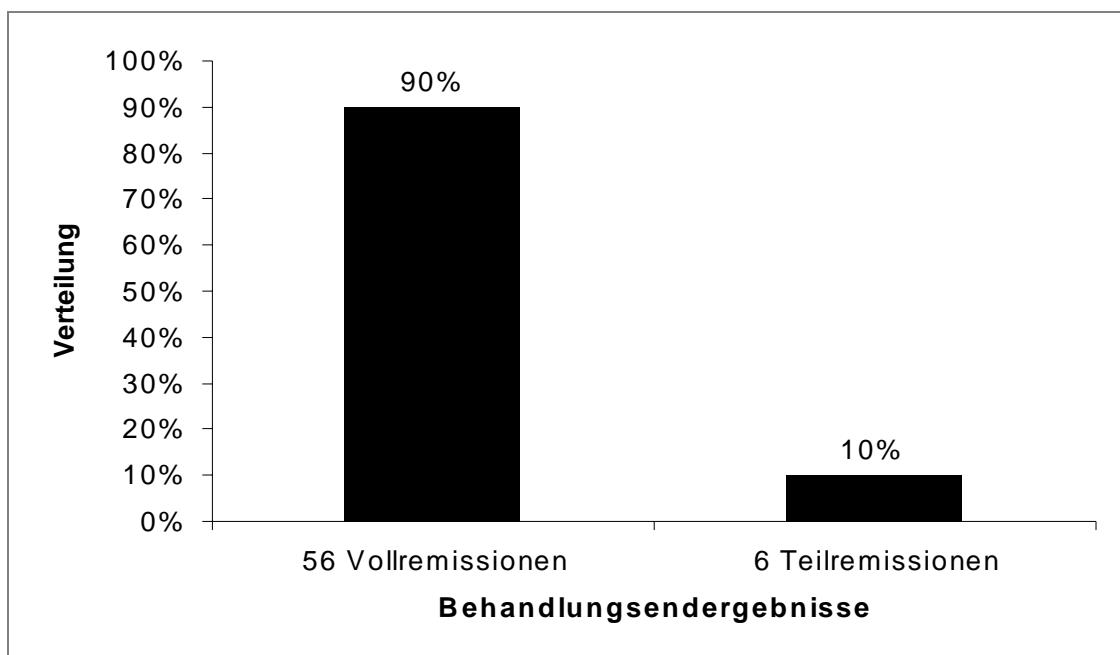


Abb. 5: Anzahl von Voll- und Teilremissionen bei 62 untersuchten Patienten.

Von den 56 Patienten, bei denen eine klinische Vollremission zu beobachten war, benötigten 35 Patienten (63%) keine unterstützende Therapie durch Dapson und Steroide mehr, 8 Patienten (14%) verwendeten noch eine Kombination aus Dapson und Steroiden, 9 Patienten (16%) verwendeten nur

noch Dapson und bei 4 Patienten (7%) kamen noch systemische Steroide zur Anwendung um ein Rezidiv des bullösen Pemphigoids zu verhindern (**Abbildung 6**).

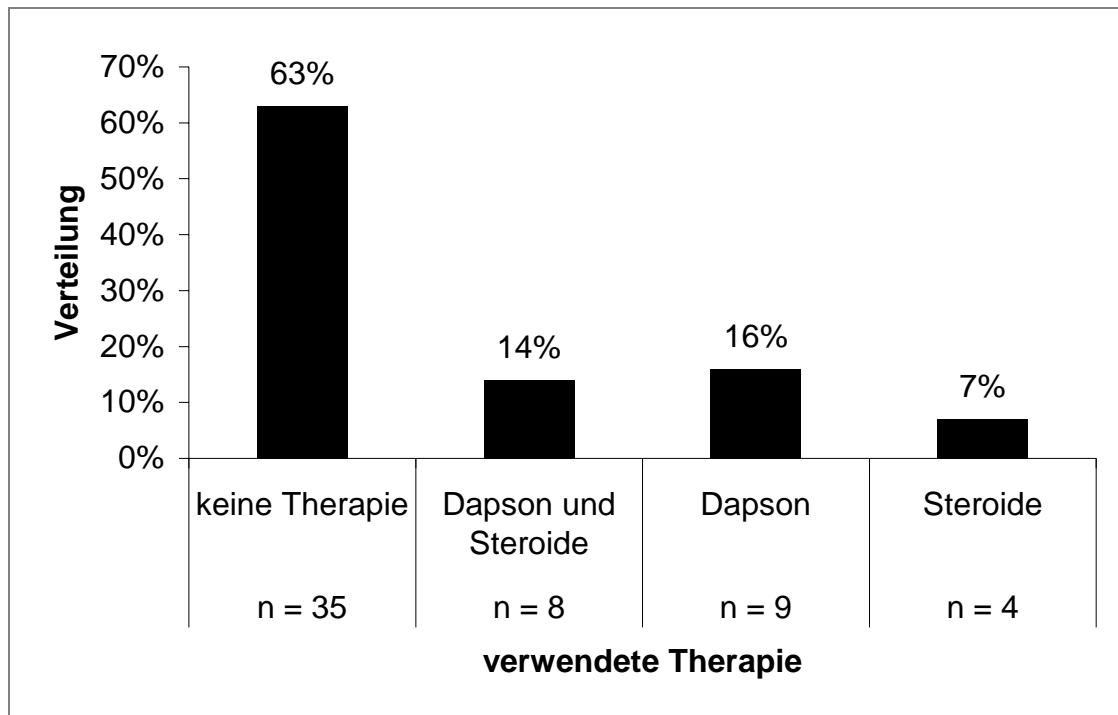


Abb. 6: Weiterführende Therapie bei 56 Patienten mit einer Vollremission.

Von den 6 Patienten, bei denen es nach dem Ende unserer Therapie mit Dapson und Steroiden nur zu einer Teilremission der Erkrankung gekommen war, verwendeten 4 Patienten noch topische Kortikosteroide. 5 der 6 Patienten benötigten keine weiterführende systemische Therapie mehr, nur ein Patient erhielt noch eine Monotherapie mit Dapson.

Alle Patienten dieser Studie wurden zur Einleitung der Therapie ihres bullösen Pemphigoids mit Dapson und topischen sowie systemischen Steroiden stationär aufgenommen. Im Durchschnitt dauerte dieser erste stationäre Aufenthalt 21 Tage \pm 12 Tage mit einem Median [25%; 75% Quartile] von 19 Tagen [12 Tage; 25 Tage]. Im Verlauf der Therapie hatten die behandelten Patienten im Schnitt 1,2 stationäre Aufenthalte in der Universitätshautklinik

Würzburg bei einem Median [25%; 75% Quartile] von 1 Aufenthalt [1 Aufenthalt; 1 Aufenthalt]. Im Schnitt dauerte es unter der Therapie mit Dapson und Steroiden 47 ± 51 Tage, bei einem Median [25%; 75% Quartile] von 25 Tagen [17 Tage; 52 Tage] bis zur kompletten Abheilung der durch das bullöse Pemphigoid verursachten Hautläsionen. Trotz des schnellen und wirksamen Ansprechens der Erkrankung auf die Dapson- und Steroidtherapie kam es bei einem Teil der Patienten im Krankheitsverlauf zu Rezidiven der Erkrankung. Die Verteilung der Rezidivhäufigkeit auf das Patientenkollektiv wird in **Abbildung 7** dargestellt.

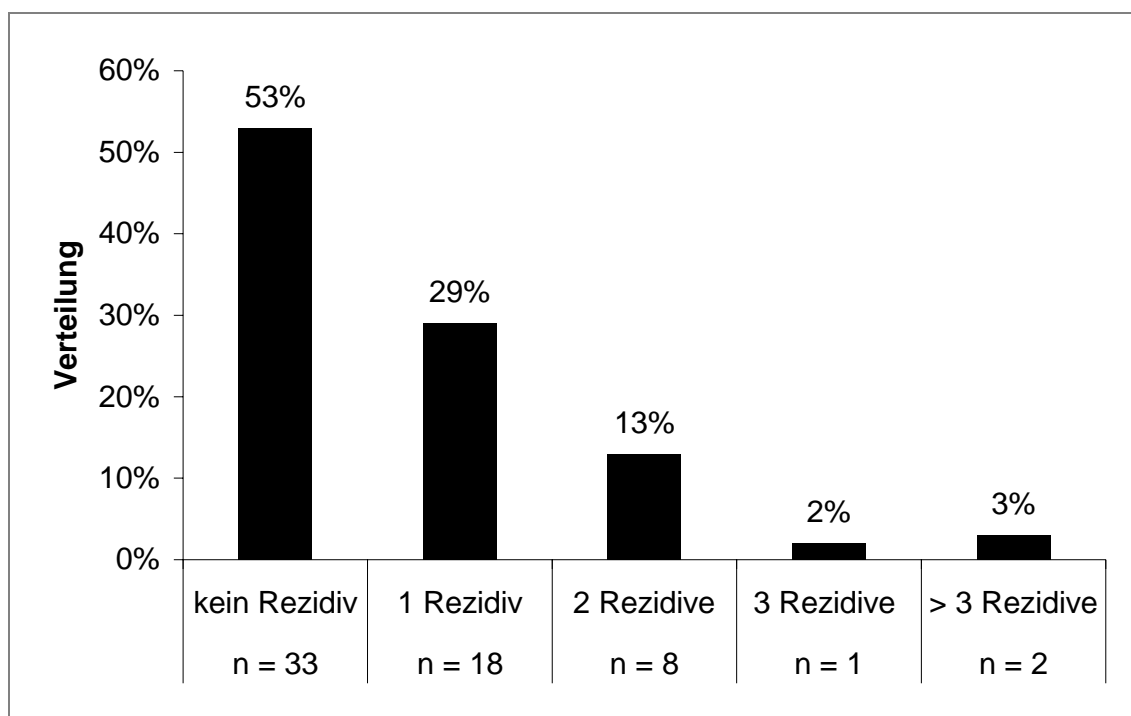


Abb. 7: Anzahl von Patienten, die unter der Therapie mit Dapson und Steroiden Rezidive aufwiesen.

Insgesamt konnten wir feststellen, dass unter der Therapie mit Dapson und Steroiden 82% der behandelten Patienten maximal ein Rezidiv des bullösen Pemphigoids aufwiesen. 33 der behandelten 62 Patienten (53%) entwickelten kein Rezidiv.

Als Parameter für den Erfolg der Behandlung des bullösen Pemphigoids kann der Zeitraum gewertet werden, in dem die zur Kontrolle der Hauterkrankung notwendigen Medikamente reduziert bzw. ausgeschlichen werden konnten. Das ist, insbesondere bei den systemischen Kortikosteroiden, auf Grund ihrer multiplen Nebenwirkungen besonders wichtig. Bei den von uns untersuchten 62 Patienten konnten nach drei Therapiemonaten bei 71% der Patienten die systemischen Kortikosteroide unter die Cushingschwelle von 10 mg Steroid pro Tag gesenkt werden. Bei 35% der Patienten konnte bereits zu diesem Zeitpunkt vollständig auf die Gabe von systemischen Steroiden verzichtet werden. Dapson wurde bei 19% der Patienten nach drei Monaten nicht mehr benötigt. Nach sechs Monaten benötigten 91% der behandelten Patienten weniger als 10 mg systemische Kortikosteroide pro Tag, bei 48% der Patienten konnte ganz auf deren Gabe verzichtet werden. Die Dapsongabe wurde nach sechs Monaten bei 27% der Patienten nicht mehr benötigt. Nach 12 Monaten der Therapie mit Dapson und Steroiden konnte bei 96% der Patienten die systemische Steroidgabe unter die Cushingschwelle von 10 mg pro Tag gesenkt werden. 61% der Patienten benötigten keine Steroide und 48% auch keine Dapsongabe mehr (**Tabelle 6**).

Tab. 6: Behandlungsstatus der Patienten nach 3, 6 und 12 Monaten.

Behandlungsergebnis	3 Monate	6 Monate	12 Monate
Kortikosteroid auf < 10 mg/d reduziert	71%	91%	96%
Kortikosteroid abgesetzt	35%	48%	61%
Dapson abgesetzt	19%	27%	48%

Die im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten waren nach einem Zeitraum von 114 Tagen \pm 211 Tagen mit einem Median [25%; 75% Quartile] von 29 Tagen [18 Tage; 99 Tage] vollkommen frei von jeglichen Hautläsionen. Insgesamt waren nach einem Jahr der Behandlung des bullösen Pemphigoids mit Dapson und Steroiden 56 von 62 Patienten (90%) erscheinungsfrei. Nach zwei Jahren waren es 60 von 62 Patienten (97%), nach drei Behandlungsjahren 61 von 62 Patienten (98%) und nach insgesamt vier Jahren der Therapie des

BP mit Dapson und Steroiden waren alle überlebenden Patienten erscheinungsfrei (**Abbildung 8**).

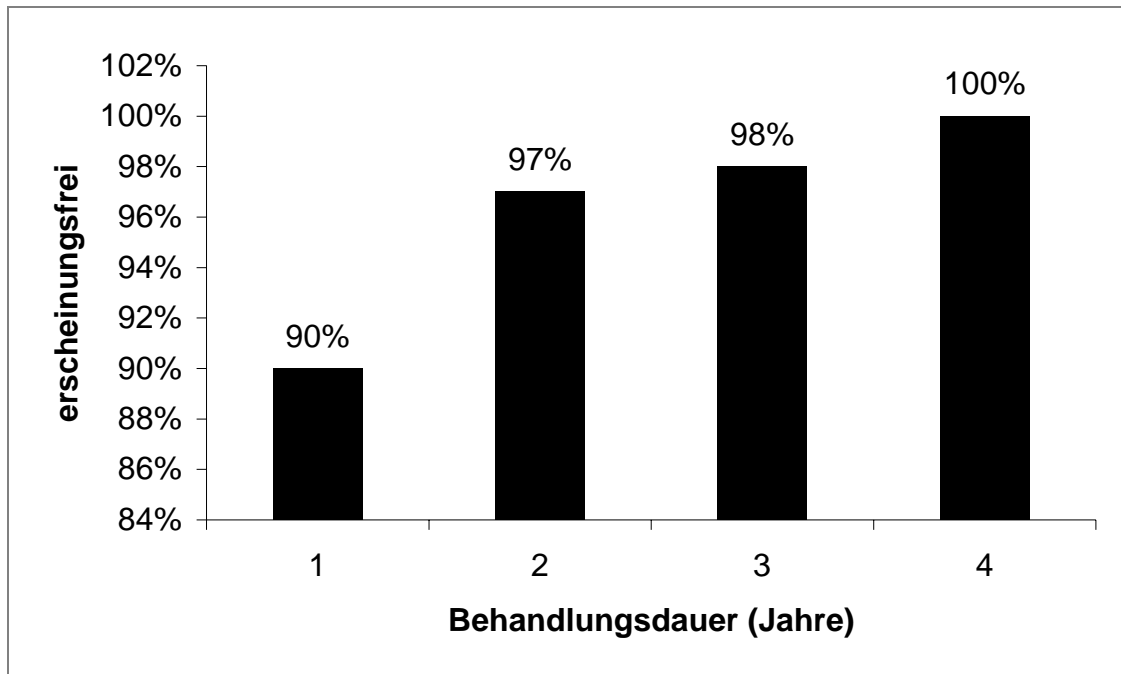


Abb. 8: Zeitdauer bis zur kompletten Abheilung der Hautveränderungen unter der Therapie mit Dapson und Steroiden.

4.5 Nebenwirkungen der Dapsontherapie des bullöse Pemphigoids

Insgesamt kam es während der Behandlung der 62 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid mit Dapson und Steroiden bei 13 Patienten (21%) zu Dapson-typischen Nebenwirkungen. Bei 2 Patienten (3%) kam es zum Auftreten von Übelkeit, eine Anämie mit einem Hämoglobinwert unter 9 g/d stellten wir bei 4 Patienten (6%) fest, die Bildung von Methämoglobin mit einem Wert von > 5% beobachteten wir bei 2 Patienten (3%), gastrointestinale Beschwerden traten bei 5 Patienten (8%) auf und bei einem Patient (2%) kam es zu einem Exanthem. Bei einem Patienten (2%) kam es unter der Therapie mit Dapson und Steroiden zu einer Dapson induzierten Agranulozytose und Leukozytose. Diese bildeten sich aber vollständig zurück, nachdem die

Therapie mit Dapson und Steroiden abgebrochen worden war. Im Rahmen dieser Studie wurde kein Fall eines sogenannten Dapson-Syndroms beobachtet (**Tabelle 7**).

Tab. 7: Häufigkeit und Verteilung von Nebenwirkungen der Dapsontherapie.

Nebenwirkung	betroffene Patienten	Verteilung
GI Beschwerden	5	8%
Anämie Hb < 9 g/d	4	6%
Übelkeit	2	3%
MetHb > 5%	2	3%
Exanthem	1	2%
Agranulozytose / Leukopenie	1	2%

4.6 Nebenwirkungen der Steroidtherapie des bullöse Pemphigoids

Typische Nebenwirkungen, die auf die Verwendung von systemischen Steroiden zurück zu führen waren, wie z.B. das Auftreten eines Steroiddiabetes, eines Stiernackens, eines Vollmondgesichts oder einer Stammfettsucht, beobachteten wir bei insgesamt 4 Patienten (6%). Dabei traten bei 2 Patienten (3%) ein Steroiddiabetes bzw. eine, vermutlich durch die systemische Gabe von Glukokortikoiden verursachte, Hyperglykämie auf. Bei den anderen beiden Patienten (3%) beobachteten wir das Auftreten eines Vollmondgesichts bzw. eines Stiernackens (**Tabelle 8**). Auch hier bildeten sich die Nebenwirkungen nach dem Absetzen der systemischen Steroide wieder vollständig zurück.

Tab. 8: Häufigkeit und Verteilung von Nebenwirkungen der Dapsontherapie.

Nebenwirkung	betroffene Patienten	Verteilung
Steroiddiabetes / Hyperglykämie	2	3%
Vollmondgesicht	1	1,5%
Stiernacken	1	1,5%

4.7 Nachbeobachtung

Wir konnte bei allen 62 untersuchten Patienten durch die Auswertung der Ambulanz- und Stationsakten einen detaillierten "Follow up" erheben. Zusätzlich zur allgemeinen Auswertung der Ambulanz- und Stationsakten der einzelnen Patienten schrieben wir alle Hausärzte und soweit bekannt, auch die behandelnden Hautärzte der Patienten an. Auf diese Weise konnten wir die weiterbehandelnden Ärzte von 58 der 62 behandelten Patienten erreichen (94%). 4 Patienten (6%) hatten keinen Haus- oder Hautarzt angegeben, so dass in diesem Fall keine, über die vorliegenden eigenen Akten hinausreichende, Befragung möglich war. **Abbildung 9** verdeutlicht das Ergebnis der Befragung der Hausärzte.

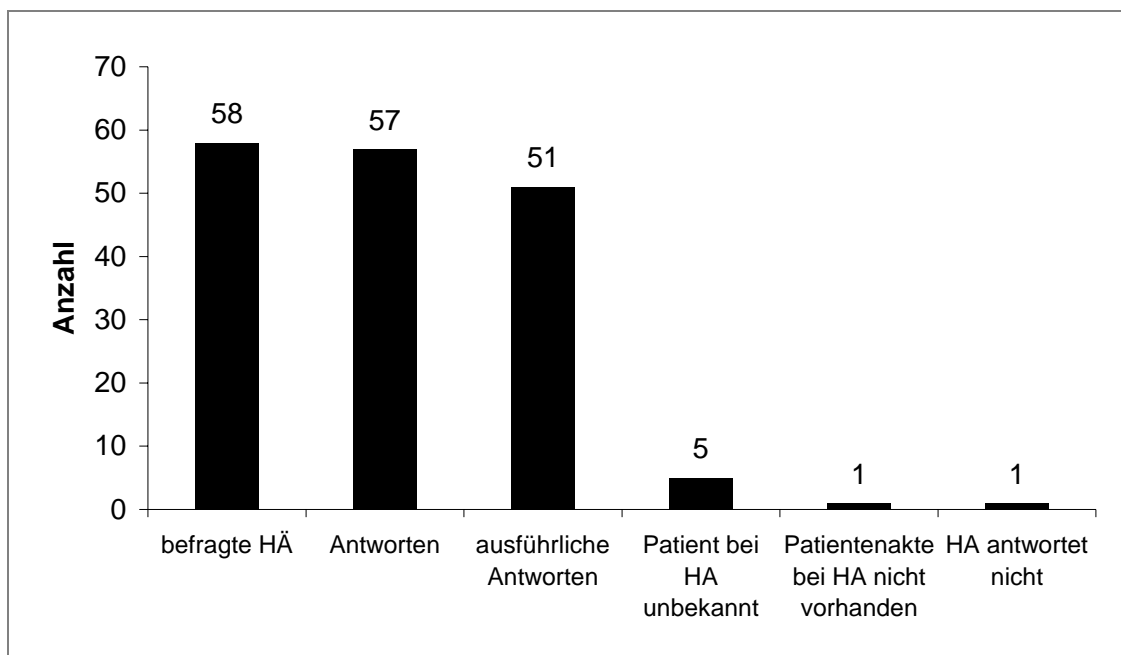


Abb. 9: Ergebnis der Befragung der Hausärzte (HA) der, wegen eines bullösen Pemphigoids behandelten Patienten.

Wir konnten die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten 62 Patienten, welche wegen eines bullösen Pemphigoids behandelt wurden, im Durchschnitt über einen Zeitraum von 27 ± 35 Monaten mit einem Median [25%; 75% Quartile]

von 15 Monaten [5 Monate; 33 Monate] weiter beobachten (Follow up). Hierbei begann der angesprochene Nachbeobachtungszeitraum mit dem ersten stationären Aufenthalt der Patienten zur Einleitung einer Dapson- und Steroidtherapie zur Behandlung ihres bullösen Pemphigoids und endete mit dem Abschluss dieser retrospektiven Studie im Dezember 2000 bzw. mit dem Tod der Patienten.

4.8 Verstorbene Patienten

Während dieser Studie verstarben insgesamt 15 der 62 Patienten (24%). 40 Patienten (65%) waren am Ende der Untersuchung noch am Leben, bei 7 Patienten (11%) war es uns nicht möglich festzustellen, ob sie noch am Leben oder bereits verstorben waren. 8% der untersuchten Patienten verstarben innerhalb des ersten Jahres der Behandlung mit Dapson und Steroiden.

Im Durchschnitt verstarben die 15 betroffenen Patienten nach 29 Monaten \pm 32 Monaten mit einem Median [25%; 75% Quartile] von 18 Monaten [3 Monate; 48 Monate]. Der am frühesten festgestellte Tod eines Patienten trat nach 1 Monat auf, während der späteste Todeszeitpunkt 120 Monaten nach Behandlungsbeginn lag. Dabei verstarben aus der mit Dapson und Steroiden behandelten Gruppe 7 der insgesamt 24 Männer (29%) und 8 der insgesamt 38 Frauen (21%). Die jeweiligen Todesursachen der verstorbenen Patienten werden in **Tabelle 9** dargestellt. Kein Patient verstarb an den Folgen seiner Dapsontherapie.

Tab. 9: Todesursachen der im Rahmen dieser Studie verstorbenen Patienten.

Name	Sterbedatum	Todesursache
H.A.	11/2000	Herz-Kreislaufversagen
S.W.	12/2000	akutes Herzversagen
W.A.	06/1999	Multiorganversagen nach Schenkelhalsfraktur rechts
W.A.	01/1997	dekompensiertes Cor pulmonale
W.S.	02/1995	akuter Myokardinfarkt
G.J.	09/2000	Kachexie
F.K.	10/1999	Kachexie nach Apoplex
F.L.	05/1999	akuter Myokardinfarkt
S.G.	03/1998	akuter Myokardinfarkt
K.G.	06/1999	tumortoxisches hepatisches Regulationsversagen
B.A.	11/2000	kardiale Insuffizienz
K.E.	12/2000	dekompensierte Linksherzinsuffizienz, Lungenödem
C.V.	12/2000	Multiorganversagen
W.R.	07/1992	Altersschwäche
D.M.	10/1998	Herz-Kreislaufversagen

5 Diskussion

Zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen stehen eine Reihe von hochpotenten und effizienten Medikamenten zur Verfügung. Unumstritten ist hierbei die Vorreiterrolle der Glukokortikoide [Wozel, 1993]. In der Reihe der antientzündlichen Pharmazeutika ist Dapson das klinisch am häufigsten genutzte Sulfon [Lang, 1979]. Bereits seit den 40er Jahren wurde Diaminodiphenyl-sulfon (Dapson) zur Behandlung der Lepra und später auch zur Malariaphylaxe mit Erfolg eingesetzt und auch heute noch weltweit verwendet [Doull, 1963; Zuidema et al, 1986; Coleman, 1993; Wozel, 1996]. In der Dermatologie kommt Dapson überwiegend bei den chronisch-entzündlichen Krankheitsbildern zur Anwendung [Wozel, 1993]. Dabei wird Dapson bei oraler Applikation nahezu vollständig vom Gastrointestinaltrakt resorbiert und zeigt bei der Verteilung im Körper eine besondere Affinität zu Haut- und Muskelgewebe, sowie zu Leber und Niere [Hardman et Limbird: Goodman and Gilman`s, 2001]. Dapson wird in der Leber vorwiegend durch Acetylierung abgebaut [Scholer et al, 1984] und dann, zusammen mit seinen Metaboliten, zu 70-90% über die Niere mittels tubulärer Sekretion ausgeschieden [Goodwin et al, 1969]. Bei erregerbedingten Erkrankungen (wie der Lepra) hat Dapson eine sulfonamidähnliche bakteriostatische bzw. antimikrobielle Wirkung [Wozel, 1993]. Bei nicht-infektiösen, entzündlichen Prozessen ist Dapson ein Pharmakon, welches grundsätzlich antiphlogistisch wirksam ist. Insofern kann hinsichtlich des Aktionsmechanismus von Dapson von einer Dualfunktion gesprochen werden [Wozel, 1993].

Das bullöse Pemphigoid ist eine blasenbildende Autoimmundermatose des älteren Menschen, bei der es zur Autoantikörperbildung gegen die hemidesmosomalen Proteine BP180 und BP230 kommt. Dies allein reicht aber nicht aus, um eine Kontinuitätstrennung zwischen Epidermis und Dermis und damit eine subepidermale Blasenbildung zu verursachen [Übersicht in Schmidt et al, 2000b; Schmidt et al, 2001]. Hierzu ist zusätzlich die Aktivierung von

Komplementfaktoren sowie die Einwanderung von Entzündungszellen (hier besonders eosinophile und neutrophile Granulozyten) und die Freisetzung von verschiedenen Sekretionsprodukten (Entzündungsmediatoren, Zytokine und Proteasen), notwendig [Liu et al, 1995; Liu et al, 1997; Übersicht in Schmidt et al, 2000b, Sitaru et al, 2002; Shimanovich et al, 2004]. Sowohl mononukleäre, als auch granulozytäre Entzündungszellen können über Fc- oder Komplementrezeptoren an die Basalmembran binden und so ihre Mediatoren direkt an der Basalmembran sezernieren [Gammon et al, 1990]. Die von ihnen freigesetzten proteolytischen Enzyme werden letztendlich direkt für die Blasenbildung beim bullösen Pemphigoid verantwortlich gemacht [Dubertret et al, 1980; Stähle-Bäckdahl et al, 1994; Sitaru et al, 2002; Shimanovich et al, 2004]. Somit sind die Komplementaktivierung, die Infiltration von Neutrophilen sowie die Freisetzung von Proteasen zwingende Voraussetzung für die Entstehung von Blasen [Liu et al, 1995; Liu et al, 1997; Liu et al, 1998]. Zusätzlich ist das Vorhandensein der Interleukine IL-1, IL-6 und insbesondere IL-8 absolut essentiell [Liu et al, 1995; Liu et al, 1997].

Polymorphkernige, neutrophile Granulozyten machen im menschlichen Körper über 90% aller Leukozyten aus [Lever 1953; Schmidt et al, 2000b]. Unter anderem bilden die neutrophilen Granulozyten nach ihrer Aktivierung innerhalb kürzester Zeit verschiedene toxische Sauerstoff-Intermediär-Produkte, welche vordergründig mit ungesättigten organischen Verbindungen der Krankheitserreger (wie z.B. DNA, Proteinen und Lipiden) reagieren können, aber unter bestimmten Voraussetzungen auch eine autooxydative Gewebsdestruktion und somit eine überschießende Schädigung und Zerstörung der Haut verursachen können. Hier setzt einer der wichtigsten antientzündlichen Mechanismen von Dapson ein: es greift in das sauerstoffabhängige zytotoxische System (den sogenannten „respiratory burst pathway“) von Zellen mit Phagozytoseleistung (z.B. bei polymorphkernigen Leukozyten) ein und verhindert die Bildung dieser äußerst reaktionsfähigen toxischen Sauerstoff-Intermediär-Produkte. Zusätzlich senkt Dapson durch eine direkte Reaktion mit H_2O_2 im Aktivierungsweg der neutrophilen Leukozyten

wirksam die Konzentration der toxischen Sauerstoff-Intermediär-Produkte. Gleichzeitig ist Dapson in der Lage, die IL-8 Produktion in humanen Leukozyten bzw. Monozyten zu supprimieren [Booth et al, 1992]. Hierbei wird die Eigenschaft von Dapson, Sauerstoffradikale zu binden, als entscheidender Wirkmechanismus angenommen. Durch diesen Mechanismus wirkt Dapson somit antiinflammatorisch und antioxidativ und kann so besonders in der Therapie von entzündlichen, neutrophilen Dermatosen (wie dem bullösen Pemphigoid) mit Erfolg eingesetzt werden [Wozel, 1996].

Zur effektiven Behandlung des bullösen Pemphigoids ist der Einsatz von lokalen und systemischen Kortikosteroiden die schnellste und wirksamste Behandlungsstrategie [Westerhof, 1989; Stanley, 1999; Korman, 2000; Joly et al, 2002; Goebeler et al, 2004]. Aufgrund der teilweise ausgeprägten Nebenwirkungen einer hochdosierten Glukokortikosteroidtherapie (wie z.B. Diabetes mellitus [Rosina et al, 1996], Osteoporose oder eine gesteigerte Infektanfälligkeit) ist es erforderlich, die zur Therapie notwendige Steroiddosis zu senken. Die Morbidität kann durch den Einsatz der hochdosierten systemischen Glukokortikoide bei diesen Patienten höher werden als durch die ursprüngliche Erkrankung selbst [Savin et al, 1979; Jeffes et al, 1989; Bouscarat et al, 1996; Claudy 2001; Rzany 2002]. Als kortikosteroideinsparende Medikamente werden dabei neben Dapson unter anderem Azathioprin, Mycophenolatmofetil und die Kombination von Tetracyclin und Doxycyclin, bzw. bei jüngeren Patienten, die Kombination von Tetracyclin und Niacinamid verwendet [Korman, 2000].

Die vorliegende Arbeit wertet retrospektiv den Therapieverlauf bei 62 Patienten mit einem generalisierten bullösen Pemphigoid, die an der Universitätshautklinik Würzburg mit einer Kombinationstherapie aus Dapson, niedrig dosiertem systemischen Methylprednisolon und topischen Kortikosteroiden behandelt worden waren aus. Bei ausgeprägten und schweren Verläufen des bullösen Pemphigoids ist neben dem Einsatz von topischen Kortikosteroiden mit einer Dosis von 40 g Clobetasolpropionatcreme pro Tag der Einsatz von

Methylprednisolon mit einer oralen Dosierung von 1,0 mg/kg Körpergewicht/Tag oft unvermeidlich [reviewed by Korman, 2000; Joly et al, 2002].

Um bei der Therapie des bullösen Pemphigoids die für verschiedene Nebenwirkungen verantwortliche Dosis an topischen und systemischen Kortikosteroiden möglichst schnell zu senken, wurde die steroidsparende Eigenschaft von Dapson schon im Rahmen von verschiedenen Studien untersucht [Person et al, 1977a; Piamphongsant, 1983; Venning et al, 1989; Jeffes et al, 1989; Bouscarat et al, 1996], allerdings mit teilweise sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Wenn Dapson ohne potente topische Kortikosteroide verabreicht wurde, waren die Ansprechraten auf diese Therapie 46% (n=17) [Piamphongsant, 1983] bzw. 20% (n=15) [Bouscarat et al, 1996]. Wurde im Gegensatz dazu Dapson in Kombination mit hochpotenten topischen Kortikosteroiden zur Therapie des bullösen Pemphigoids verwendet, lagen die erreichten Ansprechraten bei 63% (n=19) [Bouscarat et al, 1996] bzw. 82% (n=17) [Venning et al, 1989]. Lediglich die Studie von Person et al zeigt ein anderes Ergebnis bei der Therapie des bullösen Pemphigoids mit Dapson und topischen Steroiden: hier lag die Ansprechrate bei lediglich 6 von 41 behandelten Patienten (15%) [Person et al, 1977a]. Allerdings wurde in der Studie von Person et al nicht Dapson, sondern Sulfapyridin, ein Wirkstoff, der mit Dapson verwandt ist, verwendet [Person et al, 1977a]. Wurde zur Therapie des bullösen Pemphigoids Dapson mit oralem Prednisolon (Dosis: 0,5-0,75 mg/kg Körpergewicht/Tag) oder Azathioprin kombiniert, stieg die Effektivität dieser Behandlungsstrategie deutlich an und bei 12 von 13 (92%) BP-Patienten konnte eine vollständige Abheilung der Hautbefunde erzielt werden [Jeffes et al, 1989]. Dieses Ergebnis geht konform zu den Beobachtungen, die im Rahmen dieser Studie gemacht worden sind und die darlegen, dass die Kombination von Dapson und Kortikosteroiden eine effektive Behandlungsstrategie des bullösen Pemphigoids darstellt. Dies wird darüber hinaus auch durch die Beobachtung von 12 der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten 62 Patienten unterstützt, welche vor ihrer Therapie mit Dapson und Steroiden erfolglos mit einer Kombinationstherapie aus Tetrazyklin und Nikotinamid oder Azathioprin in

Kombination mit topischen Kortikosteroiden behandelt worden waren. Erst nach der Umstellung der Therapie dieser 12 Patienten auf die Kombination aus Dapson, systemischen und topischen Kortikosteroiden konnte ein Ansprechen der Erkrankung auf die Behandlung und ein Rückgang bzw. eine Abheilung der Hautveränderungen verzeichnet werden. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass Kortikosteroide essentiell in der Initialphase der BP-Therapie sind. Dapson könnte besonders hilfreich bei der anschließenden Reduktion der systemischen Kortikosteroiddosis sein.

Typische Nebenwirkungen einer Therapie mit Dapson sind unter anderem die obligate Bildung von Methämoglobin, gefolgt von einer Hämolyse und einem Exanthem [Manfredi et al, 1979; Wozel, 1993]. Daneben beobachtet man das Auftreten von gastrointestinalen Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit), von Kopfschmerzen, einer Zyanose, von tachykarden Herzrhythmusstörungen und Pruritus. Sehr selten kommt es zum Auftreten einer aplastischen Anämie. Die ebenfalls in der Literatur beschriebene Agranulozytose und das Sulfon- (Dapson) Syndrom sind dagegen selten [Hörnsten et al 1990; Wozel, 1993]. Beim Dapsonsyndrom handelt es sich um eine seltene, dosisunabhängige Hypersensitivitätsreaktion auf Dapson, deren Pathomechanismus ungeklärt ist und die durch folgende vier Hauptsymptome gekennzeichnet wird: Fieber, Exanthem, Lymphadenopathie und Hepatitis mit einem teilweise ausgeprägten Ikterus. Diese Symptome treten meist nach einer sechswöchigen Therapie mit Dapson auf. Um das Auftreten eines Dapson-Syndroms zu diagnostizieren, müssen mindestens zwei der Hauptsymptome auftreten. Insgesamt zeigt sich aber im Rahmen verschiedener Studien, dass die Mehrzahl der potentiellen Dapsonnebenwirkungen dosisabhängig sind und eine tägliche Dosis von 100 mg auch langfristig im Allgemeinen nicht zu gravierenden Nebenwirkungen führt [Wozel, 1996]. Bezüglich der obligaten Methämoglobinbildung kommt Wozel zu dem Ergebnis, dass man unter der Voraussetzung eines sonst gesunden Organismus MetHb-Werte von 10-20% durchaus akzeptieren kann, wenn keine klinischen Leistungseinschränkungen nachweisbar sind und die Beherrschung einer schweren Dermatose dies

notwendig macht, zumal eine vitale Gefährdung des Patienten erst ab MetHb-Werten von über 60% besteht [Wozel, 1993]. Darüber hinaus kam die Studie von Coleman et al zu dem Ergebnis, dass durch die Koapplikation des H₂-Blockers Cimetidin die MetHb-Bildung vermindert werden kann [Coleman et al, 1990]. Auf Grund dieser Erkenntnisse kam bei allen Patienten, die im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden, Ranitidin unterstützend zur Anwendung.

Einige der beschriebenen Nebenwirkungen beobachteten wir auch im Rahmen dieser Arbeit bei einem Teil der untersuchten Patienten. Allerdings waren die aufgetretenen Nebenwirkungen meistens mild, besserten sich normalerweise sehr schnell nach Reduktion der Dapsondosis und führten lediglich bei 6% der untersuchten Patienten dazu, dass die Dapsontherapie abgebrochen werden musste.

Eine weitere, seltene Nebenwirkung bei der Therapie des bullösen Pemphigoids mit Dapson ist das Auftreten einer Dapson-induzierten Agranulozytose. Hörnsten et al beobachteten sie im Rahmen ihrer Studie lediglich bei 1 von 425 Patienten und stellten fest, dass sie sich fast ausschließlich innerhalb der ersten 12 Wochen einer Dapsontherapie entwickelt [Hörnsten et al, 1990]. Im Rahmen unserer Untersuchung kam es bei einem der 62 Patienten zum Auftreten einer Dapson induzierten Agranulozytose, welche sich allerdings nach dem Absetzen von Dapson sehr schnell zurückbildete.

Um eine Hämolyse als Nebenwirkung der Dapsongabe zu vermeiden, empfehlen Prussik et al in ihrer Studie die Koapplikation von Vitamin E, was deshalb auch im Rahmen dieser Untersuchung zur Anwendung kam [Prussik et al, 1992]. Zusätzlich wurden die Blutspiegel von Methämoglobin und Hämoglobin während der ersten 12 Wochen der Dapsontherapie engmaschig kontrolliert und alle behandelten Patienten wurden angewiesen, bei jeglichem Auftreten von Fieber innerhalb der ersten 3 Monate der BP-Therapie mit Dapson unverzüglich medizinische Hilfe aufzusuchen. Interessanterweise verstarben im Rahmen dieser Studie lediglich 7% der untersuchten BP-Patienten innerhalb des ersten Jahres der Dapsontherapie, im Gegensatz zu

28% von 369 BP-Patienten, welche in der Studie von Rzany et al untersucht wurden [Rzany et al, 2002]. Auf Grund der langjährigen klinischen Erfahrung mit Dapson bei der Therapie der Lepra und der Malariaprophylaxe, seines vergleichsweise niedrigen Nebenwirkungsprofils und seiner insgesamt niedrigen Therapiekosten haben wir bei 62 Patienten Dapson eingesetzt. Die vorliegende retrospektive Untersuchung legt nahe, dass Dapson in Kombination mit systemischen und topischen Kortikosteroiden eine relativ sichere und wirksame Behandlungsstrategie zur Therapie des bullösen Pemphigoids darstellt. Allerdings können Effektivität und Nebenwirkungen von Dapson als kortikosteroideinsparendes Medikament letztendlich nur in einer kontrollierten, randomisierten Studie untersucht werden, wobei ein Arm in der alleinigen Gabe von oralen / topischen Kortikosteroiden und der andere Arm in der Kombination von Dapson und Steroiden bestehen könnte.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit wertet retrospektiv die Effektivität und Nebenwirkungen einer kombinierten Therapie aus Dapson, oralem Methylprednisolon und topischem Clobetasolpropionat bei 62 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid aus. Die Patienten waren zwischen 1990 und 2000 an der Universitätshautklinik Würzburg behandelt worden. Dapson wurde initial in einer Dosierung von 1,0 bis 1,5 mg/kg Körpergewicht/Tag zusammen mit einer oralen Methylprednisolondosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht/Tag verabreicht. Zusätzlich wurde initial Clobetasolpropionatcreme 0,05% auf die betroffenen Hautareale appliziert. Neben dieser Therapie erhielten die Patienten zusätzlich 300 mg Ranitidin, 600 U/d Vitamin E, 0,025 mg Cholecalciferol und 500 mg Calcium per os. Nachdem eine Woche keine neuen Blasen mehr aufgetreten waren, wurde das topische Kortikosteroid auf eine pflegende Feuchtigkeitscreme umgestellt, die orale Gabe von Methylprednisolon schrittweise reduziert und schließlich abgesetzt. Danach wurde auch die orale Gabe von Dapson um 25 mg alle vier Wochen reduziert und dann abgesetzt. Wir konnten die Patienten im Durchschnitt über einen Zeitraum von 27 ± 35 Monaten nach Absetzen aller Medikamente weiter beobachten (Follow up). Am Ende dieser Untersuchung sahen wir bei 56 von 62 Patienten (90%) eine Vollremission Ihrer Erkrankung. Bei 6 von 62 Patienten (10%) war es zu einer Teilremission gekommen.

Nach drei Therapiemonaten konnte bei 71% der Patienten die Dosis der systemischen Kortikosteroide unter die Cushingschwellendosis von 10 mg pro Tag gesenkt werden. Bei 35% der Patienten war es zu diesem Zeitpunkt möglich, vollständig auf die Gabe von systemischen Steroiden zu verzichten. Dapson wurde bei 19% der Patienten nach drei Monaten nicht mehr benötigt.

Nach sechs Monaten benötigten 91% der behandelten Patienten weniger als 10 mg systemische Kortikosteroide pro Tag, bei 48% der Patienten konnte auf

deren Gabe verzichtet werden. Die Dapsongabe wurde nach sechs Monaten bei 27% der Patienten nicht mehr benötigt.

Nach 12 Monaten der Therapie mit Dapson und Steroiden konnte bei 96% der Patienten die systemische Steroidgabe unter die Cushingschwelle von 10 mg pro Tag gesenkt werden. 61% der Patienten benötigten zu diesem Zeitpunkt überhaupt keine Steroide und 48% auch kein Dapson mehr.

Bei 27% der Patienten wurde das Auftreten von therapietypischen Nebenwirkungen dokumentiert, wobei bei 21% der Patienten diese wahrscheinlich auf die Gabe von Dapson zurückzuführen waren. Meist waren die beobachteten Nebenwirkungen mild und konnten allein durch eine Reduktion der Dapsondosis gebessert werden. Bei 6% der Patienten musste die Behandlung mit Dapson abgebrochen werden. Eine Dapson-induzierte Agranulozytose beobachteten wir bei einer Patientin.

Nach einem Zeitraum von 114 Tagen \pm 211 Tagen waren die untersuchten Patienten erstmals frei von jeglichen Hautläsionen. Insgesamt waren nach einem Jahr der Therapie mit Dapson und Kortikosteroiden 90%, nach zwei Jahren 97% und nach drei Jahren 98% der Patienten erscheinungsfrei. Nach vier Jahren hatte keiner der zu diesem Zeitpunkt noch lebenden 40 Patienten mehr Hautveränderungen. 15 Patienten waren zu diesem Zeitpunkt bereits verstorben und bei 7 Patienten war es nicht möglich zu eruieren, ob sie am Ende dieser Studie noch am Leben waren.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass es sich bei der Behandlung des bullösen Pemphigoids mit einer Kombinationstherapie aus Dapson und systemischen sowie topischen Kortikosteroiden um eine effektive und nebenwirkungsarme Therapie des bullösen Pemphigoids handelt. Allerdings können Effektivität und Nebenwirkungen von Dapson als kortikosteroideinsparendes Medikament letztendlich nur in einer kontrollierten, randomisierten Studie untersucht werden, wobei ein Arm in der alleinigen Gabe von oralen / topischen Kortikosteroiden

und der andere Arm in der Kombination von Dapson und Steroiden bestehen könnte.

Literaturverzeichnis

Ahmed AR, Chu TM, Provost TT (1977) Bullous Pemphigoid: Clinical and serologic evaluation for associated malignant neoplasms. *Arch Dermatol* 113:969

Appelhans M, Bonsmann G, Orge C, Brocker EB (1993) Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in bullous autoimmune dermatoses. *Hautarzt* 44:143-147

Åsbrink E, Hovmark A (1981) Clinical variations in bullous pemphigoid with respect to early symptoms. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 61:417-421

Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, Bernard P, Vaillant L, Pauwels C, Salagnac V, Lok C, Roujeau JC (1996) Drugs associated with bullous pemphigoid: A case-control study. *Arch Dermatol* 132:272-276

Bernard P, Enginger V, Venot J, Bedane C, Bonnetblanc JM, (1995a) Survival prognosis in pemphigoid. A cohort analysis of 78 patients. *Ann Dermatol Venereol* 122:751-757

Beckers RC, Brand A, Vermeer BJ, Boom BW (1995) Adjuvant high-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of pemphigus and bullous pemphigoid: experience in six patients. *Br J Dermatol* 133:289-293

Bernard P, Prost C, Durepaire N, Basset-Seguin N, Didierjean L, Saurat JH (1992) The major cicatricial pemphigoid antigen is a 180-kD protein that shows immunologic cross-reactivities with the bullous pemphigoid antigen. *J Invest Dermatol* 99:174-179

Bernard P, Vaillant L, Lebeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP, Lorette G, Bonnetblanc JM, Prost C (1995b) Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin disease in three French regions. *Arch Dermatol* 131:48-52

Bernard P, Bedane C, Bonnetblanc JM (1997) Anti-BP 180 autoantibodies as a marker of poor prognosis in bullous pemphigoid: A cohort analysis of 94 elderly patients. *Br J Dermatol* 136:694-698

Bird P, Friedman PS, Ling N, Bird AG, Thompson RA (1986) Subclass distribution of IgG autoantibodies in bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 86:21-25

Bohm I, Bauer R (1997) Behandlung des bullösen Pemphigoids mit Low-dose-Methotrexat. *Hautarzt* 48:910-914

Boixeda JP, Soria C, Medina S, Ledo A (1991) Bullous pemphigoid and psoriasis: treatment with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 24:152

Booth SA, Moody CE, Dahl MV, Herron MJ, Nelson RD (1992) Dapsone suppresses integrin-mediated neutrophil adherence function. *J Invest Dermatol* 98:135-40

Borradori L, Sonnenberg A (1999) Structure and function of hemidesmosomes: more than simple adhesion complexes. *J Invest Dermatol* 112:411-418

Bouloc A, Vignon-Pennamen MD, Caux F, Teillac D, Wechsler J, Heller M, Lebbe C, Flageul B, Morel P, Dubertret L, Prost C (1998) Lichen planus pemphigoides is a heterogeneous disease: a report of five cases studied by immunoelectron microscopy. *Br J Dermatol* 138:972-980

Bouscarat F, Chosidow O, Picard-Dahan C, Sakiz V, Crickx B, Prost C, Roujeau JC, Revuz J, Belaich S (1996) Treatment of bullous pemphigoid with dapsone: retrospective study of thirty-six cases. *J Am Acad Dermatol* 34:683-684

Burton JL, Harman RMM, Peachey RDG, Waring RP (1978) Azathioprine plus prednisone in the treatment of pemphigoid. *BMJ* 2:1190-1191

Bushkell LL, Jordon RE (1983) Bullous pemphigoid: a cause of peripheral blood eosinophilia. *J Am Acad Dermatol* 8:648-651

Büdingner L, Borradori L, Yee C, Eming R, Ferencik S, Grosse-Wilde H, Merk HF, Yancey K, Hertl M (1998) Identification and characterization of autoreactive T cell responses to bullous pemphigoid antigen 2 in patients and healthy controls. *J Clin Invest* 102:2082-2289

Chang YT, Liu HN, Wong CK (1996) Bullous pemphigoid – a report of 86 cases from Taiwan. *Clin Exp Dermatol* 21:20-22

Chimanovitch I, Schmidt E, Messer G, Dopp R, Partscht K, Bröcker EB, Giudice GJ, Zillikens D (1999) IgG1 and IgG3 are the major immunoglobulin subclasses targeting epitopes within the NC16A domain of BP180 in pemphigoid gestationis. *J Invest Dermatol* 113:140-142

Chimanovitch I, Hamm H, Georgi M, Kroiss M, Stolz W, Aplitz C, Bröcker EB, Zillikens D (2000) Bullous pemphigoid of childhood: Autoantibodies target the same epitopes within the NC16A domain of BP180 as autoantibodies in bullous pemphigoid of adulthood. *Clin Dermatol* 19:778-80

Claudy A (2001) Evaluation of the safety and efficacy of a potent topical corticosteroid in the treatment of bullous pemphigoid. *Clinics in Dermatologie* 19:778-780

Coleman MD (1993) Dapsone: modes of action, toxicity and possible strategies for increasing patient tolerance. *Br J Dermatol* 129:507-513

Dewey A, Bara A, Dean T, Walters H (2002) Dapsone as an oral corticosteroid sparing agent for asthma (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD003268

Ding X, Aoki V, Mascaro JM Jr, Lopez-Swidorski A, Diaz LA, Fairley JA (1997) Mucosal and mucocutaneous (generalized) pemphigus vulgaris show distinct autoantibody profiles. *J Invest Dermatol* 109:592-596

Döpp R, Schmidt E, Chimanovitch I, Leverkus M, Bröcker EB, Zillikens D (2000) IgG₄ and IgE are the major immunoglobulins targeting the NC16A domain of BP180 in bullous pemphigoid: Serum levels of these immunoglobulins reflect disease activity. *J Am Acad Dermatol* 42:577-583

Doull JA (1963) Sulfone therapy of leprosy. Background, early history and present status. *Internat J Leprosy & Mycobacteriol Dis* 31:143-160

Dubertret L, Bertaux B, Fosse M, Touraine R (1980) Cellular events leading to blister formation in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 104:615-624

Enk AH, Knop J (1999) Mycophenolate is effective in the treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 135:54-56

Fellner MJ, Katz JM (1976) Occurrence of bullous pemphigoid after furosemide therapy. *Arch Dermatol* 112:75-77

Fivenson DP, Breneman DL, Rosen GB, Hersh CS, Cardone S, Mutasim D (1994) Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 130:753-758

Fournier B, Descamps VF, Bouscarat F, Crickx B, Belaich S (1996) Bullous pemphigoid induced by vaccination. *Br J Dermatol* 135:153-154

Gammon WR, Hendrix JD, Mangum K, Jeffes EWB (1990) Recombinant human cytokines stimulate neutrophil adherence to IgG autoantibody-treated epithelial basement membranes. *J Invest Dermatol* 95:164-171

George PM (1996) Bullous pemphigoid possibly induced by psoralen plus ultraviolet A therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 11:185-187

Georgi M, Jainta S, Bröcker EB, Zillikens D (2001) Autoantigene subepidermal Blasen bildender Autoimmundermatosen. *Hautarzt* 52:1079-1089

Goebeler M, Sitaru C, Zillikens D (2004) Bullöse Autoimmundermatosen (II): Therapie. *JDDG* 9:774-793

Goodwin CS, Sparell G (1969) Inhibition of dapsone excretion by probenecid. *Lancet* 2:884-885

Guidice GJ, Emery DJ, Diaz LA (1992) Cloning and primary structural analysis of the bullous pemphigoid autoantigen BP180. *J Invest Dermatol* 99:243-250

Ghohestani RF, Cozzani E, Delaporte E, Nicolas JF, Parodi A, Claudy A (1998) IgE antibodies in sera from patients with bullous pemphigoid are autoantibodies preferentially directed against the 230-kDa epidermal antigen (BP230). *J Clin Immunol* 18:202-209

Guo L, Degenstein L, Dowling J, Yu QC, Wollmann R, Permann B, Fuchs E (1995) Gene targeting of BPAG1: abnormalities in mechanical strength and cell migration in stratified epithelia and neurologic degeneration. *Cell* 81:233-243

Hadi SM, Barnetson R, Gawkrödger DJ, Saxena U, Bird P, Merrett TG (1988) Clinical, histological immunological studies in 50 patients with bullous pemphigoid. *Dermatologica* 176:6-17

Haase C, Budinger L, Borradori L, Yee C, Merk HF, Yancey K, Hertl M (1998) Detection of IgG autoantibodies in the sera of patients with bullous and gestational pemphigoid: ELISA studies utilizing a baculovirus-encoded form of bullous pemphigoid antigen 2. *J Invest Dermatol* 110:282-286

Hardman JG, Limbird LE (2001) Goodman and Gilman`s: The pharmacological basis of therapeutics. 10th Edition, New York: Macmillan Publishing Co. Inc. 19:1214-1221

Hatano Y, Katagiri K, Arakawa S, Umeki T, Takayasu S, Fujiwara S (2003) Successful treatment by double-filtration plasmapheresis of a patient with bullous pemphigoid: effects in vivo on transcripts of several genes for chemokines and cytokines in peripheral blood mononuclear cells. *Br J Dermatol* 148:573-579

Hertl M (2000) Humoral and cellular autoimmunity in autoimmune bullous skin disorders. *Int Arch Allergy Immunol* 122:91-100

Hertl M, Schuler G (2002) Bullöse Autoimmundermatosen Teil 1: Klassifikation. *Hautarzt* 53:207-221

Holubar K (1990) Historical background. In Wojnarowska F, Briggaman RA (edd.): Management of blistering diseases. London, Chapman and Hall Medical: 1-12

Hopkinson SB, Jones JC (2000) The N terminus of the transmembrane protein BP180 interacts with the N-terminal domain of BP230, thereby mediating keratin cytoskeleton anchorage to the cell surface at the site of the hemidesmosome. *Mol Biol Cell* 11:277-286

Hornschuh B, Hamm H, Wever S, Hashimoto T, Schroder U, Bröcker EB, Zillikens D (1997) Treatment of 16 patients with bullous pemphigoid with oral tetracycline and niacinamide and topical clobetasol. *J Am Acad Dermatol* 36:101-103

Hörnsten P, Keisu M, Wiholm BE (1990) The incidence of agranulocytosis during treatment of dermatitis herpetiformis with dapsone as reported in Sweden, 1972 through 1988. *Arch Dermatol* 126:919-922

Huilgol SC, Black MM (1995) Management of the immunobullous disorders. *Clin Exp Dermatol* 20:189-201

Jainta S, Schmidt E, Bröcker EB, Zillikens D (2001) Diagnostik und Therapie bullöser Autoimmunerkrankungen der Haut. *Deutsches Ärzteblatt, Jg. 98, Heft 20*:1320-1325

Jeffes EWB III, Ahmed AR (1989) Adjuvant therapy of bullous pemphigoid with dapsone. *Clin Exp Dermatol* 14:132-136

Jung M, Kippes W, Messer G, Zillikens D, Rzany B (1999) Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: a population based study on incidence. *J Am Acad Dermatol* 41:266-268

Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, Vaillant L, D'Incan M, Plantin P, Bedane C, Young P, Bernard P (2002) A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 346:321-327

Jordon RE, Beutner EH, Witebsky E, Blumenthal G, Hale WF, Lever WF (1967) Basement zone antibodies in bullous pemphigoid. *JAMA* 200:751-756

Jordon RE, Kawana S, Fritz KA (1985) Immunopathologic mechanisms in pemphigus and bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 85:72s-78s

Kelly SE, Wojnarowska F (1988) The use of chemically split tissue in the detection of circulating anti-basement membrane zone antibodies in bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 118:31-40

Khumalo NP, Murrell DF, Wojnarowska F, Kirtschig G (2002) A systematic review of treatments for bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 138:385-389

Kippes W, Schmidt E, Roth A, Rzany B, Bröcker EB, Zillikens D (1999) Immunpathologische Veränderungen bei 115 Patienten mit bullösem Pemphigoid. *Hautarzt* 50:866-872

Kippes W (2002) Epidemiologische, klinische und immunpathologische Untersuchungen bei Patienten mit bullösem Pemphigoid an der Universitäts-Hautklinik Würzburg 1989 bis 1998. *Inaugural Dissertation an der Universität Würzburg*

Koch CA, Mazzaferri EL, Larry JA, Fanning TS (1996) Bullous pemphigoid after treatment with furosemide. *Cutis* 58:340-344

Kolbach DN, Remme JJ, Bos WH, Jonkman MF, De Jong MC, Pas HH, van der Meer JB (1995) Bullous pemphigoid successfully controlled by tetracycline and nicotinamide. *Br J Dermatol* 133:88-90

Korman NJ (2000) New and emerging therapies in the treatment of blistering diseases. *Dermatol Clin* 2000 18:127-137

Kromminga A, Sitaru C, Hagel C, Herzog S, Zillikens D (2004) Development of an ELISA for the detection of autoantibodies to BP230. *Clin Immunol* 111:146-52

Lang PG (1979) Sulfones and sulfonamides in dermatology today. *J Am Acad Dermatol* 1:479-492

Lever WF (1953) Pemphigus. *Medicine* 32:1-123

Lever WF (1965) Pemphigus and Pemphigoid. *Springfield. IL. Charles C Thomas*

Lindelöf B, Islam N, Eklund G, Arfors L (1990) Pemphigoid and cancer. *Arch Dermatol* 126:66-68

Liu Z, Diaz LA, Troy JL, Taylor AF, Emery DJ, Fairley JA, Giudice GJ (1993) A passive transfer model of the organ-specific autoimmune disease, bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen, BP180. *J Clin Invest* 92:2480-8

Liu Z, Guidence GJ, Swartz SJ, Fairley JA, Till GO, Troy JL, Diaz LA (1995) The role of complement in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest* 95:1539-1544

Liu Z, Guidence GJ, Zhou X, Swartz SJ, Troy JL, Fairley JA, Till GO, Diaz LA (1997) A major role for neutrophils in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest* 100:1256-1263

Liu Z, Guidence GJ, Zhou X, Fairley JA, Diaz LA (1997) Interleukin 1- and -6 are required for subepidermal blistering in experimental bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 108:538 (Abstract)

Liu Z, Shipley JM, Vu TH, Zhou X, Diaz LA, Werb Z, Senior RM (1998) Gelatinase B-deficient mice are resistant to experimental bullous pemphigoid. *J Exp Med* 188:475-482

Mazzi G, Raineri A, Zanolli FA, Da Ponte C, De Roia D, Santarossa L, Guerra R, Orazi BM (2003) Plasmapheresis therapy in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Transfus Apheresis Sci* 28:13-18

Manfredi G, Panfilis de G, Zampetti M, Allegra F (1979) Studies of dapsone-induced haemolytic anaemia. Methaemoglobin production and G-6-PD activity in correlation with dapsone dosage. *Brit J Dermatol* 100:427-432

Naito K, Morioka S, Ogawa H (1982) The pathogenic mechanisms of blister formation in bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 79:303-306

Nemeth AJ, Klein AD, Gould EW, Schachner LA (1991) Childhood bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 127:378-386

Nousari HC, Griffin WA, Anhalt GJ (1998) Successful therapy for bullous pemphigoid with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 39:497-498

Panayiotou BN, Prasad MV, Zaman MN (1997) Furosemide-induced bullous pemphigoid. *Br J Clin Pract* 51:49-50

Paquet P, Richelle M, Lapiere CM (1991) Bullous pemphigoid treated by topical corticosteroids. *Acta Derm Venereol* 71:534-535

Parodi A, Rebora A (1992) Serum IgE antibodies bind to the epidermal side of the basement membrane zone splits in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 126:526-527

Pas HH, Jong MCJM de, Jonkman MF, Heeres K, Slijper-Pal IJ, van der Meer JB (1995) Bullous pemphigoid: serum antibody titre and antigen specificity *Exp Dermatol* 4:372-376

Perl S, Rappersberger K, Fodinger D, Anegg B, Honigsmann H, Ortel B (1996) Bullous pemphigoid induced by PUVA therapy. *Dermatology* 193:245-247

Person J, Rogers RS III (1977) Bullous and cicatricial pemphigoid: Clinical, histopathologic and immunopathologic correlations. *Mayo Clin Proc* 52:54-66

Person J, Rogers RS III (1977a) Bullous pemphigoid responding to sulfapyridine and the sulfones. *Arch Dermatol* 113:610-615

Pfau A, Hohenleutner U, Hohenleutner S, Eckert F, Landthaler M (1994) UV-A-provoked localized bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol* 74:314-6

Piamphongsant T, Ausawamongkonpan S (1976) Bullous Pemphigoid controlled by Dapsone. *Dermatologica* 152:352-357

Piamphongsant T (1983) Dapsone for the treatment of bullous pemphigoid. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1:19-21

Primka EJ 3rd, Camisa C (1998) Psoriasis and bullous pemphigoid treated with azathioprine. *J Am Acad Dermatol* 39:121-123

Prussick R, Ali MA, Rosenthal D, Guyatt G (1992) The protective effect of vitamin E on the hemolysis associated with dapsone treatment in patients with dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 128:210-213

Reddy D, Muller P, Tran H et al. (1998) The extracellular domain of BP180 binds laminin 5. *J Invest Dermatol* 110:593 [Abstr.]

Remy W, Bockendahl H, Stuttgen G (1975) The effects of X-ray, ultraviolet and infrared irradiation on the basement membrane zone antibody reaction of the human skin in vitro. *Acta Derm Venereol* 55:313-315

Roeder C, Driesch PV (1999) Psoriatic erythroderma and bullous pemphigoid treated successfully with acitretin and azathioprine. *Eur J Dermatol* 9:537-539

Rogers RS, Mehregan DA (1988) Dapsone therapy of cicatricial pemphigoid. *Semin Dermatol* 7:201-5

Rosina P, Chiericato C, D'Onghia FS (1996) Bullous pemphigoid and diabetes mellitus. *Acta Derm Venerol* 76:497-498

Roujeau JC, Lok C, Bastuji-Garin S, Mhalla S, Eninger V, Bernhard P (1998) High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 134:465-469

Rzany B, Dankwardt C, Jung M et al (2000) Erhöhtes Risiko von Malignomkrankungen bei Patienten mit bullösem Pemphigoid. *Akt Dermatol* 26:53-59

Rzany B, Partscht K, Jung M, Kippes W, Mecking D, Baima B, et al (2002) Low serum albumin, high dosage of glucocorticosteroids, and old age are risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 138:903-908

Savin JA (1979) The events leading to the death of patients with pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol* 101:521-527

Schmidt E, Bröcker EB, Zillikens (1995) High levels of soluble CD23 in blister fluid of patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 131:966-967

Schmidt E (1997) Zytokinvermittelte Immunmechanismen in der Pathogenese des bullösen Pemphigoids. *Inaugural Dissertation an der Universität Würzburg*

Schmidt E, Herzele K, Schumann H, Wesselmann U, Chimanovitch I, Bruckner-Tuderman L, Bröcker EB, Giudice GJ, Zillikens D (1999) Linear IgA disease with circulating IgA antibodies against the NC16A domain of BP180. *Br J Dermatol* 140:964-966

Schmidt E, Obe K, Bröcker EB, Zillikens D (2000a) Serum levels of antibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 136:174-178

Schmidt E, Bröcker EB, Zillikens D (2000b) Neue Aspekte zur Pathogenese des bullösen Pemphigoids. *Hautarzt* 51:637-645

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

Schmidt E, Sitaru C, Schubert B, Wesselmann U, Kromminga A, Bröcker EB, Zillikens D (2002) Subacute prurigo variant of bullous pemphigoid: autoantibodies show the same specificity compared with classic bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 47:133-136

Schmidt E, Zillikens D (2000c) Autoimmune and inherited subepidermal blistering diseases: advances in the clinic and the laboratory. *Adv Dermatol* 16:113-157

Shimanovich I, Mihai S, Oostingh GJ, Ilenchuk TT, Brocker EB, Opdenakker G, Zillikens D, Sitaru C (2004) Granulocyte-derived elastase and gelatinase B are required for dermal-epidermal separation induced by autoantibodies from patients with epidermolysis bullosa acquisita and bullous pemphigoid. *J Pathol* 204:519-27

Siegel J, Eaglstein WH (1984) High-dose methylprednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 120:1157-1165

Sitaru C, Schmidt E, Petermann S, Munteanu LS, Brocker EB, Zillikens D (2002) Autoantibodies to bullous pemphigoid antigen 180 induce dermal-epidermal separation in cryosections of human skin. *J Invest Dermatol* 118:664-671

Sitaru C, Goebeler M, Zillikens D (2004) Bullöse Autoimmundermatosen (I): Pathogenese und Diagnostik. *JDDG* 2:123-138

Skaria M, Jaunin F, Hunziker T, Riou S, Schumann H, Bruckner-Tuderman L, Hertl M, Bernard P, Saurat JH, Favre B, Borradori L (2000) IgG autoantibodies from bullous pemphigoid patients recognize multiple antigenic reactive sites located predominantly within the B and C subdomains of the COOH-terminus of BP230. *J Invest Dermatol* 114:998-1004

Smith EP, Talor TB, Meyer LJ, Zone JJ (1993) Antigen identification in drug-induced bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 29:879-882

Scholer HJ, Leimer R, Richle R (1984) Sulphonamides and sulphones. In: *Handbook of experimental pharmacology, Part II: Antimalarial drugs: 068*. Hrsg.: Peters W, Richards WHG, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, S: 123-206

Stanley JR (1999) Bullous pemphigoid. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 2 Vols.*, Hrsg. Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, McGraw-Hill Education (ISE Editions), S: 666-673

Stähle-Bäckdahl M, Inoue M, Giudice GJ, Parks WC (1994) 92-kD Gelatinase is produced by eosinophils at the site of blister formation in bullous pemphigoid and cleaves the extracellular domain of recombinant 180-kD BP antigen. *J Clin Invest* 93:2022-2030

Thuong-Nguyen V, Kadunce DP, Hendrix JD, Gammon WR, Zone JJ (1993) Inhibition of neutrophil adherence to antibody by dapsone: a possible therapeutic mechanism of dapsone in the treatment of IgA dermatoses. *J Invest Dermatol* 100:349-355

Venencie PY, Rogers RS III, Schroeter AL (1984) Bullous pemphigoid and malignancy: Relationship to indirect immunofluorescence findings. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 64:316-319

Venning VA, Millard PR, Wojnarowska F (1989) Dapsone as first line therapy for bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 120:83-92

Venning VA, Wojnarowska F (1990) The association of bullous pemphigoid and malignant disease: A case control study. *Br J Dermatol* 123:439-445

Venning VA, Wojnarowska F (1995) Induced bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 132:831-832

Westerhof W (1989) Treatment of bullous pemphigoid with topical clobetasol propionate. *J Am Acad Dermatol* 20:458-461

Wever S, Rank C, Hornschuh B, Hashimoto T, Nishikawa T, Bröcker EB, Zillikens D (1995) Bullöses Pemphigoid unter dem Bild einer Prurigo simplex subacuta. *Hautarzt* 46:789-795

Wotzel G (1993) Dapson - Pharmakologie, Wirkungsmechanismus und klinischer Einsatz in der Dermatologie. *Dermatol Monatsschr* 179:1-9

Wotzel G (1996) *Dapson - Pharmakologie, Wirkmechanismus und klinischer Einsatz*. Thieme 1996:1-127

Woodley DT, Briggaman RA, O'Keefe EJ, Inman AO, Queen LL, Gammon WR (1984) Identification of the skin basement-membrane autoantigen in epidermolysis bullosa acquisita. *N Engl J Med* 310:1007-1013

Yamamoto K, Inoue N, Masuda R, Fujimori A, Saito T, Imajoh-Ohmi S, Shinkai H, Sakiyama H (2002) Cloning of hamster type XVII collagen cDNA, and pathogenesis of anti-type XVII collagen antibody and complement in hamster bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 118:485-92

Yancey KB (1995) Adhesion molecules II: Interactions of keratinocytes with epidermal basement membrane. *J Invest Dermatol* 104:1008-1014

Yancey KB, Egan CA (2000) Pemphigoid: clinical, histologic, immunopathologic, and therapeutic considerations. *JAMA* 19:350-356

Zhu YI, Stiller MJ (2001) Dapsone and sulfones in dermatology : overview and update. *J Am Acad Dermatol* 2001 45:420-434

Zillikens D, Wever S, Roth A, Hashimoto T, Bröcker EB (1995) Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatoses in a region of central Germany. *Arch Dermatol* 131:957-958

Zillikens D, Giudice GJ, Diaz LA (1996a) Bullous pemphigoid : An autoimmune blistering disease of the elderly. *J Geriatr Dermatol* 4:35-41

Zillikens D, Kawahara Y, Ishiko A, Shimizu H, Mayer J, Rank CV, Liu Z, Giudice GJ, Tran HH, Marinkovich MP, Bröcker EB, Hashimoto T (1996b) A novel subepidermal blistering disease with autoantibodies to a 200-kDa antigen of the basement membrane zone. *J Invest Dermatol* 106:1333-1338

Zillikens D, Rose PA, Balding SD, Liu Z, Olague-Marchan M, Diaz LA, Giudice GJ (1997a) Tight clustering of extracellular BP180 Epitopes recognized by bullous pemphigoid autoantibodies. *J Invest Dermatol* 109:573-579

Zillikens D, Mascaro JM, Rose PR, Lui Z, Ewing SM, Caux F, Hoffmann RG, Diaz LA, Giudice GJ (1997b) A highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of circulating anti-BP180 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 109:679-683

Zillikens D, Giudice GJ (1999a) BP180 type XVII collagen: Its role in acquired and inherited disorders of the dermal-epidermal junction. *Arch Dermatol Res* 291:187-194

Zillikens D (1999b) Acquired skin disease of hemidesmosomes. *J Dermatol Sci* 20:134-154

Zillikens D (1999c) Erworbene bullöse Dermatosen. In: *Pädiatrische Dermatologie*. Traupe H, Hamm H (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, S: 593-603

Zillikens D, Herzele K, Georgi M, Schmidt E, Chimanovitch I, Schumann H, Mascaro JM Jr, Diaz LA, Bruckner-Tuderman L, Bröcker EB, Giudice GJ (1999d) Autoantibodies in a subgroup of patients with linear IgA disease react with the NC16A domain of BP180. *J Invest Dermatol* 113:947-953

Zillikens D, Caux F, Mascaro JM, Wesselmann U, Schmidt E, Prost C, Callen JP, Bröcker EB, Diaz LA, Giudice GJ (1999e) Autoantibodies in lichen planus pemphigoides react with a novel epitope within the C-terminal NC16A domain of BP180. *J Invest Dermatol* 113:117-21

Zillikens D (2005) Blasenbildende Autoimmundermatosen. In: *Dermatologie und Venerologie, 5. Auflage*, Hrsg. O. Braun-Falco, G. Plewig, H.H. Wolff. Springer Verlag, Berlin, pp 607-638

Zimmermann R, Faure M, Claudy A (1999) Prospective study of treatment of bullous pemphigoid by a class I topical corticosteroid. *Ann Dermatol Venereol* 126:13-6

Zone JJ, Taylor TB, Meyer LJ, Petersen MJ (1998) The 97 kDa linear IgA bullous disease antigen is identical to a portion of the extracellular domain of the 180 kDa bullous pemphigoid antigen, BPAg2. *J Invest Dermatol* 110:207-210

Zuidema J, Hilbers-Modderman ESM, Merkus FWHM (1986) Clinical pharmacokinetics of Dapsone. *Clinical Pharmacokinetics* 11:299-315

Eigene Veröffentlichungen :

Schmidt E, Kraensel R, Goebeler M, Rzany B, Bröcker EB, Zillikens D (2001) Dapsone in der Therapie des bullösen Pemphigoids: Beobachtung an 50 Fällen. *41. Jahrestag der deutschen dermatologischen Gesellschaft Berlin, 12.-15.05.2001. Z Hautkr 76:10*

Schmidt E, Kraensel R, Goebeler M, Sinkgraven R, Bröcker EB, Rzany B, Zillikens D (2005) Treatment of bullous pemphigoid with dapsone, methylprednisolone and topical clobetasol propionate: A retrospective study of 62 cases. (*Cutis, in press*)

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle sehr herzlich bei Frau Prof. Dr. med. Eva-B. Bröcker für die Möglichkeit, an Ihrer Klinik zu arbeiten und diese Dissertation zu schreiben, bedanken. Herrn Prof. Dr. med. Detlef Zillikens danke ich für die sehr gute Betreuung, die zahlreichen Anregungen und Vorschläge zu dieser Arbeit, bei Herrn Dr. med. Dr. rer. nat. Enno Schmidt bedanke ich mich für seine Geduld, seine Ratschläge, seine Ideen und Verbesserungsvorschläge und auch für seine Kritik, die vieles an dieser Dissertation erst möglich gemacht haben. Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Prof. Dr. med. Berthold Rzany und Herrn Ronald Sinkgraven von der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie an der Charité in Berlin für die Hilfe, die Ratschläge und die Verbesserungen bei der Bewältigung der statistischen Auswertung dieser Dissertation sowie für die Einarbeitung in SAS®. Außerdem danke ich herzlich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Immunfluoreszenzlabors der Universitätshautklinik Würzburg, sowie den Mitarbeiterinnen der Ambulanzaufnahme für ihre Unterstützung bei der Suche nach den Akten der Patienten für diese Studie. Ihre Hilfe war für das Zustandekommen dieser Dissertation unerlässlich. Ganz besonders möchte ich mich an dieser Stelle auch bei Herrn Oberarzt Dr. med. Thorsten Ladwig, Frau Dr. sc. ETH Zürich Kristin Ehrbar und Frau Christin Gruszka für ihre Hilfe bei der Korrektur und Verbesserung dieser Dissertation bedanken. Frau Nora Kraensel und Herrn Sven Graßmann danke ich sehr herzlich für ihre Hilfe und vor allem für Ihre Geduld bei der Gestaltung des Layouts dieser Arbeit. Darüber hinaus möchte ich meinen Eltern, Herrn Dipl. Ing. Günter Kraensel und Frau Dr. med. Helga Kraensel, sowie meinen Großeltern, Herrn Fritz Langbein und Frau Marianne Langbein, ganz herzlich für die Unterstützung, die Hilfe, die Ratschläge und das Vertrauen danken, welches sie mir in den letzten sieben Jahren immer entgegen gebracht haben und welches es mir überhaupt erst ermöglicht hat, mein Studium und diese Dissertation zu vollenden.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name : Robert Kraensel
geboren am : 12.08.1975 in Erfurt
Familienstand : ledig
Vater : Dipl. Ing. Günter Kraensel, Bauingenieur
Mutter : Dr. med. Helga Kraensel, geb. Langbein, Fachärztin für
Dermatologie und Allergologie in Suhl
Geschwister : Nora Kraensel, Studienreferendarin
Martin Kraensel, Student

Schulbildung

1982 - 1990 Polytechnische Oberschule "W. Seelenbinder" in Suhl
1990 - 1991 Vorbereitungsklasse am ersten staatlichen Gymnasium
"Fritz Köhler" in Suhl
1992 - 1994 zweites staatliches, naturwissenschaftliches Gymnasium
"Prof. Carl Fiedler" in Suhl
1994 Abschluss der Schulausbildung mit dem Abitur

Zivildienst

1994 - 1996 Zivildienst im Institut für Transfusionsmedizin in Suhl

weitere Ausbildungen

1996	Ausbildung zum Rettungssanitäter in Meinigen
1996 - 2002	neben dem Studium der Humanmedizin als Rettungssanitäter beim DRK Suhl und bei der JUH Schleusingen tätig

Hochschulausbildung

1996 - 2002	Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
1998	Physikum
1999	I. Staatsexamen
2001	II. Staatsexamen
2002	III. Staatsexamen

weiterer beruflicher Weg

2002 - 2003	im Rahmen der Fachkunde „Rettungsdienst“ AiP in der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin am Zentralklinikum Suhl
2003 - 2004	AiP in der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten am Helios Klinikum Erfurt
2004 - 2005	Assistenzarzt in der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin am Helios Klinikum Erfurt
2005	Anerkennung der Fachkunde „Rettungsdienst“
ab 2005	Assistenzarzt in der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin am Zentralklinikum Suhl

