

Persönliche PDF-Datei für A. Rübsam, J. P. Klein, U. Pleyer

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Das okuläre vernarbende Pemphigoid – aktuelle Aspekte zu Klinik und Therapie einer problematischen Erkrankung

DOI 10.1055/s-0032-1328748

Klin Monatsbl Augenheilkd 2013; 230: 796–803

Nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt.
Keine kommerzielle Nutzung, keine Einstellung
in Repositorien.

Verlag und Copyright:

© 2013 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0023-2165

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

Das okuläre vernarbende Pemphigoid – aktuelle Aspekte zu Klinik und Therapie einer problematischen Erkrankung

Ocular Cicatricial Pemphigoid – State of the Art in Clinic and Therapy for a Problematic Disease

Autoren

A. Rübsam, J. P. Klein, U. Pleyer

Institut

Universitäts-Augenklinik, Charité Campus Virchow-Klinik, Berlin

Schlüsselwörter

- Keratopathie
- okuläres Pemphigoid
- Symblephara
- Therapie

Key words

- keratopathy
- ocular cicatricial pemphigoid
- symblephara
- therapy

eingereicht 5. 2. 2013

akzeptiert 6. 6. 2013

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1328748>
Klin Monatsbl Augenheilkd 2013; 230: 796–803 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0023-2165

Korrespondenzadresse

Prof. Uwe Pleyer
Charité Campus Virchow-Klinik
Universitäts-Augenklinik
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Tel.: ++49/0 30/450 55 41 31
Fax: ++49/0 30/450 55 49 00
uwe.pleyer@charite.de

Zusammenfassung



Das okuläre Schleimhautpemphigoid (OCP = ocular cicatricial pemphigoid) gehört zu einer Familie von seltenen, chronisch-fortschreitenden Autoimmunerkrankungen, die vorwiegend die Schleimhäute befallen. Es ist eine immunpathologisch heterogene Gruppe mit unterschiedlichen Phänotypen, deren gemeinsames klinisches Korrelat eine subepidermale Blasenbildung durch Störung der Adhäsion zwischen Epidermis und Dermis ist. Entscheidend ist, dass es aufgrund einer chronischen Entzündungsreaktion mit konsekutiver Fibrose zum Funktionsverlust der betroffenen Organe kommt. Die chronisch vernarbende Konjunktivitis stellt eine häufige Manifestation des Schleimhautpemphigoids dar. Die Deutung der subtilen Symptomatik und zügige Einleitung einer stadiengerechten Therapie ist dabei von höchster Wichtigkeit. Ziel ist die Vermeidung visusbedrohender Komplikationen durch eine korneale Beteiligung und u. U. lebensbedrohender Komplikationen durch ösophageale oder tracheale Strikturen im Rahmen einer extraokulären Beteiligung. Bislang liegen keine prospektiven, randomisierten Studien vor, die eine Therapieempfehlung über dem Evidenzgrad III ableiten ließen. Aufgrund der Autoimmunpathogenese und klinischer Erfahrung wird die systemische Immunsuppression, vor allem bei fortgeschrittenen Stadien, als einzige wirkungsvolle Behandlungsmöglichkeit angesehen.

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, einen Leitfaden für die stadiengerechte Therapie zu bieten. Des Weiteren soll ein Ausblick auf zukünftige Alternativen, insbesondere für schwere und therapieresistente Verlaufsformen gegeben werden.

Abstract



The ocular cicatricial pemphigoid (OCP) belongs to a family of chronically progressive autoimmune disorders, predominantly affecting mucous membranes (mucous membrane pemphigoids). It is an immunopathologically heterogeneous group of disorders with variable phenotypes that share the unique feature of a subepidermal blistering, through disruption of the adhesion between epidermis and dermis. A key feature is the chronically active inflammation with consecutive fibrosis, leading to a partial or complete loss of function of the affected organ. The ocular disease as a chronic cicatrizing conjunctivitis is a common manifestation of the mucous membrane pemphigoid. The identification of the subtle pathology and the prompt initiation of an appropriate therapy are of pivotal importance. One purpose is to prevent further vision loss due to extensive corneal scarring and life-threatening systemic complications, such as the formation of oesophageal or tracheal strictures. So far there are no prospective, randomised studies, regarding the therapy guidelines with an evidence level more than III. The autoimmune nature of the disease implies that systemic immunosuppression is the only effective treatment option, most notably in extended stages.

The aim of our study is to give a guideline for a stage adjusted therapy with conventional immunosuppressants and to give a perspective for alternative therapies, especially for recalcitrant disease.

Einführung

Das okuläre Schleimhautpemphigoid, oder auch vernarbendes Pemphigoid, gehört zu einer Gruppe chronischer Autoimmunerkrankungen, die hauptsächlich die Schleimhäute betreffen und meist unter Narbenbildung abheilen [1]. Pathognomonisch sind zirkulierende Autoantikörper gegen Zielstrukturen der Basalmembranzzone (BMZ). Prinzipiell können beim Schleimhautpemphigoid alle Schleimhäute befallen sein. In absteigender Häufigkeit kommt eine orale, okuläre und Hautmanifestation vor, wobei auch ein rein orale oder okuläre Schleimhautpemphigoid vorliegen kann. Gerade die okuläre Manifestation, die gewöhnlich chronisch progredient verläuft, gilt als ausschlaggebend für die Entscheidung zur Therapie.

Die Inzidenz dieser seltenen Erkrankung wird mit 0,87 Neuerkrankungen pro eine Million Einwohner in Deutschland angenommen [2]. Sie liegt wahrscheinlich höher, da Patienten mit minimalem Befall oft nicht erkannt, oder erst spät adäquat diagnostiziert werden [3]. Frauen sind im Verhältnis 1,6:1 häufiger betroffen. Eine ethnische oder geografische Prädilektion konnte bisher nicht nachgewiesen werden [4]. Es handelt sich um eine Erkrankung des älteren Menschen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 64 Jahren, selten sind auch jüngere Patienten betroffen [5].

Pathophysiologie

Der exakte Pathomechanismus beim OCP ist nicht vollständig geklärt. Krankheitsauslösend sind zirkulierende Autoantikörper gegen Schlüsselkomponenten der BMZ (Abb. 1) [6]. Als Prädispositionsfaktoren vermutet man eine immungenetische Veranlagung (schwache Korrelation mit den HLA-Mustern B12, DR4, DQB1, DQw7, DYW3), sowie Mechanismen des „epitope-spreading“, d.h. der Induktion einer Autoimmunreaktion durch Demaskierung von immunogenen Strukturen nach vorangegangenen Entzündungen [7]. Initial bilden sich Autoantikörper durch aktivierte B-Zell-Klone, die gegen Autoantigene der BMZ gerichtet sind wie bullöses Pemphigoid-Antigen (BP) 180 [8] oder auch Kollagen Typ XVII [1], Laminin 5 [9], Laminin 6 [9] und das hemidesmosomale Integrin $\beta 4$ [10]. Dies führt zu einem Entzündungsprozess mit Freisetzung proteolytischer Enzyme sowie Zytokinen und zur Destruktion der beteiligten Strukturproteine der BMZ mit Trennung der Epidermis von der Dermis mit konsekutiver Blasenbildung [11].

Klinische Aspekte

Okuläre Manifestation

Die okuläre Beteiligung tritt in 60–77% der Patienten auf [3, 12]. Die zumeist bilaterale Konjunktivitis kann der übrigen Schleimhautmanifestation viele Jahre vorausgehen oder in seltenen Fällen erst Jahre später einsetzen. Bei rund 50% Patienten bleibt die Erkrankung auf die Konjunktiva beschränkt.

Die initialen Symptome und Befunde sind unspezifisch und langsam progredient in Form einer oft asymmetrisch auftretenden Rötung der Konjunktiva begleitet von Fremdkörpergefühl und Sicca-Symptomatik.

Der Befund gleicht im Anfangsstadium einer chronischen Konjunktivitis. Zu Beginn der Erkrankung sind Veränderungen im medialen Kanthus mit Obliteration des Tränenpunkchens diag-

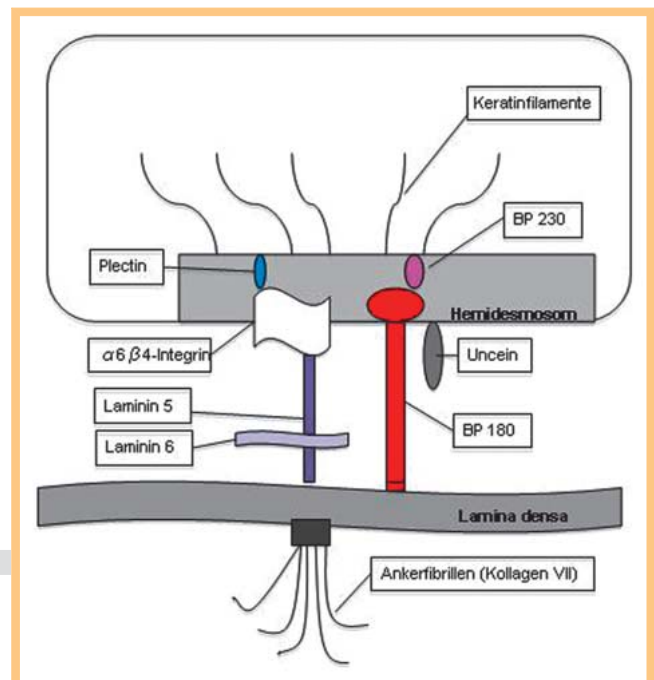


Abb. 1 Dermoepidermale Junktionszone mit schematischer Darstellung der bisher charakterisierten Proteine (in Anlehnung an [54]).

nostisch hilfreich. Durch rezidivierende Entzündungsphasen kommt es zur Ausbildung von Fibrosearealen und einer Obliteration der Tränenausführungsgänge. Nachfolgend resultiert eine Bindehautschrumpfung mit Fornixverkürzung und Ausbildung von Symblephara, die zur Entwicklung von Trichiasis und Entropium führen kann. Bei weiterem Fortschreiten kann ein Ankyloblepharon resultieren. Lidfehlstellung, Tränenfilminstabilität und Limbusstammzelldefizienz bedingen rezidivierende Oberflächenstörungen, die zu kornealen Ulzerationen und Keratinisierung der gesamten Hornhaut führen können [1, 13] (Abb. 2–6).

Extraokuläre Beteiligung

Patienten mit OCP weisen in 10–50% auch andere Schleimhautveränderungen auf. Oft erst auf Nachfrage berichten die Patienten über Heiserkeit, Dysphagie, Bläschenbildung im Mund oder Genitalbereich als Zeichen extraokulärer Manifestationen (Tab. 1).

Stadieneinteilung

Klinisch werden die Einteilungen nach Mondino [14] oder nach Tauber und Foster [15] (Tab. 2) angewandt. Um eine Befundobjektivierung zu ermöglichen, sollte bei jeder Verlaufskontrolle eine subtile biomikroskopische Untersuchung mit Befunddokumentation (Foto, Grafik) bei Aufblick mit Retraction des Unterlids erfolgen. Da sich Veränderungen nur sehr diskret zeigen, sollten diese sehr differenziert dokumentiert werden.

Differenzialdiagnosen

Das OCP ist manchmal nur schwer von anderen chronisch entzündlichen Krankheitsbildern abzugrenzen, die ebenfalls zur Symblepharonbildung führen können. Hierzu zählen u.a. die okuläre Rosazea, virale oder bakterielle Infektionen (wie z.B. die Keratoconjunctivitis epidemica), Verätzungen und die atopische Keratokonjunktivitis.

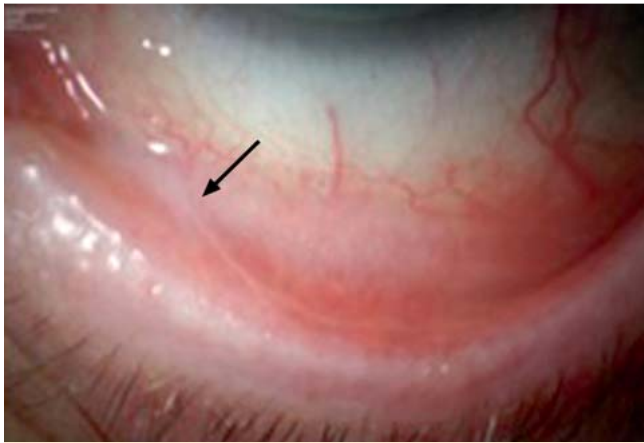


Abb. 2 Okuläres vernarbendes Pemphigoid. Stadium I mit chronischer Konjunktivitis und subepithelialer Fibrose der tarsalen Bindehaut.



Abb. 3 Okuläres vernarbendes Pemphigoid Stadium II. Symblepharon mit 50% Fornixverkürzung (nach [14]).

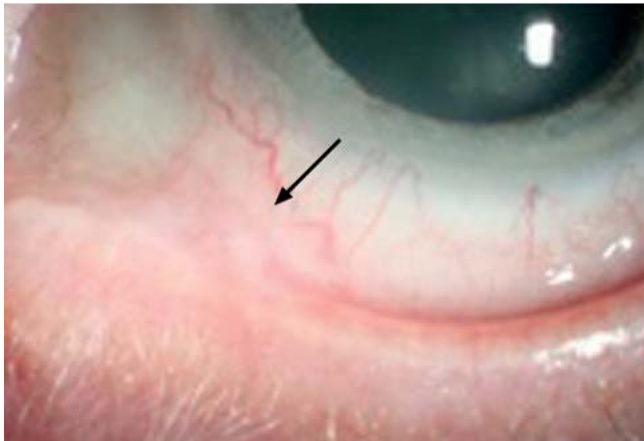


Abb. 4 Okuläres vernarbendes Pemphigoid. Stadium III Symblepharon mit Obliteration des Tränenpünktchens und ca. 75% Fornixverkürzung.

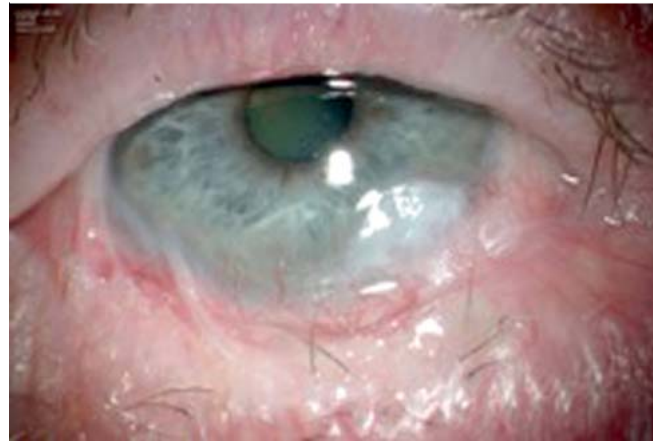


Abb. 5 Okuläres vernarbendes Pemphigoid. Stadium IV mit > 75% Fornixverkürzung, Keratopathie und Hornhautvaskularisation.

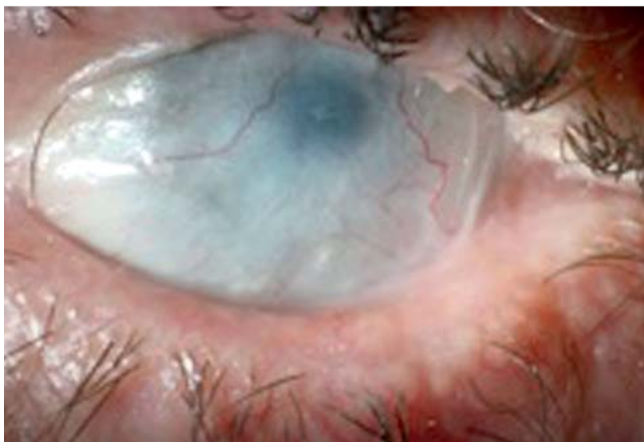


Abb. 6 Okuläres vernarbendes Pemphigoid. Stadium IV mit kompletter Vaskularisation und Keratinisierung der Hornhaut.

Tab. 1 Extraokuläre Manifestationen des okulären vernarbenden Pemphigoids (in Anlehnung an [37]).

Lokalisation	klinisches Bild	Häufigkeit
orale Mukosa	desquamative Gingivitis: erythematöse Stellen, Blasen, Erosionen und von Pseudomembranen bedeckte Erosionen	44–85%
Nasopharynx	Epistaxis, Ulzerationen, Heiserkeit, Stimmverlust	20–43%
Haut	generalisierter Befall: rezurrenente, vesikulobullöse, nicht vernarbende Erosionen lokalisierter Befall: erythematöse Plaques mit rezurrenente Vesikeln, Blasen auf der Kopfhaut und Gesicht, Abheilung unter Narbenbildung	17–23%
Larynx	Halsschmerzen, Heiserkeit, Ödeme, Vernarbungen, Strikturen	5–30%
Ösophagus	Ulzera, Strikturen, Stenosen, Dysphagie	7–27%
Anogenitale	Spasmen, Proktalgie	5–11%

Stadium	Mondino und Brown	Foster
I	Fornixverkürzung <25%	chronische Konjunktivitis mit subepithelialer Fibrose
II	Fornixverkürzung 25–50%	Fornixverkürzung
III	Fornixverkürzung – 75%	Symblepharon, Keratopathie, Hornhautvaskularisation
IV	Obliteration der Übergangsfalte, Keratinisierung Endstadium	Keratinisierung, Ankyloblepharon Endstadium

Tab. 2 Übersicht über die Stadieneinteilungen des okulären vernarbenden Pemphigoids.

Krankheitsbilder, die ähnliche Haut- und Schleimhautbeteiligungen aufweisen, sind toxische, blasenbildende, medikamenteninduzierte Erkrankungen wie das Stevens-Johnsen-Syndrom, die toxische epidermale Nekrolyse oder das Erythema exsudativum multiforme. Bei allen Betroffenen liegt meist eine typische Anamnese mit Einnahme spezifischer Medikamente vor und erleichtert die Differenzialdiagnose.

Medikamenteninduziertes Pemphigoid

Klinisch und immunhistochemisch zeigen sich analoge konjunktivale Veränderungen auch nach Applikation bestimmter systemischer und lokaler Medikamente [16]. Einige Autoren bezweifeln, dass es eine separate Krankheitsentität darstellt und gehen davon aus, dass sich dabei um ein OCP handelt, das durch Medikamenteneinnahme exazerbiert. Die Bedeutung der lokalen Schädigung durch eine längerfristige Augentherapie ist ein wichtiger Faktor, da nach Applikation von Antiglaukomatosa Veränderungen der Strukturproteine der BMZ nachgewiesen werden konnten [17]. Unter den Wirkstoffen, die als Auslöser eines medikamenteninduzierten Pemphigoids in Verdacht stehen, befinden sich u. a. Pilocarpin, Timolol und Epinephrin und Konservierungstoffe [18]. Anamnestisch ist dies leicht abzugrenzen, und bei einseitiger Medikamentenapplikation ist oft nur ein isoliert unilateraler Befall festzustellen [19]. Die Prognose nach Beendigung der Therapie ist hierbei günstig. Auffällig ist die erhöhte Prävalenz von OCP-Patienten zum erhöhten Augeninnendruck [20]. Es wird angenommen, dass es durch Fibrosierung der Konjunktiva über den Drainagevenen zu einer Obstruktion des Kammerwasserabflusses, sowie auch durch topisch applizierte Steroide zu einem Druckanstieg kommt [21,22]. Bei Patienten mit lokaler Glaukommedikation ist oft nicht sicher zu unterscheiden, ob sie das OCP auslösen oder beide Erkrankungen unabhängig voneinander bestehen.

Diagnostik

Klinisches Bild. Das klinische Bild ist meist charakteristisch und beginnt häufig mit einer Fibrosierung im medialen Kanthus. Weiterhin sollte eine langsam progrediente, konjunktivale Fibrose und Symblepharonbildung, begleitet von entsprechender Symptomatik, den klinischen Verdacht erwecken. Diagnostisch hilfreich sind gleichzeitig vorhandene extraokuläre Manifestationen. **Biopsie.** Die histologische Diagnosesicherung wird heute als Goldstandard angesehen. In der Biopsie lassen sich lineare Ablagerungen von Immunprodukten (IgG, IgA oder Komplement C3) an der BMZ bei 80–97% der Patienten nachweisen. Diese sollte auch bei rein okulärem Befall vorzugsweise aus der Mundschleimhaut entnommen werden, da eine konjunktivale Biopsie mit dem Risiko der Exazerbation der Erkrankung assoziiert ist [7]. Bei gleichzeitiger dermalen Manifestationen ist auch eine direkte Immunfluoreszenz aus betroffener Spalthaut möglich [4]. **Serologie.** Mittels indirekter Immunfluoreszenz oder sensitiver durch einen ELISA können in 20–30% der Patienten Autoantikörper

gegen BP 180 und 230 im Patientenserum nachgewiesen werden [7,9,23]. Ein Monitoring der Krankheitsaktivität durch serologische Marker ist aktuell noch nicht etabliert [24]. Es liegen jedoch Hinweise vor, dass Autoantikörper gegen Laminin 5 und β 4-Integrin eine Korrelation mit der Krankheitsaktivität aufweisen [22,25].

Bei negativen Befunden der Biopsie und Antikörperbefunden ist allein das klinische Bild für die Therapieentscheidung maßgeblich.

Therapie



Allgemeine Therapieprinzipien

Ziel der konservativen Therapie des OCP ist es, die chronische Oberflächenentzündung und nachfolgende Fibrosierung aufzuhalten [26].

Die Frage nach einem Therapiebeginn kann aufgrund der langen Ruhephasen vor allem in den Anfangsstadien oft schwer beantwortet werden. Auch die Beurteilung des Behandlungserfolgs gestaltet sich schwierig, da sich eine Progression oft nur sehr langsam und diskret zeigt.

Lokale Maßnahmen

Die topische konservative Therapie hat beim OCP eine wichtige, jedoch nur adjuvante Bedeutung. Tränenersatzmittel sind geeignet, die Beschwerden der Patienten zu lindern. Es ist wichtig, konservierungsmittelfreie Präparate zu verwenden, um eine weitere Oberflächenschädigung zu vermeiden. Bei fortgeschrittenem OCP können Augentropfen aus autologem Serum nützlich sein. In Phasen akuter Entzündung können kurzzeitig niedrig dosierte Steroide (z. B. Fluormetholone, Loteprednol) hilfreich sein. Bei Vorliegen einer filiformen Keratitis kann das Mukolytikum Acetylcystein (5- bis 10%ig) 4-mal täglich nützlich sein. Die topische Applikation anderer entzündungshemmender Wirkstoffe wie Cyclosporin A oder Tacrolimus wurde in Einzelfällen propagiert [27]. Ihre Wirksamkeit ist allerdings nicht hinreichend gesichert. Interessanterweise sind beide Substanzen in systemischer Anwendung ohne therapeutischen Nutzen [28]. Bei Keratinisierung der Tränenausführungsgänge hilft bei 30% der Patienten die Applikation von Vitamin-A-Salbe 0,05%. Gaspermeable oder sklerale Kontaktlinsen sind nützlich bei ausgeprägter Sicca-Symptomatik und verhindern sekundäre Schäden der Augenoberfläche bei gleichzeitig vorliegender Trichiasis.

Eine begleitende Blepharitis sollte mittels konsequenter Lidrandhygiene und ggf. systemisch mit Tetracyclinen (z. B. Doxycyclin 100 mg 1-mal täglich) über mind. 3 Monate behandelt werden. Dabei kann auch deren antiinflammatorische und die Muzinrheologie verbessernde Wirkung genutzt werden.

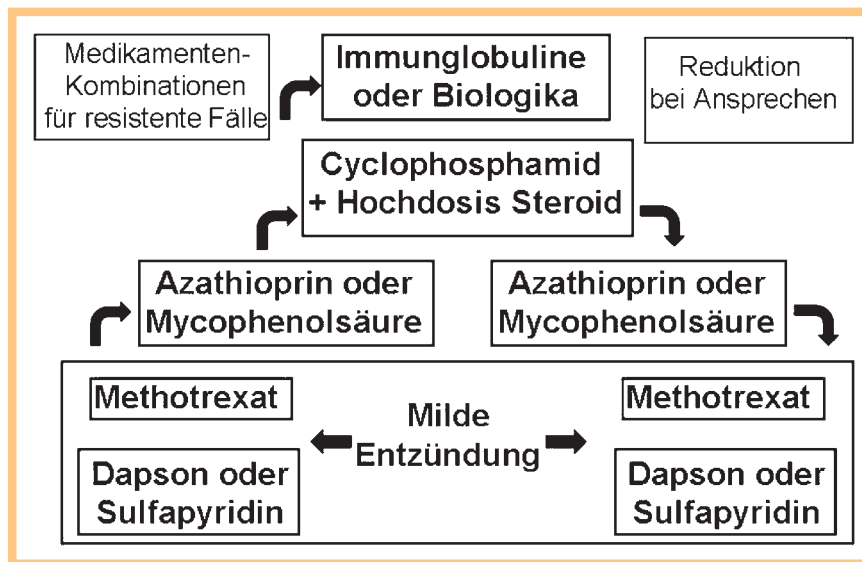


Abb. 7 Stufenschema der systemischen Therapie für das okuläre vernarbende Pemphigoid (in Anlehnung an [26]).

Systemische Immunsuppression

Erfahrungsgemäß ist bei bis zu 75% der Patienten im Krankheitsverlauf neben einer lokalen auch eine systemische Therapie erforderlich [26, 29]. In 10–40% schreitet die Erkrankung trotz Therapie weiter fort [30].

Die Therapie sollte im Stufenprinzip erfolgen mit schrittweiser Erhöhung bei weiterem Fortschreiten und erneuter Reduktion nach Erreichen eines Erkrankungsstillstands (Abb. 7). Im Stadium I–II stehen Methotrexat oder Sulfasalazin zur Auswahl. Dapson verliert aufgrund der geringeren Wirkung zunehmend an Bedeutung.

Im Stadium II–IV oder bei Fortschreiten unter vorheriger Therapie wird Azathioprin eingesetzt. Bei Intoleranz gegen Azathioprin oder einem weiteren Fortschreiten wird Mycophenolsäure (MPS) angewendet.

Patienten mit schweren oder rasch progredienten Verläufen werden mit Cyclophosphamid behandelt. Aufgrund des erhöhten Risikos für Blasenkarzinome sollte die Therapie jedoch auf 12 Monate begrenzt werden [26].

Bei therapieresistenten Fällen können Kombinationstherapien von sulfathaltigen Immunsuppressiva (Dapson, Sulfasalazin) und Myelosuppressiva (Azathioprin, MPS, Cyclophosphamid) mit zusätzlichem Prednisolon (in der Erhaltungsdosis von 7,5 mg/d oder ausschleichend über 6–8 Wochen) versucht werden.

Die Wirkung der Immunsuppressiva tritt jedoch erst nach 6–8 Wochen, bei Cyclophosphamid sogar nach 8–12 Wochen ein. Daher sollten zu Behandlungsbeginn Kortikosteroide in ausschleichender Dosierung (Prednisolon 1–2 mg/kg/KG), und in schweren Fällen als Hochdosistherapie (Methylprednisolon 500 mg – 1 g i. v., als morgendliche Dosis an je 3 Tagen) verordnet werden. Etwa 25% der Patienten profitieren nicht von einer systemischen Immunsuppression [30], entweder aufgrund der geringen Krankheitsausprägung, oder wenn aufgrund des fortgeschrittenen Alters eine Visusbeeinträchtigung im Verlauf nicht mehr zu erwarten ist. Auch bei Patienten im ausgebrannten Endstadium ist keine weitere systemische Immunsuppression notwendig.

Schwefelhaltige Medikamente: Dapson, Sulfapyridin

Diaminodiphenylsulfon wird bei milden bis moderaten Stadien eingesetzt, vorausgesetzt der Patient ist nicht Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-defizient. Es ist in der Therapie des OCP

lange etabliert und neben Cyclophosphamid das einzige Medikament, für das eine Wirksamkeit bei 70% der Patienten nachgewiesen werden konnte [31, 32]. Es gab jedoch 30% Therapieversager, vornehmlich mit fortgeschrittenem Erkrankungsstadium. Alternativ zu Dapson kann Sulfapyridin (500–1000 mg/d) mit einem ähnlichen Wirkmechanismus und vergleichbarer Effektivität, jedoch geringerem Nebenwirkungsprofil, eingesetzt werden [33]. Da bei Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel eine MetHb-Bildung einsetzt, sind entsprechende Kontrolluntersuchungen obligat.

Azathioprin

Azathioprin gilt als selektiver B- und T-Zell-Inhibitor durch Hemmung der DNA- und RNA-Synthese. Es hat ein geringes Nebenwirkungsprofil. Bei Kombinationstherapie mit Allopurinol sollte die Azathioprindosierung um 25% gesenkt werden. Es ist vornehmlich zur Behandlung der dermalen Manifestationen zugelassen und zeigte bei okulärem Befall nur bei ca. 50% der Patienten einen Stillstand der konjunktivalen Entzündung [34, 35]. Der Einsatz erfolgt bei Unverträglichkeit zu Cyclophosphamid oder als Alternative zu Dapson bei frühen Stadien [21].

Methotrexat

MTX ist ein Folsäureantagonist und hemmt bevorzugt aktivierte B und T-Lymphozyten durch Inhibierung der Nucleotidsynthese. McClusky et al. berichteten über ein gutes Ansprechen bei milden bis moderaten Formen des OCP [36]. So konnte bei 89% der Patienten mit OCP eine Kontrolle der konjunktivalen Entzündung und in 72% ein Stillstand der Vernarbung erzielt werden [37]. Es ist im Allgemeinen gut verträglich. Sollte eine Knochenmarksuppression auftreten, ist die Kombination mit Folsäure möglich.

Mycophenolsäure (MPS)

MPS hemmt insbesondere in den B- und T-Lymphozyten die Synthese der Guanosin-Nucleotide. Durch die Unterdrückung der Antikörperbildung kann ein wichtiger Schritt in der Pathophysiologie der Erkrankung unterbrochen werden [38]. In Studien konnten gute Ergebnisse bei 70–80% der Patienten mit OCP gezeigt werden [39]. MPS ist auch für den Einsatz bei mäßig bis schwerem OCP geeignet, obgleich es den Goldstandard Cyclophosphamid nicht ersetzt. Beim Auftreten von gastrointestinalen

Tab. 3 Übersicht über Immunsuppressiva und neue immunmodulatorische Verfahren in der Anwendung beim OCP.

Wirkstoff	Wirkung	initiale Dosierung	maximale Dosierung	Wirkeintritt	häufigste Nebenwirkungen	Kontrollparameter
Dapson	Hemmung von Neutrophilen	1,5–3 mg/kg/d	300 mg/d	3–6 Wochen	Hämolyse Knochenmarksdepression Methämoglobinämie	Blutbild 1–4 wöchentl. Methämoglobinspiegel
Azaathioprin	Purin-Metabolismus	1 mg/kg/d	2,5–4 mg/kg/d	1–3 Monate	Leukopenie Thrombozytopenie Hepatitis	Blutbild 4–6 wöchentl. Leberwerte
Methotrexat	Pyrimidin-Synthese	5–15 mg/Woche	20 mg/Woche	2 Wochen	Zytopenie arterielle Hypertonie hepatotoxisch	Blutbild 2–4 wöchentl. Leberwerte
Mycophenolat Mofetil	Purin-Synthese	2 × 500 mg/d	2 × 1,5 g/d	2–12 Wochen	Diarrhö gastrointestinale NW Infektionen Neutropenie	Blutbild 4–6 wöchentl. Leberwerte
Cyclophosphamid	Alkylans B-Zell-Inhibitor	1,5–2 mg/kg/d	6 mg/kg/d	1–2 Wochen	Anämie Leukopenie Myelodysplasie hämorrh. Zystitis teratogen kanzerogen	Blutbild 1–4 wöchentl. Urinanalyse
Etanercept	Inaktivierung von TNF	2 × 25 mg/Woche s. c.	max. 50 mg/Woche	2–4 Wochen	Kopfschmerzen allergische Reaktionen Infektionen	Urinanalyse
Daclizumab	Hemmung der IL-2 vermittelten T-Zell-Aktivierung	1 mg/kg alle 2 Wochen		2–4 Wochen	Kopfschmerzen allergische Reaktionen Neoplasien Infektionen	
Rituximab	CD20-Antikörper B-Zellinhibitor	2 × 1 g Tag 0 & 14 o. 4 × 375 mg/m ² alle 7 Tage; ggfs. Wdh nach 6 Monaten	initial 50 mg/h i. v.	ca. 2 Wochen	Hypogammaglobulinämie Infektanfälligkeit allergische Reaktionen	
Immunglobulin	Verdrängung der Autoantikörper	0,4–0,8 g/kg alle 2–4 Wochen		ca. 2 Wochen	Kopfschmerz Übelkeit allergische Reaktionen	

Nebenwirkungen ist die Umstellung auf eine veränderte Darreichungsform mit einem verkapselten Wirkstoff („enteric coating“) (EC-MPS) möglich [40].

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid, ein alkylierendes Zytostatikum, ist trotz seines beträchtlichen Nebenwirkungsprofils die Therapie der ersten Wahl bei schwerem OCP [41]. Nach Erreichen einer Erkrankungskontrolle sollte die Therapie für mindestens 6 Monate beibehalten werden. Die morgendliche Einnahme mit reichlich Flüssigkeit sollte bevorzugt werden. Erfolgt die Cyclophosphamid-Gabe intravenös, ist die Substitution von MESNA (Mercaptoethansulfat-Natrium) zur Minimierung des Risikos der Auslösung einer hämorrhagischen Zystitis obligat [21].

Glukokortikoide

Systemische Kortikosteroide können das akute Geschehen effektiv supprimieren. Sie sind jedoch in der Monotherapie bezüglich der konjunktivalen Vernarbung weniger effektiv als die bisher aufgeführten Immunsuppressiva und weisen eine höhere Rezidivrate auf [31]. Die Vielzahl an unerwünschten Nebenwirkungen limitieren ihre Daueranwendung. Als adjuvante Agenzien in der kurzfristigen Kontrolle einer schweren Inflammation oder bei raschem Progress sind sie aufgrund des schnellen Wirkeintritts Therapie der Wahl. Nach Kontrolle der aktiven Inflammation

sollte ein langsames Ausschleichen erfolgen unter gleichzeitigem Einsatz eines geeigneten Basistherapeutikums.

Tacrolimus/Cyclosporin A

Cyclosporin oder Tacrolimus (FK 506) sind T-Zell-Inhibitoren und zeigen in bisherigen Studien keine zufriedenstellende Kontrolle der Entzündungsreaktion. Lediglich bei topischer Anwendung (0,03–0,1%) konnte eine adjuvante Wirkung und Besserung der konjunktivalen Entzündung erreicht werden [21,27].

Neue Therapieansätze

Ein fehlendes Ansprechen auf die gängigen Immunsuppressiva, das Auftreten von inakzeptablen Nebenwirkungen sowie Kontraindikationen gegen die Einnahme konventioneller Immunsuppressiva sind Indikationen für einen Wechsel auf neue immunmodulatorische Medikamente (► Tab. 3).

Biologika

A) TNF- α -Antagonisten Sie interferieren mit Signalwegen der Zytokinfreisetzung, welche die Inflammation vermitteln. In aktuellen Publikationen wird über eine erhöhte Expression von Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) in der Konjunktiva von Patienten mit OCP berichtet [42]. Grundsätzlich stehen mehrere spezifische Wirkstoffe zur Verfügung, die sich in molekularer Struktur und Applikationsweise (i. v., s. c.) unterscheiden.

Infliximab ist ein chimärer IgG1k-monoklonaler Antikörper, der die Bindung des Zytokins TNF- α an seinen Rezeptor inhibiert. In einem Fallbericht konnte bereits 2 Wochen nach initialer Gabe eine umfassende Stabilisierung erreicht werden [43].

Eternacept ist ein rekombinantes humanes TNF- α -Rezeptor-Protein in Fusion mit einem Fc-Fragment von IgG1, das durch Bindung an TNF- α dessen Wirkung neutralisiert. Es existieren mehrere Fallberichte, die ein gutes Ansprechen bei Therapieversagen zeigten [44, 45].

B) Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten **Daclizumab** ist nicht in der Europäischen Union zugelassen. Es ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der spezifisch an den Interleukin-2-Rezeptor auf aktivierten T-Zellen bindet und ihn blockiert. In Berichten zeigt sich erfolgreiche Anwendung bei Patienten mit zuvor therapierefraktärem OCP [46].

C) CD-20-Antagonisten **Rituximab** ist ein gentechnisch hergestellter chimärer monoklonaler Antikörper, der sich gegen das B-Lymphozyten-CD-20-Antigen richtet. Es erfolgt eine relativ rasche und anhaltende Immunmodulation, sodass die Behandlung mit diesem Biologikum am Tag 0 und nach 2 Wochen jeweils einmalig i. v. erfolgt, dann folgt ein halbes Jahr eine Pause, bevor ggf. nachbehandelt wird. Bisher wurde Rituximab vorwiegend in Kombination mit weiteren Immunsuppressiva oder intravenösen Immunglobulinen verwendet [47]. In einer initialen Studie bei 25 Patienten mit fortgeschrittenen Stadien konnte bei 68% eine komplette Remission nach dem 1. Zyklus und bei weiteren 25% der Patienten nach einem 2. Zyklus erreicht werden. Hervorzuheben ist jedoch die Entwicklung von schweren Infektionen bei 3 Patienten, an deren Folgen 2 verstarben [48]. Präexistente chronische virale Infektionen wie HIV sind daher Kontraindikationen für eine Rituximab-Therapie. Diese potenziell nebenwirkungsreiche Therapie sollte stets unter interdisziplinärer Kontrolle erfolgen.

Intravenöse Immunglobuline (IVIg)

Intravenöse Immunglobuline enthalten extrahiertes Immunglobulin G (IgG) aus dem gepoolten Plasma von mehr als 1000 Blutspendern. Sie haben mehrere Wirkansätze wie unter anderem die Modulation der Komplementaktivierung und Hemmung der Antikörpersynthese.

Bereits vor 10 Jahren zeigte sich bei allen untersuchten Patienten ein Behandlungserfolg nach mehreren Therapiezyklen [49]. Eine weitere Studie zeigte später, dass die IVIg-Therapie möglicherweise effektiver als konventionelle Immunsuppressiva im Aufhalten der Progression bei Patienten mit OCP ist [50]. Die Therapie ist relativ nebenwirkungsarm [51]. Entscheidende Nachteile bestehen in den hohen Kosten, der aufwendigen Anwendung sowie der Gefahr einer Volumenüberdosierung bei Patienten mit Herzinsuffizienz durch den hohen Verdünnungsfaktor [52].

Therapeutische Optionen der Spätkomplikationen

Im Laufe der Nachbeobachtungszeit werden bei 30% der Patienten trotz systemischer Therapie auch chirurgische Interventionen, insbesondere okuloplastische Verfahren, wie z. B. Entropionoperationen, Fornixrekonstruktionen, Amnion-Membran-Aufnähten, notwendig [29].

Als wichtiger Grundsatz hierfür gilt, jegliche Manipulation an der Konjunktiva auf ein Minimum zu beschränken, da diese als auslösende Faktoren für eine Reaktivierung der Erkrankung gefürchtet sind. So sollten minimalinvasive Verfahren, wie der Clear-cornea-Zugang im Rahmen einer Kataraktchirurgie, bevorzugt werden. Ausgedehnte Operationen führen oft zu iatrogenen Schädigungen



Abb. 8 Okuläres vernarbendes Pemphigoid. Endstadium IV mit Ankyloblepharon.

und speziell die Keratoplastik hat eine ungünstigere Prognose. Eine Keratoprothese kann bei Endstadien in Einzelfällen funktionell überraschend gute Ergebnisse erzielen. Der hohe technische Aufwand und zahlreiche Komplikationen bedingen eine Einschränkung der Indikationsstellung.

Trotz immunmodulatorischer Therapie kommt es bei 53% der Patienten zu einer deutlichen Visusminderung; die Lesefähigkeit kann nur in 35% der Betroffenen erhalten bleiben [53] (Abb. 8). Für alle Immunsuppressiva gilt, dass sie mindestens 12 Monate angewandt werden sollten und dann langsam reduziert werden können. Eine lebenslange Nachbeobachtungszeit ist notwendig, da die Erkrankung bei $\frac{1}{3}$ der Patienten rezidiert [26]. Bei schweren Formen oder kornealer Beteiligung mit konsekutiver Visuseinschränkung wird in der Regel eine lebenslange Therapie empfohlen.

Die Behandlung des OCP birgt 2 große Herausforderungen: die zügige Diagnosestellung und die adäquate stadiengerechte Therapie. Da große randomisierte Studien fehlen, basieren die vorhandenen Empfehlungen lediglich auf kleinen Patientenzahlen oder Fallberichten. Aufgrund der fehlenden Erfahrung und teils auch vital bedrohlichen Nebenwirkungen sollte eine Behandlung mit Biologika und immunmodulatorischen Medikamenten auf Patienten mit fehlendem Ansprechen gegenüber konventionellen Immunsuppressiva beschränkt bleiben. Sowohl die unzureichende Einschätzbarkeit und Graduierung des Krankheitsprozesses als auch das Fehlen von „Biomarkern“ erschweren randomisierte kontrollierte Studien. Es bleibt zu befürchten, dass sich dies in absehbarer Zeit nicht ändert.

Interessenkonflikt

▼
Nein

Literatur

- 1 Chan LS, Ahmed AR, Anhalt CJ et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. Arch Dermatol 2002; 138: 370–379
- 2 Zillikens D, Wever S, Roth A et al. Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatoses in a region of central Germany. Arch Dermatol 1995; 131: 957–958

- 3 Chan LS. Mucous membrane pemphigoid. *Clin Dermatol* 2001; 19: 703–711
- 4 Mutasim DF, Pelc NJ, Anhalt GJ. Cicatricial pemphigoid. *Dermatol Clin* 1993; 11: 499–510
- 5 Cheng YS, Rees TD, Wright JM et al. Childhood oral pemphigoid: a case report and review of the literature. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 372–377
- 6 Suelves AM, Zhao TZ, Siddique SS et al. Profile of local interleukin expression in a cohort of ocular cicatricial pemphigoid patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 8112–8117
- 7 Chan LS. Ocular and oral mucous membrane pemphigoid (cicatricial pemphigoid). *Clin Dermatol* 2012; 30: 34–37
- 8 Bedane C, McMillan JR, Balding SD et al. Bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid autoantibodies react with ultrastructurally separable epitopes on the BP180 ectodomain: evidence that BP180 spans the lamina lucida. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 901–907
- 9 Chan LS, Majumdar AA, Tran HH et al. Laminin-6 and laminin-5 are recognized by autoantibodies in a subset of cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 848–853
- 10 Ghohestani RF, Nicolas JF, Rousselle P et al. Identification of a 168-kDa mucosal antigen in a subset of patients with cicatricial pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 136–139
- 11 Pleyer U, Bruckner-Tuderman L, Friedmann A et al. The immunology of bullous oculo-muco-cutaneous disorders. *Immunol Today* 1996; 17: 111–113
- 12 Fleming TE, Korman NJ. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 571–591; quiz 591–594
- 13 Pleyer U, Muller B. [Ocular cicatricial pemphigoid]. *Ophthalmologe* 2001; 98: 584–597; quiz 598
- 14 Mondino BJ, Brown SI. Ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1981; 88: 95–100
- 15 Tauber J, Jabbur N, Foster CS. Improved detection of disease progression in ocular cicatricial pemphigoid. *Cornea* 1992; 11: 446–451
- 16 Patten JT, Cavanagh HD, Allansmith MR. Induced ocular pseudopemphigoid. *Am J Ophthalmol* 1976; 82: 272–276
- 17 Messmer EM, Valet VM, Kampik A. Differences in basement membrane zone components of normal conjunctiva, conjunctiva in glaucoma and normal skin. *Acta Ophthalmol* 2012; 90: e476–e481
- 18 Baun O, Heegaard S, Kessing SV et al. The morphology of conjunctiva after long-term topical anti-glaucoma treatment. A quantitative analysis. *Acta Ophthalmol Scand* 1995; 73: 242–245
- 19 Gibran SK. Unilateral drug-induced ocular pseudopemphigoid. *Eye (Lond)* 2004; 18: 1270
- 20 Tauber J, Melamed S, Foster CS. Glaucoma in patients with ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1989; 96: 33–37
- 21 Meyer-ter-Vehn T, Schmidt E, Zillikens D et al. [Mucous membrane pemphigoid with ocular involvement. Part II: therapy]. *Ophthalmologe* 2008; 105: 405–419
- 22 Letko E, Bhol K, Foster SC et al. Influence of intravenous immunoglobulin therapy on serum levels of anti-beta 4 antibodies in ocular cicatricial pemphigoid. A correlation with disease activity. A preliminary study. *Curr Eye Res* 2000; 21: 646–654
- 23 Hoang-Xuan T, Robin H, Demers PE et al. Pure ocular cicatricial pemphigoid. A distinct immunopathologic subset of cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1999; 106: 355–361
- 24 van Beek N, Rentzsch K, Probst C et al. Serological diagnosis of autoimmune bullous skin diseases: prospective comparison of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique with the conventional multi-step single test strategy. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 49
- 25 Setterfield J, Shirlaw PJ, Bhogal BS et al. Cicatricial pemphigoid: serial titres of circulating IgG and IgA antibasement membrane antibodies correlate with disease activity. *Br J Dermatol* 1999; 140: 645–650
- 26 Saw VPJ, Dart JKG. Management of ocular mucous Membrane Pemphigoid. In: Reinhard T, Larkin F, eds. *Cornea and External Eye Disease*. Heidelberg: Springer Verlag; 2008
- 27 Lee YJ, Kim SW, Seo KY. Application for tacrolimus ointment in treating refractory inflammatory ocular surface diseases. *Am J Ophthalmol* 2013; 155: 804–813
- 28 Letko E, Ahmed AR, Foster CS. Treatment of ocular cicatricial pemphigoid with tacrolimus (FK 506). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 441–444
- 29 Radford CF, Raub S, Williams GP et al. Incidence, presenting features, and diagnosis of cicatrizing conjunctivitis in the United Kingdom. *Eye (Lond)* 2012; 26: 1199–1208
- 30 Elder MJ, Bernauer W, Leonard J et al. Progression of disease in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 292–296
- 31 Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986; 84: 527–663
- 32 Fern AI, Jay JL, Young H et al. Dapsone therapy for the acute inflammatory phase of ocular pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 332–335
- 33 Elder MJ, Leonard J, Dart JK. Sulphapyridine—a new agent for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 549–552
- 34 Sacher C, Hunzelmann N. Cicatricial pemphigoid (mucous membrane pemphigoid): current and emerging therapeutic approaches. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 93–103
- 35 Tauber J, Sainz de la Maza M, Foster CS. Systemic chemotherapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Cornea* 1991; 10: 185–195
- 36 McCluskey P, Chang JH, Singh R et al. Methotrexate therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 2004; 111: 796–801
- 37 Chang JH, McCluskey PJ. Ocular cicatricial pemphigoid: manifestations and management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5: 333–338
- 38 Pleyer U. [Editorial on “Clinical findings with mycophenolate mofetil in immunosuppressive therapy of ocular pemphigoid” by Zurdel J, Aboalchamat B, Zierhut M et al. in *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2001; 218: 222–228]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2001; 218: 201–203
- 39 Nottage JM, Hammersmith KM, Murchison AP et al. Treatment of mucous membrane pemphigoid with mycophenolate mofetil. *Cornea* 2013; 32: 810–815
- 40 Pleyer U, Ruokonen P, Schmidt N et al. [Mycophenol acid in ocular autoimmune disorders—can we optimise this therapy?]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2008; 225: 66–69
- 41 Mondino BJ, Brown SI. Immunosuppressive therapy in ocular cicatricial pemphigoid. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 453–459
- 42 Saw VP, Dart RJ, Galatowicz G et al. Tumor necrosis factor-alpha in ocular mucous membrane pemphigoid and its effect on conjunctival fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 5310–5317
- 43 Heffernan MP, Bentley DD. Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with infliximab. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1268–1270
- 44 Canizares MJ, Smith DI, Conners MS et al. Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with etanercept in 3 patients. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1457–1461
- 45 John H, Whallett A, Quinlan M. Successful biologic treatment of ocular mucous membrane pemphigoid with anti-TNF-alpha. *Eye (Lond)* 2007; 21: 1434–1435
- 46 Papaliodis GN, Chu D, Foster CS. Treatment of ocular inflammatory disorders with daclizumab. *Ophthalmology* 2003; 110: 786–789
- 47 Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIR-ROR). *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1683–1693
- 48 Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C, Alexandre M et al. Rituximab for patients with refractory mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol* 2011; 147: 843–849
- 49 Foster CS, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for ocular cicatricial pemphigoid: a preliminary study. *Ophthalmology* 1999; 106: 2136–2143
- 50 Letko E, Miserocchi E, Daoud YJ et al. A nonrandomized comparison of the clinical outcome of ocular involvement in patients with mucous membrane (cicatricial) pemphigoid between conventional immunosuppressive and intravenous immunoglobulin therapies. *Clin Immunol* 2004; 111: 303–310
- 51 Sami N, Letko E, Androudi S et al. Intravenous immunoglobulin therapy in patients with ocular-cicatricial pemphigoid: a long-term follow-up. *Ophthalmology* 2004; 111: 1380–1382
- 52 Krenzky AMVF, Bennett WW. Immunosuppressants, Tolerogens and Immunostimulants. In: Brunton L, Lazo J, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: The McGraw-Hill Companies; 2005: 1405–1432
- 53 Messmer EM, Hintschich CR, Partsch K et al. [Ocular cicatricial pemphigoid. Retrospective analysis of risk factors and complications]. *Ophthalmologe* 2000; 97: 113–120
- 54 Megahed M. *Histopathology of blistering Diseases: With clinical, Electron microscopic, immunological and Molecular biological Correlations*. Heidelberg: Springer-Verlag; 2004: 405