

Aus der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie
der Universität zu Lübeck
Direktorin: Prof. Dr. med. Evelyn Gaffal

**Retrospektive Analyse zur Effektivität und zum
Nebenwirkungsprofil von Rituximab bei
Pemphigoid-Erkrankungen**



Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- **Aus der Sektion Medizin** -

Vorgelegt von
Florian Bamberger
aus Lübeck

Lübeck 2025

1. Berichterstatter*in: Prof. Dr. med. Christian Sadik
Kobetreuer*in: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz
2. Berichterstatter*in: Prof. Dr. med. Sebastian Meyhöfer

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 17.12.2025

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Dem Andenken an
Prof. Dr. med. Detlef Zillikens
gewidmet

Hinweis zum Sprachgebrauch: In der vorliegenden Arbeit wurde zur besseren Lesbarkeit auf geschlechtergerechte Formulierungen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen wie „Patient“ repräsentierten alle Geschlechter gleichermaßen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	vi
Tabellenverzeichnis	vii
1. Einleitung	1
1.1. Funktionen und Aufbau der Haut und Schleimhäute	1
1.1.1. Funktionelle Aspekte	1
1.1.2. Histologischer Aufbau	2
1.2. Blasenbildende Autoimmunerkrankungen der Haut und Schleimhäute	3
1.2.1. Pemphigus-Erkrankungen	4
1.2.1.1. Epidemiologie und Pathogenese	4
1.2.1.2. Symptome und Diagnostik	5
1.2.1.3. Therapie und Prognose	5
1.2.2. Pemphigoid-Erkrankungen	6
1.2.2.1. Epidemiologie und Pathogenese	6
1.2.2.2. Symptome und Diagnostik	9
1.2.2.3. Therapie und Prognose	11
1.3. Rituximab	13
1.4. Fragestellung	14
2. Material und Methoden	15
2.1. Studiendesign, Ethikvotum und Datenschutz	15
2.2. Studienziele	15
2.3. Erfassung des Patientenkollektivs	16
2.3.1. Pemphigoid-Patienten	16
2.3.2. Pemphigus-Patienten	18
2.4. Erfasste Parameter	20
2.5. Beurteilung der Effektivität von Rituximab	21
2.5.1. Outcome gemäß definierter Krankheitsstadien	21
2.5.2. Hautbefund anhand eines Scores	24
2.5.2.1. MMPDAI Activity Score	24
2.6. Beurteilung des Nebenwirkungsprofils von Rituximab	24
2.6.1. Blutparameter	24
2.6.2. Unerwünschte Ereignisse	25

2.7.	Statistische Auswertung	26
2.7.1.	Outcome gemäß definierter Krankheitsstadien	26
2.7.2.	MMPDAI Activity Score	27
2.7.3.	Blutparameter	28
2.7.3.1.	Pemphigus- und Pemphigoid-Patienten nach Rituximab	29
2.7.3.2.	Pemphigoid-Patienten vor und nach Rituximab	30
2.7.4.	Unerwünschte Ereignisse	32
3.	Ergebnisse	34
3.1.	Rituximab-Dosierung und Verabreichungsintervalle	34
3.2.	Effektivität von Rituximab	34
3.2.1.	Outcome gemäß definierter Krankheitsstadien	34
3.2.1.1.	Patientenkollektiv	35
3.2.1.2.	Rituximab-Zyklen und Follow-up	35
3.2.1.3.	Outcome	37
3.2.1.4.	Potentielle Einflussfaktoren	41
3.2.2.	MMPDAI Activity Score	42
3.2.2.1.	Patientenkollektiv	42
3.2.2.2.	Dynamik des MMPDAI Activity Scores	44
3.3.	Nebenwirkungsprofil von Rituximab	46
3.3.1.	Blutparameter	46
3.3.1.1.	Patientenkollektiv	46
3.3.1.2.	Dynamik ausgewählter Blutparameter	48
3.3.2.	Unerwünschte Ereignisse	55
3.3.2.1.	Patientenkollektiv	55
3.3.2.2.	Auftreten unerwünschter Ereignisse	55
3.3.2.3.	Potentielle Einflussfaktoren	59
4.	Diskussion	60
4.1.	Studiencharakteristika	61
4.2.	Effektivität und Nebenwirkungsprofil von Rituximab	62
4.2.1.	Schleimhautpemphigoid	62
4.2.2.	Weitere Pemphigoid-Formen	70
4.2.2.1.	Lineare IgA-Dermatose	70
4.2.2.2.	Bullöses Pemphigoid	72
4.2.2.3.	Epidermolysis bullosa acquisita	73
4.3.	Limitationen	75
4.4.	Ausblick	76

5. Zusammenfassung	78
6. Literaturverzeichnis	79
7. Verzeichnis verwendeter Programme und Werkzeuge	93
8. Anhang	94
A. Ethikvotum	94
B. Erfassungsschema des MMPDAI Scores	95
C. Charakteristika und Basisdaten der Pemphigoid-Patienten	97
C.1. Demografische und klinische Daten	97
C.2. Autoantikörper und vorherige Therapie	101
C.3. Rituximab-Gaben, Follow-up und parallele Therapie	102
D. Daten zur Effektivität von Rituximab	103
D.1. Befundverbesserungen und Rezidive nach 1. Rituximab-Zyklus	103
D.2. Befundverbesserungen und Rezidive nach 2. Rituximab-Zyklus	105
D.3. Outcome 6 und 12 Monate nach Rituximab	107
D.4. Parallele Therapie während 6 und 12 Monaten nach Rituximab	110
D.5. Potentielle Einflussfaktoren auf das Therapieansprechen	114
D.6. Dynamik des MMPDAI Activity Scores	116
E. Daten zum Nebenwirkungsprofil von Rituximab	119
E.1. Dynamik ausgewählter Blutparameter bei Pemphigus-Patienten versus Pemphigoid-Patienten nach Rituximab	119
E.2. Dynamik ausgewählter Blutparameter vor versus nach Rituximab bei Pemphigoid-Patienten	123
E.3. Unerwünschte Ereignisse nach Patienten	128
E.4. Unerwünschte Ereignisse nach Kategorien	132
E.5. Potentielle Einflussfaktoren auf das Auftreten von Infektionen	135
9. Danksagungen	136
10. Lebenslauf	137
11. Publikation	138

Abkürzungsverzeichnis

95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall
BAID	Bullöse Autoimmundermatosen
BP	Bullöses Pemphigoid
CD	Cluster of differentiation
CRP	C-reaktives Protein
DEJ	Dermo-epidermale Junktionszone
DIF	Direkte Immunfluoreszenz
EBA	Epidermolysis bullosa acquisita
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
Fc	Fragment crystallizable
FcRn	Neonataler Fc-Rezeptor
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification
IgA	Immunglobulin A
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IIF	Indirekte Immunfluoreszenz
IL-1β	Interleukin-1 β
IL-17	Interleukin-17
IMBS	Institut für Medizinische Biometrie und Statistik
i.v.	intravenös
LAD	Lineare IgA-Dermatose
MHC	Major histocompatibility complex
MMPDAI	Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index
n	Patientenanzahl
PF	Pemphigus foliaceus
p.o.	per os
PV	Pemphigus vulgaris
Q-Q Plot	Quantil-Quantil Plot

Abkürzungsverzeichnis

RA	Rheumatoide Arthritis
RTX	Rituximab
SHP	Schleimhautpemphigoid
TNF-α	Tumornekrosefaktor- α
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Abbildungsverzeichnis

1.1. Strukturkomponenten der dermo-epidermalen Junktionszone	8
2.1. Flussdiagramm zu den eingeschlossenen Pemphigoid-Patienten	17
2.2. Flussdiagramm zu den eingeschlossenen Pemphigus-Patienten	19
3.1. Verlauf der Krankheitsaktivität der Pemphigoid-Patienten während des gesamten Follow-ups	38
3.2. Boxplots zum MMPDAI Activity Score vor und 6 Monate nach Rituximab ...	45
3.3. Boxplots zu durchschnittlichen Abweichungen vom Referenzbereich ausgewählter Blutwerte bei Pemphigus- vs. Pemphigoid-Patienten nach Rituximab	51
3.4. Boxplots zu durchschnittlichen Abweichungen vom Referenzbereich ausgewählter Blutwerte vor vs. nach Rituximab bei Pemphigoid-Patienten	54
B.1. Erfassungsschema des MMPDAI Scores Teil 1	95
B.2. Erfassungsschema des MMPDAI Scores Teil 2	96
D.1. Verlaufskurven der MMPDAI Activity Scores	117
D.2. Boxplot, Histogramm und Q-Q Plot zu Paardifferenzen der MMPDAI Activity Scores	118
E.1. Verlaufskurven und Boxplots zu Blutwertabweichungen von CRP, Leukozyten und Lymphozyten bei Pemphigus- vs. Pemphigoid-Patienten nach Rituximab .	119
E.2. Verlaufskurven und Boxplots zu Blutwertabweichungen von GGT, GOT und GPT bei Pemphigus- vs. Pemphigoid-Patienten nach Rituximab	120
E.3. Histogramme zu Blutwerten von Pemphigus- und Pemphigoid-Patienten	121
E.4. Q-Q Plots zu Blutwerten von Pemphigus- und Pemphigoid-Patienten	122
E.5. Verlaufskurven und Boxplots zu Blutwertabweichungen von CRP, Leukozyten und Lymphozyten vor vs. nach Rituximab bei Pemphigoid-Patienten	123
E.6. Verlaufskurven und Boxplots zu Blutwertabweichungen von GGT, GOT und GPT vor vs. nach Rituximab bei Pemphigoid-Patienten	124
E.7. Boxplots zu Paardifferenzen der Blutwerte von Pemphigoid-Patienten	125
E.8. Histogramme zu Paardifferenzen der Blutwerte von Pemphigoid-Patienten	126
E.9. Q-Q Plots zu Paardifferenzen der Blutwerte von Pemphigoid-Patienten	127

Tabellenverzeichnis

1.1. Autoantikörperspezifitäten bei Pemphigoid-Erkrankungen	7
2.1. Definitionen der Krankheitsaktivität	22
2.2. Minimale Therapie beim Schleimhautpemphigoid	23
2.3. Minimale Therapie beim bullösen Pemphigoid	23
3.1. Demografische Daten und vorherige Therapien der Pemphigoid-Patienten	36
3.2. Befundverbesserungen und Rezidive nach Rituximab	37
3.3. Patientencharakteristika zur Analyse des MMPDAI Activity Scores	43
3.4. Deskriptive Statistik zum MMPDAI Activity Score vor und nach Rituximab ..	44
3.5. Patientencharakteristika und parallele Therapie zur Analyse von Blutwerten bei Pemphigus- und Pemphigoid-Patienten	47
3.6. Therapie der Pemphigoid-Patienten vor und nach Rituximab	48
3.7. Deskriptive Statistik zu Blutwertabweichungen bei Pemphigus- vs. Pemphigoid- Patienten nach Rituximab	50
3.8. Ergebnisse der Mann-Whitney-U-Tests: Blutwertabweichungen bei Pemphigus- vs. Pemphigoid-Patienten nach Rituximab	50
3.9. Deskriptive Statistik zu Blutwertabweichungen vor vs. nach Rituximab bei Pemphigoid-Patienten	53
3.10. Ergebnisse der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests: Blutwertabweichungen vor vs. nach Rituximab bei Pemphigoid-Patienten	53
3.11. Auftretene Infektionen während 12 Monaten vor und nach Rituximab	57
C.1. Demografische und klinische Daten der einzelnen Pemphigoid-Patienten	98
C.2. Autoantikörper und vorherige Therapie der einzelnen Pemphigoid-Patienten ..	101
C.3. Rituximab-Gaben, Follow-up und parallele Therapie der einzelnen Pemphigoid- Patienten	102
D.1. Zeit bis zur Befundverbesserung und Rezidive der einzelnen Patienten nach 1. Rituximab-Zyklus	104
D.2. Zeit bis zur Befundverbesserung und Rezidive der einzelnen Patienten nach 2. Rituximab-Zyklus	106
D.3. Outcome der einzelnen Patienten 6 und 12 Monate nach Rituximab	108
D.4. Parallele Therapie der einzelnen Patienten während 6 und 12 Monaten nach Rituximab	111

D.5. Potentielle Einflussfaktoren auf das Ansprechen auf Rituximab	114
E.1. Unerwünschte Ereignisse vor und nach Rituximab der einzelnen Patienten	129
E.2. Unerwünschte Ereignisse vor und nach Rituximab nach Kategorien	132
E.3. Potentielle Einflussfaktoren auf das Auftreten von Infektionen nach Rituximab	135

1. Einleitung

Das Hautorgan erfüllt wichtige Funktionen im menschlichen Organismus [45, 95, 115]. Kommt es im Zuge von Entzündungen, Verletzungen oder anderen gewebsschädigenden Mechanismen zu einer Beeinträchtigung der Haut, kann dies zu psychischen [36] und körperlichen Beschwerden [46, 91] führen. Die in dieser Arbeit untersuchten Pemphigoid-Erkrankung haben eine solche Schädigung der Haut, Schleimhäute oder beider zur Folge [40, 102].

Zur Einführung in die Thematik dieser Dissertation wird zunächst die Bedeutung der Haut und Schleimhäute hervorgehoben, indem deren Funktionen und Aufbau beschrieben werden (siehe Abschnitt 1.1). Darauf aufbauend werden die blasenbildenden Autoimmunerkrankungen der Haut und Schleimhäute vorgestellt. Zu dieser Erkrankungsgruppe zählen unter anderem die Pemphigoid-Erkrankungen [57], die im Rahmen dieser Dissertation untersucht wurden. Im Folgenden werden die Pemphigus- (siehe Abschnitt 1.2.1) und Pemphigoid-Erkrankungen (siehe Abschnitt 1.2.2) charakterisiert. Anschließend wird der monoklonale Antikörper Rituximab (RTX), welcher eine Therapieoption dieser Erkrankungen darstellt [57], beschrieben (siehe Abschnitt 1.3). Am Ende dieser Einleitung wird die Fragestellung der vorliegenden Arbeit hergeleitet und auf die Relevanz dieser Thematik hingewiesen (siehe Abschnitt 1.4).

1.1. Funktionen und Aufbau der Haut und Schleimhäute

1.1.1. Funktionelle Aspekte

Neben einer Barriere zur Umwelt erfüllt das Hautorgan des Menschen zahlreiche weitere Funktionen [45]. Die Haut dient ebenfalls der endogenen Vitamin-D-Synthese, der Wahrnehmung von Druck-, Temperatur- und Schmerzempfinden sowie der Abwehr von Pathogenen [45]. Neben der physikalischen Barriere erfolgt dieser Abwehrmechanismus durch die Sekretion von Talg [45] und antimikrobiellen Substanzen [115], durch ein schützendes Mikrobiom [115] sowie durch Immunzellen wie Makrophagen, Lymphozyten und Langerhans-Zellen [115]. Des Weiteren stellt die Haut durch Schweiß-Sekretion und Anpassungen der Hautdurchblutung wichtige Komponenten der Thermoregulation dar [45].

Die Schleimhäute dienen durch die Produktion von Muzin ebenfalls als Barriere gegenüber Pathogenen [35]. Des Weiteren erfüllen die Schleimhäute eine Abwehrfunktion gegen Krankheitserreger durch Antikörper und Immunzellen [16]. Weiterhin kann über die Schleimhäute sowohl eine Resorption von Substanzen [78] als auch eine Wahrnehmung sensorischer Reize [27, 82] erfolgen.

1.1.2. Histologischer Aufbau

Die Haut gliedert sich histologisch in drei Hauptschichten: Epidermis, Dermis und Subkutis [45]. Die Epidermis (Oberhaut) stellt durch mehrschichtiges verhorntes Plattenepithel die äußere Barriere zur Umwelt dar [45]. Sie besteht zum Großteil (90–95 %) aus Keratinozyten, die aus Stammzellen der innersten epidermalen Schicht – dem Stratum basale – hervorgehen [64]. Die Keratinozyten durchlaufen während der Migration vom Stratum basale zur äußersten Hautschicht eine biochemische und morphologische Differenzierung bis sie nach circa 30 Tagen abgeschilfert werden [64]. Von innen nach außen wird die Epidermis aus dem Stratum basale, Stratum spinosum, Stratum granulosum und dem Stratum corneum gebildet [45]. An den Handflächen und Fußsohlen erweitert das Stratum lucidum den epidermalen Aufbau zwischen dem Stratum granulosum und corneum [64].

Die Dermis (auch als Korium oder Lederhaut bezeichnet) stellt eine Bindegewebsschicht dar, welche von außen nach innen aus dem Stratum papillare und Stratum reticulare aufgebaut ist [45]. In der Dermis sind Kapillaren, Sinnesrezeptoren, Haarfollikel sowie Talg- und Schweißdrüsen lokalisiert [45]. Die sich anschließende Subkutis (Hypodermis) setzt sich aus Bindegewebe und Adipozyten zusammen [45, 64].

Adhäsionsstrukturen ermöglichen einen mechanischen Zusammenhalt und eine Kommunikation sowohl zwischen den einzelnen epidermalen Keratinozyten als auch zwischen der Epidermis und Dermis [45]. Zwischen Keratinozyten bilden Desmosomen, *Tight junctions*, *Adherence junctions* und *Gap junctions* Zell-Zell-Kontakte zur Adhäsion und zytoplasmatischen Kommunikation [45]. Die Verbindung zwischen Epidermis und Dermis erfolgt dagegen über die dermo-epidermale Junktionszone (DEJ) [24]. Interaktionen zwischen Adhäsionsstrukturen wie Hemidesmosomen, Ankerfilamenten und Ankerfibrillen innerhalb der DEJ bewirken dabei den mechanischen Zusammenhalt [64].

Die Schleimhäute bestehen histologisch aus einer äußeren Epithelschicht und einer darunter liegenden Bindegewebsschicht, der Lamina propria [78]. Wie zwischen den Keratinozyten in der Epidermis, liegen auch innerhalb der Epithelschicht der Schleimhäute Zell-Zell-Kontakte vor [78]. Eine Basalmembran mit interagierenden Adhäsionsstrukturen bewirkt, analog zur DEJ der Haut, einen mechanischen Zusammenhalt zwischen dem Oberflächenepithel und dem subepithelialen Bindegewebe der Schleimhäute [78].

1.2. Blasenbildende Autoimmunerkrankungen der Haut und Schleimhäute

Die Ätiologie einer Blasenbildung auf der Haut umfasst ein breites Spektrum mechanischer, physikalischer und infektiöser Faktoren [52]. In selteneren Fällen liegt der Pathogenese eine genetische Mutation oder eine Autoantikörperreaktion gegen Strukturkomponenten der Haut zugrunde [52]. Im Folgenden werden die durch Autoantikörper verursachten Erkrankungsformen näher beschrieben.

Diese als bullöse Autoimmundermatosen (BAID) bezeichneten Erkrankungen sind durch Autoantikörper gegen Strukturkomponenten der Haut, Schleimhäute oder beider Gewebetypen charakterisiert [57]. Je nach Zielantigen und Lokalisation dieser Autoantikörperreaktionen liegen verschiedene Erkrankungsformen mit unterschiedlichen klinischen Merkmalen vor [40]. Die BAID stellen somit eine heterogene Gruppe von Erkrankungen dar, welche die Pemphigus- und Pemphigoid-Erkrankungen sowie die Dermatitis herpetiformis umfasst [13].

Charakteristisch für die Pemphigus-Erkrankungen ist eine Störung der Zell-Zell-Verbindung zwischen Keratinozyten mit einer intraepidermalen Blasenbildung, während die Pemphigoid-Erkrankungen durch eine Störung der DEJ mit einer subepidermalen Blasenbildung gekennzeichnet sind [40]. Obwohl die Dermatitis herpetiformis ebenfalls eine subepidermale Blasenbildung aufweist, wird sie aufgrund ihres Autoantigens außerhalb der DEJ nicht zu den Pemphigoid-Erkrankungen gezählt [102]. Bei der Dermatitis herpetiformis handelt es sich um eine extraintestinale Manifestation einer Zöliakie [77]. Pathophysiologisch richten sich dabei Autoantikörper gegen die epidermale Transglutaminase 3 [100].

Für Pemphigus- und Pemphigoid-Erkrankungen konnten in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte im Verständnis der Pathogenese erzielt werden [76]. Für einige dieser Erkrankungen wird eine genetische Prädisposition beschrieben [103, 125], wobei eine multifaktorielle Pathogenese zusammen mit immunologischen- und Umweltfaktoren angenommen wird [50]. Pathophysiologisch erkennen $CD4^+$ T-Zellen in suszeptiblen Personen Autoantigene, die von antigenpräsentierenden Zellen über MHC-Klasse-II-Moleküle präsentiert werden [76]. Diese Autoantigene stellen bei den BAID Adhäsionsstrukturen der Haut oder Schleimhaut dar [40]. Durch die Interaktion der autoreaktiven $CD4^+$ T-Zellen mit B-Zellen kommt es zur Produktion von pathogenen Autoantikörpern, welche diese Adhäsionsstrukturen als Zielantigene aufweisen [76]. Die genauen Faktoren, die zum Toleranzverlust gegenüber dieser körpereigenen Antigene führen sind unbekannt [12]. Autoreaktive $CD4^+$ T-Zellen scheinen aber eine wichtige Stellung in der Pathogenese des Pemphigus und bullösen Pemphigoids (BP) einzunehmen [76].

Im folgenden Abschnitt 1.2.1 werden die Charakteristika der Pemphigus-Erkrankungen beschrieben. Die Pemphigoid-Erkrankungen und deren medikamentöse Therapie werden in

den weiteren Kapiteln dieser Dissertation analysiert. Eine einführende Darstellung dieser Erkrankungsgruppe erfolgt in Abschnitt 1.2.2.

1.2.1. Pemphigus-Erkrankungen

Die Bezeichnung „Pemphigus“ stammt aus dem griechischen Wort *pemphix* für „Blase“ [67]. Im Folgenden werden die beiden Hauptformen der Pemphigus-Erkrankungen beschrieben: der Pemphigus vulgaris (PV) und der Pemphigus foliaceus (PF) [103]. Weiterhin umfassen die Pemphigus-Erkrankungen zwei weitere seltene Varianten: den paraneoplastischen Pemphigus und den IgA Pemphigus [103].

1.2.1.1. Epidemiologie und Pathogenese

Die Inzidenz dieser Erkrankungen steigt mit zunehmendem Lebensalter an und variiert je nach Land und Ethnie [103]. So zeigen sich in Griechenland und im Iran, mit 8,0 und 10,0 Neuerkrankungen pro Millionen Einwohner pro Jahr, höhere Inzidenzen als in der Schweiz mit 0,6 Neuerkrankungen pro Millionen Einwohner pro Jahr [103]. Die höchsten Inzidenzen berichten Studien bei jüdischen Populationen in den USA [107] und in Israel [94]. In den meisten Regionen liegt das mittlere Erkrankungsalter (Mittelwerte) bei 45–65 Jahren [103]. Frauen sind häufiger von der Erkrankung betroffen als Männer [103].

In den meisten Ländern ist der PV die häufigste Pemphigus-Form [40]. Eine Ausnahme stellen einige Regionen in Nord-Afrika [83] und Süd-Amerika [6] dar, in denen eine endemische Form des PF dominiert.

Pathophysiologisch kommt es bei Pemphigus-Erkrankungen zur Bildung von Autoantikörpern, die gegen Adhäsionsstrukturen in der Epidermis, dem Schleimhautepithel oder beider Gewebetypen gerichtet sind [103]. Die Hauptzielantigene stellen Desmoglein 1 und 3 dar [67]. Bei diesen handelt es sich um Adhäsionsmoleküle, welche den Zusammenhalt zwischen Keratinozyten in der Epidermis sowie zwischen Epithelzellen in der Schleimhaut bewirken [78]. Die Bindung der Autoantikörper führt über eine direkte Interferenz mit den Adhäsionsmolekülen sowie durch zelluläre Signaleffekte zu einer Störung dieser Zell-Zell-Verbindungen [40]. Es kommt zu einer Auflösung des entsprechenden Zellverbands, welche bei epidermalen Keratinozyten als Akantholyse bezeichnet wird [103]. Eine solche epidermale Spaltbildung kann bei Pemphigus-Erkrankungen auch an periläsionalen Hautbereichen durch Druck ausgelöst werden [67]. Dieses Phänomen wird als ein positives Nikolsky-Zeichen beschrieben [67].

1.2.1.2. Symptome und Diagnostik

Das klinische Erscheinungsbild der Pemphigus-Erkrankungen ist durch schlaife, leicht rupturierende Blasen gekennzeichnet, die zu Erosionen und Krustenbildungen führen [67]. Dabei zeigt sich beim PV ein Befall der Haut und hautnahen Schleimhäute, insbesondere der Mundschleimhaut, während sich der PF ausschließlich an der Haut manifestiert [103]. Bei beiden Formen stellen der Kopf und Oberkörper Prädilektionsstellen für Hautläsionen dar [103]. Schmerzhaft orale Erosionen können beim PV eine Gewichtsabnahme und Malnutrition zur Folge haben [67]. Großflächige nässende Hauterosionen stellen dagegen ein Risiko für die Entwicklung von Superinfektionen bis hin zu einem Pyoderma oder einer Sepsis dar [70].

Die Diagnosesicherung der Pemphigus-Erkrankung erfolgt über eine histopathologische Untersuchung betroffener Haut und Schleimhäute sowie den Nachweis von Autoantikörpern [67]. Histopathologisch zeigt sich in Hautbiopsien eine subkorneale und suprabasale Spaltbildung mit Akantholyse [67]. Die Autoantikörper werden einerseits mittels indirekter Immunfluoreszenz (IIF) im Blutserum und andererseits mittels direkter Immunfluoreszenz (DIF) im periläsionalen Gewebe nachgewiesen [67]. Die IIF und DIF sind mikroskopische Verfahren zum Nachweis von Autoantikörpern mittels fluoreszenzmarkierter Antikörper [13]. Bei der IIF wird in einem ersten Schritt ein Gewebesubstrat, beispielsweise Affenösophagus, mit dem Patientenserum inkubiert [13]. Fluoreszenzmarkierte Antikörper weisen nachfolgend Autoantikörperbindungen im Gewebesubstrat nach, während bei der DIF dieser Nachweis direkt im Patientengewebe erfolgt [13]. Bei einer vorliegenden Pemphigus-Erkrankung zeigen die IIF und DIF interzelluläre Ablagerungen von Autoantikörpern in der Epidermis oder im Schleimhautepithel, wobei die DIF eine höhere Sensitivität bietet [67]. Die Bestimmung des Zielantigens kann über einen *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), eine IIF oder einen Immunoblot erfolgen [121].

1.2.1.3. Therapie und Prognose

Die Therapie eines PV und PF umfasst eine systemische immunsuppressive oder immunmodulierende Therapie in Kombination mit topischen antiseptischen Substanzen sowie topischen Kortikosteroiden [104]. Die Therapiewahl richtet sich dabei nach dem Schweregrad der Pemphigus-Erkrankung sowie dem individuellen Ansprechen auf die Therapie [57, 104]. Topisch applizierte Substanzen stellen lediglich eine Unterstützung der systemischen Therapieformen dar [57].

Bei einer milden Ausprägung erfolgt eine Induktionstherapie mit Kortikosteroiden, welche per os (p.o.) oder als Pulstherapie intravenös (i.v.) durchgeführt werden kann [57, 104]. Zusätzlich wird eine systemische adjuvante Therapie mit Azathioprin, Dapson oder Mycophenolsäure

empfohlen [57, 104]. Mycophenolsäure kann in Form ihrer Prodrugs Mycophenolat-Mofetil [4] oder Mycophenolat-Natrium [96] verabreicht werden.

Bei moderater oder schwerer Ausprägung wird eine initiale Kombinationstherapie aus einem Kortikosteroid mit einem Anti-CD20-Antikörper, Azathioprin oder Mycophenolsäure empfohlen [12, 57]. Bei Therapierefraktärität können intravenöse Immunglobuline oder Immunadsorption eingesetzt werden [57, 104].

Die Mortalität des PV und PF ist seit dem Einsatz von Kortikosteroiden und adjuvanter immunsuppressiver Therapien auf 1,6–12 % gesunken [67]. Betroffene Patienten zeigen jedoch ein etwa 2–3-fach höheres Sterberisiko im Vergleich zur Gesamtpopulation [58, 74]. Atemwegsinfektionen, Septikämien, peptische Ulzera sowie kardiovaskuläre Erkrankungen stellen häufige Todesursachen dar [67].

1.2.2. Pemphigoid-Erkrankungen

Der Begriff „Pemphigoid“ vereint zwei griechische Wortelemente: Wie bei den Pemphigus-Erkrankungen leitet sich der erste Teil von *pemphix* für „Blase“ ab [67], während das Suffix *-oid* „ähnlich, -artig“ bedeutet [89]. Die Pemphigoid-Erkrankungen umfassen die folgenden Subtypen: das bullöse Pemphigoid (BP), das Schleimhautpemphigoid (SHP), die Epidermolysis bullosa acquisita (EBA), die lineare IgA-Dermatose (LAD), das Pemphigoid gestationis und das Anti-p200-Pemphigoid (auch als Anti-Laminin- γ 1-Pemphigoid bezeichnet) [40, 50, 102]. Einige Autoren führen ebenfalls den Lichen planus pemphigoides als eine seltene Pemphigoid-Form auf [13, 102]. Dieser wurde ursprünglich als Variante des BP oder Lichen planus und weniger als eigenständige Erkrankungsform betrachtet [59]. Im Folgenden werden die Charakteristika der in dieser Dissertation untersuchten Pemphigoid-Formen (BP, SHP, EBA und LAD) dargestellt.

1.2.2.1. Epidemiologie und Pathogenese

Das BP ist die häufigste Pemphigoid-Erkrankung mit einer Inzidenz von 2,5–42,8 Neuerkrankungen pro Millionen Einwohner pro Jahr [40, 50]. Die Inzidenz der Erkrankung steigt mit dem Lebensalter an, wobei die Erstmanifestation meist im 8. Lebensjahrzehnt auftritt [102]. Das SHP hat in Europa eine Inzidenz von 1,3–2,0 Neuerkrankungen pro Millionen Einwohner pro Jahr [14, 15] mit einem mittleren Erkrankungsalter (Mittelwerte) von 60–65 Jahren [2, 114]. Geringere Inzidenzen als die bisher genannten Formen weisen die EBA und LAD auf, mit jeweils 0,2–0,5 und 0,25–1,0 Neuerkrankungen pro Millionen Einwohner pro Jahr [14, 15, 123]. Die LAD ist die häufigste Pemphigoid-Erkrankung im Kindesalter [60, 102]. Sie zeigt zwei Häufigkeitsgipfel: vor dem 5. und nach dem 60. Lebensjahr [102, 122]. Für die

Pemphigoid-Erkrankungen werden keine systematischen Häufigkeitsunterschiede zwischen den Geschlechtern oder zwischen verschiedenen geografischen Regionen beschrieben [40].

Pathophysiologisch kommt es bei Pemphigoid-Erkrankungen zur Bildung von Autoantikörpern, die gegen Strukturproteine der Basalmembranzzone der Haut oder Schleimhaut gerichtet sind [13]. Diese Strukturproteine bewirken im Gesunden einen mechanischen Zusammenhalt zwischen der Epidermis und Dermis in der Haut sowie zwischen dem Epithel und der Lamina propria in der Schleimhaut [57]. Die Pemphigoid-Formen weisen jeweils verschiedene Autoantigene auf [40]. Diese sind in Tabelle 1.1 aufgeführt, während Abbildung 1.1 auf Seite 8 eine visuelle Darstellung bietet. Die Grafik zeigt zudem die Lokalisationen dieser Strukturkomponenten in der DEJ der Haut. Ultrastrukturell besteht die DEJ von außen nach innen aus der Zellmembran basaler Keratinozyten, gefolgt von der Lamina lucida, Lamina densa und Sublamina densa [7, 24].

Die Bindung der Autoantikörper an ihrem Zielantigen führt zur lokalen Aktivierung des Komplementsystems mit resultierender Infiltration von Entzündungszellen, wie Mast-Zellen sowie eosinophiler und neutrophiler Granulozyten [12, 102]. Diese Entzündungszellen degranulieren und setzen Proteasen oder reaktive Sauerstoffspezies frei, die zum Abbau von Adhäsionsproteinen der DEJ und letztendlich zur subepidermalen Spaltbildung führen [12, 102]. Für die initiale Infiltration neutrophiler Granulozyten in die Dermis stellen der C5aR1-Rezeptor sowie B4-Leukotriene wichtige Mediatoren dar [98]. Weiterhin sind die Zytokine IL-17, IL-1 β und TNF- α relevante modulierende Faktoren hinsichtlich der Freisetzung von Proteasen und reaktiver Sauerstoffspezies neutrophiler Granulozyten [30].

Tabelle 1.1.: Autoantikörperspezifitäten bei Pemphigoid-Erkrankungen

Pemphigoid-Form	Zielantigen
Bullöses Pemphigoid	BP180 NC16A ^{*†} , BP230 ^{*†}
Schleimhautpemphigoid	Non-BP180 NC16A [†] , BP180 [*] BP180 NC16A [†] , BP230 ^{*†} Laminin-332 ^{*†} , $\alpha6\beta4$ Integrin ^{*†} , Typ-VII-Kollagen [*]
Epidermolysis bullosa acquisita	Typ-VII-Kollagen ^{*†}
Lineare IgA-Dermatose	LAD-1 ^{*†} , BP230 ^{*†}

Es sind nur die in dieser Dissertation untersuchten Pemphigoid-Formen aufgeführt. Die jeweiligen Hauptzielantigene sind fett gedruckt. Non-BP180 NC16A bezeichnet Epitope des BP180 außerhalb der NC16A-Domäne [13]. Beim LAD-1-Antigen handelt es sich um die lösliche Ektodomäne von BP180 [13]. LAD-1 kann neben einer linearen IgA-Dermatose ebenfalls bei einer Subgruppe von Patienten mit einem bullösen Pemphigoid oder Schleimhautpemphigoid nachgewiesen werden [13].

Quelle: modifiziert nach ^{*}Schmidt und Zillikens, 2013 [102] und [†]van Beek et al., 2024 [13].

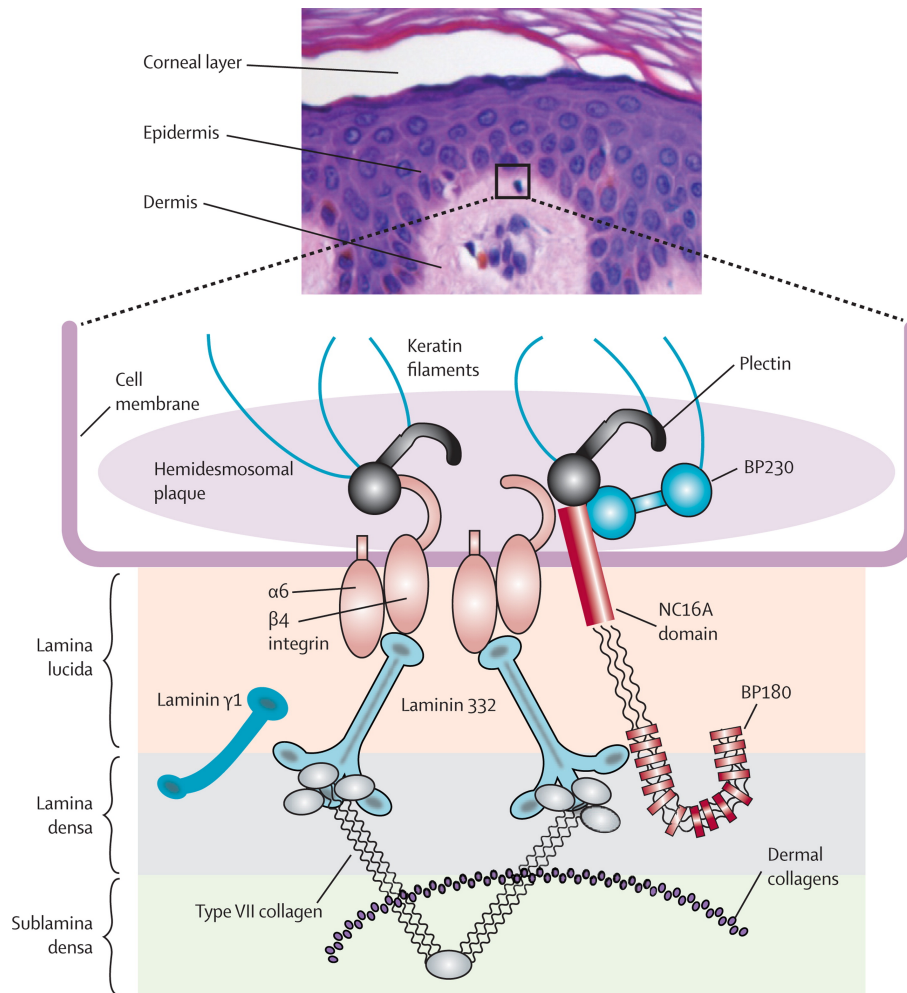


Abbildung 1.1.: Strukturkomponenten der dermo-epidermalen Junctionszone. Es sind nur die Adhäsionsmoleküle abgebildet, die bei Pemphigoid-Erkrankungen ein Zielantigen darstellen.

Quelle: aus Schmidt und Zillikens, 2013 [102].

Nachgedruckt aus *The Lancet*, Band 381, Schmidt und Zillikens, *Pemphigoid diseases*, Seiten 320–332, Copyright (2013), mit Genehmigung von Elsevier.

1.2.2.2. Symptome und Diagnostik

Das klinische Erscheinungsbild der Pemphigoid-Erkrankungen ist durch gespannte Blasen und Erosionen gekennzeichnet [102]. Die Pemphigoid-Formen weisen jeweils Unterschiede in den beteiligten Haut- und Schleimhautarealen sowie der Begleitsymptomatik auf [102].

Dem BP geht vor der Blasenbildung typischerweise eine Prodromalphase mit Pruritus voraus, teils in Verbindung mit exkoriatösen, ekzematösen, papulösen oder urtikariellen Läsionen [102]. Nach dieser Phase zeigen sich klinisch neben einer Blasenbildung vielfach Erytheme, oft begleitet von urtikariellen Plaques [102]. Die Blasen können mehrere Tage bestehen und Erosionen oder Krusten hinterlassen [102]. Zu den Prädilektionsstellen zählen dabei das Abdomen, die Beugeseiten der Extremitäten [40], die Oberschenkelinnenseiten sowie die Axillär- und Inguinalregion [50]. Bei einigen Patienten sind die Läsionen in Hautarealen lokalisiert, die durch Verbrennungen [118], Strahlenexposition [25], venöse Stauung [106] oder Paralyse [38] vorgeschädigt oder beeinträchtigt sind. In 10–20 % treten orale Läsionen auf, während andere Schleimhäute selten betroffen sind [102]. Es wurden mehrere klinische Varianten des BP beschrieben, wie das dyshidrosiforme, *intertrigo-like*, *prurigo nodularis-like*, *lymphomatoid-papulosis-like* oder *erythroderma-like* BP [101]. Bei fast allen Patienten mit einem BP besteht ein schwerer Pruritus [102]. Im Krankheitsverlauf kann sich eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität entwickeln [101].

Im Gegensatz zu anderen Pemphigoid-Formen manifestiert sich das SHP vorwiegend an den Schleimhäuten [31]. Die Prädilektionsstellen umfassen die Mundhöhle (85 %), die Konjunktiven (65 %), die Nasenhöhle (20–40 %), den Anogenitalbereich und Pharynx (je 20 %), den Ösophagus (5–15 %) sowie den Larynx (5–10 %) [102]. Eine kutane Beteiligung tritt in 25–30 % der Fälle auf [102] und zeigt typischerweise milde Läsionen [50]. Alle betroffenen Areale, ausgenommen oraler Läsionen, heilen in der Regel unter Narbenbildung ab [102]. Der früher synonym für das SHP verwendete Begriff *cicatricial pemphigoid* beschreibt heute eine seltene SHP-Variante, die durch narbig abheilende Hautläsionen ohne Schleimhautbeteiligung gekennzeichnet ist [31, 102]. Jedoch findet diese Bezeichnung heute ebenfalls Verwendung in Form des *ocular cicatricial pemphigoid*, als Synonym für das okuläre SHP [5, 23].

Die Symptomatik des SHP zeigt je nach betroffenem Schleimhautareal eine große Variabilität und reicht von milden nasalen Erosionen bis hin zu schmerzhaften Ulzerationen oder lebensbedrohlichen trachealen Strikturen [39]. Initiale Symptome einer okulären Beteiligung sind häufig ein Fremdkörpergefühl sowie trockene, juckende oder tränende Augen [111]. Die weitere Progression der Erkrankung kann von chronischen Konjunktividen, Symblephara, Lidveränderungen und Hornhauttrübungen [111] bis hin zur Erblindung führen [50]. Eine Beteiligung der Nasenhöhle kann sich klinisch als Epistaxis zeigen, während laryngopharyngeale oder ösophageale Manifestationen sich durch Heiserkeit, Schluckschmerzen, Dysphagie [5] und

Dyspnoe [40] äußern können. Bei Beteiligung der Analschleimhaut können defäkationsassoziierte Schmerzen und Blutungen auftreten [5]. Genitale Manifestationen können sich durch Dysurie, Dyspareunie oder Phimose äußern [5].

Das klinische Erscheinungsbild der EBA variiert, wobei sich zwei Hauptformen unterscheiden lassen: die klassische mechanobullöse (nicht-inflammatorische) und die häufiger auftretende inflammatorische (nicht-mechanobullöse) Form [112]. Bei der mechanobullösen Variante zeigen sich überwiegend an verletzungsanfälligen Hautarealen wie dem Ellenbogen-, Knie- oder Sakralbereich Blasen und Erosionen, die unter Narben- und Milienbildung abheilen [40]. Zusätzlich kann eine vernarbende Alopezie oder Onychodystrophie auftreten [112]. Eine Beteiligung der Schleimhäute ist möglich [112]. Die inflammatorische Form unterscheidet sich von der mechanobullösen Variante durch ein vermehrtes Auftreten von Erythemen, eine seltenere Schleimhautbeteiligung [40] sowie eine Läsionsverteilung, die weniger den verletzungsanfälligen Hautarealen folgt [50]. Die inflammatorische Form kann klinisch Ähnlichkeit zu anderen BAID aufweisen und als *bullous pemphigoid-like*, *mucous membrane pemphigoid-like*, *linear IgA disease-like* oder *brunsting-perry pemphigoid-like* Variante vorliegen [112]. Schwere Verlaufsformen der EBA können durch Vernarbungen und Strikturen der Schleimhäute entstehen, die wie beim SHP bis zur Blindheit oder Dyspnoe führen können [5].

Für die LAD sind ringförmig angeordnete Blasen und Erosionen, auch als *string-of-pearls sign* bezeichnet, charakteristisch [102]. Im Gegensatz zu betroffenen Erwachsenen zeigt sich eine LAD im Kindesalter häufiger mit einer akuten Entwicklung dieser Effloreszenzen [102]. Ebenfalls unterscheiden sich diese Gruppen in den Prädilektionsstellen der Läsionen: Im Kindesalter sind häufiger das Gesicht und der Perinealbereich betroffen, während sich die Erkrankung bei Erwachsenen hauptsächlich am Rumpf und an den Extremitäten manifestiert [119]. In beiden Altersgruppen zeigen sich zudem häufig Schleimhautläsionen, wobei es zur okulären, nasalen und oralen Beteiligung kommen kann [119].

Die Diagnosesicherung einer Pemphigoid-Erkrankung erfolgt über eine histopathologische Untersuchung betroffener Haut und Schleimhäute sowie eine DIF und IIF zum Autoantikörpernachweis [13]. Die histopathologische Untersuchung zeigt charakteristischerweise eine subepidermale Spaltbildung mit einem eosinophilen Begleitinfiltrat, wobei beim BP und der LAD ebenso neutrophilenreiche Infiltrate beobachtet werden [13]. Die immunfluoreszenzmikroskopischen Verfahren DIF und IIF wurden bereits im Kontext der Pemphigus-Erkrankungen beschrieben (siehe Abschnitt 1.2.1.2). Die DIF stellt den diagnostischen Goldstandard bei BAID dar und bietet eine hohe Sensitivität [13]. Sie zeigt im Falle einer Pemphigoid-Erkrankung lineare Ablagerungen von Autoantikörpern oder C3-Komplementfaktoren entlang der DEJ im periläsionalen Gewebe des Patienten [13]. Bei einer EBA liegt dabei ein u-förmiges Ablagerungsmuster (*u-serrated pattern*) vor, während die anderen Pemphigoid-Formen ein n-förmiges Muster (*n-serrated pattern*) aufweisen [13]. Die IIF zeigt bei Pemphigoid-Erkrankungen linear

angeordnete Autoantikörperbindungen entlang der Basalmembranzone im Gewebesubstrat [13]. Die Bestimmung des Zielantigens kann über einen ELISA, eine IIF oder einen Immunoblot erfolgen [13, 121].

1.2.2.3. Therapie und Prognose

Die Behandlung von Pemphigoid-Erkrankungen basiert auf Kortikosteroiden sowie weiteren immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Therapien [57]. Im Folgenden sind die Therapieempfehlungen der beschriebenen Pemphigoid-Formen zusammengefasst.

Beim BP werden zur initialen Therapie topisch oder systemisch applizierte Kortikosteroide empfohlen [21]. Bei Kontraindikationen oder steroidrefraktären Verläufen kann eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin, Methotrexat oder Mycophenolsäure erfolgen [21]. Der Einsatz von Dapson und Doxycyclin wird kontrovers diskutiert [21]. Bei einem therapierefraktären Verlauf stellen RTX, Immunadsorption oder intravenöse Immunglobuline weitere Behandlungsoptionen dar [21]. Als neuere Therapieansätze können die in Fallstudien untersuchten monoklonalen Antikörper Dupilumab und Omalizumab erwogen werden, letzteres insbesondere bei urtikariell-entzündlichen Läsionen und hohen IgE-Serumspiegeln [21, 48].

Beim SHP kann bei milder Ausprägung eine topische Behandlung mit Kortikosteroiden und Calcineurin-Inhibitoren erfolgen, gegebenenfalls als Kombinationstherapie mit systemisch appliziertem Dapson, Tetracyclinen oder Kortikosteroiden [55]. Bei einer moderaten Ausprägung werden systemische Kortikosteroide in Kombination mit Dapson, Tetracyclinen oder Methotrexat empfohlen [55]. Azathioprin und Mycophenolsäure stellen alternative Kombinationspartner zur systemischen Kortikosteroid-Therapie dar [55]. Bei einer schweren Ausprägung oder therapierefraktären Verläufen können zudem Cyclophosphamid, RTX oder intravenöse Immunglobuline eingesetzt werden [55].

Die Behandlung der EBA basiert primär auf einer systemischen Kortikosteroid-Therapie [112]. Colchicin wird adjuvant in Kombination mit Kortikosteroiden als Erstlinientherapie eingesetzt oder alternativ als Monotherapie verwendet [112]. Dapson stellt eine weitere adjuvante Therapieoption dar [112]. Das therapeutische Spektrum umfasst zudem die Immunsuppressiva Azathioprin, Cyclophosphamid, Cyclosporine, Methotrexat und Mycophenolsäure [112]. In therapierefraktären Fällen kann zudem der Einsatz von intravenösen Immunglobulinen, RTX oder Immunadsorption erwogen werden [112].

Bei der LAD wird Dapson als Erstlinienbehandlung empfohlen [28]. Als Zweitlinientherapie können Sulfonamide in Kombination mit Dapson oder als Monotherapie eingesetzt werden [28]. Zudem werden Kortikosteroide sowohl topisch als auch systemisch verwendet [28]. Die systemische Gabe stellt eine Behandlungsoption bei therapierefraktären Verläufen und eine Alternative zu Dapson und Sulfonamiden dar [28]. Bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen

oder Therapierefraktärität kann der Einsatz weiterer Zweitlinientherapeutika wie Colchicin, Tetracyclin und Niacinamid erwogen werden [28]. Zur Drittlinientherapie zählen Azathioprin, intravenöse Immunglobuline, Methotrexat, Mycophenolsäure und Biologika [28].

Pemphigoid-Erkrankungen stehen im Zusammenhang mit einer hohen Morbidität und Mortalität [33, 90]. Die 5-Jahres-Mortalität bei Patienten mit einem BP liegt bei 27–72 % [10]. Das Sterberisiko innerhalb der ersten 2 Jahre ist im Vergleich zu Nichterkrankten fast 3-fach erhöhet [92]. Die häufigsten Todesursachen sind Infektionen, gefolgt von kardiovaskulären Erkrankungen und Schlaganfällen [10]. Zu den Risikofaktoren für einen letalen Krankheitsverlauf zählen ein fortgeschrittenes Lebensalter, ein reduzierter Allgemeinzustand, der Nachweis von Anti-BP180-Antikorpfern sowie Komorbiditäten wie Demenz, Diabetes mellitus und kardiale Erkrankungen [32].

Für Patienten mit einem SHP wird ein 1,7-fach höheres Sterberisiko im Vergleich zu Nichterkrankten beschrieben [18]. Ein gleichzeitiges Vorkommen von Autoantikorpfern der Klassen IgA und IgG sowie eine Beteiligung der okulären, nasopharyngealen, ösophagealen, laryngealen oder genitalen Mukosa stellen ungünstige Prognosefaktoren dar [31]. Der Nachweis von Anti-Laminin-332-Antikorpfern ist bei einem SHP in 25–30 % mit malignen Neoplasien assoziiert [39] und somit ebenfalls prognostisch ungünstig.

Für Patienten mit einer EBA wird ein 2,5-fach höheres Sterberisiko im Vergleich zu Nichterkrankten beschrieben [18]. Schwere Krankheitsverläufe sind meist durch eine hoheregradige Beteiligung verschiedener Schleimhäute gekennzeichnet, insbesondere der okulären, laryngealen und ösophagealen Mukosa [5]. Die mechanobullöse nicht-inflammatorische Form der EBA weist im Vergleich zur inflammatorischen Variante häufiger eine Schleimhautbeteiligung auf, die mit dem Risiko von Narbenbildung und Stenosen einhergeht [41].

Die LAD im Kindesalter hat eine gute Prognose und klingt in der Mehrheit der Fälle vor der Pubertät ab [28]. Auch im Erwachsenenalter zeigt die Erkrankung überwiegend einen milden Verlauf [28]. In beiden Altersgruppen entwickeln nur wenige Patienten progrediente Schleimhautbeteiligungen mit Narbenbildung und Komplikationen [119]. Als Risikofaktoren für eine persistierende Krankheitsaktivität werden ein Erkrankungsalter unter 70 Jahren sowie eine Schleimhautbeteiligung beschrieben [28].

1.3. Rituximab

RTX ist ein chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper, bestehend aus einer humanen konstanten Fc-Region und murinen variablen Regionen [29]. Letztere binden spezifisch an das CD20-Antigen, ein charakteristischer B-Zell-Marker [29].

RTX führt über verschiedene Mechanismen zur Depletion von CD20⁺ B-Zellen: den direkten Zelltod, die antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität, die antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose sowie die komplement-abhängige Zytotoxizität [97]. Während durch CD20-Bindung direkt zelltod-induzierende Signalwege aktiviert werden, vermitteln die antikörper- und komplement-abhängigen Mechanismen ihre zytotoxische Wirkung über die Fc-Region [97].

Der Effekt der B-Zell-Depletion wird in der Behandlung von B-Zell-Malignomen und Autoimmunerkrankungen genutzt [81]. 1997 wurde RTX für die Therapie des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassen [81]. Es folgten weitere Zulassungen für die Behandlung hämatologischer Neoplasien sowie verschiedener Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis (RA), bestimmter Vaskulitiden und des PV [42, 44].

Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach RTX-Gabe sind infusionsassoziierte Reaktionen, Atemwegsinfektionen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Pruritus [42, 44]. In der Anwendung bei hämatologischen Neoplasien sind Zytopenien ebenfalls häufige Komplikationen [42, 44]. Bei der Behandlung von Vaskulitiden zeigen sich periphere Ödeme und Arthralgien als häufige unerwünschte Ereignisse [42, 44]. Depressive Störungen werden in der Therapie des PV beobachtet [42, 44]. Seltene aber schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach einer RTX-Therapie stellen die Hepatitis-B-Reaktivierung, die progressive multifokale Leukoencephalopathie sowie schwere mukokutane Reaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom oder die toxische epidermale Nekrolyse dar [42, 44]. Eine vollständige Übersicht aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen einschließlich deren Häufigkeiten und Beobachtungszeiträumen findet sich in den Produktinformationen zu MabThera[®] (siehe *European Medicines Agency* [42]) beziehungsweise Rituxan[®] (siehe *Food and Drug Administration* [44]).

1.4. Fragestellung

Unbehandelt kann eine BAID potentiell lebensbedrohliche Komplikationen zur Folge haben: Großflächige Erosionen können zu Superinfektionen bis hin zur Sepsis führen [70]. Orale schmerzhafteste Schleimhautläsionen können durch Nahrungsverzicht eine Gewichtsabnahme [39, 67] und Malnutrition [67] zur Folge haben. Eine okuläre Beteiligung kann zu Sehbeeinträchtigungen bis hin zur Erblindung führen [50]. Bei laryngealen und trachealen Manifestationen können sich Stenosen mit einer Dyspnoe-Symptomatik entwickeln [39, 41]. Weiterhin gehen einige BAID mit einem erhöhten Katabolismus [54] und Flüssigkeitsverlust des Körpers [12, 50, 54] einher und zeigen Assoziationen mit neurologischen [72] sowie kardiovaskulären Erkrankungen [20].

Somit ist die Therapie dieser Erkrankungen von großer Relevanz. Die BAID sind selten, jedoch zeigt sich bei einigen Formen eine zunehmende Inzidenz [102, 103]. Der demografische Wandel in Europa lässt einen weiteren Anstieg dieser vorwiegend im höheren Lebensalter auftretenden Erkrankungen erwarten [102, 103].

In der initialen Therapie von BAID werden meist Kortikosteroide eingesetzt [21, 55, 57, 90, 104, 112]. Um steroidassoziierte Nebenwirkungen zu minimieren, wird eine Dosisreduktion im Verlauf empfohlen, häufig in Kombination mit einer adjuvanten immunsuppressiven Therapie [21, 55, 57, 90, 104, 112].

Einer adjuvanten RTX-Therapie bei Pemphigus-Erkrankungen konnte ein steroidsparender Effekt mit weniger Nebenwirkungen sowie höheren Remissionsraten als bei alleiniger Kortikosteroid-Therapie nachgewiesen werden [63]. Beim PV wird RTX ab einem moderaten Schweregrad empfohlen und ist hier als Erstlinientherapie zugelassen [57, 104].

Zur Behandlung von Pemphigoid-Erkrankungen ist RTX dagegen nicht zugelassen, wird aber teils als *off-label*-Therapieoption bei einem refraktären Krankheitsverlauf aufgeführt [21, 28, 55, 112]. Zum Zeitpunkt der Themenwahl dieser Dissertation lag eine begrenzte Evidenz zur Effektivität und zum Sicherheitsprofil von RTX in der Therapie von Pemphigoid-Erkrankungen vor, wobei in Artikeln und Reviews weitere Daten für eine präzise Beurteilung gefordert wurden [26, 73, 80, 113]. Die zentrale Fragestellung der vorliegenden Dissertation ist, welche Wirksamkeit und welches Sicherheitsprofil RTX in der Behandlung von Pemphigoid-Erkrankungen aufweist.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign, Ethikvotum und Datenschutz

Bei dieser Studie handelt es sich um ein retrospektives, monozentrisches Studiendesign. Die relevanten Daten (siehe Abschnitt 2.4) wurden in anonymisierter Form gespeichert und ausgewertet. Für die durchgeführte Analyse liegt ein positives Ethikvotum vor (siehe Abschnitt A im Anhang). Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Rohdaten sind in der Datenbank des Informationssystems am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Lübeck, entsprechend § 11 der Richtlinie über die Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Universität zu Lübeck vom 28. März 2023 [117], archiviert.

2.2. Studienziele

Ein Ziel dieser retrospektiven Datenanalyse ist es, einen Beitrag zur Bewertung der Effektivität von RTX in der Behandlung von Pemphigoid-Erkrankungen zu leisten. Bei den untersuchten Pemphigoid-Erkrankungen kommt es klinisch zu Pruritus, Erythemen, Blasenbildung und Erosionen an der Haut und an Schleimhäuten [102]. Die Effektivität wurde hier beurteilt, indem ausgewertet wurde, inwieweit RTX im untersuchten Patientenkollektiv zu einer Verringerung dieser Symptome führte. Dies erfolgte anhand von definierten Krankheitsstadien (siehe Abschnitt 2.5.1). Dabei konnten die Zeiten bis zum Erreichen einer Remission oder eines Rezidivs und deren Häufigkeiten ermittelt sowie auf Zusammenhänge mit potentiellen Einflussfaktoren getestet werden. Weiterhin konnte für einen Teil des Patientenkollektivs die Auswertung eines Scores erfolgen, welcher die Krankheitsaktivität als eine Punktzahl dokumentiert (siehe Abschnitt 2.5.2.1).

Ein weiteres Ziel dieser Studie besteht darin, Daten zu unerwünschten Ereignissen und zur Sicherheit von RTX im analysierten Patientenkollektiv bereitzustellen. Hierbei wurden dokumentierte Blutwerte (siehe Abschnitt 2.6.1) und berichtete unerwünschte Ereignisse (Abschnitt 2.6.2) analysiert und auf Zusammenhänge mit potentiellen Einflussfaktoren getestet. Dies könnte zur Bewertung des Sicherheitsprofils beim Einsatz von RTX in der Therapie von Pemphigoid-Erkrankungen beitragen.

Das hier untersuchte Patientenkollektiv umfasste Patienten mit der Diagnose eines SHP, eines BP, einer LAD sowie einer EBA. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist es daher, differenziert

über die Effektivität und das Nebenwirkungsprofil von RTX bei diesen verschiedenen Formen der Pemphigoid-Erkrankungen zu berichten.

2.3. Erfassung des Patientenkollektivs

Zur Bewertung der Effektivität und des Nebenwirkungsprofils von RTX wurden erfasste Daten von Patienten mit einer Pemphigoid-Erkrankung analysiert. Das Erfassungsschema der Pemphigoid-Patienten ist in Abschnitt 2.3.1 aufgeführt. Im Rahmen der Bewertung des Nebenwirkungsprofils wurden bei Pemphigoid- und Pemphigus-Patienten die Abweichungen vom Referenzbereich ausgewählter Blutwerte – im Folgenden als Blutwertabweichungen bezeichnet – nach RTX-Gabe verglichen. Die Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Pemphigus-Patienten sind in Abschnitt 2.3.2 beschrieben.

2.3.1. Pemphigoid-Patienten

Über die UKSH Gesellschaft für IT Services mbH wurden die Patienten ermittelt, welche aufgrund einer Pemphigoid-Erkrankung in der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venereologie des UKSH, Campus Lübeck, behandelt wurden. Der initiale Schritt zur Identifikation der Studienpopulation basierte auf den Diagnosekodes L12.- (sämtliche Subkategorien), L13.8 sowie L43.1 der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification* (ICD-10-GM). Diese Abfrage wurde im Dezember 2018 getätigt und ergab 95 Patienten. Die weitere Patientenselektion erfolgte, wie in Abbildung 2.1 auf Seite 17 dargestellt, anhand zweier Kriterien: Die Patienten mussten mindestens eine RTX-Therapie erhalten haben und ein dokumentiertes Follow-up von mindestens 5 Monaten aufweisen. In dieser Arbeit wurden am Ende 22 Patienten mit einer Pemphigoid-Erkrankung eingeschlossen.

Der Follow-up-Zeitraum von mindestens 5 Monaten orientierte sich an Reviews zu BAID [65, 103]. Schmidt et al. beschrieben 2019 im *Lancet* anhand mehrerer Fallstudien und Meta-Analysen eine mittlere Zeit (Mittelwerte) von 3–6 Monaten bis zur Remission nach RTX-Gabe bei Pemphigus-Patienten [103]. Ein früheres Review beschrieb ein Zeitintervall von 3–4 Monaten bis zum Erreichen eines maximalen Effekts [65].

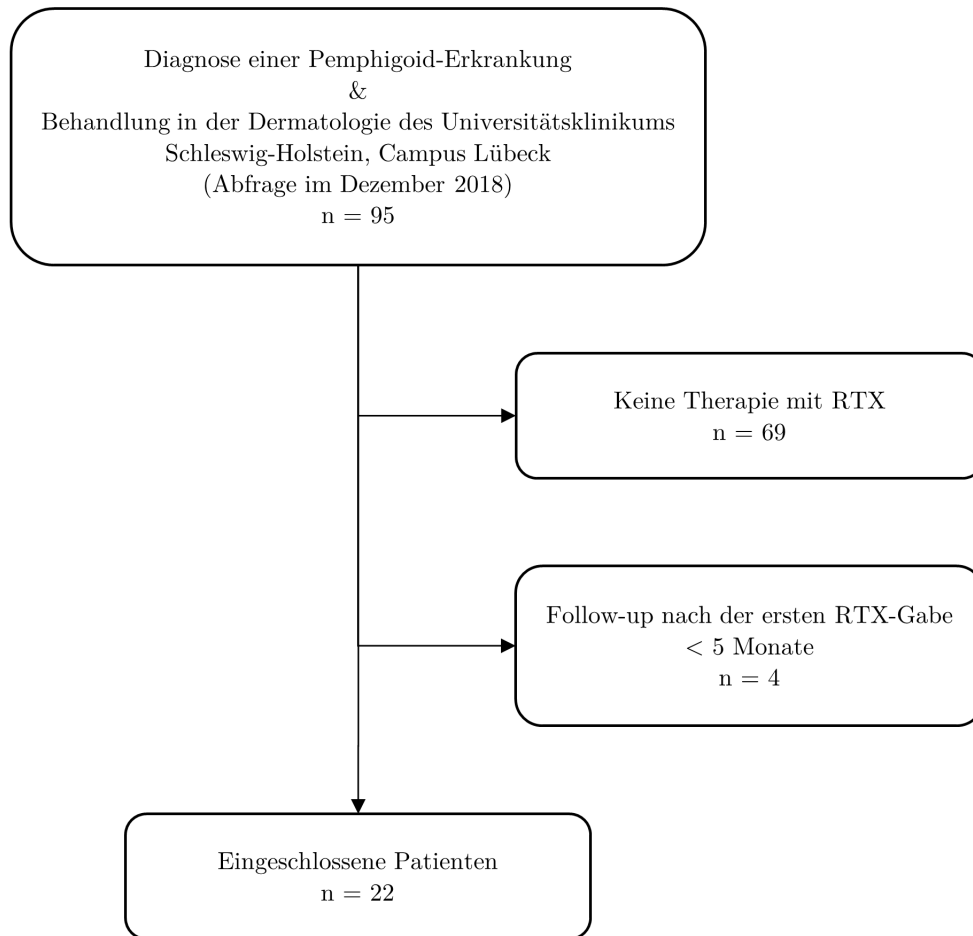


Abbildung 2.1.: Flussdiagramm zu den eingeschlossenen Pemphigoid-Patienten. n , Patientenzahl; *RTX*, Rituximab.

2.3.2. Pemphigus-Patienten

Die Identifikation der Pemphigus-Patienten, als Vergleichsgruppe zur Analyse der Blutwertabweichungen nach RTX-Gabe, ist in Abbildung 2.2 auf Seite 19 dargestellt. Die Erfassung erfolgte durch eine Datenbankabfrage der UKSH Gesellschaft für IT Services mbH nach Patienten der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie des UKSH, Campus Lübeck, mit der Diagnose eines PV (ICD-10-GM Kode L10.0). Von diesen 74 Patienten wurden 21 Patienten (28 %) ohne RTX behandelt. Bei 12 weiteren Patienten (16 %) lag keine Dokumentation von Blutwerten für den Zeitraum von 100 Tagen nach der ersten RTX-Gabe vor. Für die vergleichende Analyse der Blutwertabweichungen zwischen Pemphigus- und Pemphigoid-Patienten wurden in dieser Arbeit 41 Pemphigus-Patienten eingeschlossen.

Als Einschlusskriterium wurde eine Dokumentation der Blutwerte von 100 Tagen gewählt, da in diesem Intervall bei den meisten Patienten regelmäßige laborchemische Kontrollen durchgeführt wurden. Der gewählte Zeitraum ermöglichte es, eine größere Anzahl von Patienten mit ähnlich vielen Laborkontrollen in die Analyse einzuschließen und damit die statistische Aussagekraft zu erhöhen. Weiterhin können sich innerhalb des 100-tägigen Beobachtungszeitraums relevante Komplikationen anhand von Abweichungen der ausgewählten Blutwerte zeigen [1, 49, 61, 105]. Eine Erläuterung hierzu erfolgt in Abschnitt 2.6.1.

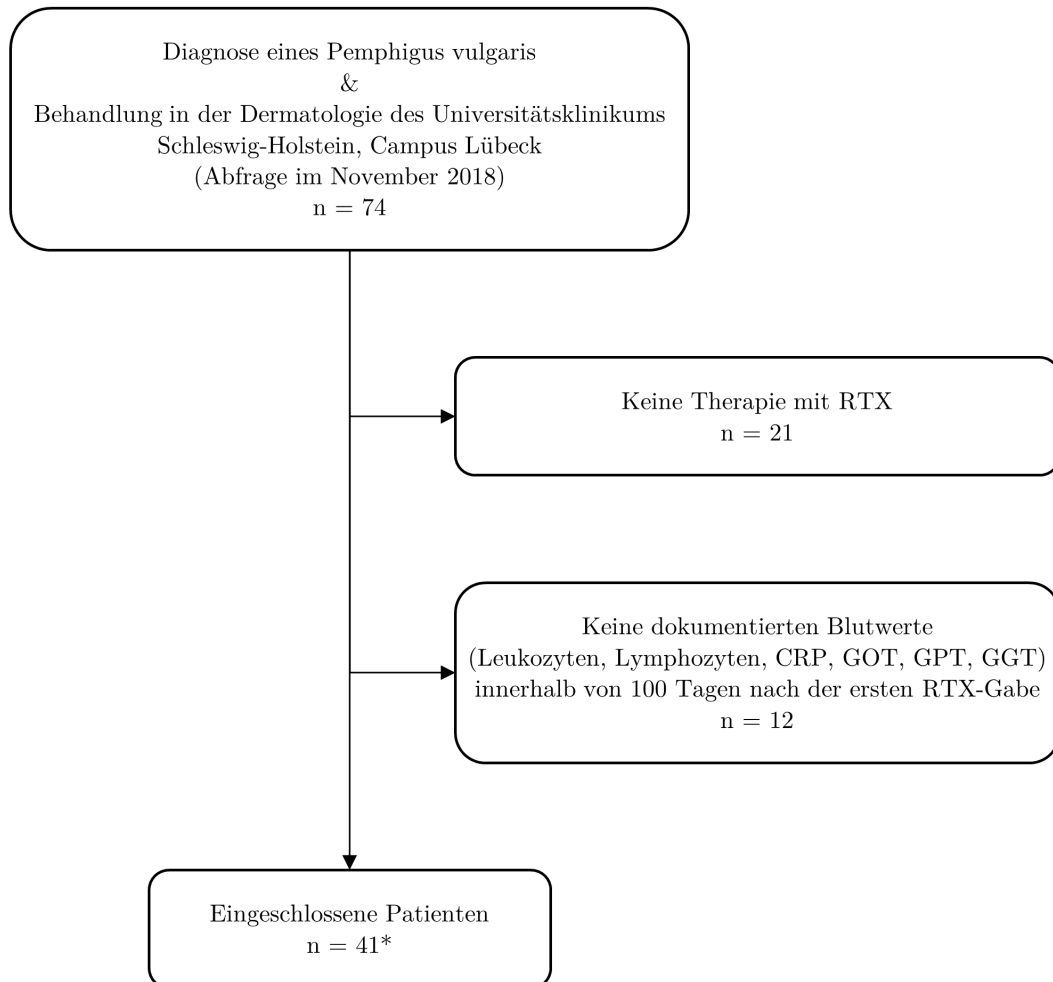


Abbildung 2.2.: Flussdiagramm zu den eingeschlossenen Pemphigus-Patienten. *n*, Patientenzahl; *RTX*, Rituximab; *CRP*, C-reaktives Protein; *GOT*, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; *GPT*, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; *GGT*, Gamma-Glutamyltransferase.

*Für 1 Patienten lag keine Dokumentation des CRP-Wertes vor. Bei 1 Patienten fehlte eine regelmäßige Dokumentation der Leberwerte (GOT, GPT und GGT). Bei 2 weiteren Patienten lag keine Dokumentation der GPT-Werte vor.

2.4. Erfasste Parameter

Von den eingeschlossenen Patienten wurden die gesamten Krankengeschichten vor und nach der ersten RTX-Gabe untersucht. Dafür wurden alle digital verfügbaren medizinischen Aufzeichnungen von stationären und ambulanten Patientenvorstellungen, einschließlich Arztbriefen, Laborergebnissen und digitalen Notizen ausgewertet. Für die Patienten mit einer Pemphigoid-Erkrankung wurden folgende Parameter zur Analyse erfasst:

1. Patientencharakteristika
 - Demografische Angaben
 - Geschlecht
 - Alter (Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und der RTX-Gabe)
 - Diagnose der Pemphigoid-Erkrankung, einschließlich
 - Dauer der Erkrankung vor der ersten RTX-Gabe
 - Betroffene Organe
 - Autoantikörperspezifität und -isotyp
 - Therapie
 - Dosierung und Zeiträume immunsuppressiver und antiinflammatorischer Therapien vor, während und nach den RTX-Gaben
 - Dosierung und Zeitpunkte der RTX-Gaben
 - Komorbiditäten
2. Zur Beurteilung der Effektivität von RTX
 - Erfassung des Outcomes anhand definierter Krankheitsstadien (siehe Abschnitt 2.5.1)
 - Erfassung des Hautbefundes mittels eines Scores (siehe Abschnitt 2.5.2)
3. Zur Beurteilung des Nebenwirkungsprofils von RTX
 - Erfassung von Blutwerten (siehe Abschnitt 2.6.1)
 - Erfassung von dokumentierten unerwünschten Ereignissen (siehe Abschnitt 2.6.2).

Für die Patienten mit einer Pemphigus-Erkrankung wurden folgende Parameter erfasst:

1. Patientencharakteristika
 - Demografische Angaben
 - Geschlecht
 - Alter (Zum Zeitpunkt der RTX-Gabe)
 - Diagnose der Pemphigus-Erkrankung
 - Therapie
 - Dosierung und Zeiträume immunsuppressiver und antiinflammatorischer Therapien während und nach den RTX-Gaben
 - Dosierung und Zeitpunkte der RTX-Gaben

2. Zur Analyse der Blutwertabweichungen nach RTX im Vergleich zu denen bei Pemphigoid-Patienten
 - Erfassung von Blutwerten (siehe Abschnitt 2.6.1).

2.5. Beurteilung der Effektivität von Rituximab

2.5.1. Outcome gemäß definierter Krankheitsstadien

Die Krankheitsaktivitäten wurde anhand der dokumentierten Hautbefunde und Berichte systematisch erfasst und definierten Krankheitsstadien zugeordnet. Hierzu wurden die empfohlenen Definitionen eines internationalen Expertengremiums verwendet [84, 85]. Für die vorliegende Studie wurde diese Kategorisierung um die Definitionen „komplette Remission unter Therapie“ und „partielle Remission unter Therapie“ erweitert. So konnte eine Remission auch bei Patienten erfasst werden, die mehr als eine minimale Therapie erhielten. Des Weiteren wurde zusätzlich zur empfohlenen Definition des „Rezidiv“ die Kategorie „minimale Restaktivität“ hinzugefügt, um auch das Auftreten von weniger als 3 neuen Läsionen innerhalb eines Monats nach bereits erreichter Krankheitskontrolle erfassen zu können. Alle verwendeten Definitionen zur Erfassung der Krankheitsaktivität sind in Tabelle 2.1 auf Seite 22 beschrieben.

Für eine genaue Einteilung der Krankheitsaktivität entsprechend der in Tabelle 2.1 definierten Kriterien ist die Festlegung einer minimalen Therapie erforderlich. Die Definition einer minimalen Therapie für Patienten mit einem SHP [85] ist in Tabelle 2.2 auf Seite 23 angegeben. Diese wurde für die eingeschlossenen Patienten mit einem SHP verwendet. Die genannte Definition wurde ebenfalls bei Patienten mit einer LAD oder EBA angewandt, da zum Zeitpunkt der Datenerfassung in der Literatur keine spezifischen Kriterien für eine minimale Therapie dieser Erkrankungen vorlagen.

Für das BP wurde eine minimale Therapie von einem Expertengremium beschrieben [84]. Diese Definition ist in Tabelle 2.3 auf Seite 23 dargestellt und wurde für den Patienten mit einem BP in dieser Studie verwendet.

Die Methodik der statistischen Auswertung des Behandlungsergebnisses anhand der definierten Krankheitsstadien sowie der Analyse von Zusammenhängen zwischen potentiellen Einflussfaktoren und dem Ansprechen auf RTX ist in Abschnitt 2.7.1 beschrieben. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Abschnitt 3.2.1 angegeben.

Tabelle 2.1.: Definitionen der Krankheitsaktivität

Früher Beobachtungspunkt
<hr/>
Krankheitskontrolle Der Zeitpunkt, zu dem bestehende Läsionen beginnen zu heilen (bei BP: oder pruritische Symptome anfangen nachzulassen) und neue Läsionen aufhören sich zu bilden.
Späte Beobachtungspunkte
<hr/>
Partielle Remission
<hr/>
Partielle Remission unter Therapie* Das Auftreten vorübergehender neuer Läsionen, die innerhalb von 1 Woche heilen, während der Patient mehr als minimale Therapie seit mindestens 2 Monaten erhält.
Partielle Remission unter minimaler Therapie Das Auftreten vorübergehender neuer Läsionen, die innerhalb von 1 Woche heilen, während der Patient minimale Therapie seit mindestens 2 Monaten erhält.
Partielle Remission ohne Therapie Das Auftreten vorübergehender neuer Läsionen, die innerhalb von 1 Woche ohne Behandlung heilen, während der Patient keine Therapie seit mindestens 2 Monaten erhält.
Komplette Remission
<hr/>
Komplette Remission unter Therapie* Die Abwesenheit neuer oder bestehender Läsionen (bei BP: oder von Pruritus), während der Patient mehr als minimale Therapie seit mindestens 2 Monaten erhält.
Komplette Remission unter minimaler Therapie Die Abwesenheit neuer oder bestehender Läsionen (bei BP: oder von Pruritus), während der Patient minimale Therapie seit mindestens 2 Monaten erhält.
Komplette Remission ohne Therapie Die Abwesenheit neuer oder bestehender Läsionen (bei BP: oder von Pruritus), während der Patient keine Therapie seit mindestens 2 Monaten erhält.
<hr/>
Rezidiv Das Auftreten von ≥ 3 neuen Läsionen/Monat (bei BP: oder mindestens 1 großen (> 10 cm Durchmesser) ekzematösen Läsion oder urtikarieller Plaques), die nicht innerhalb 1 Woche heilen, oder die Ausdehnung bestehender Läsionen (bei BP: oder täglicher Pruritus), bei einem Patienten, der die Krankheitskontrolle erreicht hatte.
Minimale Restaktivität* Das Auftreten von < 3 neuen Läsionen/Monat, die nicht innerhalb 1 Woche heilen, (bei BP: oder Pruritus mindestens einmal pro Woche, aber seltener als einmal pro Tag) bei einem Patienten, der die Krankheitskontrolle erreicht hatte.

BP, Bullöses Pemphigoid.

*Eigene hinzugefügte Definitionen.

Quelle: modifiziert nach Murrell et al., 2012 [84] und Murrell et al., 2015 [85].

Tabelle 2.2.: Minimale Therapie beim Schleimhautpemphigoid

Dapson	$\leq 1,0$ mg/kg/Tag
Prednison	$\leq 0,1$ mg/kg/Tag*
Topische Kortikosteroide	\leq Einmal pro Tag
Minocyclin	≤ 100 mg/Tag
Doxycyclin	≤ 100 mg/Tag
Lymecyclin	≤ 300 mg/Tag
Colchicin	≤ 500 μ g/Tag
Salazopyrin	≤ 1 g/Tag
Sulfapyridin	≤ 500 mg/Tag
Sulfamethoxypyridazin	≤ 500 mg/Tag
Nicotinamid	≤ 500 mg/Tag

*Oder das Äquivalent.

Quelle: aus Murrell et al., 2015 [85].

Tabelle 2.3.: Minimale Therapie beim bullösen Pemphigoid

Prednison	$\leq 0,1$ mg/kg/Tag*
Clobetasolpropionat	≤ 20 g/Woche
und/oder minimal adjuvante Therapie oder Erhaltungstherapie	
Minimal adjuvante Therapie und/oder Erhaltungstherapie	
Methotrexat	≤ 5 mg/Woche
Azathioprin	$\leq 0,7$ mg/kg/Tag
Mycophenolatmofetil	≤ 500 mg/Tag
Mycophenolsäure	≤ 360 mg/Tag
Dapson	≤ 50 mg/Tag

*Oder das Äquivalent.

Quelle: aus Murrell et al., 2012 [84].

2.5.2. Hautbefund anhand eines Scores

Für einige der eingeschlossenen Patienten mit einem SHP lag eine Dokumentation des *Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index* (MMPDAI) *Activity Scores* sowohl vor als auch mindestens 180 Tage nach der ersten RTX-Gabe vor. Dieser Score wird im folgenden Abschnitt 2.5.2.1 erläutert. Alle erfassten Scores und deren Verlauf sind in Abbildung D.1 im Anhang dargestellt. Das Ziel der Analyse des MMPDAI *Activity Scores* dieser Patientengruppe ist es, eine möglichst objektive Aussage zur Effektivität von RTX treffen zu können. In Abschnitt 2.7.2 wird das angewandte statistische Testverfahren angegeben, während das Ergebnis in Abschnitt 3.2.2 dargestellt ist.

2.5.2.1. MMPDAI Activity Score

Ein internationales Expertenkomitee beschrieb 2015 den MMPDAI Score [85]. Über diesen Score kann die Krankheitsaktivität eines SHP erfasst werden [85]. Er setzt sich aus einem *total activity score* und *total damage score* zusammen [85]. Der *total activity score* ermöglicht die Erfassung aktiver Erosionen und Blasen, während der *total damage score* zur Dokumentation postinflammatorischer Hyperpigmentierungen und Vernarbungen abgeheilter Läsionen dient [85]. Das Erfassungsschema des MMPDAI Scores ist entsprechend der Originalpublikation [85, 86] im Anhang in Abbildung B.1 und Abbildung B.2 dargestellt.

Da diese Studie die Effektivität von RTX hinsichtlich einer möglichen Reduktion der Krankheitsaktivität untersuchte, wurde der Fokus auf den *total activity score* gelegt, der im Folgenden als „MMPDAI *Activity Score*“ bezeichnet wird. Eine Reduktion des MMPDAI *Activity Scores* im Verlauf zeigt eine Abnahme der Krankheitsaktivität an, während ein Anstieg des Scores auf eine Zunahme der Krankheitsaktivität hinweist [85].

2.6. Beurteilung des Nebenwirkungsprofils von Rituximab

2.6.1. Blutparameter

Für den Zeitraum von 100 Tagen nach der ersten RTX-Gabe lagen für die eingeschlossenen Pemphigoid-Patienten eine Dokumentation von Blutwerten vor. Die Analyse fokussierte sich auf die Leukozyten- und Lymphozytenzahlen [Zellen/ μ l] im peripheren Blut sowie auf die Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) [mg/l] und die Aktivitäten der Leberenzyme Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) [U/l] im Serum. In den folgenden Ausführungen dieser Arbeit werden diese Parameter als „Leukozyten“, „Lymphozyten“, „CRP“ und „Leberenzyme“

oder „Leberwerte“ bezeichnet. Ziel ist eine Analyse zu der Fragestellung, wie stark diese Werte innerhalb von 100 Tagen nach der ersten RTX-Gabe von den Referenzbereichen abweichen. Zu einigen Pemphigoid-Patienten lag auch für den Zeitraum von 100 Tagen vor der ersten RTX-Therapie eine Dokumentation der Blutwerte vor. Für diese Patienten wurden die Blutwerte in den Zeiträumen von 100 Tagen vor und 100 Tagen nach der ersten RTX-Gabe verglichen. Zusätzlich wurde untersucht, ob sich die Blutwertabweichungen zwischen Pemphigus- und Pemphigoid-Patienten innerhalb von 100 Tagen nach der ersten RTX-Gabe unterschieden. Die angewandten statistischen Testverfahren sind in Abschnitt 2.7.3 und die Ergebnisse sind in Abschnitt 3.3.1 beschrieben.

Der Zeitraum von 100 Tagen nach der Behandlung mit RTX wurde gewählt, da so eine größere Patientenanzahl mit ähnlich vielen dokumentierten Blutwertkontrollen eingeschlossen werden konnte und dies eine höhere statistische Aussagekraft ermöglichte. Ab 100 Tagen nach der RTX-Therapie wurden die Laborkontrollen individueller und mit größeren zeitlichen Abständen vorgenommen. Weiterhin ergab die systematische Literaturrecherche keine methodisch vergleichbaren Auswertungen der hier untersuchten Blutwerte. Daher ließ sich kein exakter Referenzzeitraum für die Auswertung dieser Blutwerte aus der Literatur ableiten. Beschriebene Fälle einer früh einsetzende Neutropenie (*early-onset neutropenia*) [1, 49] oder einer Leberschädigung nach RTX-Gabe [61, 105] würden sich jedoch in diesem 100-Tage-Zeitraum zeigen können, wenngleich diese Komplikationen selten auftreten. Bei einem Abfall der Leukozytenzahl wäre eine Neutropenie hierbei lediglich eine von mehreren möglichen Ursachen [34].

Es wurden die Blutwerte CRP, Leukozyten, Lymphozyten, GGT, GOT und GPT ausgewählt, da für diese eine regelmäßige Dokumentation nach der RTX-Gabe vorlag. Weiterhin stellen das Akute-Phase-Protein CRP [108] sowie die Leukozyten [87] und Lymphozyten [8] wichtige Teile der Immunantwort auf inflammatorische Prozesse wie Infektionen dar. Eine Erhöhung der Leberenzyme GGT, GOT und GPT kann eine Leberschädigung anzeigen [47]. Erkenntnisse über Abweichungen dieser Blutwerte nach der Verabreichung von RTX könnten zur Beurteilung des Nebenwirkungsprofils beitragen.

2.6.2. Unerwünschte Ereignisse

Bei allen Pemphigoid-Patienten wurden sämtliche dokumentierten unerwünschten Ereignisse sowohl vor als auch nach der Behandlung mit RTX systematisch erfasst. Die Dokumentation umfasste dabei die Art und Frequenz der unerwünschten Ereignisse sowie das zeitliche Intervall zwischen der ersten RTX-Gabe und dem Auftreten der jeweiligen unerwünschten Ereignisse. Die Methodik der statistischen Auswertung unerwünschter Ereignisse sowie der Analyse von Zusammenhängen zwischen potentiellen Einflussfaktoren und dem Auftreten von Infektionen

nach RTX-Therapie ist in Abschnitt 2.7.4 beschrieben. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Abschnitt 3.3.2 angegeben.

2.7. Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden mit R Version 4.1.1 durchgeführt. Die folgenden Abschnitte nennen die gewählten statistischen Tests, begründen deren Auswahl und formulieren entsprechende Hypothesen. Sämtliche Testungen erfolgten zu einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$.

2.7.1. Outcome gemäß definierter Krankheitsstadien

Die Häufigkeiten und Zeitintervalle bis zur klinischen Befundverbesserung sowie bis zum Auftreten von Rezidiven wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 3.2.1.3 beschrieben.

Weiterhin wurde untersucht, ob Assoziationen zwischen potentiellen Einflussfaktoren und dem Ansprechen auf RTX vorlagen. Es handelte sich hier um kategorische Variablen, deren Unabhängigkeit untersucht werden sollte. Um zu prüfen, ob die Voraussetzungen für einen Chi-Quadrat-Test erfüllt waren, wurden die erwarteten Häufigkeiten berechnet. Diese sind im Anhang in Tabelle D.5 angegeben. Eine Voraussetzung des Chi-Quadrat-Tests ist, dass mindestens 80 % der erwarteten Häufigkeiten > 5 betragen und alle erwarteten Häufigkeiten über 1 liegen [17, Kapitel 13.3, S. 196–197]. Da diese Voraussetzung bei keinem der ausgewählten potentiellen Einflussfaktoren gegeben war, wurde der Exakte Test nach Fisher (*Fisher's exact test*) verwendet. Es wurde sich entschieden zweiseitig zu testen, da sowohl die Erkenntnis eines positiven als auch eines negativen Einflusses der ausgewählten Faktoren auf das Ansprechen auf Ritiximab von Interesse war. Weiterhin bestand keine begründete Vermutung für einen gerichteten Einfluss der ausgewählten Faktoren. Für den verwendeten Exakten Test nach Fisher ergaben sich somit folgende Hypothesen (Formulierung in Anlehnung an [51, Kapitel VII 1.2, S. 413–418] und mathematische Notation der stochastischen Unabhängigkeit nach [120, Kapitel 6.2.5, S. 102]).

Nullhypothese: Der potentielle Einflussfaktor und die Veränderung der Krankheitsaktivität 6 Monate nach dem ersten RTX-Zyklus sind stochastisch unabhängig voneinander.

$$H_0 : P(A \cap B) = P(A) \cdot P(B)$$

Alternativhypothese: Der potentielle Einflussfaktor und die Veränderung der Krankheitsaktivität 6 Monate nach dem ersten RTX-Zyklus sind stochastisch abhängig voneinander.

$$H_1 : P(A \cap B) \neq P(A) \cdot P(B)$$

Hierbei steht A für eine Kategorie des potentiellen Einflussfaktors. Bei dem Faktor Geschlecht wären die Kategorien beispielsweise „männlich“ oder „weiblich“. Eine Auflistung der einbezogenen potentiellen Einflussfaktoren und deren jeweiligen Kategorien befindet sich im Anhang in Tabelle D.5.

In den aufgeführten Hypothesen steht B für eine Kategorie der Veränderung der Krankheitsaktivität, somit für eine „Verbesserung“ oder „keine Verbesserung“. Eine Verbesserung entspricht hier einer Reduktion der Krankheitsaktivität anhand definierter Krankheitsstadien. Dies könnte somit den Übergang von einer „aktiven Erkrankung“ zu einer „Krankheitskontrolle“ oder zu einer „Remission“ bedeuten. Weiterhin wäre der Übergang von einer „Krankheitskontrolle“ zu einer „Remission“ möglich. Die Definitionen der Krankheitsstadien sind in Tabelle 2.1 in Abschnitt 2.5.1 angegeben.

Die Ergebnisse dieser statistischen Tests sind in Abschnitt 3.2.1.4 aufgeführt.

2.7.2. MMPDAI Activity Score

Die Auswahl und Durchführung des statistischen Testverfahrens zur Auswertung des MMPDAI *Activity Scores* fand in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Statistik (IMBS) der Universität zu Lübeck statt. Der MMPDAI *Activity Score* vor und 180 Tage nach der Behandlung mit RTX wurde untersucht. Die zu prüfende Annahme war, dass es 180 Tage nach der RTX-Gabe zu einer Veränderung des MMPDAI *Activity Scores* kommt. Da sowohl die Erkenntnis einer Zunahme als auch einer Abnahme des Scores nach der Verabreichung von RTX von Interesse war, wurde sich für eine zweiseitige Testung entschieden.

Bei den Scores, vor und nach der RTX-Gabe, handelte es sich um verbundene Stichproben, deren Paardifferenzen nicht einer Normalverteilung zu folgen schienen. Die Verteilung der Paardifferenzen wurde grafisch über ein Histogramm sowie ein Quantil-Quantil Plot (Q-Q Plot) beurteilt (siehe Abbildung D.2 im Anhang).

Da von keiner Normalverteilung auszugehen war und es sich um verbundene Stichproben handelte, wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (auch Wilcoxon-Test für verbundene

Stichproben genannt) verwendet [17, Kapitel 14.4, S. 215–216].

Vor Durchführung des Tests wurde bewertet, ob seine Voraussetzung einer symmetrischen Verteilung der Paardifferenzen um den Median für die zugrunde liegende Grundgesamtheit [56, Kapitel 3, S. 39–40] anzunehmen war. Die Verteilung der Paardifferenzen der vorliegenden Stichproben wurde grafisch über einen Boxplot und ein Histogramm beurteilt (siehe Abbildung D.2 im Anhang). Es zeigte sich eine weitgehend symmetrische Verteilung um den Median. Daher konnte die Voraussetzung einer symmetrischen Verteilung der Paardifferenzen als hinreichend erfüllt betrachtet werden. Es ergaben sich für den verwendeten Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test somit folgende Hypothesen (Formulierung in Anlehnung an und mathematische Notation nach [56, Kapitel 3, S. 39–40]).

Nullhypothese: *Es besteht kein systematischer Unterschied zwischen den MMPDAI Activity Scores vor und nach der Behandlung mit RTX. Die Differenzen der Scores vor und nach der RTX-Gabe sind symmetrisch um 0 verteilt.*

$$H_0 : \theta = 0$$

Alternativhypothese: *Es besteht ein systematischer Unterschied zwischen den MMPDAI Activity Scores vor und nach der Behandlung mit RTX. Die Differenzen der Scores vor und nach der RTX-Gabe sind nicht symmetrisch um 0 verteilt.*

$$H_1 : \theta \neq 0$$

Wobei θ den Median der Verteilung der Score-Differenzen vor und nach der RTX-Gabe in der Population darstellt. θ bezieht sich somit auf den Behandlungseffekt [56, Kapitel 3, S. 39–40]. Die Differenzen der Scores werden hier definiert als:

$$d_i = x_{2i} - x_{1i}$$

x_1 entspricht dem letzten dokumentierten MMPDAI *Activity Score* vor der ersten Gabe des RTX-Zyklus. x_2 stellt hier den ersten dokumentierten MMPDAI *Activity Score* nach mindestens 180 Tagen dar, ausgehend von der ersten Gabe des RTX-Zyklus.

Das Ergebnis dieses statistischen Tests ist in Abschnitt 3.2.2.2 angegeben.

2.7.3. Blutparameter

Die Auswahl und Durchführung der statistischen Testverfahren zur Auswertung der Blutwertabweichungen fand in Zusammenarbeit mit dem IMBS der Universität zu Lübeck statt. Zur Analyse wurden die erfassten Blutwerte in prozentuale Werte umgerechnet, die sich auf den

jeweiligen Referenzbereich bezogen. Nach diesem Prinzip entsprach beispielsweise ein CRP von 10 mg/l bei einem Referenzbereich bis 5 mg/l einer relativen Abweichung von +100 % vom oberen Referenzwert. Auf diese Weise erfolgte die Berechnung der relativen Abweichungen (in Prozent) für die Blutwerte. Dabei wurden die vom Labor angegebenen Referenzbereiche zum Zeitpunkt der jeweiligen Blutwertmessung herangezogen. Um einen Unterschied in den Blutwerten zu zeigen, wurde für jeden Patienten der Mittelwert der relativen Abweichungen vom Referenzbereich separat für jeden Blutwert ermittelt. Dieser wird im Folgenden als „durchschnittliche Abweichung“ bezeichnet. Die Auswahl und Begründung der erfassten Blutwerte ist in Abschnitt 2.6.1 angegeben.

Es wurden primär 2 statistische Testverfahren zu den Blutwertabweichungen durchgeführt (siehe Abschnitt 2.7.3.1 und Abschnitt 2.7.3.2). In allen Fällen wurde eine zweiseitige Testung gewählt, da sowohl höhere als auch niedrigere Blutwertabweichungen zwischen den untersuchten Gruppen von Interesse waren. Die Ergebnisse dieser Tests sind in Abschnitt 3.3.1.2 dargestellt.

2.7.3.1. Pemphigus- und Pemphigoid-Patienten nach Rituximab

Sowohl für Pemphigus- als auch Pemphigoid-Patienten wurden die durchschnittlichen Abweichungen der ausgewählten Blutwerte nach der Verabreichung von RTX ermittelt. Hierzu wurden für jeden Patienten alle dokumentierten Laborergebnisse in dem Zeitraum von 100 Tagen nach der ersten RTX-Gabe berücksichtigt. Die zu prüfende Annahme war, dass sich die durchschnittlichen Blutwertabweichungen zwischen Pemphigus- und Pemphigoid-Patienten innerhalb von 100 Tagen nach der Behandlung mit RTX unterscheiden.

Bei den Blutwertabweichungen von Pemphigus- und Pemphigoid-Patienten handelte es sich um unverbundene Stichproben, die nicht einer Normalverteilung zu folgen schienen. Die Verteilung der Werte beider Stichproben wurde jeweils grafisch über ein Histogramm und ein Q-Q Plot beurteilt (siehe Abbildung E.3 und Abbildung E.4 im Anhang).

Da von keiner Normalverteilung auszugehen war und es sich um unverbundene Stichproben handelte, wurde der Mann-Whitney-U-Test (auch Wilcoxon-Mann-Whitney-Test genannt, äquivalent zum Wilcoxon-Rangsummentest) verwendet [17, Kapitel 14.3, S. 214–215].

Vor Durchführung des Tests wurde bewertet, ob seine Voraussetzung einer gleichen Verteilungsform beider Populationen [56, Kapitel 4, S. 115–116] anzunehmen war. Die Verteilungen der vorliegenden Stichproben wurden grafisch über Boxplots (siehe Abbildung 3.3 in Abschnitt 3.3.1.2) und Histogramme (siehe Abbildung E.3 im Anhang) beurteilt. Es zeigte sich bei den Blutwerten CRP, Leukozyten, GGT, GOT und GPT in jeweils beiden Stichproben eine rechtsschiefe Verteilung. Die durchschnittlichen Abweichungen der Lymphozytenzahlen wiesen in beiden Stichproben eine linksschiefe Verteilung auf. Daher konnte die Voraussetzung der gleichen Verteilungsform bei den hier untersuchten Blutwerten als hinreichend erfüllt

betrachtet werden. Für den verwendeten Mann-Whitney-U-Test ergaben sich somit je Blutwert folgende Hypothesen (Formulierung in Anlehnung an und mathematische Notation nach [56, Kapitel 4, S. 115–117]).

Nullhypothese: *Es besteht kein systematischer Unterschied in den durchschnittlichen Abweichungen des Blutwerts innerhalb von 100 Tagen nach der ersten Gabe des RTX-Zyklus zwischen Pemphigus- und Pemphigoid-Patienten. Die Populationen haben die gleiche Wahrscheinlichkeitsverteilung.*

$$H_0 : \Delta = 0$$

Alternativhypothese: *Es besteht ein systematischer Unterschied in den durchschnittlichen Abweichungen des Blutwerts innerhalb von 100 Tagen nach der ersten Gabe des RTX-Zyklus zwischen Pemphigus- und Pemphigoid-Patienten. Zwischen den Verteilungen der Populationen besteht ein Lageunterschied.*

$$H_1 : \Delta \neq 0$$

Wobei Δ einen Lageunterschied zwischen beiden Populationen darstellt [56, Kapitel 4, S. 115–117]. Die durchschnittliche Abweichung wird in den angegebenen Hypothesen als Mittelwert der relativen Abweichungen (in Prozent) vom Referenzbereich definiert.

2.7.3.2. Pemphigoid-Patienten vor und nach Rituximab

Für einige Pemphigoid-Patienten waren Blutwerte für den Zeitraum von 100 Tagen vor und 100 Tagen nach der Verabreichung von RTX dokumentiert. Für diese Patientengruppe wurden die durchschnittlichen Abweichungen der ausgewählten Blutwerte innerhalb beider Zeiträume ermittelt. Hierzu wurden für jeden Patienten alle dokumentierten Laborergebnisse in dem Zeitraum von 100 Tagen vor und nach der RTX-Gabe berücksichtigt. Die zu prüfende Annahme war, dass sich die durchschnittlichen Blutwertabweichungen vor und nach der Behandlung mit RTX unterscheiden.

Bei den Blutwertabweichungen innerhalb von 100 Tagen vor und nach der RTX-Gabe handelte es sich um verbundene Stichproben, deren Paardifferenzen nicht einer Normalverteilung zu folgen schienen. Die Verteilung der Paardifferenzen wurde jeweils grafisch über ein Histogramm und ein Q-Q Plot beurteilt (siehe Abbildung E.8 und Abbildung E.9 im Anhang).

Da von keiner Normalverteilung auszugehen war und es sich um verbundene Daten handelte, wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet [17, Kapitel 14.4, S. 215–216].

Vor Durchführung des Tests wurde bewertet, ob seine Voraussetzung einer symmetrischen Verteilung der Paardifferenzen um den Median für die zugrunde liegende Grundgesamtheit [56, Kapitel 3, S. 39–40] anzunehmen war. Die Verteilung der Paardifferenzen der vorliegenden Stichproben wurde jeweils grafisch über Boxplots und Histogramme beurteilt (siehe Abbildung E.7 und Abbildung E.8 im Anhang). Bei diesen kleinen Stichprobengrößen ($n = 11$) und jeweils wenigen Paardifferenzen unterschiedlich von 0, zeigte sich nicht bei allen ausgewählten Blutwerten eine eindeutig symmetrische Verteilung um den Median. Für die zugrunde liegende Grundgesamtheit wurde dennoch die Annahme einer symmetrischen Verteilung der Paardifferenzen als vertretbar erachtet. Für den verwendeten Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ergaben sich somit je Blutwert folgende Hypothesen (Formulierung in Anlehnung an und mathematische Notation nach [56, Kapitel 3, S. 39–40]).

Nullhypothese: *Es besteht kein systematischer Unterschied zwischen den durchschnittlichen Abweichungen des Blutwerts vor und nach der Behandlung mit RTX. Die Differenzen der durchschnittlichen Abweichungen vor und nach der RTX-Gabe sind symmetrisch um 0 verteilt.*

$$H_0 : \theta = 0$$

Alternativhypothese: *Es besteht ein systematischer Unterschied zwischen den durchschnittlichen Abweichungen des Blutwerts vor und nach der Behandlung mit RTX. Die Differenzen der durchschnittlichen Abweichungen vor und nach der RTX-Gabe sind nicht symmetrisch um 0 verteilt.*

$$H_1 : \theta \neq 0$$

Wobei θ den Median der Verteilung der Differenzen vor und nach der RTX-Gabe in der Population darstellt. θ bezieht sich somit auf den Behandlungseffekt [56, Kapitel 3, S. 39–40]. Die Differenzen der durchschnittlichen Abweichungen werden hierbei definiert als:

$$d_i = x_{1i} - x_{2i}$$

x_1 entspricht dem Mittelwert der relativen Abweichungen (in Prozent) vom Referenzbereich des jeweiligen Blutwerts innerhalb von 100 Tagen vor der ersten Gabe des RTX-Zyklus. x_2 stellt den Mittelwert der relativen Abweichungen (in Prozent) vom Referenzbereich des jeweiligen Blutwerts innerhalb von 100 Tagen nach der ersten Gabe des RTX-Zyklus dar.

Bei der Lymphozytenzahl und der GPT-Enzymaktivität war eine Berechnung mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test nicht möglich, da zu wenige Paardifferenzen ungleich 0 vorlagen. Hier wurde, auch wenn nicht optimal, da die Voraussetzungen nicht erfüllt waren,

der gepaarte t-Test angewandt. Für den verwendeten gepaarten t-Test ergaben sich folgende Hypothesen (Formulierung in Anlehnung an und mathematische Notation nach [120, Kapitel 10.1.2, S. 181–182]).

Nullhypothese: *Es besteht kein systematischer Unterschied zwischen den durchschnittlichen Abweichungen des Blutwerts vor und nach der Behandlung mit RTX. Der Erwartungswert der Differenzen ist gleich 0.*

$$H_0 : \delta = 0$$

Alternativhypothese: *Es besteht ein systematischer Unterschied zwischen den durchschnittlichen Abweichungen des Blutwerts vor und nach der Behandlung mit RTX. Der Erwartungswert der Differenzen ist ungleich 0.*

$$H_1 : \delta \neq 0$$

Wobei δ den Erwartungswert der Differenzen vor und nach der RTX-Gabe darstellt. Die Differenzen der durchschnittlichen Abweichungen werden hierbei wieder definiert als:

$$d_i = x_{1i} - x_{2i}$$

x_1 entspricht dabei wieder dem Mittelwert der relativen Abweichungen (in Prozent) vom Referenzbereich des jeweiligen Blutwerts innerhalb von 100 Tagen vor der ersten Gabe des RTX-Zyklus. x_2 stellt wieder den Mittelwert der relativen Abweichungen (in Prozent) vom Referenzbereich des jeweiligen Blutwerts innerhalb von 100 Tagen nach der ersten Gabe des RTX-Zyklus dar.

2.7.4. Unerwünschte Ereignisse

Die Häufigkeiten und Zeitintervalle bis zum Auftreten unerwünschter Ereignisse wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 3.3.2.2 beschrieben.

Weiterhin wurde untersucht, ob Assoziationen zwischen potentiellen Einflussfaktoren und dem Auftreten von Infektionen nach RTX vorlagen. Es handelte sich hier um kategorische Variablen, deren Unabhängigkeit untersucht werden sollte. Um zu prüfen, ob die Voraussetzungen für einen Chi-Quadrat-Test erfüllt waren, wurden die erwarteten Häufigkeiten berechnet. Diese sind im Anhang in Tabelle E.3 angegeben. Eine Voraussetzung des Chi-Quadrat-Tests ist, dass mindestens 80 % der erwarteten Häufigkeiten > 5 betragen und alle erwarteten Häufigkeiten über 1 liegen [17, Kapitel 13.3, S. 196–197]. Da diese Voraussetzung bei keinem der ausgewählten potentiellen Einflussfaktoren gegeben war, wurde der Exakte Test nach

Fisher verwendet. Es wurde sich entschieden zweiseitig zu testen, da sowohl die Erkenntnis eines positiven als auch eines negativen Einflusses der ausgewählten Faktoren auf das Auftreten von Infektionen nach RTX von Interesse war. Weiterhin bestand keine begründete Vermutung für einen gerichteten Einfluss der ausgewählten Faktoren. Für den verwendeten Exakten Test nach Fisher ergaben sich somit folgenden Hypothesen (Formulierung in Anlehnung an [51, Kapitel 1.2, S. 413–418] und mathematische Notation der stochastischen Unabhängigkeit nach [120, Kapitel 6.2.5, S. 102]).

Nullhypothese: *Der potentielle Einflussfaktor und das Auftreten von Infektionen innerhalb von 12 Monaten nach der ersten Gabe des RTX-Zyklus sind stochastisch unabhängig voneinander.*

$$H_0 : P(A \cap B) = P(A) \cdot P(B)$$

Alternativhypothese: *Der potentielle Einflussfaktor und das Auftreten von Infektionen innerhalb von 12 Monaten nach der ersten Gabe des RTX-Zyklus sind stochastisch abhängig voneinander.*

$$H_1 : P(A \cap B) \neq P(A) \cdot P(B)$$

Hierbei steht A für eine Kategorie des potentiellen Einflussfaktors. Bei dem Faktor Geschlecht wären die Kategorien beispielsweise „männlich“ oder „weiblich“. Eine Auflistung der einbezogenen potentiellen Einflussfaktoren und deren jeweiligen Kategorien befindet sich im Anhang in Tabelle E.3. In den aufgeführten Hypothesen steht B für eine Kategorie des Auftretens von Infektionen, somit für „keine Infektion“ oder „ ≥ 1 Infektion“.

Die Ergebnisse dieser Tests sind in Abschnitt 3.3.2.3 angegeben.

3. Ergebnisse

Dieses Kapitel präsentiert die Studienergebnisse zur Behandlung mit RTX. In Abschnitt 3.2 wird die Effektivität der Therapie analysiert, einschließlich der Behandlungsergebnisse (siehe Abschnitt 3.2.1.3), potentieller Einflussfaktoren auf das Therapieansprechen (siehe Abschnitt 3.2.1.4) und der Entwicklung des MMPDAI *Activity Scores* (siehe Abschnitt 3.2.2).

Abschnitt 3.3 dokumentiert das Nebenwirkungsprofil von RTX. Dies umfasst eine Analyse zu Blutwertabweichungen in 2 Vergleichen: zwischen Pemphigus- und Pemphigoid-Patienten nach RTX-Gabe sowie bei Pemphigoid-Patienten vor und nach RTX-Therapie (siehe Abschnitt 3.3.1). Des Weiteren werden die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse und deren zeitliche Verteilungen ausgewertet (siehe Abschnitt 3.3.2.2). Abschließend wird untersucht, ob Assoziationen zwischen potentiellen Einflussfaktoren und dem Auftreten von Infektionen nach der Behandlung mit RTX bestehen (siehe Abschnitt 3.3.2.3).

3.1. Rituximab-Dosierung und Verabreichungsintervalle

Alle untersuchten Patienten erhielten 1 oder 2 Behandlungszyklen RTX, wobei jeder Zyklus 2 Infusionen à 1 g RTX umfasste. Die Dosierung entsprach dem Therapieprotokoll für RA [42, 44]. Die Infusionsintervalle in der vorliegenden Studie überschritten jedoch die im RA-Protokoll beschriebenen 2 Wochen [42, 44]. Dabei variierten die zeitlichen Abstände zwischen beiden Infusionen je nach Patient. Bei den eingeschlossenen Pemphigoid-Patienten betrug der mediane Abstand zwischen beiden RTX-Infusionen 27 Tage (Spannweite 13–34 Tage), bei den Pemphigus-Patienten 21 Tage (Spannweite 13–67 Tage).

3.2. Effektivität von Rituximab

3.2.1. Outcome gemäß definierter Krankheitsstadien

In diesem Abschnitt wurden zur Auswertung des Therapieerfolgs die Krankheitsaktivitäten gemäß den Definitionen in Tabelle 2.1 (siehe Abschnitt 2.5.1) kategorisiert.

3.2.1.1. Patientenkollektiv

Die Behandlungsergebnisse von 22 Pemphigoid-Patienten wurden analysiert. Das Patientenkollektiv bestand überwiegend aus weiblichen Patienten (77 %). Das mediane Alter bei Diagnosestellung einer Pemphigoid-Erkrankung betrug 61 Jahre. Dabei lag bei 18 Patienten (82 %) ein SHP, 1 Patienten eine LAD, 1 Patienten ein BP und 2 Patienten eine EBA als Diagnose vor. Die Mehrheit der Patienten mit einem SHP (83 %) wies eine Beteiligung der oralen Mukosa auf.

Einundzwanzig der 22 Patienten erhielten im Vorfeld bereits eine systemische Therapie, wobei sowohl Kortikosteroide als auch adjuvante immunsuppressive beziehungsweise immunmodulatorische Therapien bei jeweils 20 Patienten eingesetzt wurden. In Tabelle 3.1 auf Seite 36 sind die demografischen Daten und vorherigen Therapien der Patienten zusammengefasst. Im Anhang in Tabelle C.1 und Tabelle C.2 findet sich eine detaillierte Darstellung der Patientencharakteristika. Diese umfasst auch die jeweiligen Komorbiditäten sowie Autoantikörperspezifitäten und -isotypen.

3.2.1.2. Rituximab-Zyklen und Follow-up

Alle untersuchten Pemphigoid-Patienten erhielten mindestens einen RTX-Zyklus. Bei der Hälfte der Patienten (50 %) erfolgte ein zweiter RTX-Zyklus. Das mediane Intervall bis zum zweiten Zyklus betrug 13 Monate (Spannweite 5–47 Monate).

Die mediane Dauer des gesamten Follow-ups nach der initialen RTX-Gabe betrug 30 Monate (Spannweite 5–85 Monate). Einundzwanzig der 22 Patienten erhielten Kortikosteroide und bei der gleichen Patientenzahl erfolgte mindestens eine immunsuppressive oder immunmodulierende adjuvante Therapie während des Follow-ups. Detaillierte Angaben der Follow-up-Zeiten und parallelen Therapien zu den einzelnen Patienten sind im Anhang in Tabelle C.3 angegeben.

3. Ergebnisse

Tabelle 3.1.: Demografische Daten und vorherige Therapien der Pemphigoid-Patienten

Geschlecht (Patientenanzahl)	
Männlich	5 (22,7%)
Weiblich	17 (77,3%)
Alter (Median)	
Alter bei Diagnose [Jahre]	61,0 (range 23-88)
Alter bei erster RTX-Gabe [Jahre]	62,5 (range 24-90)
Diagnose (Patientenanzahl)	
SHP	18 (81,8%)
Okuläre Beteiligung	6 (33,3%)
Orale Beteiligung	15 (83,3%)
Nasale Beteiligung	8 (44,4%)
Laryngeale Beteiligung	1 (5,6%)
Genitale Beteiligung	4 (22,2%)
Anale Beteiligung	2 (11,1%)
Kutane Beteiligung	2 (11,1%)
LAD	1 (4,55%)
BP	1 (4,55%)
EBA	2 (9,1%)
Dauer der Erkrankung (Median)	
Dauer der Erkrankung vor 1. RTX-Gabe [Monate]	16,5 (range 2-59)
Vorherige Therapie (Patientenanzahl)	
Kortikosteroide	20 (90,9%)
Adjuvante Therapie	20 (90,9%)
Mycophenolsäure	13 (59,1%)
Azathioprin	7 (31,8%)
Intravenöse Immunglobuline	4 (18,2%)
Protein-A-Immunsorption	2 (9,1%)
Dapson	17 (77,3%)
Cyclophosphamid	2 (0,1%)
Cyclosporin A	1 (0,0%)

Range gibt die Spannweite der Werte an (Minimum–Maximum). *RTX*, Rituximab; *SHP*, Schleimhautpemphigoid; *LAD*, Lineare IgA-Dermatose; *BP*, Bullöses Pemphigoid; *EBA*, Epidermolysis bullosa acquisita.
Quelle: modifiziert nach Bamberger et al., 2023 [11].

3.2.1.3. Outcome

Die Behandlungsergebnisse der Pemphigoid-Patienten nach den RTX-Zyklen sind in Tabelle 3.2 zusammengefasst. Abbildung 3.1 auf Seite 38 zeigt den Krankheitsverlauf der Pemphigoid-Patienten ab der erster RTX-Gabe bis zum Ende des Follow-ups. Im Folgenden werden zum einen die beobachteten Therapieeffekte nach den jeweiligen RTX-Zyklen und zum anderen die Behandlungsergebnisse zu den Evaluationszeitpunkten von 6 und 12 Monaten nach Initiierung der RTX-Therapie dargestellt.

Tabelle 3.2.: Befundverbesserungen und Rezidive nach Rituximab

	1. RTX-Zyklus (n = 22)	2. RTX-Zyklus (n = 11)
Krankheitskontrolle		
Patientenanzahl	18 (82%)	10 (91%)
Zeit bis zur Krankheitskontrolle (Median in Monaten)*	1 (range 0-10)	2 (range 1-3)
Remission (partielle oder komplette) [†]		
Patientenanzahl	14 (64%)	7 (64%)
Zeit bis zur Remission (Median in Monaten)	11 (range 2-78)	5 (range 0-69)
Rezidiv		
Patientenanzahl	9 (41%)	0 (0%)
Zeit bis zum Rezidiv (Median in Monaten)	17 (range 0-46)	Kein Rezidiv

Range gibt die Spannweite der Werte an (Minimum–Maximum). *RTX*, Rituximab; *n*, Patientenanzahl.
*3 Patienten hatten bei der Gabe des 1. RTX-Zyklus und 5 Patienten hatten bei der Gabe des 2. RTX-Zyklus bereits eine Krankheitskontrolle erreicht. Diese Patienten wurden nicht in die Berechnung der „Zeit bis zur Krankheitskontrolle“ mit einbezogen, da hier dieses Stadium die Ausgangssituation bei der RTX-Gabe darstellte.

[†]Es sind die Remissionen ohne Therapie oder unter minimaler Therapie oder mehr als minimaler Therapie angegeben.

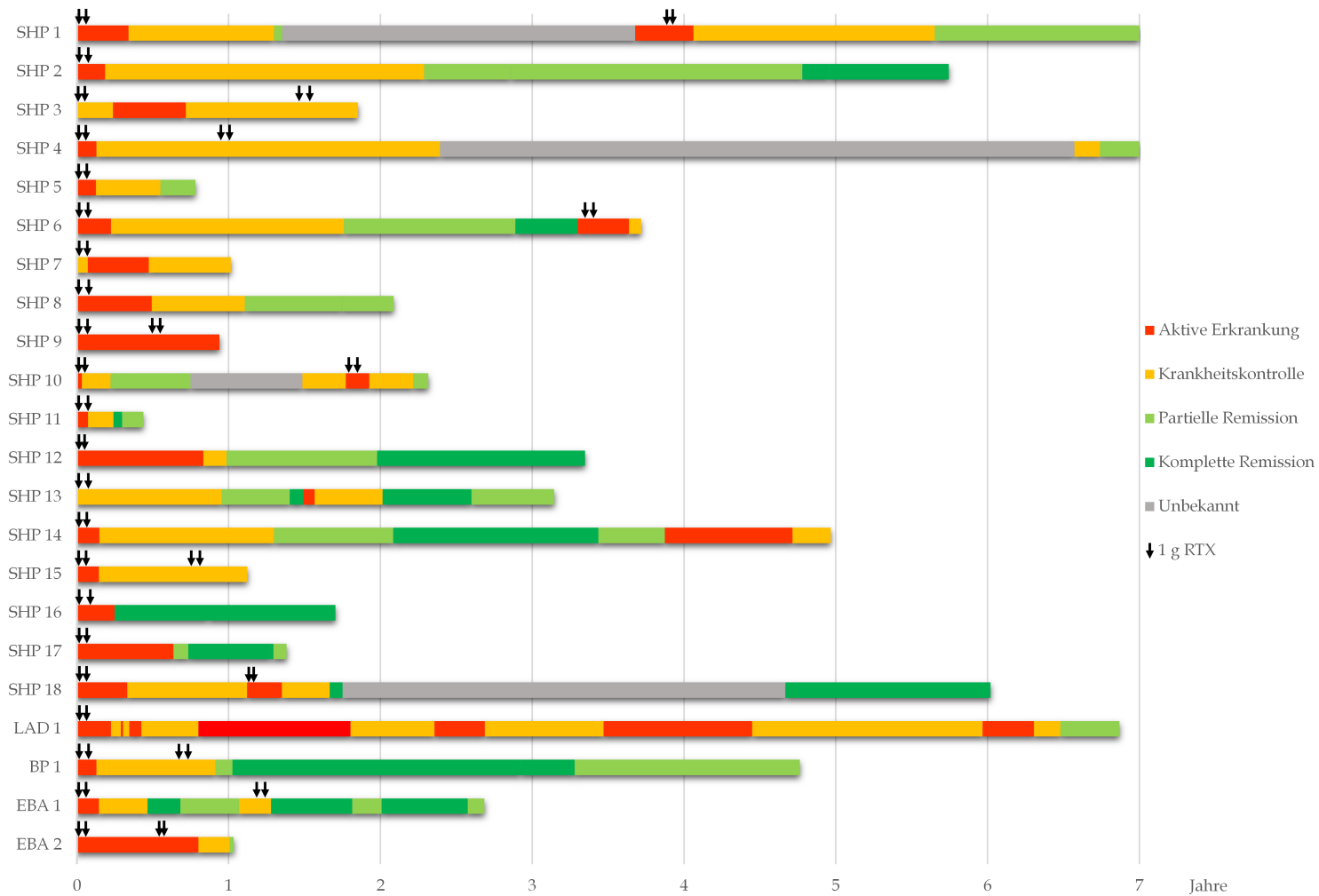


Abbildung 3.1.: Verlauf der Krankheitsaktivität der Pemphigoid-Patienten während des gesamten Follow-ups. Aktive Erkrankung bedeutet, dass noch keine Krankheitskontrolle oder Remission erreicht wurde oder es zu einem Rezidiv kam. Die partiellen und kompletten Remissionen umfassen jeweils die Fälle ohne Therapie oder unter minimaler Therapie oder mehr als minimaler Therapie. Die Definitionen der Krankheitsaktivitäten sind in Tabelle 2.1 in Abschnitt 2.5.1 angegeben. *SHP*, Schleimhautpemphigoid; *LAD*, Lineare IgA-Dermatose; *BP*, Bullöses Pemphigoid; *EBA*, Epidermolysis bullosa acquisita; *RTX*, Rituximab. Quelle: modifiziert nach Bamberger et al., 2023 [11].

Befundverbesserungen und Rezidive nach 1. Rituximab-Zyklus

Der erste RTX-Zyklus wurde bei 22 Patienten durchgeführt, von denen 19 eine aktive Erkrankung und 3 bereits eine Krankheitskontrolle aufwiesen. Bei 18 Patienten (82 %) führte die Behandlung zu einer klinischen Verbesserung des Hautbefunds: 14 Patienten (64 %) erreichten eine Remission und 4 Patienten (18 %) eine Krankheitskontrolle.

Von den 19 initial aktiv erkrankten Patienten sprachen 17 (89 %) auf die Therapie an. Fünfzehn dieser Patienten erreichten zunächst eine Krankheitskontrolle nach einer medianen Dauer von 1 Monat (Spannweite 0–10 Monate), von denen 11 im Verlauf eine Remission entwickelten. Zwei weitere Patienten erreichten direkt eine Remission nach median 5 Monaten (Spannweite 2–7 Monate). Von den 3 Patienten mit bereits kontrollierter Krankheitsaktivität zu Therapiebeginn entwickelte einer (33 %) nach 11 Monaten eine Remission.

Im Beobachtungszeitraum von median 17 Monaten (Spannweite 5–83 Monate) nach dem ersten RTX-Zyklus kam es bei einigen Patienten zum Wiederauftreten einer Krankheitsaktivität. Bei 2 Patienten zeigte sich nach median 15 Monaten (Spannweite 12–18 Monate) eine minimale Restaktivität der Pemphigoid-Erkrankung, wobei einer dieser Patienten anschließend ein Rezidiv entwickelte. Insgesamt traten bei 9 Patienten (41 %) Rezidive auf, im Median 17 Monate (Spannweite 0–46 Monate) nach dem RTX-Zyklus. Fünf dieser Rezidive entwickelten sich nach einer vorherigen Remission und 4 nach einer erreichten Krankheitskontrolle. Von den letztgenannten 4 Patienten hatten 2 die Krankheitskontrolle nach einer aktiven Erkrankung erreicht, während 2 bereits vor der RTX-Gabe eine Krankheitskontrolle aufwiesen.

Bei der Differenzierung nach Pemphigoid-Formen zeigte sich beim SHP bei 15 von 18 Patienten (83 %) eine klinische Verbesserung des Hautbefunds, wobei 12 Patienten eine Remission und 3 eine Krankheitskontrolle erreichten [11]. Die Remission trat dabei nach median 12 Monaten (Spannweite 2–27 Monate) ein [11]. Eine minimale Restaktivität wurde bei 1 Patienten (6 %) und ein Rezidiv bei 8 Patienten (44 %) beobachtet [11].

Bei den anderen Pemphigoid-Formen zeigten sich unterschiedliche Verläufe: Der Patient mit einer LAD erreichte zunächst eine Krankheitskontrolle mit jedoch folgendem Rezidiv und einer späten Remission nach 78 Monaten im Verlauf. Der Patient mit einem BP zeigte nach 1 Monat eine Krankheitskontrolle ohne eine weitere Verbesserung. Von den 2 Patienten mit einer EBA erreichte einer (50 %) nach 5 Monaten eine Remission mit im Verlauf auftretender minimaler Restaktivität, während der andere (50 %) keine Verbesserung des klinischen Hautbefunds zeigte.

Die Zeitverläufe der einzelnen Patienten bis zum Erreichen der Beobachtungspunkte nach dem ersten RTX-Zyklus sind in Tabelle D.1 im Anhang angegeben.

Befundverbesserungen und Rezidive nach 2. Rituximab-Zyklus

Der zweite RTX-Zyklus wurde bei 11 Patienten durchgeführt, von denen 6 eine aktive Erkrankung und 5 bereits eine Krankheitskontrolle aufwiesen. Die Behandlung führte bei 8 Patienten (73 %) zu einer klinischen Verbesserung des Hautbefunds: 7 Patienten (64 %) erreichten eine Remission und 1 Patient (9 %) eine Krankheitskontrolle.

Von den 6 aktiv erkrankten Patienten zum Zeitpunkt des zweiten Behandlungszyklus erreichten 5 (83 %) nach median 2 Monaten (Spannweite 1–3 Monate) eine Krankheitskontrolle. Im weiteren Verlauf entwickelte sich bei 4 dieser 5 Patienten eine Remission. Von den 5 Patienten mit bereits kontrollierter Krankheitsaktivität bei Initiierung des zweiten RTX-Zyklus zeigte sich in 3 Fällen (60 %) nach median 2 Monaten (Spannweite 0–69 Monate) eine Remission.

Im Beobachtungszeitraum von median 6 Monaten (Spannweite 4–73 Monate) nach dem zweiten RTX-Zyklus wurden weder eine minimale Restaktivität noch Rezidive dokumentiert.

Bei der Differenzierung nach Pemphigoid-Formen zeigte sich beim SHP bei 5 von 8 Patienten (63 %) eine klinische Verbesserung des Hautbefunds, wobei 4 Patienten eine Remission und 1 Patient eine Krankheitskontrolle erreichten [11]. Die Remission trat dabei nach median 13 Monaten (Spannweite 4–69 Monate) ein [11]. Der Patient mit einem BP erreichte nach 2 Monaten eine Remission. Beide Patienten mit einer EBA zeigten nach median 3 Monaten (Spannweite 0–5 Monate) eine Remission.

Die Zeitverläufe der einzelnen Patienten bis zum Erreichen der Beobachtungspunkte nach dem zweiten RTX-Zyklus sind in Tabelle D.2 im Anhang angegeben.

Outcome 6 und 12 Monate nach Rituximab

Sechs Monate nach dem ersten RTX-Zyklus zeigte sich bei 15 von 22 Patienten (68 %) eine klinische Verbesserung des Hautbefunds: 4 Patienten (18 %) erreichten eine Remission und 11 Patienten (50 %) eine Krankheitskontrolle. In diesem Zeitraum traten bei 3 Patienten (14 %) Rezidive auf.

Nach 12 Monaten wiesen 18 Patienten (82 %) eine reduzierte Krankheitsaktivität auf: 10 Patienten (45 %) erreichten eine Remission und 8 Patienten (36 %) eine Krankheitskontrolle. Innerhalb dieses Zeitraums traten bei 3 Patienten (14 %) Rezidive auf. Bei 5 Patienten (23 %) wurde während des 12-monatigen Beobachtungszeitraums ein zweiter RTX-Zyklus durchgeführt.

Bei der differenzierten Betrachtung der einzelnen Pemphigoid-Formen zeigten sich die nachfolgend beschriebenen Therapieergebnisse.

Beim SHP wurde nach 6 Monaten bei 12 von 18 Patienten (67 %) eine klinische Verbesserung des Hautbefunds beobachtet, wobei 3 Patienten eine Remission und 9 Patienten eine Krank-

heitskontrolle erreichten [11]. In diesem Zeitraum trat bei 2 Patienten (11 %) ein Rezidiv auf [11]. Nach 12 Monaten war bei 15 Patienten (83 %) die initiale Krankheitsaktivität rückläufig, wobei 7 Patienten (39 %) eine Remission und 8 Patienten (44 %) eine Krankheitskontrolle erreichten [11]. Innerhalb dieses Zeitraums traten bei 2 Patienten (11 %) Rezidive auf [11]. Bei 3 Patienten (17 %) wurde während des 12-monatigen Beobachtungszeitraums ein zweiter RTX-Zyklus durchgeführt [11].

Der Patient mit einer LAD erreichte innerhalb der ersten 6 Monate zunächst eine Krankheitskontrolle, entwickelte jedoch in den folgenden 6 Monaten ein Rezidiv. Bei dem Patienten mit einem BP konnte innerhalb der ersten 6 Monate eine Krankheitskontrolle erreicht werden. Nach einem zweiten RTX-Zyklus in den folgenden 6 Monaten trat eine Remission ein. Von den beiden Patienten mit einer EBA erreichte einer (50 %) innerhalb von 6 Monaten eine Remission, während der andere (50 %) zunächst keine Verbesserung des Hautbefunds zeigte. Letzterer erhielt einen zweiten RTX-Zyklus, woraufhin in den folgenden 6 Monaten eine Remission eintrat.

Zur hier erfolgten Darstellung ist anzumerken, dass bei Patienten mit einem Follow-up von weniger als 6 oder 12 Monaten die zuletzt dokumentierte Krankheitsaktivität berücksichtigt wurde. Sowohl die Krankheitsaktivität vor RTX als auch das Behandlungsergebnis 6 und 12 Monate nach dem ersten RTX-Zyklus sind in Tabelle D.3 im Anhang für die einzelnen Patienten angegeben.

Bei der Mehrheit der Patienten mit einem SHP [11], dem Patienten mit einer LAD sowie einem Patienten mit einer EBA konnten die Intervalle zwischen den Dexamethason-Pulsen innerhalb der ersten 6 Monate nach RTX-Gabe verlängert werden. Die genauen Angaben zur Dexamethason-Pulstherapie und zur weiteren Begleitmedikation sind in Tabelle D.4 im Anhang dokumentiert.

3.2.1.4. Potentielle Einflussfaktoren

Es wurde untersucht, ob Assoziationen zwischen potentiellen Einflussfaktoren und dem Ansprechen auf RTX bestehen. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde definiert als eine Reduktion der Krankheitsaktivität 6 Monate nach dem ersten RTX-Zyklus, bei der entweder eine aktive Erkrankung in eine Krankheitskontrolle oder eine Remission überging oder eine bestehende Krankheitskontrolle sich zu einer Remission entwickelte. Die verwendeten Definitionen der Krankheitsstadien sind in Tabelle 2.1 (siehe Abschnitt 2.5.1) dargestellt.

Es wurden die folgenden potentiellen Einflussfaktoren getestet:

- Geschlecht
Männlich, Weiblich
- Alter bei der ersten RTX-Gabe in Jahren
 $> 65, \leq 65$
- Dauer der Erkrankung vor der ersten RTX-Gabe in Monaten
 $> 12, \leq 12$
- Form der Pemphigoid-Erkrankung
SHP, LAD, BP, EBA
- Betroffene Organe vor RTX
Okuläre Mukosa, Orale Mukosa, Nasale Mukosa, Laryngeale Mukosa, Genitale Mukosa, Anale Mukosa, Haut
- Zielantigen der Autoantikörper
BP180, BP230, Typ-VII-Kollagen, LAD-1, Laminin-332, p200
- Isotyp der Autoantikörper
IgA, IgG.

Der Exakte Test nach Fisher ergab für keinen der potentiellen Einflussfaktoren einen p -Wert kleiner als das Signifikanzniveau von 0,05. Somit werden die Nullhypothesen jeweils beibehalten. Es kann von keiner statistisch signifikanten Abhängigkeit zwischen den getesteten Faktoren und dem Ansprechen auf die RTX-Therapie ausgegangen werden. Eine detaillierte Darstellung der beobachteten und erwarteten Häufigkeiten sowie der einzelnen p -Werte findet sich in Tabelle D.5 im Anhang.

3.2.2. MMPDAI Activity Score

Der verwendete MMPDAI *Activity Score* wurde in Abschnitt 2.5.2.1 auf Seite 24 erläutert.

3.2.2.1. Patientenkollektiv

Für 11 der 18 eingeschlossenen Patienten mit einem SHP lag eine Dokumentation des MMPDAI *Activity Scores* sowohl vor als auch 180 Tage nach der ersten RTX-Gabe vor [11]. Diese Gruppe von 11 Patienten bestand überwiegend aus Frauen (82 %) [11]. Bei Diagnosestellung der Pemphigoid-Erkrankung betrug das medianen Alter 67 Jahre [11]. Die Mehrheit der Patienten (82 %) wies eine Beteiligung der oralen Mukosa auf [11]. Beim gesamten Patientenkollektiv von 11 Patienten erfolgte sowohl vor als auch innerhalb von 180 Tagen nach der RTX-Therapie eine Behandlung mit Kortikosteroiden in Kombination mit mindestens einer adjuvanten Therapie [11]. Dabei erhielten während des untersuchten Zeitraums von 180 Tagen nach der RTX-Gabe 9

3. Ergebnisse

Patienten Mycophenolsäure, 5 Patienten Dapson und 4 Patienten intravenöse Immunglobuline als adjuvante Therapie [11]. In Tabelle 3.3 sind die demografischen Daten und vorherigen Therapien der Patienten zusammengefasst.

Tabelle 3.3.: Patientencharakteristika zur Analyse des MMPDAI Activity Scores

Geschlecht (Patientenanzahl)	
Männlich	2 (18,2%)
Weiblich	9 (81,8%)
Alter (Median)	
Alter bei Diagnose [Jahre]	67,0 (range 23-88)
Alter bei 1. RTX-Gabe [Jahre]	68,0 (range 24-90)
Diagnose (Patientenanzahl)	
SHP	11 (100,0%)
Okuläre Beteiligung	3 (27,3%)
Orale Beteiligung	9 (81,8%)
Nasale Beteiligung	5 (45,5%)
Genitale Beteiligung	4 (36,4%)
Anale Beteiligung	1 (9,1%)
Kutane Beteiligung	2 (18,2%)
Dauer der Erkrankung (Median)	
Dauer der Erkrankung vor 1. RTX-Gabe [Monate]	15,0 (range 5-59)
Vorherige Therapie (Patientenanzahl)	
Kortikosteroide	11 (100,0%)
Adjuvante Therapie	11 (100,0%)
Mycophenolsäure	8 (72,7%)
Azathioprin	3 (27,3%)
Intravenöse Immunglobuline	3 (27,3%)
Protein-A-Immunadsorption	1 (9,1%)
Dapson	8 (72,7%)
Cyclophosphamid	2 (18,2%)

Range gibt die Spannweite der Werte an (Minimum–Maximum). *RTX*, Rituximab; *SHP*, Schleimhautpemphigoid.

Quelle: modifiziert nach Bamberger et al., 2023 [11].

3.2.2.2. Dynamik des MMPDAI Activity Scores

Es erfolgte ein Vergleich der MMPDAI *Activity Scores* vor und 180 Tage nach der ersten RTX-Gabe [11]. Die Auswertung basierte auf den zeitlich am nächsten liegenden Werten, da nicht täglich bei jedem Patienten die Scores gemessen wurden [11]. Für die Analyse wurden der letzte gemessene Wert vor RTX und der nächste gemessene Wert mindestens 180 Tage nach der ersten RTX-Gabe berücksichtigt [11]. Die Auswertung umfasste somit für jeden Patienten jeweils einen Score vor und nach der RTX-Therapie [11].

Die deskriptive Statistik der Scores ist in Tabelle 3.4 angegeben. Die Verteilung der Werte wird durch die Boxplots in Abbildung 3.2 auf Seite 45 visualisiert.

Es zeigte sich eine Reduktion des medianen MMPDAI *Activity Scores* von 9 auf 5 nach der Behandlung mit RTX, entsprechend einer Abnahme der Krankheitsaktivität [11]. Die Verlaufskurven zu den Scores der einzelnen Patienten sind in Abbildung D.1 im Anhang dargestellt.

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ergab für die Verteilung der paarweisen Differenzen der MMPDAI *Activity Scores* einen Lageparameter von -4,00 bei einem 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) von [-6,00; -2,00] [11]. Der ermittelte p -Wert mit $p = 0,0073$ lag unter dem Signifikanzniveau von 0,05, sodass die Nullhypothese verworfen wird [11]. Es kann von einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den MMPDAI *Activity Scores* am Tag vor und 180 Tage nach der ersten RTX-Gabe ausgegangen werden [11].

Tabelle 3.4.: Deskriptive Statistik zum MMPDAI Activity Score vor und nach Rituximab

	n	MMPDAI Activity Score				
		Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Vor RTX	11	8,1818	4,3317	9	2	16
Nach RTX	11	3,8182	3,3710	5	0	9

MMPDAI, Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index; n , Patientenzahl; *RTX*, Rituximab.
Quelle: modifiziert nach Bamberger et al., 2023 [11].

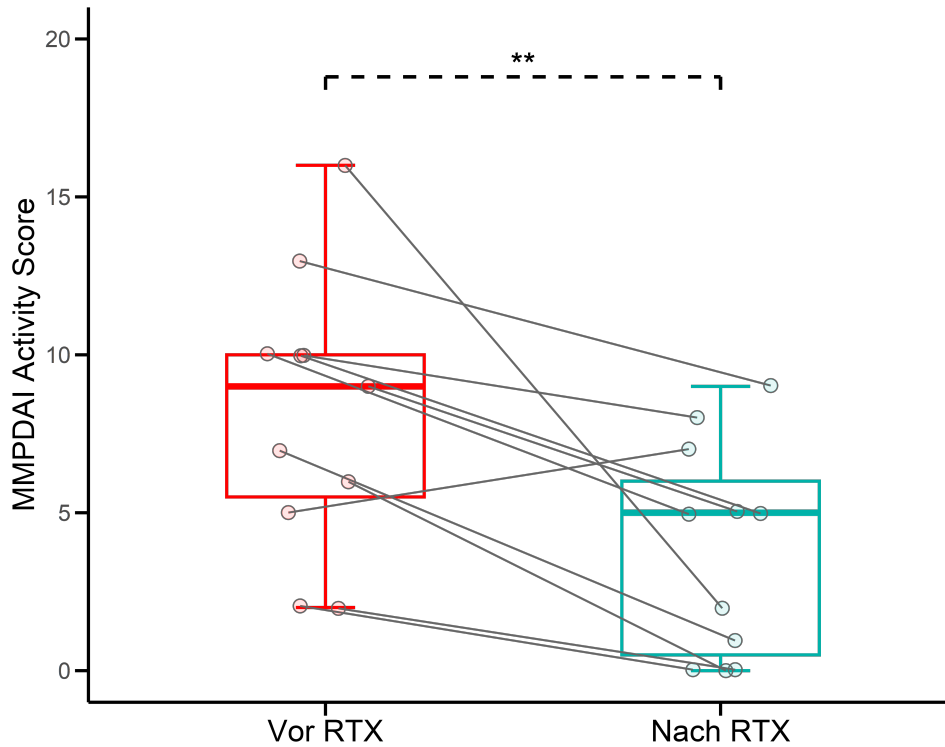


Abbildung 3.2.: Boxplots zum MMPDAI Activity Score vor und 6 Monate nach Rituximab. Jeder Punkt steht für einen Patienten ($n = 11$). Die Linien verbinden die Scores der einzelnen Patienten vor und nach Rituximab. Die Boxen stellen den Interquartilsabstand zwischen dem ersten und dritten Quartil dar. Die horizontale Linie definiert den Median. Die Whisker stellen den niedrigsten und höchsten gemessenen Score dar. Zum Vergleich der Scores vor und nach Rituximab wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben verwendet. $**p < 0,01$.

MMPDAI, Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index; *RTX*, Rituximab; *n*, Patientenzahl.

Quelle: umgezeichnet nach Bamberger et al., 2023 [11].

3.3. Nebenwirkungsprofil von Rituximab

3.3.1. Blutparameter

3.3.1.1. Patientenkollektiv

Für 41 Pemphigus- und 22 Pemphigoid-Patienten wurden Blutwertabweichungen innerhalb von 100 Tagen nach der Behandlung mit RTX analysiert. Beide Patientengruppen bestanden überwiegend aus weiblichen Patienten (Pemphigus-Gruppe: 59 %, Pemphigoid-Gruppe: 77 %). Das mediane Alter zum Zeitpunkt der RTX-Gabe lag bei der Pemphigoid-Gruppe mit 63 Jahren über dem der Pemphigus-Gruppe mit 53 Jahren. Alle Patienten der Pemphigus-Gruppe wiesen einen PV als Diagnose auf. Bei der Pemphigoid-Gruppe wurde bei 18 Patienten ein SHP, 1 Patienten eine LAD, 1 Patienten ein BP und 2 Patienten eine EBA diagnostiziert. Innerhalb der betrachteten 100 Tage nach der RTX-Therapie erhielten alle Patienten der Pemphigus-Gruppe und die Mehrheit der Patienten der Pemphigoid-Gruppe (96 %) Kortikosteroide. Weiterhin erfolgte bei den meisten Patienten beider Gruppen in dieser Zeit mindestens eine adjuvante Therapie (Pemphigus-Gruppe: 93 %, Pemphigoid-Gruppe: 91 %). In Tabelle 3.5 auf Seite 47 sind die Patientencharakteristika und parallel durchgeführten Therapien beider Gruppen zusammengefasst.

Zusätzlich wurden Blutwertabweichungen von 11 Pemphigoid-Patienten innerhalb von 100 Tagen vor und 100 Tagen nach der Behandlung mit RTX ausgewertet. Hierbei handelte es sich um dieselbe Patientengruppe, bei welcher der MMPDAI *Activity Score* in Abschnitt 3.2.2 analysiert wurde. Die demografischen Daten dieser Patientengruppe wurden bereits in Tabelle 3.3 auf Seite 43 angegeben (siehe Abschnitt 3.2.2.1). In dem Zeitraum vom 100 Tagen vor und nach der RTX-Gabe erhielten alle Patienten dieser Gruppe sowohl Kortikosteroide als auch eine adjuvante Therapie. Die durchgeführte Therapie innerhalb dieser Zeiträume ist in Tabelle 3.6 auf Seite 48 zusammengefasst.

3. Ergebnisse

Tabelle 3.5.: Patientencharakteristika und parallele Therapie zur Analyse von Blutwerten bei Pemphigus- und Pemphigoid-Patienten

	Pemphigus (n = 41)	Pemphigoid (n = 22)
Geschlecht (Patientenanzahl)		
Männlich	17 (41,5%)	5 (22,7%)
Weiblich	24 (58,5%)	17 (77,3%)
Alter (Median)		
Alter bei RTX-Gabe [Jahre]	53 (range 20-84)	63 (range 24-90)
Diagnose (Patientenanzahl)		
SHP	-	18 (81,8%)
LAD	-	1 (4,55%)
BP	-	1 (4,55%)
EBA	-	2 (9,1%)
PV	41 (100,0%)	-
Parallele Therapie* (Patientenanzahl)		
Kortikosteroide	41 (100,0%)	21 (95,5%)
Adjuvante Therapie	38 (92,7%)	20 (90,9%)
Mycophenolsäure	18 (43,9%)	14 (63,6%)
Azathioprin	20 (48,8%)	3 (13,6%)
Intravenöse Immunglobuline	1 (2,4%)	4 (18,2%)
Protein-A-Immunsorption	15 (36,6%)	2 (9,1%)
Dapsone	1 (2,4%)	6 (27,3%)
Cyclophosphamid	0 (0,0%)	1 (4,5%)

Range gibt die Spannweite der Werte an (Minimum–Maximum). Ein „-“ gibt an, dass in der entsprechenden Patientengruppe diese Diagnose nicht vorlag. *n*, Patientenanzahl; *RTX*, Rituximab; *SHP*, Schleimhautpemphigoid; *LAD*, Lineare IgA-Dermatose; *BP*, Bullöses Pemphigoid; *EBA*, Epidermolysis bullosa acquisita; *PV*, Pemphigus vulgaris. *Therapie, die in dem Zeitraum von 100 Tagen nach der RTX-Gabe durchgeführt wurde. Die Blutwerte innerhalb dieses Zeitraumes wurden analysiert.

Quelle: modifiziert nach Bamberger et al., 2023 [11].

Tabelle 3.6.: Therapie der Pemphigoid-Patienten vor und nach Rituximab

	Patientenanzahl	
	Vor RTX	Nach RTX
Kortikosteroide	11 (100,0%)	11 (100,0%)
Adjuvante Therapie	11 (100,0%)	11 (100,0%)
Mycophenolsäure	8 (72,7%)	9 (81,8%)
Azathioprin	1 (9,1%)	0 (0,0%)
Intravenöse Immunglobuline	2 (18,2%)	2 (18,2%)
Protein-A-Immunsorption	1 (9,1%)	0 (0,0%)
Dapson	4 (36,4%)	5 (45,5%)
Cyclophosphamid	1 (9,1%)	0 (0,0%)

Die Tabelle zeigt, wie viele der Pemphigoid-Patienten ($n = 11$) innerhalb von 100 Tagen vor („Vor RTX“) und innerhalb von 100 Tagen nach der Rituximab-Gabe („Nach RTX“) eine immunsuppressive oder immunmodulatorische Therapie erhielten. Die Patientencharakteristika dieser Patientengruppe sind in Tabelle 3.3 in Abschnitt 3.2.2.1 angegeben. *RTX*, Rituximab; *n*, Patientenanzahl.

3.3.1.2. Dynamik ausgewählter Blutparameter

Die Analyse umfasste die Leukozyten- und Lymphozytenzahlen im peripheren Blut sowie die CRP-Konzentration und die Aktivitäten der Leberenzyme GGT, GOT und GPT im Serum. Wie im Methodik-Kapitel beschrieben (siehe Abschnitt 2.7.3), wurde für jeden Patienten der Mittelwert der relativen Abweichungen (in Prozent) vom Referenzbereich separat für jeden Blutwert ermittelt. Dieser wird im Folgenden als „durchschnittliche Abweichung“ bezeichnet. Mit primär 2 statistischen Tests wurde auf Unterschiede in den Blutwerten zwischen folgenden Patientengruppen beziehungsweise Zeiträumen geprüft:

- Pemphigus-Patienten versus Pemphigoid-Patienten während 100 Tagen nach RTX
- Pemphigoid-Patienten während 100 Tagen vor versus 100 Tagen nach RTX.

Die Ergebnisse dieser Tests werden im Weiteren präsentiert.

Pemphigus-Patienten versus Pemphigoid-Patienten während 100 Tagen nach Rituximab

Für die Pemphigus- und Pemphigoid-Patienten wurden die durchschnittlichen Abweichungen der Blutwerte für den Zeitraum von 100 Tagen nach der ersten RTX-Gabe ermittelt. Die Verteilungen dieser Werte werden in Tabelle 3.7 auf Seite 50 numerisch zusammengefasst und in Abbildung 3.3 auf Seite 51 durch Boxplots visualisiert.

Aus der deskriptiven Statistik in Tabelle 3.7 geht hervor, dass im Mittel (Mittelwert) für das CRP, die Leukozyten und die Leberenzyme (GGT, GOT, GPT) die durchschnittlichen Abweichungen in beiden Patientengruppen oberhalb des oberen Referenzwerts lagen. Lediglich

die durchschnittlichen Abweichungen der Lymphozyten zeigten sich im Mittel (Mittelwert) unterhalb des unteren Referenzwerts. In der Pemphigus-Gruppe war die Abweichung der Lymphozyten stärker ausgeprägt als in der Pemphigoid-Gruppe, was sich anhand der Mittelwerte (-12,4 %-Punkte versus -3,7 %-Punkte) sowie der Mediane (-3,9 %-Punkte versus 0,0 %-Punkte) zeigte.

Der Mann-Whitney-U-Test ergab für die Lymphozyten einen Lageunterschied der Verteilungen der durchschnittlichen Abweichungen von -1,816643 %-Punkten. Für den Lageunterschied wurde ein 95 %-KI von [-10,606649; -0,000027] %-Punkten berechnet. Da der ermittelte p -Wert mit $p = 0,0334$ unter dem Signifikanzniveau von 0,05 lag, wird die Nullhypothese verworfen. Es kann von einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen Pemphigus und Pemphigoid in der durchschnittlichen Abweichung für die Lymphozyten ausgegangen werden. Die dargestellte Verteilung im Boxplot (siehe Abbildung 3.3 auf Seite 51) zeigt ergänzend, dass die durchschnittlichen Abweichungen der Lymphozyten in der Pemphigus-Gruppe stärker ausgeprägt waren und die der Pemphigoid-Gruppe näher am Referenzbereich lagen.

Für die Blutwerte CRP, Leukozyten, GGT, GOT und GPT zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Der Mann-Whitney-U-Test ergab Lageunterschiede der Verteilungen der durchschnittlichen Abweichungen mit 95 %-KI, welche jeweils die 0 einschlossen. Die ermittelten p -Werte lagen über dem Signifikanzniveau von 0,05. Somit werden die Nullhypothesen jeweils beibehalten. Es kann von keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen Pemphigus und Pemphigoid in der durchschnittlichen Abweichung für diese Blutwerte ausgegangen werden. Die ermittelten Lageunterschiede, 95 %-KI und p -Werte sind in Tabelle 3.8 auf Seite 50 zusammengefasst.

Zur hier erfolgten Analyse ist anzumerken, dass für einzelne Blutwerte nicht bei jedem Patienten eine Dokumentation vorlag: Bei 2 Pemphigus- und 2 Pemphigoid-Patienten lagen keine GPT-Werte vor. Weiterhin fehlte in der Pemphigus-Gruppe in einem Fall die Dokumentation der CRP-Werte und in einem anderen die der Leberwerte (GGT, GOT und GPT).

Alle berücksichtigten Laborergebnisse der einzelnen Patienten sind als Verlaufskurven sowie Boxplots in Abbildung E.1 und Abbildung E.2 im Anhang dargestellt.

3. Ergebnisse

Tabelle 3.7.: Deskriptive Statistik zu Blutwertabweichungen bei Pemphigus- vs. Pemphigoid-Patienten nach Rituximab

	Durchschnittliche Abweichungen vom Normalwert [%]					
	Pemphigus (n = 41)			Pemphigoid (n = 22)		
	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Mittelwert	Standard- abweichung	Median
CRP	90,33	241,06	0,03	82,87	202,15	0,25
Leukozyten	3,38	9,71	0,00	5,94	12,72	0,00
Lymphozyten	-12,37	15,97	-3,90	-3,72	6,40	0,00
GGT	50,29	220,12	0,00	65,37	294,53	0,00
GOT	5,28	17,35	0,00	12,38	48,97	0,00
GPT	11,60	33,07	0,00	10,59	38,31	0,00

Grundlage zur Berechnung dieser Werte waren die Mittelwerte der relativen Abweichungen (in Prozent) vom Referenzbereich für die jeweiligen Blutwerte der einzelnen Pemphigus- und Pemphigoid-Patienten. Bei beiden Patientengruppen wurde alle Laborergebnisse innerhalb von 100 Tagen nach der Rituximab-Gabe berücksichtigt. *n*, Patientenzahl; *CRP*, C-reaktives Protein; *GGT*, Gamma-Glutamyltransferase, *GOT*, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; *GPT*, Glutamat-Pyruvat-Transaminase.

Tabelle 3.8.: Ergebnisse der Mann-Whitney-U-Tests: Blutwertabweichungen bei Pemphigus- vs. Pemphigoid-Patienten nach Rituximab

	Lageunterschied [%-Punkte]		
	Wert	[95%-Konfidenzintervall]	<i>p</i> -Wert
CRP	-0,000051	[-5,135242; 0,551032]	0,9561
Leukozyten	-0,000006	[-1,839955; 0,000018]	0,4278
Lymphozyten	-1,816643	[-10,606649; -0,000027]	0,0334
GGT	0,000032	[-0,000072; 0,000044]	0,7171
GOT	0,000065	[-0,000016; 0,000045]	0,6348
GPT	0,000027	[-0,000014; 0,000021]	0,4753

Für jeden der Pemphigus- (*n* = 41) und Pemphigoid-Patienten (*n* = 22) wurde der Mittelwert der relativen Abweichungen (in Prozent) vom Referenzbereich (im Folgenden: durchschnittliche Abweichung) separat für jeden Blutwert berechnet. Bei beiden Patientengruppen wurden alle Laborergebnisse innerhalb von 100 Tagen nach der Rituximab-Gabe berücksichtigt. Der Mann-Whitney-U-Test wurde verwendet, um einen Lageunterschied der Verteilungen der durchschnittlichen Abweichungen nachzuweisen. Es erfolgte eine zweiseitige Testung zu einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$. Lageunterschiede und deren 95%-Konfidenzintervalle, die keine 0 einschließen, sowie statistisch signifikante *p*-Werte sind fett gedruckt. *CRP*, C-reaktives Protein; *GGT*, Gamma-Glutamyltransferase, *GOT*, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; *GPT*, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; *n*, Patientenzahl.

3. Ergebnisse

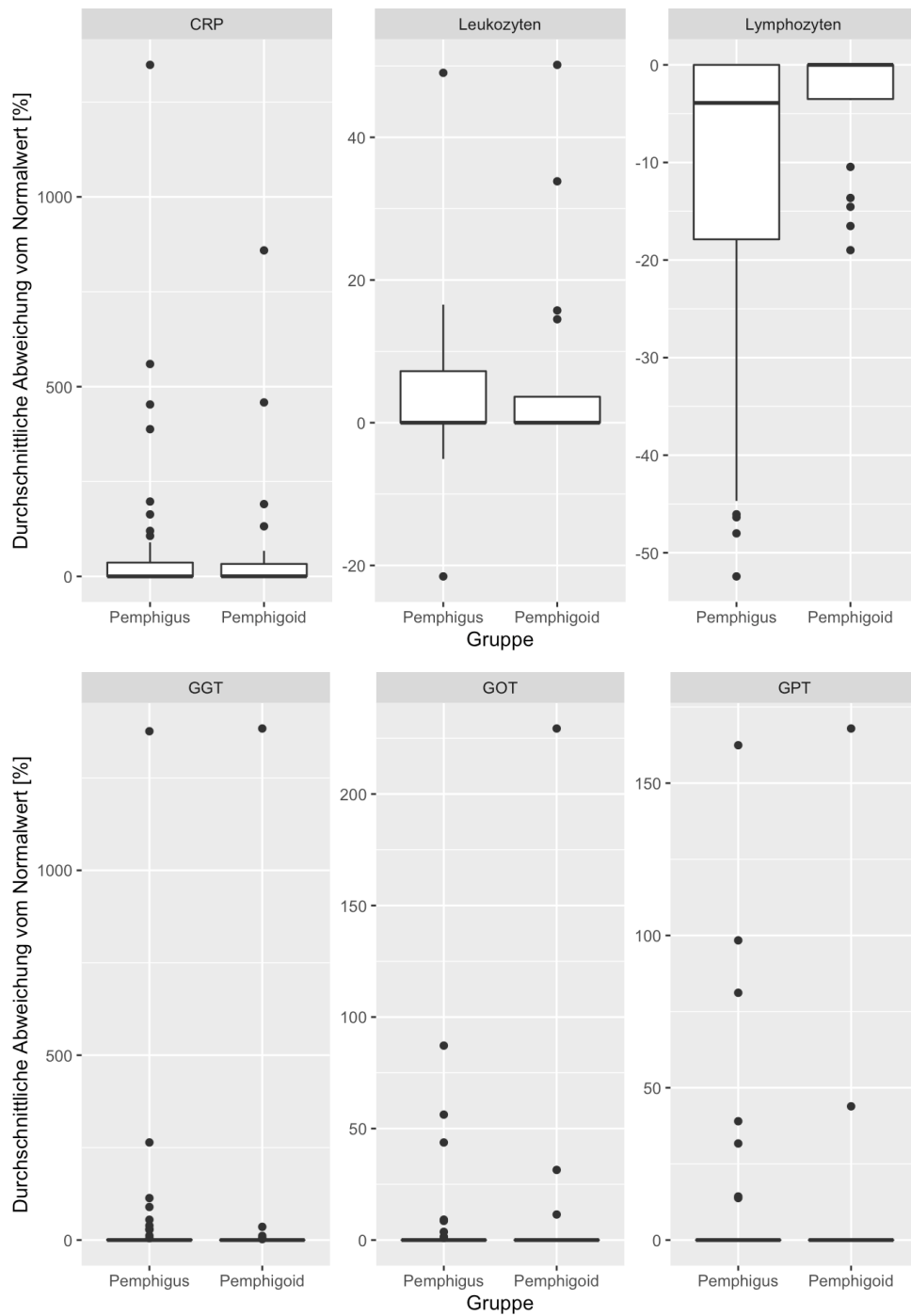


Abbildung 3.3.: Boxplots zu durchschnittlichen Abweichungen vom Referenzbereich ausgewählter Blutwerte bei Pemphigus- vs. Pemphigoid-Patienten nach Rituximab. Für jeden der Pemphigus- ($n = 41$) und Pemphigoid-Patienten ($n = 22$) wurde der Mittelwert der relativen Abweichungen (in Prozent) vom Referenzbereich separat für jeden Blutwert berechnet. Die Verteilungen dieser Mittelwerte sind hier als Boxplots (Tukey-Stil) dargestellt. Bei beiden Patientengruppen wurden alle Laborergebnisse innerhalb von 100 Tagen nach der Rituximab-Gabe berücksichtigt.

CRP, C-reaktives Protein; *GGT*, Gamma-Glutamyltransferase, *GOT*, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; *GPT*, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; n , Patientenzahl.

Pemphigoid-Patienten während 100 Tagen vor versus 100 Tagen nach Rituximab

Für die Pemphigoid-Patienten wurden die durchschnittlichen Abweichungen der Blutwerte für den Zeitraum von 100 Tagen vor und 100 Tagen nach der ersten RTX-Gabe ermittelt. Die Verteilungen dieser Werte werden in Tabelle 3.9 auf Seite 53 numerisch zusammengefasst und in Abbildung 3.4 auf Seite 54 durch Boxplots visualisiert.

Aus der deskriptiven Statistik in Tabelle 3.9 sowie den Boxplots in Abbildung 3.4 geht hervor, dass der Median der durchschnittlichen Abweichungen aller Blutwerte, ausgenommen vom CRP, jeweils 0 betrug. Dies ist mit dem Vorliegen vieler Laborergebnisse innerhalb des Referenzbereichs zu begründen. Beim CRP zeigten sich anhand der Mediane nach der RTX-Gabe geringere durchschnittliche Abweichungen als im untersuchten Zeitraum vor RTX (Median: vorher 16,2 %-Punkte versus nachher 11,1 %-Punkte). Während die durchschnittlichen Abweichungen der Lymphozyten im Mittel (Mittelwert) unterhalb des unteren Referenzwerts lagen, befanden sich die der meisten restlichen Blutwerte oberhalb des oberen Referenzwerts. Als einziger Parameter zeigte der GPT-Wert nach RTX-Gabe im Mittel (Mittelwert) eine durchschnittliche Abweichung von 0. Der hohe Mittelwert der durchschnittlichen Abweichungen des GGT-Werts vor der RTX-Gabe kam durch einen hohen Wert (192,1 %-Punkte) eines Patienten zustande.

Für alle untersuchten Blutwerte ergab der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test Lageparameter in den Verteilungen der paarweisen Differenzen mit 95 %-KI, welche jeweils die 0 einschlossen. Die ermittelten p -Werte lagen über dem Signifikanzniveau von 0,05. Somit werden die Nullhypothesen jeweils beibehalten. Für die untersuchten Blutwerte kann von keinem statistisch signifikanten Unterschied in der durchschnittlichen Abweichung zwischen den Zeiträumen von 100 Tagen vor und 100 Tagen nach der RTX-Gabe ausgegangen werden. Die ermittelten Lageparameter, 95 %-KI und p -Werte sind in Tabelle 3.10 auf Seite 53 zusammengefasst.

Zur hier erfolgten Analyse ist anzumerken, dass für einzelne Blutwerte nicht bei jedem Patienten eine Dokumentation vorlag: Bei einem Patienten fehlten CRP-Werte und bei einem weiteren GPT-Werte für die untersuchten Zeiträume.

Alle berücksichtigten Laborergebnisse der einzelnen Patienten sind als Verlaufskurven sowie Boxplots in Abbildung E.5 und Abbildung E.6 im Anhang dargestellt.

3. Ergebnisse

Tabelle 3.9.: Deskriptive Statistik zu Blutwertabweichungen vor vs. nach Rituximab bei Pemphigoid-Patienten

	Durchschnittliche Abweichungen vom Normalwert [%]					
	Vor RTX (n = 11)			Nach RTX (n = 11)		
	Mittelwert	Standard- abweichung	Median	Mittelwert	Standard- abweichung	Median
CRP	81,77	112,86	16,21	43,51	66,99	11,07
Leukozyten	1,47	3,33	0,00	3,58	10,09	0,00
Lymphozyten	-1,15	2,84	0,00	-1,58	4,96	0,00
GGT	19,09	57,62	0,00	1,02	3,40	0,00
GOT	0,54	1,21	0,00	1,04	3,46	0,00
GPT	0,36	1,13	0,00	0,00	0,00	0,00

Grundlage zur Berechnung dieser Werte waren die Mittelwerte der relativen Abweichungen (in Prozent) vom Referenzbereich für die jeweiligen Blutwerte der einzelnen Pemphigoid-Patienten. Dabei wurden alle Laborergebnisse sowohl innerhalb von 100 Tagen vor als auch innerhalb von 100 Tagen nach der Rituximab-Gabe berücksichtigt. *RTX*, Rituximab; *n*, Patientenzahl; *CRP*, C-reaktives Protein; *GGT*, Gamma-Glutamyltransferase; *GOT*, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; *GPT*, Glutamat-Pyruvat-Transaminase.

Tabelle 3.10.: Ergebnisse der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests: Blutwertabweichungen vor vs. nach Rituximab bei Pemphigoid-Patienten

	Lageparameter* [%-Punkte]		
	Wert	[95%-Konfidenzintervall]	<i>p</i> -Wert
CRP	63,04	[-4,91; 109,25]	0,1422
Leukozyten	-1,11	[-12,34; 2,26]	0,5294
Lymphozyten [†]	0,44	[-3,18; 4,05]	0,7939
GGT	42,25	[-11,26; 192,06]	0,4227
GOT	-2,94	[-11,46; 3,12]	1,0000
GPT [†]	0,36	[-0,45; 1,17]	0,3434

Für jeden der Pemphigoid-Patienten ($n = 11$) wurde der Mittelwert der relativen Abweichungen (in Prozent) vom Referenzbereich (im Folgenden: durchschnittliche Abweichung) separat für jeden Blutwert berechnet. Dabei wurden alle Laborergebnisse sowohl innerhalb von 100 Tagen vor als auch innerhalb von 100 Tagen nach der Rituximab-Gabe berücksichtigt. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde verwendet, um durch Prüfung des Lageparameters in der Verteilung der paarweisen Differenzen einen Unterschied der durchschnittlichen Abweichungen vor und nach Rituximab nachzuweisen. Es erfolgte eine zweiseitige Testung zu einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$. *CRP*, C-reaktives Protein; *GGT*, Gamma-Glutamyltransferase; *GOT*, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; *GPT*, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; *n*, Patientenzahl.

*In der Verteilung der paarweisen Differenzen zwischen den durchschnittlichen Abweichungen des Blutwerts vor und nach Rituximab-Gabe.

[†]Hier wurde der gepaarte t-Test verwendet, da eine Berechnung mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test aufgrund von zu wenigen Paardifferenzen ungleich 0 nicht möglich war.

3. Ergebnisse

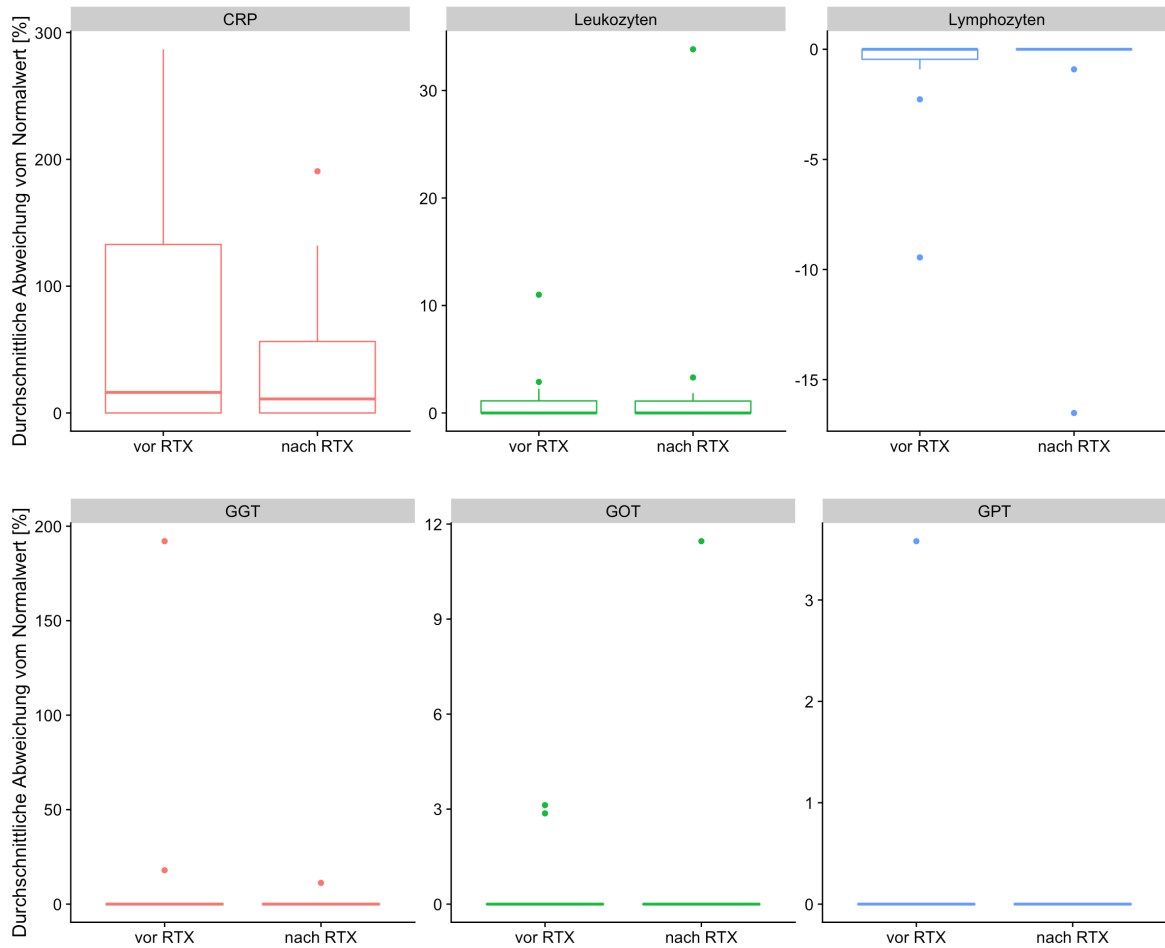


Abbildung 3.4.: Boxplots zu durchschnittlichen Abweichungen vom Referenzbereich ausgewählter Blutwerte vor vs. nach Rituximab bei Pemphigoid-Patienten. Für jeden der Pemphigoid-Patienten ($n = 11$) wurde der Mittelwert der relativen Abweichungen (in Prozent) vom Referenzbereich separat für jeden Blutwert berechnet. Die Verteilungen dieser Mittelwerte sind hier als Boxplots (Tukey-Stil) dargestellt. Es wurden alle Laborergebnisse sowohl innerhalb von 100 Tagen vor als auch innerhalb von 100 Tagen nach der Rituximab-Gabe berücksichtigt.

CRP, C-reaktives Protein; *GGT*, Gamma-Glutamyltransferase, *GOT*, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; *GPT*, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; n , Patientenzahl.

3.3.2. Unerwünschte Ereignisse

3.3.2.1. Patientenkollektiv

Diese Analyse umfasste dieselbe Patientengruppe, deren Outcome nach der RTX-Therapie in Abschnitt 3.2.1 ausgewertet wurde. Die demografischen Daten und vorherigen Therapien wurden bereits in Tabelle 3.1 auf Seite 36 zusammengefasst (siehe Abschnitt 3.2.1.1). Bei allen 22 eingeschlossenen Pemphigoid-Patienten wurden die dokumentierten Nebenwirkungen nach der ersten RTX-Gabe analysiert. Für 18 der 22 Patienten waren zudem unerwünschte Ereignisse aus dem Zeitraum vor der Behandlung mit RTX dokumentiert.

Tabelle 3.1 gibt an, dass 20 der 22 Patienten vor der Behandlung mit RTX Kortikosteroide erhielten. Ebenfalls erfolgte bei 20 Patienten mindestens eine adjuvante Therapie im Vorfeld der RTX-Gabe. Der dokumentierte Zeitraum vor der RTX-Therapie betrug im Median 6 Monate (Spannweite 1–58 Monate).

Sowohl innerhalb von 12 Monaten als auch während des gesamten Follow-ups von median 30 Monaten (Spannweite 5–85 Monate) nach der Behandlung mit RTX wurden bei 21 Patienten Kortikosteroide und bei der gleichen Patientenanzahl mindestens eine adjuvante Therapie eingesetzt.

Eine detaillierte Auflistung der individuellen Patientencharakteristika einschließlich der vorherigen Therapien findet sich im Anhang in Tabelle C.1 und Tabelle C.2. Die parallel durchgeführten Therapien der einzelnen Patienten sind im Anhang sowohl für den Zeitraum von 12 Monaten (siehe Tabelle D.4) als auch für den gesamten Beobachtungszeitraum nach der Behandlung mit RTX (siehe Tabelle C.3) angegeben.

3.3.2.2. Auftreten unerwünschter Ereignisse

Im Folgenden werden die dokumentierten unerwünschten Ereignisse vor und nach der ersten Rituxmab-Gabe dargestellt. Dabei wird eingangs über beobachtete Infektionen berichtet. Anschließend werden infusionsassoziierte Reaktionen sowie weitere aufgetretene unerwünschte Ereignisse aufgeführt.

Eine detaillierte Auflistung aller unerwünschter Ereignisse findet sich im Anhang. Diese sind in Tabelle E.1 separat für die einzelnen Patienten angegeben, während Tabelle E.2 eine kategorische Übersicht bietet. In beiden Darstellungen ist der zeitliche Abstand zwischen der RTX-Gabe und dem Auftreten des jeweiligen unerwünschten Ereignisses dokumentiert.

Infektionen nach Rituximab

Tabelle 3.11 auf Seite 57 zeigt die Anzahl der aufgetretenen Infektionen innerhalb von 12 Monaten vor und nach der ersten RTX-Gabe. Dabei betrug die mediane Dauer des Follow-ups nach der RTX-Therapie 12 Monate (Spannweite 5–12 Monate). Diese war länger als der Beobachtungszeitraum vor der RTX-Gabe, mit einer medianen Dauer von 6 Monaten (Spannweite 1–12 Monate).

Innerhalb von 12 Monaten vor der Behandlung mit RTX traten bei 44 % (8/18) der Patienten mindestens eine Infektion auf. Dabei zeigten sich am häufigsten Infektionen der Atemwege (28 %) und Harnwegsinfektionen (22 %). Während der ersten 12 Monate nach Initiierung der RTX-Therapie entwickelten 41 % (9/22) der Patienten mindestens eine Infektion, wobei ebenfalls am häufigsten Infektionen der Atemwege (32 %) und Harnwegsinfektionen (9 %) beobachtet wurden. Keiner der 22 Pemphigoid-Patienten verstarb innerhalb der 12 Monate nach der Behandlung mit RTX.

Bei einem Patienten mit diagnostiziertem SHP trat 6 Monate nach der ersten RTX-Gabe eine Sepsis auf [11]. Mikrobiologisch wurde eine Portinfektion mit *Escherichia coli* nachgewiesen [11]. Zum Zeitpunkt der Infektion erhielt der Patient eine Kombinationstherapie bestehend aus Dexamethason-Pulstherapien (je 100 mg i.v. an 3 aufeinanderfolgenden Tagen), Azathioprin (100 mg/Tag p.o.) sowie intravenösen Immunglobulinen [11]. Als Komorbiditäten lagen ein Diabetes mellitus Typ 2, eine arterielle Hypertonie, eine Steatosis hepatis sowie eine Adipositas vor [11]. Die Sepsis wurde erfolgreich behandelt [11].

Bei der differenzierten Betrachtung der einzelnen Pemphigoid-Formen zeigten sich die folgenden Infektionshäufigkeiten: Bei 44 % (8/18) der Patienten mit einem SHP trat innerhalb von 12 Monaten nach der Behandlung mit RTX mindestens eine Infektion auf [11]. Im 12-monatigen Beobachtungszeitraum vor der RTX-Gabe zeigte sich bei 53 % (8/15) der Patienten mindestens eine Infektion [11]. Der Patient mit einer LAD entwickelte 2 Monate nach der RTX-Therapie eine Infektion der oberen Atemwege sowie einen perimandibulären Abszess. Für diesen Patienten war keine Dokumentation aus der Zeit vor der RTX-Gabe verfügbar. Bei dem Patienten mit einem BP wurden weder vor noch nach der Behandlung mit RTX Infektionen beobachtet. Von den 2 Patienten mit einer EBA zeigte einer (50 %) innerhalb der ersten 12 Monate nach der RTX-Therapie eine Infektion. Bei keinem dieser beiden Patienten wurde vor der RTX-Gabe eine Infektion beobachtet.

Innerhalb des gesamten Follow-ups von median 30 Monaten entwickelten 64 % (14/22) der Pemphigoid-Patienten nach median 5 Monaten (Spannweite 1–64 Monate) eine Infektion nach der RTX-Therapie. Die häufigsten Manifestationen waren dabei Infektionen der oberen Atemwege, die bei 36 % (8/22) der Patienten nach median 6 Monaten (Spannweite 2–64 Monate) auftraten. Es wurden keine Todesfälle dokumentiert.

Tabelle 3.11.: Aufgetretene Infektionen während 12 Monaten vor und nach Rituximab

	Patientenanzahl	
	Vor RTX* (n = 18)	Nach RTX† (n = 22)
Auftreten mindestens einer Infektion	8/18 (44%)‡	9/22 (41%)§
Art der Infektion		
Infektion der Atemwege	5/18 (28%)	7/22 (32%)
Infektion der oberen Atemwege	4/18 (22%)	6/22 (28%)
Bronchitis	1/18 (6%)	1/22 (5%)
Pneumonie	0/18 (0%)	1/22 (5%)
Gastrointestinale Infektion	1/18 (6%)	1/22 (5%)
Harnwegsinfektion	4/18 (22%)	2/22 (9%)
Sepsis	0/18 (0%)	1/22 (5%)
Abszess	0/18 (0%)	1/22 (5%)
Hepatitis-B-Infektion	1/18 (6%)	0/22 (0%)
Herpes genitalis	1/18 (6%)	0/22 (0%)
Pulpitis	1/18 (6%)	0/22 (0%)

RTX, Rituximab; n, Patientenanzahl.

*Die Infektionen während maximal 12 Monaten vor der ersten Rituximab-Gabe wurden berücksichtigt. Die mediane Dauer des Follow-ups vor der Rituximab-Gabe betrug 6 Monate (Spannweite 1–12 Monate).

†Die Infektionen während maximal 12 Monaten nach der ersten Rituximab-Gabe wurden berücksichtigt. Die mediane Dauer des Follow-ups betrug 12 Monate (Spannweite 5–12 Monate).

‡Drei Patienten entwickelten mehr als 1 Infektion: 2 Patienten entwickelten jeweils 2 und 1 weiterer Patient entwickelte 4 verschiedene Infektionen.

§Vier Patienten entwickelten jeweils 2 verschiedene Infektionen.

||Ein Patient entwickelte 4 Monate nach einer vorherigen Pneumonie eine Infektion der oberen Atemwege.

Quelle: modifiziert nach Bamberger et al., 2023 [11].

Infusionsassoziierte Reaktionen nach Rituximab

Ein Patient mit einer diagnostizierten EBA entwickelte während der ersten RTX-Gabe eine infusionsassoziierte Reaktion, die sich in Form einer Ödembildung an den Ohren, Augenlidern und der Nase manifestierte. Diese Symptomatik zeigte sich im Verlauf rückläufig ohne weitere Komplikationen. Im gesamten übrigen Patientenkollektiv wurden keine weiteren infusionsassoziierte Reaktionen beobachtet.

Weitere unerwünschte Ereignisse nach Rituximab

Vier Patienten mit einem SHP entwickelten nach einer medianen Dauer von 2 Monaten (Spannweite 0–10 Monate) nach der RTX-Therapie muskuloskelettale Beschwerden [11]. Hierbei wurde unter anderem von einer neu aufgetretenen Myalgie, Arthrose und Osteoporose berichtet [11].

Vier der 22 Pemphigoid-Patienten zeigten nach median 7 Monaten (Spannweite 2–62 Monate) neurologische Beschwerden nach der Behandlung mit RTX. Dabei handelte es sich um 2 Patienten mit einem SHP, 1 Patienten mit einem BP und 1 Patienten mit einer EBA. Es wurde unter anderem das Auftreten von Muskelkrämpfen, einer Polyneuropathie und eines Apoplex dokumentiert.

Weitere selten beobachtete Beschwerden sind in Tabelle E.2 im Anhang zusammengefasst. Bei der Interpretation dieser Ereignisse ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine deskriptive Analyse der nach RTX-Therapie dokumentierten unerwünschten Ereignisse handelt. Da keine statistischen Tests zu Assoziationen zwischen der RTX-Gabe und den beobachteten Ereignissen durchgeführt wurden, kann ein von der Therapie unabhängiges Auftreten der Beschwerden nicht ausgeschlossen werden.

3.3.2.3. Potentielle Einflussfaktoren

Es wurde untersucht, ob Assoziationen zwischen potentiellen Einflussfaktoren und dem Auftreten von Infektionen nach der RTX-Therapie bestehen. Das Auftreten von Infektionen wurde definiert als mindestens eine dokumentierte Infektion innerhalb von 12 Monaten nach der ersten RTX-Gabe. Es wurden die folgenden potentiellen Einflussfaktoren getestet:

- Geschlecht
Männlich, Weiblich
- Alter bei der ersten RTX-Gabe in Jahren
> 65, ≤ 65
- Dauer der Erkrankung vor der ersten RTX-Gabe in Monaten
> 12, ≤ 12
- Form der Pemphigoid-Erkrankung
SHP, LAD, BP, EBA
- Betroffene Organe vor RTX
Okuläre Mukosa, Orale Mukosa, Nasale Mukosa, Laryngeale Mukosa, Genitale Mukosa, Anale Mukosa, Haut
- Zielantigen der Autoantikörper
BP180, BP230, Typ-VII-Kollagen, LAD-1, Laminin-332, p200
- Isotyp der Autoantikörper
IgA, IgG.

Der Exakte Test nach Fisher ergab für keinen der potentiellen Einflussfaktoren einen p -Wert kleiner als das Signifikanzniveau von 0,05. Somit werden die Nullhypothesen jeweils beibehalten. Es kann von keiner statistisch signifikanten Abhängigkeit zwischen den getesteten Faktoren und dem Auftreten von Infektionen nach der Behandlung mit RTX ausgegangen werden. Eine detaillierte Darstellung der beobachteten und erwarteten Häufigkeiten sowie der einzelnen p -Werte findet sich in Tabelle E.3 im Anhang.

4. Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurden bei 22 Pemphigoid-Patienten die Krankheitsaktivität, ausgewählte Blutparameter sowie aufgetretene unerwünschte Ereignisse vor und nach RTX-Gabe analysiert. Sechs Monate nach der RTX-Therapie zeigten 15 Patienten (68 %) eine klinische Verbesserung des Hautbefunds, wobei 4 Patienten (18 %) innerhalb dieses Zeitraums eine Remission erreichten. Im gesamten Follow-up von bis zu 7 Jahren entwickelten 14 Patienten (64 %) nach dem ersten RTX-Zyklus eine Remission. Die Hälfte des Patientenkollektivs erhielt einen zweiten RTX-Zyklus, nach dem 7 Patienten (64 %) eine Remission erreichten. Bei 9 Patienten (41 %) traten nach dem ersten RTX-Zyklus Rezidive auf, während nach dem zweiten Zyklus keine Rezidive beobachtet wurden. In einer Subgruppe von 11 Patienten mit diagnostiziertem SHP konnte anhand des MMPDAI *Activity Scores* die Krankheitsaktivität vor und 6 Monate nach der RTX-Gabe beurteilt werden [11]. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion des Scores von median 9 auf 5 ($p = 0,0073$), entsprechend einer Verminderung der Krankheitsaktivität [11].

Hinsichtlich des Sicherheitsprofils von RTX bei Pemphigoid-Erkrankungen ergaben Analysen zur Leukozytenzahl, CRP-Konzentration und zu Leberenzymen (GGT, GOT, GPT) im peripheren Blut keine signifikanten Ergebnisse. Es wurden hier auf Unterschiede vor und nach der RTX-Therapie sowie zwischen Pemphigoid- und Pemphigus-Patienten getestet. Für die Lymphozytenzahl im peripheren Blut zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Pemphigoid- und Pemphigus-Patienten nach der RTX-Gabe ($p = 0,0334$). Die Pemphigus-Patienten wiesen dabei niedrigere Werte auf. Innerhalb von 12 Monaten nach der RTX-Therapie wurden bei den Pemphigoid-Patienten insgesamt kein häufigeres Auftreten von Infektionen beobachtet als in 12 Monaten vor der RTX-Gabe. Bei separater Auswertung der Atemwegsinfektionen zeigte sich eine leicht höhere Anzahl nach der RTX-Therapie (5/18 Patienten versus 7/22 Patienten). Bei einem Patienten entwickelte sich 6 Monate nach der RTX-Gabe eine Sepsis [11]. Ein weiterer Patient zeigte eine infusionsassoziierte Reaktion. Es wurde kein Todesfall nach der RTX-Therapie dokumentiert.

Bei den untersuchten Pemphigoid-Patienten erwies sich die RTX-Therapie als effektiv und sicher. Zuvor erhielten 95 % des Patientenkollektivs bereits systemische Kortikosteroide oder eine adjuvante immunsuppressive beziehungsweise immunmodulatorische Therapie, unter der keine langfristige Remission erreicht werden konnte. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Arbeit aktuellen Studien gegenübergestellt und eingeordnet. Dazu werden die Studiencharakteristika (siehe Abschnitt 4.1), die Behandlungsergebnisse sowie das Nebenwirkungsprofil von

RTX (siehe Abschnitt 4.2) diskutiert. Anzumerken ist, dass die systematische Literaturrecherche keine methodisch vergleichbaren Auswertungen zum MMPDAI *Activity Score* sowie zur Dynamik der ausgewählten Blutparameter (Leukozyten, Lymphozyten, CRP, GGT, GOT, GPT) ergab, weshalb diese keine Aspekte der direkten Gegenüberstellung darstellen. Abschließend werden in diesem Kapitel Limitationen der vorliegenden Arbeit erörtert (Abschnitt 4.3) sowie ein Ausblick auf die Behandlungsoptionen bei BAID gegeben (siehe Abschnitt 4.4).

4.1. Studiencharakteristika

Das Patientenkollektiv dieser Studie umfasste 22 Patienten mit einem medianen Alter von 61 Jahren bei Diagnosestellung der Pemphigoid-Erkrankung. Der Anteil weiblicher Patienten lag bei 77 %. Die häufigste diagnostizierte Pemphigoid-Form war das SHP (82 %), gefolgt von der EBA (9 %), dem BP (5 %) und der LAD (5 %). Einundzwanzig der 22 Pemphigoid-Patienten erhielten im Vorfeld eine systemische Therapie, wobei sowohl Kortikosteroide als auch adjuvante immunsuppressive beziehungsweise immunmodulatorische Therapien bei jeweils 20 Patienten eingesetzt wurden.

Die demographischen Daten unseres Patientenkollektivs sind vergleichbar mit denen anderer Studien zu dieser Thematik [9, 19, 73, 75, 109]. Hinsichtlich der Größe des Patientenkollektivs ist zu berücksichtigen, dass Pemphigoid-Erkrankungen selten sind [102] und zudem RTX keine Erstlinientherapie, sondern eine Behandlungsoption bei therapierefraktären Verläufen darstellt [21, 28, 55, 112]. Die in unserer Studie eingeschlossenen 22 Patienten entsprechen der Größenordnung vergleichbarer monozentrischer Studien [9, 66, 73, 109]. Während sich einige Untersuchungen auf eine spezifische Pemphigoid-Form beschränkten [9, 19, 109], schlossen andere, ähnlich wie unsere Studie, verschiedene Formen ein [66, 73]. Unsere Analyse umfasste 4 Pemphigoid-Formen, wobei das SHP mit 82 % den Schwerpunkt bildete.

Die RTX-Dosierung unserer Studie folgte dem RA-Protokoll [42, 44]. Bei Pemphigoid-Erkrankungen kommen hauptsächlich das RA- und Lymphom-Protokoll zur Anwendung [71]. Gemäß dem RA-Protokoll erhalten die Patienten je Zyklus 2 Infusionen à 1 g RTX im Abstand von 2 Wochen [71]. Das Lymphom-Protokoll umfasst je Zyklus 4 wöchentliche RTX-Infusionen à 375 mg/m² Körperoberfläche [71]. In seltenen Fällen wird ein niedrig dosiertes RA-Protokoll mit 2 Infusionen à 500 mg RTX angewandt [71]. Ein Konsensus zur Wahl des RTX-Protokolls bei Pemphigoid-Erkrankungen steht bislang aus [28, 43, 71, 112]. Die Leitlinien zum BP und zur EBA führen sowohl das RA- als auch das Lymphom-Protokoll auf, ohne eine spezifische Empfehlung anzugeben [21, 112]. In der Leitlinie zur LAD wird RTX als Drittlinientherapie genannt, ohne jegliche Angabe eines Verabreichungsprotokolls [28]. Die Leitlinie zum SHP führt ausschließlich das RA-Protokoll als RTX-Behandlungsschema auf [55]. Farooq et al. zeigten in einem Review zur RTX-Therapie beim SHP höhere Remissionsraten bei Verwendung

des Lymphom-Protokolls im Vergleich zum RA-Protokoll [43]. Die Validität dieses Ergebnisses blieb jedoch unklar, da sich die untersuchten Gruppen in der Ausprägung und weiteren klinischen Merkmalen der Erkrankung unterschieden [43]. Für eine präzise Beurteilung der verschiedenen Verabreichungsprotokolle in der RTX-Therapie bei Pemphigoid-Erkrankungen werden weitere Studien benötigt.

Das Follow-up unserer Untersuchung betrug im Median 30 Monate, bei einer Spannweite von 5–85 Monaten. Dies ermöglichte eine Analyse des Langzeiteffekts von RTX, wobei Remissionen, Rezidive und das potentielle Ansprechen auf einen zweiten RTX-Zyklus nach mehreren Monaten erfasst werden konnten. Die mediane Nachbeobachtungszeit unserer Studie liegt im mittleren Bereich vergleichbarer retrospektiver Analysen, die mediane Follow-up-Zeiten von 14–51 Monaten aufwiesen [9, 19, 66, 75, 109].

4.2. Effektivität und Nebenwirkungsprofil von Rituximab

Das Patientenkollektiv dieser Analyse umfasste 4 verschiedene Pemphigoid-Formen (SHP, LAD, BP und EBA). Die Ergebnisse dieser einzelnen Subgruppen werden in den folgenden Abschnitten im Kontext aktueller Studiendaten erörtert. Zur besseren Lesbarkeit werden Zahlenwerte im Fließtext gerundet dargestellt, wobei die exakten Werte den entsprechenden Tabellen dieser Dissertation beziehungsweise den diskutierten Publikationen zu entnehmen sind.

4.2.1. Schleimhautpemphigoid

Die vorliegende Arbeit umfasste die Analyse von 18 SHP-Patienten. Die Ergebnisse dieser Patientengruppe werden im Folgenden systematisch mit zwei aktuellen Kohortenstudien [19, 73] sowie einer Meta-Analyse [110] zur Wirksamkeit und Sicherheit von RTX beim SHP verglichen.

Gegenüberstellung und Diskussion der Studienergebnisse von Bohelay et al. (2022)

Bohelay et al. analysierten retrospektiv 109 Patienten, welche aufgrund eines SHP in einem französischen Referenzzentrum für BAID mit RTX behandelt wurden [19]. Diese Untersuchung kam zu dem Ergebnis, dass RTX eine effektive und sichere Behandlungsoption bei schwerem oder therapieresistentem SHP darstellt [19].

Die demografischen Patientendaten dieser Studie sind mit denen unserer Analyse vergleichbar, während die klinischen Merkmale und Autoantikörperspezifitäten Unterschiede aufweisen [11, 19]. Das Geschlechterverhältnis beider Untersuchungen zeigte einen höheren Anteil

weiblicher Patienten, der in unserer Studie ausgeprägter war (72 % versus 51 %) [11, 19]. Das mediane Alter bei der ersten RTX-Gabe unterschied sich um 6 Jahre zwischen den Studien (65 Jahre versus 71 Jahre) [11, 19]. Hinsichtlich der betroffenen Haut- und Schleimhautareale wiesen beide Studien Unterschiede auf: In unserer Arbeit zeigte die Mehrheit der Patienten eine Beteiligung der oralen Mukosa (83 %), während okuläre (33 %), laryngeale (6 %) und kutane Manifestationen (11 %) selten vorlagen [11]. In der Studie des französischen Zentrums wies dagegen der Großteil der Patienten neben einer oralen Beteiligung (65 %) ebenfalls okuläre (60 %), laryngeale (50 %) sowie kutane Läsionen (49 %) auf [19]. BP180 stellte in beiden Untersuchungen das häufigste Autoantigen dar (39 % versus 29 %) [11, 19]. Die weiteren Autoantikörperspezifitäten zeigten eine unterschiedliche Verteilung: In unserer Studie wurden bei über einem Fünftel der Patienten LAD-1 (28 %) und Laminin-332 (22 %) als Autoantigen nachgewiesen, während in der Arbeit von Bohelay et al. Typ-VII-Kollagen (9 %) und BP230 (6 %) als zweit- beziehungsweise dritthäufigste Autoantikörperspezifitäten vorlagen [11, 19]. IgA-Autoantikörper wurden immunfluoreszenzmikroskopisch in beiden Studien bei einem vergleichbaren Anteil der Patienten nachgewiesen (28 % versus 30 %) [11, 19].

Eine Gemeinsamkeit beider Untersuchungen ist die Verwendung einheitlich definierter Behandlungsergebnisse [11, 19], gemäß dem Konsensus-Statement eines Expertenkomitees [85]. Anzumerken ist, dass in unserer Arbeit diese Definitionen mit der Erweiterung einer „Remission unter Therapie“ angewandt wurden [11]. Unterschiede beider Studien zeigen sich in den Vor- und Begleittherapien, den Follow-up-Zeiten sowie den Anzahlen und Abständen durchgeführter RTX-Zyklen [11, 19]. In beiden Untersuchungen erhielt der Großteil der Patienten im Vorfeld eine immunsuppressive (94 % versus 66 %) oder immunmodulierende Therapie (72 % versus 81 %), wobei in unserem Kollektiv Immunsuppressiva um etwa ein Drittel häufiger eingesetzt wurden [11, 19]. Während des Follow-ups unserer Analyse erhielten alle Patienten Kortikosteroide, 83 % der Patienten eine adjuvante immunsuppressive sowie 39 % eine immunmodulatorische Therapie [11]. Zudem wurden bei 61 % der Patienten intravenöse Immunglobuline verabreicht und bei weiteren 11 % eine Immunadsorption durchgeführt [11]. Die Untersuchung von Bohelay et al. macht keine detaillierten Angaben zu parallel eingesetzten Therapien während der gesamten Nachbeobachtungszeit [19]. Es werden lediglich die zum letzten Follow-up-Zeitpunkt verwendeten Therapien berichtet, wobei 1 % der Patienten Kortikosteroide und 97 % eine immunmodulatorische Therapie erhielten [19]. Die Studie des französischen Zentrums wies mit 51 Monaten eine vergleichsweise lange mediane Follow-up-Zeit auf, während diese in unserer Untersuchung 27 Monate betrug [11, 19].

Neben den bereits aufgezeigten Aspekten könnten häufiger durchgeführte RTX-Zyklen mit kürzeren Abständen in der Studie von Bohelay et al. einen Erklärungsansatz für abweichende Remissionsraten beider Untersuchungen darstellen [11, 19]. RTX wurde in der gleichen Dosierung gemäß dem RA-Protokoll verabreicht, wobei 1 Zyklus je 2 Infusionen à 1 g RTX umfasste

[11, 19]. In unserer Studie erhielten während des gesamten Follow-ups 56 % der Patienten 1 RTX-Zyklus und die restlichen 44 % 2 Zyklen, in einem medianen Abstand von 15 Monaten [11]. In der Untersuchung von Bohelay et al. erfolgten je Patient im Median 4 RTX-Zyklen innerhalb des Follow-ups, wobei 89 % der Patienten mindestens 2 Zyklen erhielten [19]. Systematisch wurde dabei alle 6 Monate ein RTX-Zyklus durchgeführt bis eine komplette Remission oder ein Therapieversagen eintrat [19]. Ein zusätzlicher RTX-Zyklus erfolgte bei schwerer Krankheitsausprägung und ausbleibender Besserung 3 Monate nach der initialen RTX-Therapie [19]. Zudem wurde nach Erreichen einer kompletten Remission ein konsolidierender Zyklus durchgeführt, bestehend aus 1 Infusion à 1 g RTX [19]. Eine kontrollierte Krankheitsaktivität wurde in beiden Studien während des gesamten Follow-ups in vergleichbaren Häufigkeiten beobachtet (80 % versus 89 %) [11, 19]. Die komplette Remissionsrate nach einem RTX-Zyklus lag in unserer Untersuchung etwas höher im Vergleich zur französischen Studie (44 % versus 27 %) [11, 19]. Im Gegensatz zur Untersuchung von Bohelay et al. wurde in unserer Arbeit jedoch die zusätzliche Definition einer „kompletten Remission unter Therapie“ angewandt [11]. Somit wurden ebenfalls komplette Remissionen berücksichtigt, bei Patienten die mehr als eine minimale Therapie erhielten [11]. Nach Angleichen der Definitionskriterien lag die komplette Remissionsrate nach einem RTX-Zyklus in unserer Untersuchung 10 %-Punkte unter der des französischen Zentrums (17 % versus 27 %) [11, 19]. Die Anzahl und Intervalle der weiteren RTX-Zyklen unterschied sich zwischen den Studien [11, 19]. Nach median 2 Zyklen erreichten in der Untersuchung von Bohelay et al. 85 % der Patienten eine komplette Remission, wobei die Spannweite zwischen 1–7 Zyklen lag [19]. In unserer Studie erfolgten je Patient maximal 2 RTX-Zyklen während des gesamten Follow-ups: Nach dem zweiten Zyklus zeigte sich bei 63 % der Patienten eine klinische Verbesserung, jedoch erreichten nur 13 % eine komplette Remission [11]. Die Rezidivraten nach einer kompletter Remission beider Studien waren vergleichbar (33 % versus 39 %) [11, 19]. Zusammenfassend lassen diese Ergebnisse darauf schließen, dass ein systematisches Therapieregime mit häufigeren RTX-Gaben zu einem günstigeren Outcome führen kann [11].

Hinsichtlich aufgetretener unerwünschter Ereignisse wurden in den Studien teilweise unterschiedliche Häufigkeiten berichtet [11, 19]. Infusionsassoziierte Reaktionen entwickelten sich in der Untersuchung von Bohelay et al. bei 5 % der Patienten, während in unserer Studie diese nicht beobachtet wurden [11, 19]. Pneumonien traten im Patientenkollektiv unserer Analyse seltener auf, im Vergleich zur Studie von Bohelay et al. (6 % versus 11 %) [11, 19]. Harnwegsinfektionen (4 % versus 4 %) und Sepsis (6 % versus 4 %) zeigten sich in beiden Untersuchungen mit ähnlichen Häufigkeit [11, 19]. Bei 6 Patienten (6 %) mit einem medianen Alter von 74 Jahren wurden in der Studie des französischen Zentrums Malignome dokumentiert, wobei in keinem dieser Fälle Anti-Laminin-332-Antikörper nachgewiesen wurden [19]. Vier dieser Patienten (4 %) hatten vor der RTX-Therapie bereits Cyclophosphamid erhalten [19]. Da keine expliziten Angaben zum zeitlichen Verlauf zwischen RTX-Initiierung und Ma-

lignomentstehung gemacht wurden [19], lässt sich kein kausaler Zusammenhang beurteilen. In unserer Untersuchung wurden bei 2 Patienten (11 %) ein Malignom als Vorerkrankung beschrieben, wobei in beiden Fällen Anti-Laminin-332-Antikörper vorlagen [11]. Während des Follow-ups wurden im Patientenkollektiv unserer Studie keine neuen Neoplasien dokumentiert [11]. In der Untersuchung von Bohelay et al. verstarben 7 Patienten (6 %) in einem medianen Alter von 80 Jahren [19]. Davon standen 4 Todesfälle (4 %) möglicherweise in Zusammenhang mit der RTX-Therapie: Die Todesursachen waren 1 Mamma-Karzinom, 1 Pneumonie und in 2 Fällen unbekannt [19]. Zusammenfassend erwies sich RTX in der Studie des französischen Zentrums als sicher [19]. Im direkten Vergleich mit unserer Untersuchung zeigten sich in der Analyse von Bohelay et al. teilweise mehr unerwünschte Ereignisse [11, 19], jedoch ist dies nicht eindeutig auf häufigere RTX-Gaben zurückzuführen. Einige bereits aufgeführte Faktoren stellen Einschränkungen bei der Gegenüberstellung der unerwünschten Ereignisse beider Untersuchungen dar: Die Studie des französischen Zentrums wies eine längere mediane Follow-up-Zeit (27 Monate versus 51 Monate) sowie ein höheres medianes Alter der Patienten auf (65 Jahre versus 71 Jahre) [11, 19]. Zudem wurden detaillierte Angaben zu parallel durchgeführten immunsuppressiven Therapien während der gesamten Nachbeobachtungszeit nicht umfassend dargestellt [19].

Gegenüberstellung und Diskussion der Studienergebnisse von Lamberts et al. (2018)

Lamberts et al. analysierten retrospektiv 28 Pemphigoid-Patienten, welche in einem niederländischen Zentrum für BAID mit RTX behandelt wurden [73]. Die Untersuchung kam zu dem Ergebnis, dass RTX eine effektive und relativ sichere Behandlungsoption bei therapierefraktären Pemphigoid-Erkrankungen darstellen kann [73]. Das Kollektiv umfasste 14 SHP-Patienten [73]. Im Folgenden werden die Charakteristika und Ergebnisse dieser Subgruppe mit den SHP-Patienten unserer Arbeit verglichen.

Die Altersstruktur des Patientenkollektivs beider Studien ist vergleichbar, während die Geschlechterverteilung, klinischen Merkmale sowie Autoantikörperklassen Unterschiede aufweisen [11, 73]. Zum Zeitpunkt der ersten RTX-Gabe lag in beiden Untersuchungen ein vergleichbares medianes Alter vor (65 Jahre versus 66 Jahre) [11, 73]. Während in unserem Patientenkollektiv das weibliche Geschlecht überwog (72 %), wies die niederländische Studie mehr männliche SHP-Patienten auf (57 %) [11, 73]. In beiden Untersuchungen lag beim Großteil der Patienten eine orale Schleimhautbeteiligung vor (83 % versus 79 %) [11, 73]. Laryngeale Manifestationen zeigten sich deutlich häufiger im Patientenkollektiv des niederländischen Zentrums (6 % versus 29 %) [11, 73]. Des Weiteren wiesen die Patienten hier etwas häufiger okuläre Beteiligungen auf (33 % versus 50 %), während in unserem Kollektiv mehr genitale Läsionen vorlagen (22 % versus 14 %) [11, 73]. IgA-Autoantikörper wurden bei den Patienten unserer Analyse etwa dreimal seltener nachgewiesen im Vergleich zur niederländischen Studie (28 % versus 86 %)

[11, 73]. Die Autoantikörperspezifitäten wurden in der Publikation von Lamberts et al. und dem entsprechenden Zusatzmaterial nicht angegeben [73].

In beiden Studien wurden die Behandlungsergebnisse einheitlich, gemäß einem Konsensus-Statement [85], definiert [11, 73]. Anzumerken ist, dass in unserer Arbeit diese Definitionen mit der Erweiterung einer „Remission unter Therapie“ angewandt wurden [11]. Die Vortherapien und Follow-up-Zeiten beider Untersuchungen sind vergleichbar, während sich Unterschiede in den RTX-Gaben sowie parallelen Kortikosteroid-Therapien zeigen [11, 73]. In beiden Studien erhielt der Großteil der Patienten im Vorfeld eine immunsuppressive (94 % versus 100 %) oder immunmodulierende Therapie (72 % versus 86 %) [11, 73]. Während des Follow-ups wurden in unserem Patientenkollektiv häufiger sowohl systemische Kortikosteroide (100 % versus 71 %) als auch adjuvante immunsuppressive (83 % versus 50 %) und immunmodulierende Therapien (39 % versus 14 %) eingesetzt [11, 73]. Die durchschnittliche (Mittelwert) Follow-up-Zeit beider Untersuchungen war vergleichbar (37 Monate versus 30 Monate) [11, 73]. In der Publikation von Lamberts et al. wurde jedoch nur die Follow-up-Zeit des Gesamtkollektivs mit verschiedenen Pemphigoid-Formen dokumentiert [73]. Die RTX-Zyklen wurden in unserer Studie in einheitlicher Dosierung gemäß dem RA-Protokoll durchgeführt [11]. In der Untersuchung von Lamberts et al. erfolgten die RTX-Gaben dagegen häufiger und in variierender Dosierung, meist nach einem niedrig dosierten RA-Protokoll [11, 73]. In unserer Studie erhielten innerhalb des gesamten Follow-ups 56 % der Patienten 1 RTX-Zyklus und die restlichen 44 % 2 Zyklen, in einem medianen Abstand von 15 Monaten [11]. Dabei bestand jeder Zyklus aus 2 Infusionen à 1 g RTX [11]. In der Untersuchung von Lamberts et al. erfolgten pro Patient im Median 2 RTX-Zyklen (Spannweite 1–4 Zyklen), wobei 86 % der Patienten mindestens 2 Zyklen erhielten [73]. Neben der Anzahl variierte in der niederländischen Studie die Dosierung der RTX-Zyklen: Bei 79 % der Patienten erfolgten im Verlauf niedrig dosierte Zyklen [73]. Meist bestanden diese aus jeweils 1 Infusion à 500 mg RTX und wurden 6, 12 oder 18 Monate nach der initialen RTX-Therapie verabreicht [73].

Beide Studien weisen ähnliche komplette Remissionsraten auf, während sich Unterschiede in den partiellen Remissions- sowie Rezidivraten zeigen [11, 73]. Eine kontrollierte Krankheitsaktivität wurde während des gesamten Follow-ups in beiden Untersuchungen in vergleichbaren Häufigkeiten beobachtet (80 % versus 86 %) [11, 73]. In der Studie von Lamberts et al. wurden partielle und komplette Remissionen bei Patienten ohne oder unter minimaler Therapie erfasst, während in unserer Analyse zusätzlich auch Remissionen bei Patienten unter mehr als minimaler Therapie berücksichtigt wurden [11, 73]. Letzteres wurde in unserer Arbeit als „Remission unter Therapie“ definiert [11]. In beiden Studien zeigten sich vergleichbar hohe partielle Remissionsraten nach der RTX-Therapie (67 % versus 64 %) [11, 73]. Nach Angleichung der Definitionskriterien lag die partielle Remissionsrate unserer Untersuchung jedoch 47 %-Punkte unter der des niederländischen Zentrums (17 % versus 64 %) [11, 73].

Eine mögliche Erklärung dieser Diskrepanz könnte sein, dass in beiden Studien ähnlich viele Patienten klinisch eine partielle Remission aufwiesen, jedoch ein Großteil unseres Kollektivs dabei noch immunsuppressive oder immunmodulierende Therapien über den Grenzwerten einer minimalen Therapie erhielt. Diese Grenzwerte werden beispielsweise ab $> 0,1$ mg/kg/Tag Prednison oder $> 1,0$ mg/kg/Tag Dapson überschritten [85]. Eine komplette Remission erreichte die Hälfte unseres Patientenkollektivs (50 %) im gesamten Follow-up [11]. Nach Angleichung der Definitionskriterien lag die komplette Remissionsrate unserer Analyse deutlich niedriger (22 %) und war vergleichbar mit der entsprechenden Rate der niederländischen Studie (29 %) [11, 73]. Rezidive traten in unserer Analyse seltener auf als in der Untersuchung von Lamberts et al. (44 % versus 75 %) [11, 73]. Die grafische Darstellung der einzelnen Krankheitsverläufe in der Publikation von Lamberts et al. zeigt, dass 4 Patienten nach einem Rezidiv einen weiteren RTX-Zyklus erhielten [73]. Im Verlauf entwickelten 3/4 dieser Patienten (75 %) eine klinische Verbesserung, wobei 1 Krankheitskontrolle und 2 komplette Remissionen erreicht wurden [73]. In unserer Studie wurden bei 5 Patienten nach einem Rezidiv ein weiterer RTX-Zyklus durchgeführt [11]. Daraufhin zeigten 4/5 Patienten (80 %) eine klinische Verbesserung, wobei nach Angleichung der Definitionskriterien 3 Krankheitskontrollen und 1 komplette Remission erreicht wurden [11].

Zusammenfassend zeigten sich in beiden Studien vergleichbare komplette Remissionsraten unter Berücksichtigung minimaler oder vollständig abgesetzter Therapie [11, 73]. Die Untersuchung von Lamberts et al. wies jedoch nach Angleichung der Definitionen eine 3,8-fach höhere partielle Remissionsrate auf [11, 73]. Ohne Berücksichtigung der Begleittherapien war der Patientenanteil mit einer klinisch partiellen Remission zwischen den Studien vergleichbar [11, 73]. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte eine zurückhaltendere Dosisreduktion paralleler immunsuppressiver und immunmodulierender Therapien in unserer Untersuchung darstellen. Allerdings ist die Anzahl partieller Remissionen unter mehr als minimaler Therapie im Patientenkollektiv des niederländischen Zentrums nicht bekannt, da lediglich die Remissionen unter minimaler Therapie oder ohne Therapie erfasst wurden [73]. Somit ist ein direkter Vergleich der Remissionen bei Begleittherapien über den Grenzwerten einer minimalen Therapie nicht möglich. Neben diesen Beobachtungen zeigte sich eine Diskrepanz in den Rezidivraten beider Studien: Diese lag in der Untersuchung von Lamberts et al. 1,7-fach über der unserer Analyse [11, 73]. Als Einflussfaktoren könnten die bereits beschriebenen Unterschiede in den Patientencharakteristika in Betracht kommen, wie die häufigeren laryngealen Schleimhautbeteiligungen oder die höhere Nachweisrate von IgA-Autoantikörpern [11, 73]. Eine erneute RTX-Gabe nach einem Rezidiv zeigte in beiden Studien ein hohes Therapieansprechen [11, 73].

Hinsichtlich aufgetretener unerwünschter Ereignisse zeigten sich in unserer Untersuchung häufigere Infektionen [11, 73]. Anzumerken ist, dass in der Publikation von Lamberts et al. die unerwünschten Ereignisse des gesamten Patientenkollektivs mit weiteren Pemphigoid-Formen

angegeben wurden, ausgenommen der Todesfälle [73]. Infusionsassoziierte Reaktionen wurden in der Studie von Lamberts et al. bei 11 % der Patienten berichtet, während in unserer Analyse keine beobachtet wurden [11, 73]. Infektionen wurden in unserer Untersuchung bei einem 3-fach höheren Anteil der Patienten dokumentiert im Vergleich zur niederländischen Studie (67 % versus 21 %): Dabei zeigten sich in unserem Patientenkollektiv häufiger Atemwegsinfektionen (44 % versus 14 %) und Harnwegsinfektionen (22 % versus 7 %) [11, 73]. Bei einem Patienten unserer Untersuchung (6 %) trat eine Sepsis auf, während im niederländischen Kollektiv bei keinem SHP-Patienten eine Sepsis dokumentiert wurde [11, 73]. In beiden Studien wurden weder neu aufgetretene Neoplasien noch Todesfälle bei SHP-Patienten berichtet [11, 73].

Mögliche Einflussfaktoren auf die höhere Infektionsrate in unserer Untersuchung könnten – bei vergleichbaren Altersverteilungen der Patienten (Median) und Follow-up-Zeiten (Mittelwert) der Studien – höher dosierte RTX-Zyklen sowie häufigere oder höher dosierte immunsuppressive Begleittherapien darstellen [11, 73]. In unserem Patientenkollektiv wurden Kortikosteroide sowie adjuvante immunsuppressive Therapien während des Follow-ups häufiger eingesetzt als in der niederländischen Studie, wobei in der Publikation von Lamberts et al. die genauen Dosierungen nicht detailliert angegeben wurden [11, 73]. Für Patienten mit unerwünschten Ereignissen stand jedoch eine Auflistung ihrer immunsuppressiven Begleittherapien zum Zeitpunkt des Auftretens der Ereignisse zur Verfügung: Bei 83 % der Patienten mit einer Infektion wurde eine Prednisolon-Therapie in einer medianen Dosierung von 25 mg/Tag (Spannweite 5–60 mg/Tag) durchgeführt [73]. Zusätzlich erfolgte bei 33 % der Patienten eine adjuvante immunsuppressive Therapie mit Cyclophosphamid, in einer medianen Dosierung von 50 mg/Tag (Spannweite 50–150 mg/Tag) [73]. Im Vergleich dazu erhielten die Patienten unserer Untersuchung eine höhere immunsuppressive Begleittherapie zum Zeitpunkt ihrer dokumentierten Infektionen: Bei 75 % der Patienten erfolgte eine Dexamethason-Pulstherapie (meist je 3 x 100 mg) in einem Intervall von median 6 Wochen (Spannweite 4–11 Wochen) [11]. Zudem erhielten 83 % der Patienten zu diesem Zeitpunkt eine adjuvante immunsuppressive Therapie, in Form von Mycophenolsäure (median 2000 mg/Tag) oder Azathioprin (median 100 mg/Tag) [11]. Dies stützt die Hypothese, dass häufigere und höher dosierte immunsuppressive Begleittherapien mit der höheren Infektionsrate unserer Studie in Zusammenhang stehen könnten. Ein direkter Vergleich der parallelen immunsuppressiven Therapien vor dem Auftreten der Infektionen ist jedoch nicht möglich, da entsprechende detaillierte Angaben in der Publikation von Lamberts et al. nicht umfassend dargestellt wurden [73]. Somit bleibt der Einfluss der immunsuppressiven Begleittherapie vor Manifestation der Infektionen auf die unterschiedliche Infektionsrate beider Studien nicht abschließend zu beurteilen.

Einordnung der Studienergebnisse im Kontext der Meta-Analyse von Tan et al. (2023)

Tan et al. fassten Daten zu den Behandlungsergebnissen und dem Sicherheitsprofil von RTX bei Pemphigoid-Erkrankungen in einer Meta-Analyse zusammen [110]. Dabei wurden 88 Studien eingeschlossen, wobei Fallberichte, Fallserien und retrospektive Analysen identifiziert wurden [110]. Die Meta-Analyse kam zu dem Ergebnis, dass RTX eine effektive Behandlungsoption bei Pemphigoid-Erkrankungen darstellen kann, jedoch zur Bestätigung der vorhandenen Daten randomisierte kontrollierte Studien erforderlich sind [110]. Die Meta-Analyse umfasste insgesamt 159 SHP-Patienten [110]. Im Folgenden werden die Charakteristika und Ergebnisse dieser Subgruppe mit den SHP-Patienten unserer Arbeit verglichen.

Zwischen der Meta-Analyse von Tan et al. und unserer Studie bestehen Unterschiede in den demografischen Daten, RTX-Verabreichungsprotokollen sowie der Nachbeobachtungszeit [11, 110]. Das mittlere (Mittelwert) Alter unseres Patientenkollektivs lag mit 60 Jahren unter dem der Meta-Analyse (66 Jahre) [11, 110]. Das Geschlechterverhältnis beider Studien zeigte einen niedrigeren Anteil männlicher Patienten, der in unserem Kollektiv ausgeprägter war (28 % versus 44 %) [11, 110]. Die Dosierung der RTX-Therapie folgte beim gesamten Patientenkollektiv unserer Untersuchung dem RA-Protokoll, während in der Studie von Tan et al. dieses Protokoll bei 69 % der Patienten angewandt wurde [11, 110]. Mit 37 Monaten war die mittlere (Mittelwert) Follow-up-Zeit unserer Analyse doppelt so lang im Vergleich zur Meta-Analyse (18 Monate) [11, 110]. In beiden Studien wurden die Outcome-Definitionen eines Expertenkomitees [85] in modifizierter Form angewandt [11, 110]. Eine komplette Remission setzte dabei die Abwesenheit neuer Läsionen unabhängig von begleitender immunsuppressiver oder immunmodulierender Therapie voraus [11, 110]. Bestehende Läsionen wurden jedoch unterschiedlich berücksichtigt: Während in unserer Untersuchung eine komplette Remission als Abwesenheit bestehender Läsionen definiert war, wurde in der Meta-Analyse eine Heilung von mindestens 80 % der bestehenden Läsionen als Kriterium für die entsprechende Definition verwendet [11, 110].

Die komplette Remissions- und Rezidivrate unserer Studie liegt innerhalb der 95 %-KI entsprechender Mittelwerte aus der Meta-Analyse von Tan et al. [11, 110]. Während in unserer Untersuchung innerhalb des gesamten Follow-ups 50 % der Patienten eine komplette Remission erreichten, wurde in der Meta-Analyse eine mittlere (Mittelwert) komplette Remissionsrate von 65 % (95 %-KI: 46–82 %) berichtet [11, 110]. Die Rezidivrate unserer Studie lag mit 44 % etwas über dem entsprechenden Mittelwert der Meta-Analyse (36 %, 95 %-KI: 19–56 %) [11, 110].

Die Rate unerwünschter Ereignisse unserer Untersuchung unterscheidet sich deutlich im Vergleich zur Meta-Analyse von Tan et al. [11, 110]. Bei 89 % der Patienten unseres Kollektivs wurde während des gesamten Follow-ups mindestens ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert, wobei am häufigsten Infektionen (67 %) auftraten [11]. In der Meta-Analyse wurde eine

deutlich niedrigere mittlere (Mittelwert) Rate nicht-tödlicher unerwünschter Ereignisse von 8 % (95 %-KI: 2–17 %) berichtet [110]. Andere aktuelle Kohortenstudien zeigen jedoch ebenfalls Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse oberhalb des 95 %-KI der Meta-Analyse von Tan et al. [19, 73, 110]. So berichteten Bohelay et al. in ihrer monozentrischen Analyse von 109 SHP-Patienten eine Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von 47 % [19]. Übereinstimmend mit der Meta-Analyse von Tan et al., die eine niedrige Mortalitätsrate von 1 % (95 %-KI: 0–4 %) angibt, wurden in unserer Untersuchung keine Todesfälle dokumentiert [11, 110].

Zusammenfassend sind die Remissions- und Rezidivraten unserer Studie weitestgehend vergleichbar mit den Ergebnissen der Meta-Analyse von Tan et al. [11, 110]. Dabei wurde eine komplette Remission in beiden Untersuchungen unabhängig begleitender immunsuppressiver und immunmodulierender Therapie berücksichtigt [11, 110]. Leichte Unterschiede zeigten sich in den demografischen Daten, RTX-Protokollen, Follow-up-Zeiten sowie der Berücksichtigung bestehender Läsionen bei einer kompletten Remission [11, 110]. Diese Unterschiede können Erklärungsansätze leichter Abweichungen in den Ergebnissen darstellen. Erhebliche Diskrepanzen zeigten sich in den Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse zwischen unserer Studie und der Meta-Analyse von Tan et al. [11, 110]. Es wurde jedoch bereits erläutert, dass ebenfalls weitere aktuelle Kohortenstudien solche Unterschiede im Vergleich zur Meta-Analyse aufwiesen [19, 73, 110]. Methodische Abweichungen in der systematischen Erfassung und Definition unerwünschter Ereignisse stellen mögliche Erklärungsansätze dar.

4.2.2. Weitere Pemphigoid-Formen

Die vorliegende Arbeit umfasste die Analyse eines LAD-Patienten, eines BP-Patienten sowie zweier EBA-Patienten. In den folgenden Abschnitten werden die entsprechenden Fallberichte dargestellt. Daran anschließend werden jeweils die Behandlungsergebnisse und das Nebenwirkungsprofil der Pemphigoid-Patienten unserer Untersuchung im Kontext aktueller Fallberichte [68, 93], Kohortenstudien [73, 116, 124], Reviews [3, 69, 79] sowie einer Meta-Analyse [62] eingeordnet.

4.2.2.1. Lineare IgA-Dermatose

Der im Rahmen dieser Dissertation analysierte Krankheitsverlauf einer LAD zeigte kein Ansprechen auf die RTX-Therapie. Es wurde der klinische Verlauf eines LAD-Patienten (weiblich, 43 Jahre bei Diagnosestellung) über einen Zeitraum von circa 7 Jahren (84 Monate) nach initialer RTX-Gabe retrospektiv ausgewertet. Es erfolgte der Nachweis von IgA-Autoantikörpern und die Identifizierung des Autoantigens LAD-1. Nachdem die initiale Therapie mit Kortikosteroiden und Dapson kein zufriedenstellendes Behandlungsergebnis zeigte, wurde sich 18 Monate nach Diagnosestellung für eine RTX-Therapie entschieden. Der Patient erhielt 1

RTX-Zyklus, bestehend aus 2 Infusionen à 1 g RTX. Die Dosierung folgte dem RA-Protokoll [42, 44]. Im weiteren Verlauf wurden begleitend Kortikosteroide, Azathioprin sowie intravenöse Immunglobuline eingesetzt. Zwei Monate nach dem RTX-Zyklus zeigte sich eine kontrollierte Krankheitsaktivität. Jedoch trat 1 Monat später ein Rezidiv auf. Es wurde während des gesamten Follow-ups kein weiterer RTX-Zyklus durchgeführt. Sechseinhalb Jahre (78 Monate) nach der RTX-Therapie wurde durch die begleitende immunsuppressive Behandlung in Kombination mit intravenösen Immunglobulinen eine partielle Remission erreicht. Innerhalb der Nachbeobachtungszeit wurden 2 Atemwegsinfektionen, 1 perimandibulärer Abszess und 1 Parodontitis dokumentiert.

Zur RTX-Therapie bei LAD sind nur wenige Studien verfügbar [79]. Ein Review von Ly et al. fasste zusammen, dass LAD-Patienten mit therapierefraktären Verläufen von RTX profitieren könnten, wobei für präzisere Empfehlungen randomisierte Studien benötigt werden [79]. Jedoch sind ebenfalls Untersuchungen bekannt, die – vergleichbar mit dem LAD-Patienten unserer Studie – kein Therapieansprechen auf RTX zeigten [73].

Unter anderem ließen Fallberichte der letzten Jahre darauf schließen, dass RTX eine effektive Behandlungsoption bei therapierefraktärer LAD darstellen kann [68, 93]. Pinard et al. beschrieben 2 Fälle (männlich, 30 und 35 Jahre) schwerer Erkrankungsverläufe, bei denen sich unter konventionellen immunsuppressiven Therapien keine Remission einstellte [93]. Jeder Patient erhielt 2 RTX-Zyklen, welche jeweils 2 Infusionen à 1 g RTX umfassten [93]. Neun Monate nach dem ersten Zyklus wurde in einem Fall eine komplette Remission erreicht, jedoch mit anschließendem Rezidiv [93]. Bei dem anderen Patienten wurde nach dem ersten Zyklus keine Remission beobachtet [93]. Nach dem zweiten RTX-Zyklus erreichten beide Patienten eine Remission, wobei nachfolgend die begleitende immunsuppressive Therapie reduziert werden konnte ohne eine rezidivierende Krankheitsaktivität [93]. Die Zeit bis zur Remission nach der initialen RTX-Gabe betrug letztendlich 14 und 20 Monate und war damit deutlich länger im Vergleich zu Pemphigus-Erkrankungen [93]. Kaya İslamoğlu und Akyürek berichteten von einem Patienten mit vergleichsweise schnellem Therapieansprechen, der innerhalb von 7 Wochen nach der RTX-Therapie eine klinische Remission zeigte [68]. Die vorherige Behandlung dieses Patienten (weiblich, 33 Jahre) umfasste Kortikosteroide, Dapson sowie intravenöse Immunglobuline [68]. Unter dieser Therapie zeigte sich ein rezidivierender Krankheitsverlauf ohne ein zufriedenstellendes Behandlungsergebnis [68]. Der RTX-Zyklus wurde gemäß dem RA-Protokoll (2 x 1 g RTX) [42, 44] verabreicht [68]. Nach erreichter Remission trat während eines 6-monatigen Follow-ups kein Rezidiv auf, wobei der Patient begleitend Dapson sowie intravenöse Immunglobuline erhielt [68]. Es wurden keine unerwünschten Ereignisse berichtet [68].

Lamberts et al. analysierten retrospektiv ein Kollektiv von 28 Pemphigoid-Patienten, welches 1 LAD-Patienten umfasste [73]. Bei diesem Patienten (weiblich, 48 Jahre) wurden im Zu-

stand einer aktiven Erkrankung 2 Infusionen à 1 g RTX verabreicht [73]. Unter begleitender Prednisolon-Therapie zeigte sich keine Verbesserung der Krankheitsaktivität [73]. In der anschließenden Nachbeobachtungszeit von etwa 5 Jahren konnte ebenfalls unter verschiedenen Therapieansätzen (unter anderem Azathioprin, Colchicin, Mycophenolsäure) keine Remission erzielt werden [73].

Erklärungsansätze für das unterschiedliche Ansprechen auf die RTX-Therapie könnten individuelle Patientencharakteristika, Dauer und Schwere der Erkrankung, immunsuppressive oder immunmodulierende Begleittherapien sowie immunpathologische Aspekte darstellen [37, 53, 68, 93]. He et al. zeigten in einer Fallstudie persistierende IgA-sezernierende Plasmazellen nach einer Depletion von CD20⁺ B-Zellen mit RTX [53]. Dhillon et al. wiesen auf eine begrenzte Datenlage zu Serumspiegeln von IgA-Autoantikörpern gegen die Basalmembranzone als Parameter für die Krankheitsaktivität und zur Bewertung des Therapieansprechens hin [37]. Weitere Studien mit einem Monitoring dieser Autoantikörperdynamik könnten zur Erstellung präziserer Behandlungsempfehlungen beitragen [37].

4.2.2.2. Bullöses Pemphigoid

Die vorliegende Arbeit umfasste ein erfolgreich therapiertes BP mit einer kompletten Remission innerhalb eines Jahres nach der initialen RTX-Therapie. Es wurde der Krankheitsverlauf eines BP-Patienten (weiblich, 54 Jahre bei Diagnosestellung) über einen Zeitraum von etwa 5 Jahren (58 Monate) ab der ersten RTX-Gabe retrospektiv analysiert. Bei dem Patienten wurden IgG-Autoantikörper nachgewiesen sowie die Zielantigene BP180 und BP230 bestimmt. Nach unzureichendem Ansprechen auf die initiale Behandlung mit Kortikosteroiden, Dapson, Mycophenolsäure und Immunadsorption wurde sich 9 Monate nach Diagnosestellung für eine RTX-Therapie entschieden. Es wurden in einem Abstand von 7 Monaten 2 RTX-Zyklen durchgeführt. Die Dosierung folgte dem RA-Protokoll [42, 44], wobei 1 Zyklus 2 Infusionen à 1 g RTX umfasste. Im Verlauf des Follow-ups wurden begleitend Kortikosteroide, Dapson, Methotrexat und intravenöse Immunglobuline eingesetzt. Einen Monat nach dem ersten RTX-Zyklus wurde eine kontrollierte Krankheitsaktivität erreicht. Eine komplette Remission trat 3 Monate nach dem zweiten RTX-Zyklus ein. Im Verlauf wurde die immunsuppressive und immunmodulierende Begleittherapie reduziert, sodass 26 Monate nach dem zweiten RTX-Zyklus eine komplette Remission unter minimaler Therapie erreicht wurde. Während des Follow-ups trat kein Rezidiv auf. Unerwünschte Ereignisse umfassten eine subarachnoidale Kontusionsblutung, die Diagnose einer Psoriasis vulgaris und einen Krampfanfall, wobei der Patient vor Beginn der RTX-Therapie relevante Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Enzephalopathie) aufwies.

Zwei retrospektive Kohortenstudien der letzten Jahre zeigten, dass – ähnlich dem Behandlungsergebnis unserer Untersuchung – RTX eine effektive und relativ sichere Therapieoption beim BP darstellen kann [116, 124]. Tsai et al. analysierten bei 84 BP-Patienten das Outcome und die aufgetretenen Infektionen, wobei eine Gruppe systemische Kortikosteroide und die andere zudem RTX (3–4 x 500 mg) erhielt [116]. Die RTX-Gruppe wies eine kürzere mediane Zeit bis zur kompletten Remission im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (215 Tage versus 529 Tage) [116]. Eine Cox-Regressionsanalyse zeigte bei der Kombinationstherapie aus Kortikosteroiden und RTX zudem eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine komplette Remission (Hazard Ratio = 2,28; 95 %-KI: 1,28–4,07; $p = 0,005$) [116]. Weiterhin wies die initiale adjuvante RTX-Gabe einen steroidsparenden Effekt auf, mit einer durchschnittlichen (Mittelwert) Reduktion der kumulativen Prednisolon-Dosis um 24,86 mg/kg Körpergewicht (95 %-KI: -44,06 – -8,29; $p = 0,02$) innerhalb von 48 Wochen [116]. Hinsichtlich des Sicherheitsprofils zeigte sich in der RTX-Gruppe kein erhöhtes Risiko eines infektionsbedingten Krankenhausaufenthalts ($p = 0,29$) [116]. In einer retrospektiven Analyse von Yoo et al. wurden ebenfalls 2 Behandlungsgruppen miteinander verglichen [124]. Es wurden die Mortalitäts- und Überlebensraten von 48 Patienten nach RTX-Therapie (2 x 1 g RTX) sowie von 168 Patienten mit konventioneller immunsuppressiver Therapie ausgewertet [124]. Die RTX-Gruppe zeigte dabei eine niedrigere Mortalitäts- sowie höhere Überlebensrate, wobei diese Patienten eine längerer Follow-up-Zeit gegenüber der Vergleichsgruppe mit konventioneller Therapie aufwiesen [124]. Jedoch wurden 8 Todesfälle nach der RTX-Therapie berichtet [124]. Dabei verstarben 5 Patienten innerhalb von 6 Monaten aufgrund einer Pneumonie ($n = 3$), eines schlechten Allgemeinzustands ($n = 1$) sowie einer unbekanntenen Ursache ($n = 1$) [124].

Zusammenfassend kann RTX eine effektive steroidsparende Behandlungsoption eines moderaten bis schweren BP darstellen [79]. Ein aktuelles Review von Akbarialiabad et al. wies jedoch auf eine geringere Effektivität, im Vergleich zum Einsatz beim PV hin [3]. Zudem wurde ein hohes Risiko für schwere Infektionen nach einer RTX-Therapie angemerkt, weshalb RTX nur bei schwerem oder refraktärem BP, mit besonderer Vorsicht bei älteren Patienten, erwogen werden sollte [3].

4.2.2.3. Epidermolysis bullosa acquisita

Die im Rahmen dieser Arbeit analysierten Krankheitsverläufe zweier EBA-Patienten zeigten Unterschiede sowohl im Ansprechen auf die RTX-Therapie als auch in den unerwünschten Ereignissen. Es wurde der klinische Verlauf zweier Patienten (weiblich, 61 und 64 Jahre bei Diagnosestellung) mit einer EBA über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 23 Monaten (13 und 33 Monate) nach der initialen RTX-Therapie retrospektiv ausgewertet. Während bei einem Patienten IgG-Autoantikörper und als Zielantigene Typ-VII-Kollagen sowie p200 nachgewiesen wurden, blieben Autoantikörperspezifität und -isotyp des anderen Patienten

unbekannt. Im Vorfeld der RTX-Gabe erfolgte bei beiden Patienten eine Therapie mit Dapson und Azathioprin, wobei ein Patient ergänzend Kortikosteroide und Mycophenolsäure erhielt. Bei ausbleibender Remission wurde sich 21 beziehungsweise 43 Monate nach Diagnosestellung für eine RTX-Therapie entschieden. Beide Patienten erhielten 2 RTX-Zyklen, bestehend aus jeweils 2 Infusionen à 1 g RTX. Die Dosierung folgte dem RA-Protokoll [42, 44]. Der Abstand zwischen den Zyklen betrug 6 beziehungsweise 14 Monate. Während des Follow-ups wurden in einem Fall begleitend Kortikosteroide und Mycophenolsäure eingesetzt. Der andere Patient erhielt im Verlauf Azathioprin und intravenöse Immunglobuline.

Nach dem ersten RTX-Zyklus wurde in einem Fall keine klinische Verbesserung der Krankheitsaktivität erreicht, während der andere Patient nach 1 Monat eine kontrollierte Krankheitsaktivität und nach 5 Monaten eine komplette Remission aufwies. Sieben Monate nach der Remission trat jedoch eine minimale Restaktivität der Pemphigoid-Erkrankung auf (< 3 neue Läsionen pro Monat, die nicht innerhalb 1 Woche heilten). Nach dem zweiten RTX-Zyklus wurde im Falle der vorherigen Remission in weniger als 1 Monat eine erneute komplette Remission erreicht. Der andere Patient entwickelte 5 Monate nach dem zweiten RTX-Zyklus eine partielle Remission. Während des Follow-ups wurde kein Rezidiv beobachtet. Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse zeigten sich unterschiedliche Häufigkeiten. Während bei dem Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten kein unerwünschtes Ereignis dokumentiert wurde, zeigte sich im Falle des längeren Follow-ups (33 Monate) eine infusionsassoziierte Reaktion, eine Polyneuropathie sowie eine Atemwegsinfektion.

Ein aktuelles systematisches Review sowie eine Meta-Analyse zeigen, dass RTX eine effektive Behandlungsoption bei EBA-Patienten darstellen kann [62, 69]. Iwata et al. fassten in einer Meta-Analyse Therapieergebnisse von insgesamt 1159 EBA-Patienten aus 224 Publikationen zusammen [62]. Die Studie untersuchte statistische Zusammenhänge zwischen verschiedenen medikamentösen Behandlungsformen und dem Erreichen einer kompletten Remission [62]. Während bei konventionellen immunsuppressiven und immunmodulierenden Therapien (unter anderem Kortikosteroide, Colchicin, Dapson) keine signifikanten Zusammenhänge nachgewiesen wurden, zeigte sich eine statistisch signifikante Assoziationen bei RTX ($p = 0,0114$) und intravenösen Immunglobulinen ($p = 0,0047$) [62]. Anzumerken ist, dass in dieser Analyse lediglich die Wirkung der einzelnen Behandlungsoptionen als Monotherapie untersucht wurde, unabhängig möglicher Kombinationen [62]. In einem systematischen Review von Kianfar et al. wurden 31 Studien mit insgesamt 68 Patienten zur RTX-Therapie einer EBA analysiert [69]. In der Mehrheit der Fälle wurde RTX bei einem therapierefraktären Krankheitsverlauf eingesetzt [69]. Bei 93 % der Patienten wurde ein klinisches Ansprechen auf die RTX-Therapie dokumentiert [69]. Die Remissionsrate betrug 74 % [69]. Während einer mittleren (Mittelwert) Follow-up-Zeit von 23 Monaten wurde eine Rezidivrate von 40 % berichtet [69]. Differenziert nach den EBA-Subtypen, wies die mechanobullöse Form eine

höherer Rezidivrate auf, im Vergleich zum nicht-mechanobullösen Typ (60 % versus 23 %) [69]. Unerwünschte Ereignisse zeigten sich bei insgesamt 28 % der Patienten, ohne größere Diskrepanz zwischen den EBA-Formen (30 % versus 29 %) [69]. Größtenteils wurden milde und transiente Nebenwirkungen dokumentiert [69]. Die schweren unerwünschten Ereignisse umfassten 1 tiefe Beinvenenthrombose sowie 2 Todesfälle aufgrund einer Pneumonie [69].

Zusammengefasst zeigen das systematische Review und die Meta-Analyse, dass RTX eine effektive Therapieoption einer EBA darstellt [62, 69]. Zudem stuft das systematische Review die RTX-Therapie bei EBA-Patienten als sicher ein, wobei jedoch ein erhöhtes Infektionsrisiko angemerkt wird [69]. Dieses ist besonders bei gefährdeten Patienten vor einer RTX-Gabe zu berücksichtigen [69]. Iwata et al. berichteten über ein unterschiedliches Therapieansprechen sowie immunologische Unterschiede verschiedener Subtypen der EBA [62]. Eine durchgeführte Subgruppenanalyse ergab unterschiedliche Assoziationen der mechanobullösen und nicht-mechanobullösen Form zu verschiedenen medikamentösen Therapieoptionen [62]. Weiterhin wurden immunologische Unterschiede zwischen den EBA-Formen dokumentiert, wobei sich beim nicht-mechanobullösen Typ häufiger IgA-, IgG-, IgM- und C3-Ablagerungen entlang der DEJ zeigten [62]. Weitere Studien zu immunologischen Aspekten könnten das Verständnis zur RTX-Therapie in der Behandlung einer EBA erweitern [69].

4.3. Limitationen

Die Limitationen der vorliegenden Analyse betreffen das Studiendesign sowie die Heterogenität der untersuchten Pemphigoid-Erkrankungen. Die Erfassung und Auswertung der Daten erfolgte retrospektiv. Somit konnten nur dokumentierte Ergebnisse berücksichtigt und potentielle Störgrößen nicht vollständig kontrolliert werden [22]. Als monozentrische Studie mit einer mindestens 5-monatigen Follow-up-Zeit nach der RTX-Therapie als Einschlusskriterium, konnten Behandlungsverläufe mit frühzeitigen Nachbeobachtungen in externen Kliniken nicht berücksichtigt werden.

Begleitend zur RTX-Therapie erhielt das gesamte Patientenkollektiv eine weitere immunsuppressive oder immunmodulierende Behandlung. Die parallel durchgeführten Therapien wurden zum Zeitpunkt der initialen RTX-Gabe nicht verändert, jedoch blieb der mögliche Einfluss der Begleittherapien auf die Ergebnisse in unserer Studie nicht abschließend zu beurteilen. Das Outcome nach der RTX-Therapie wurde anhand von Definitionen eines Expertenkomitees [84, 85] sowie für eine Subgruppe mittels MMPDAI *Activity Scores* [85] erfasst und ausgewertet, wobei keine Analyse zu einem serologischen Therapieansprechen erfolgte. Zudem stellt das Fehlen einer Kontrollgruppe eine Limitation unserer Untersuchung dar.

Eine weitere Einschränkung ergibt sich aus der kleinen Fallzahl, insbesondere bei der Analyse des MMPDAI *Activity Scores* ($n = 11$) sowie der Pemphigoid-Formen LAD ($n = 1$), BP ($n = 1$) und EBA ($n = 2$). Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs konnten verschiedene klinische Manifestationsformen sowie Subtypen innerhalb der einzelnen Pemphigoid-Erkrankungen nicht differenziert in der statistischen Auswertung berücksichtigt werden.

4.4. Ausblick

In den letzten Jahren wurden bedeutende Fortschritte im Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen von BAID erzielt [88, 99]. Dabei konnten wichtige Mediatoren als mögliche Ziele einer pharmakologischen Therapie identifiziert werden [88]. Bisher haben sich systemische Kortikosteroide und weitere konventionelle Immunsuppressiva in der Behandlung von BAID etabliert [33]. Häufig wird jedoch eine langfristige Anwendung benötigt, welche mit ungünstigen Nebenwirkungen einhergehen kann [33, 88]. Neuere Therapieansätze könnten ergänzende, zielgerichtete und sichere Behandlungsoptionen darstellen [33, 88].

RTX hat sich als effektive und sichere Therapie bei Pemphigus-Erkrankungen herausgestellt und wird ab einem moderat ausgeprägten PV oder PF als initiale Kombinationstherapie mit einem Kortikosteroid empfohlen [12, 57, 104]. Bei einigen Pemphigoid-Erkrankungen zeigte die RTX-Therapie in Kohortenstudien ebenfalls einen wirksamen und sicheren Behandlungseffekt bei refraktären Krankheitsverläufen [9, 19, 66, 73, 75, 109]. Die retrospektive Analyse von 22 Pemphigoid-Patienten im Rahmen der vorliegenden Dissertation stimmte mit diesen Ergebnissen überein. Gemäß den aktuellen Leitlinien kann bei den Pemphigoid-Formen SHP und BP der Einsatz von RTX bei schweren oder refraktären Verläufen als *off-label*-Therapie erwogen werden [21, 55]. Zukünftige randomisierte kontrollierte Studien werden benötigt, um die Effektivität und Sicherheit einer RTX-Therapie bei Pemphigoid-Erkrankungen zu validieren und konventionellen immunsuppressiven Behandlungen gegenüberzustellen [26, 43, 113].

Neben Anti-CD20-Antikörpern wie RTX zeigten eine Reihe weiterer neuer Wirkstoffe vielversprechende Ergebnisse als potentiell zukünftige Behandlungsoptionen einer BAID [33, 88]. Ansatzpunkte dieser innovativen Therapiekonzepte umfassen eine Modulation der Autoantikörper-Halbwertszeit (neonatale Fc-Rezeptor (FcRn)-Inhibitoren), eine Modulation der Effektorphase der Immunantwort (Komplementsystem-Inhibitoren), eine Hemmung der T-Helfer-Zellen- und IgE-vermittelten Entzündungsreaktion sowie eine Hemmung inflammatorischer Zytokine [33, 88]. Weiterhin werden B-Zell-Funktion-modulierende Interventionen (Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren, chimäre autoantigen Rezeptor T-Zelltherapien) sowie potentiell blasenbildungs-reduzierende Wirkstoffe (Cholinomimetika) erforscht [33, 88]. Der Großteil dieser neueren Therapieansätze wurde zur Behandlung anderer Autoimmunerkrankungen entwickelt und befindet sich hinsichtlich des Einsatzes bei BAID in einer Vorphase mit ei-

ner geringen Datenlage [33]. Beim BP zeigten sich vielversprechende Ergebnisse für FcRn-, Komplementsystem- sowie IgE-Inhibitoren, letztere insbesondere bei urtikariellem BP [88]. Janus-Kinase-Inhibitoren zeigten in Fallberichten Effekte beim SHP [88]. Zusammenfassend lassen diese innovativen Therapiekonzepte in den kommenden Jahren möglicherweise bedeutende Fortschritte in der Behandlung von BAID erwarten [33, 88].

5. Zusammenfassung

Fragestellung: Pemphigoid-Erkrankungen sind durch Autoantikörper gegen Strukturkomponenten der dermo-epidermalen Junktionszone mit resultierender subepidermaler Blasenbildung charakterisiert. Die betroffenen Areale variieren, wobei sich eine Beteiligung der Haut oder hautnahen Schleimhäute zeigen kann. Unbehandelt können diese Erkrankungen zu Komplikationen wie Gewichtsabnahme mit Malnutrition (orale Läsionen), Dyspnoe (laryngeale/tracheale Läsionen), Sehstörungen bis zur Erblindung (okuläre Beteiligung) oder durch Superinfektionen und Flüssigkeitsverlust des Körpers potentiell tödlich verlaufen. Kortikosteroide und konventionelle Immunsuppressiva haben sich in der Therapie von Pemphigoid-Erkrankungen etabliert, weisen jedoch häufig ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil auf. Der Anti-CD20-Antikörper Rituximab (RTX) zeigte in aktuellen Kohortenstudien als adjuvante Therapie vielversprechende Ergebnisse bei therapierefraktären Verläufen, wobei für präzisere Empfehlungen weitere Studien benötigt werden. Ziel dieser Dissertation ist es, einen Beitrag zur Bewertung der Effektivität und des Sicherheitsprofils von RTX bei Pemphigoid-Erkrankungen zu leisten.

Material und Methoden: Es wurden retrospektiv die Krankheitsverläufe aller Pemphigoid-Patienten ausgewertet, die zwischen 2008 und 2019 in der Dermatologie der Universität zu Lübeck mit RTX behandelt wurden und ein mindestens 5-monatiges Follow-up aufwiesen. Die Analyse umfasste das klinische Outcome, die Dynamik ausgewählter Blutparameter (Leukozyten, Lymphozyten, C-reaktives Protein, Leberenzyme) sowie aufgetretene unerwünschte Ereignisse. Für eine Subgruppe konnte eine Auswertung des *Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index (MMPDAI) Activity Scores* erfolgen.

Ergebnisse: Es wurden 22 Pemphigoid-Patienten mit einer medianen Follow-up-Zeit von 30 Monaten identifiziert. In allen Fällen wurde RTX als adjuvante Therapie eingesetzt. Sechs Monate nach der RTX-Therapie wiesen 68% der Patienten eine klinische Verbesserung der Krankheitsaktivität auf, welches sich ebenfalls anhand einer statistisch signifikanten Reduktion des MMPDAI *Activity Scores* zeigte ($p = 0,0073$). Die Blutparameteranalyse ergab keine signifikanten Ergebnisse, ausgenommen von Unterschieden in der Lymphozytenzahl zwischen Pemphigoid- und Pemphigus-Patienten ($p = 0,0334$). Es zeigte sich kein Anstieg der Gesamtinfektionsrate nach der RTX-Therapie. Bei separater Auswertung der Atemwegsinfektionen wurde eine leichte Zunahme innerhalb eines Jahres nach der RTX-Gabe beobachtet (vor RTX: 5/18 Patienten vs. nach RTX: 7/22 Patienten).

Diskussion: Ein Großteil des untersuchten Patientenkollektivs zeigte nach der RTX-Therapie eine Verminderung der Krankheitsaktivität bei einem insgesamt günstigen Sicherheitsprofil. Diese Beobachtungen stimmen weitestgehend mit den Ergebnissen aktueller Studien überein, wobei zur Validierung sowie für präzisere Empfehlungen zu RTX-Therapieregimen und spezifischen Pemphigoid-Subtypen zukünftige klinische Studien benötigt werden.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Adler B. L., Crew A. B., Woodley D. T. Early-onset neutropenia after rituximab therapy for bullous pemphigoid. *Clinical and Experimental Dermatology*, 44:334–336, 2019. doi:10.1111/ced.13726.
- [2] Ahmed A. R., Kurgis B. S., Rogers III R. S. Cicatricial pemphigoid. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 24:987–1001, 1991. doi:10.1016/0190-9622(91)70159-y.
- [3] Akbarialiabad H., Schmidt E., Patsatsi A., Lim Y. L., Mosam A., Tasanen K., Yamagami J., Daneshpazhooch M., De D., Cardones A. R. G., Joly P., Murrell D. F. Bullous pemphigoid. *Nature Reviews Disease Primers*, 11:12, 2025. doi:10.1038/s41572-025-00595-5.
- [4] Allison A. C. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus*, 14 Suppl 1:s2–8, 2005. doi:10.1191/0961203305lu2109oa.
- [5] Amber K. T., Murrell D. F., Schmidt E., Joly P., Borradori L. Autoimmune Subepidermal Bullous Diseases of the Skin and Mucosae: Clinical Features, Diagnosis, and Management. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 54:26–51, 2018. doi:10.1007/s12016-017-8633-4.
- [6] Aoki V., Rivitti E. A., Diaz L. A. Update on fogo selvagem, an endemic form of pemphigus foliaceus. *The Journal of Dermatology*, 42:18–26, 2015. doi:10.1111/1346-8138.12675. Unter Mitwirkung der Cooperative Group on Fogo Selvagem Research als Co-Autor.
- [7] Aumailley M., Rousselle P. Laminins of the dermo-epidermal junction. *Matrix Biology*, 18:19–28, 1999. doi:10.1016/s0945-053x(98)00004-3.
- [8] Aziz M., Holodick N. E., Rothstein T. L., Wang P. The role of B-1 cells in inflammation. *Immunologic Research*, 63:153–166, 2015. doi:10.1007/s12026-015-8708-3.
- [9] Baffa M. E., Corrà A., Maglie R., Mariotti E. B., Montefusco F., Pipitò C., Senatore S., Quintarelli L., Caproni M., Antiga E. Rituximab in Mucous Membrane Pemphigoid: A Monocentric Retrospective Study in 10 Patients with Severe/Refractory Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 11:4102, 2022. doi:10.3390/jcm11144102.
- [10] Bahloul D., Dubucq H., Thomas R. B., Ajith A., Boss J., Fotheringham I., Kumichel A.

- Burden of Disease of Bullous Pemphigoid: A Targeted Literature Review. *Dermatology*, 240:823–832, 2024. doi:10.1159/000540480.
- [11] Bamberger F., König I. R., Gola D., Zillikens D., Sadik C. D. Retrospective analysis of the long-term therapeutic effectiveness and safety profile of rituximab in the treatment of mucous membrane pemphigoid in a German university center between 2008 and 2019. *Frontiers in Immunology*, 14:1180150, 2023. doi:10.3389/fimmu.2023.1180150.
- [12] van Beek N., Zillikens D., Schmidt E. Bullous Autoimmune Dermatoses—Clinical Features, Diagnostic Evaluation, and Treatment Options. *Deutsches Ärzteblatt International*, 118: 413–420, 2021. doi:10.3238/arztebl.m2021.0136.
- [13] van Beek N., Holtsche M. M., Atefi I., Olbrich H., Schmitz M. J., Pruessmann J., Vorobyev A., Schmidt E. State-of-the-art diagnosis of autoimmune blistering diseases. *Frontiers in Immunology*, 15:1363032, 2024. doi:10.3389/fimmu.2024.1363032.
- [14] Bernard P., Vaillant L., Labeille B., Bedane C., Arbeille B., Denoeux J. P., Lorette G., Bonnetblanc J. M., Prost C. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. *Archives of Dermatology*, 131:48–52, 1995.
- [15] Bertram F., Bröcker E.-B., Zillikens D., Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (Journal of the German Society of Dermatology)*, 7: 434–440, 2009. doi:10.1111/j.1610-0387.2008.06976.x.
- [16] Bienenstock J., Befus A. D. Mucosal immunology. *Immunology*, 41:249–270, 1980.
- [17] Bland M. *An Introduction to Medical Statistics*. 4. Auflage. Oxford University Press, 2015.
- [18] Boch K., Zirpel H., Thaci D., Mruwat N., Zillikens D., Ludwig R. J., Kridin K. Mortality in eight autoimmune bullous diseases: A global large-scale retrospective cohort study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 37:e535–e537, 2023. doi:10.1111/jdv.18700.
- [19] Bohelay G., Alexandre M., Le Roux-Villet C., Sitbon I., Doan S., Soued I., Shourrick J., Rousset L., Mellottee B., Heller M., Lièvre N., Zumelzu C., Morin F., Grootenboer-Mignot S., Gabison E., Caux F., Prost-Squarcioni C., Musette P. Rituximab Therapy for Mucous Membrane Pemphigoid: A Retrospective Monocentric Study With Long-Term Follow-Up in 109 Patients. *Frontiers in Immunology*, 13:915205, 2022. doi:10.3389/fimmu.2022.915205.

- [20] Bonnesen K., Poulsen C. F. B., Schmidt S. A. J., Sørensen H. T., Schmidt M. Autoimmune blistering disorders and cardiovascular risks: A population-based cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 91:82–90, 2024. doi:10.1016/j.jaad.2024.02.052.
- [21] Borradori L., van Beek N., Feliciani C., Tedbirt B., Antiga E., Bergman R., Böckle B. C., Caproni M., Caux F., Chandran N. S., Cianchini G., Daneshpazhooh M., De D., Didona D., Di Zenzo G. M., Dmochowski M., Drenovska K., Ehrchen J., Goebeler M., Groves R., Günther C., Horvath B., Hertl M., Hofmann S., Ioannides D., Itzlinger-Monshi B., Jedličková J., Kowalewski C., Kridin K., Lim Y. L., Marinovic B., Marzano A. V., Mascaro J.-M., Meijer J. M., Murrell D., Patsatsi K., Pincelli C., Prost C., Rappersberger K., Sárdy M., Setterfield J., Shahid M., Sprecher E., Tasanen K., Uzun S., Vassileva S., Vestergaard K., Vorobyev A., Vujic I., Wang G., Wozniak K., Yayli S., Zambruno G., Zillikens D., Schmidt E., Joly P. Updated S2 K guidelines for the management of bullous pemphigoid initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 36:1689–1704, 2022. doi:10.1111/jdv.18220.
- [22] Bortz J., Lienert G. A., Barskova T., Leitner K., Oesterreich R. *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung*, Kapitel: 1. Einführung in die Inferenzstatistik, Seiten 1–60. 3. Auflage. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2008. doi:10.1007/978-3-540-75738-2.
- [23] Branisteanu D. C., Stoleriu G., Branisteanu D. E., Boda D., Branisteanu C. I., Maranduca M. A., Moraru A., Stanca H. T., Zemba M., Balta F. Ocular cicatricial pemphigoid (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20:3379–3382, 2020. doi:10.3892/etm.2020.8972.
- [24] Burgeson R. E., Christiano A. M. The dermal-epidermal junction. *Current Opinion in Cell Biology*, 9:651–658, 1997. doi:10.1016/s0955-0674(97)80118-4.
- [25] Campa M., Mansouri B., Wilcox B., Griffin J. R. Radiation-induced localized bullous pemphigoid in a patient with breast carcinoma. *Dermatology Online Journal*, 22: 13030/qt5vq3f1sx, 2016.
- [26] Cao P., Xu W., Zhang L. Rituximab, Omalizumab, and Dupilumab Treatment Outcomes in Bullous Pemphigoid: A Systematic Review. *Frontiers in Immunology*, 13:928621, 2022. doi:10.3389/fimmu.2022.928621.
- [27] Capra N. F. Mechanisms of oral sensation. *Dysphagia*, 10:235–247, 1995. doi:10.1007/bf00431416.

- [28] Caux F., Patsatsi A., Karakioulaki M., Antiga E., Baselga E., Borradori L., Caproni M., Cardones A. R., Chandran N. S., Dräger S., Drenovska K., Goebeler M., Günther C., Hofmann S. C., Ioannides D., Joly P., Marinović B., Mariotti E. B., Marzano A. V., Morel K. D., Murrell D. F., Prost C., Sárdy M., Setterfield J., Skiljevic D., Uzun S., Vassileva S., Zambruno G., Schmidt E. S2k guidelines on diagnosis and treatment of linear IgA dermatosis initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 38:1006–1023, 2024. doi:10.1111/jdv.19880.
- [29] Cerny T., Borisch B., Introna M., Johnson P., Rose A. L. Mechanism of action of rituximab. *Anti-Cancer Drugs*, 13 Suppl 2:S3–S10, 2002. doi:10.1097/00001813-200211002-00002.
- [30] Chakievska L., Holsche M. M., Künstner A., Goletz S., Petersen B.-S., Thaci D., Ibrahim S. M., Ludwig R. J., Franke A., Sadik C. D., Zillikens D., Hölscher C., Busch H., Schmidt E. IL-17A is functionally relevant and a potential therapeutic target in bullous pemphigoid. *Journal of Autoimmunity*, 96:104–112, 2019. doi:10.1016/j.jaut.2018.09.003.
- [31] Chan L. S., Ahmed A. R., Anhalt G. J., Bernauer W., Cooper K. D., Elder M. J., Fine J.-D., Foster C. S., Ghohestani R., Hashimoto T., Hoang-Xuan T., Kirtschig G., Korman N. J., Lightman S., Lozada-Nur F., Marinkovich M. P., Mondino B. J., Prost-Squarcioni C., Rogers III R. S., Setterfield J. F., West D. P., Wojnarowska F., Woodley D. T., Yancey K. B., Zillikens D., Zone J. J. The First International Consensus on Mucous Membrane Pemphigoid: Definition, Diagnostic Criteria, Pathogenic Factors, Medical Treatment, and Prognostic Indicators. *Archives of Dermatology*, 138:370–379, 2002. doi:10.1001/archderm.138.3.370.
- [32] Chen X., Zhang Y., Luo Z., Wu Y., Niu T., Zheng J., Xie Y. Prognostic factors for mortality in bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis. *Public Library of Science ONE*, 17:e0264705, 2022. doi:10.1371/journal.pone.0264705.
- [33] Choudhary R., Gupta V., Khandpur S. Updates on the Management of Autoimmune Bullous Diseases. *Indian Dermatology Online Journal*, 15:758–769, 2024. doi:10.4103/idoj.idoj_740_23.
- [34] Christen D., Brümmendorf T. H., Panse J. Leukopenie - ein diagnostischer Leitfaden für die Praxis [Leukopenia - A Diagnostic Guideline for the Clinical Routine]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 142:1744–1749, 2017. doi:10.1055/s-0043-113123.
- [35] Cone R. A. Barrier properties of mucus. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 61:75–85, 2009. doi:10.1016/j.addr.2008.09.008.

- [36] Cortés H., Rojas-Márquez M., Del Prado-Audelo M. L., Reyes-Hernández O. D., González-Del Carmen M., Leyva-Gómez G. Alterations in mental health and quality of life in patients with skin disorders: a narrative review. *International Journal of Dermatology*, 61:783–791, 2022. doi:10.1111/ijd.15852.
- [37] Dhillon R., Park L., Gabros S., Nguyen T., Skopit S. Rituximab for linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *Dermatology Reports*, 15:9574, 2022. doi:10.4081/dr.2023.9574.
- [38] Dreyer S., Aleshin M., Young L. Bullous pemphigoid localized in a primarily hemiplegic distribution. *Journal of the American Academy of Dermatology Case Reports*, 3:113–115, 2017. doi:10.1016/j.jdc.2017.01.009.
- [39] Du G., Patzelt S., van Beek N., Schmidt E. Mucous membrane pemphigoid. *Autoimmunity Reviews*, 21:103036, 2022. doi:10.1016/j.autrev.2022.103036.
- [40] Egami S., Yamagami J., Amagai M. Autoimmune bullous skin diseases, pemphigus and pemphigoid. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145:1031–1047, 2020. doi:10.1016/j.jaci.2020.02.013.
- [41] España A., Fernandez S. Exploring beyond the oral mucosa in patients affected with autoimmune blistering diseases: the importance of endoscopic procedures. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31:791–797, 2017. doi:10.1111/jdv.13889.
- [42] European Medicines Agency. MabThera (rituximab): EPAR - Product Information, Stand: Oktober 2024. URL https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en.pdf. [Zugriff: 13. Dezember 2024].
- [43] Farooq M. M., Miloslavsky E. M., Konikov N., Ahmed A. R. Use of rituximab in the treatment of mucous membrane pemphigoid: An analytic review. *Autoimmunity Reviews*, 21:103119, 2022. doi:10.1016/j.autrev.2022.103119.
- [44] Food and Drug Administration. Labels for Biologic License Application, Prescribing information - Rituxan (rituximab), Stand: Dezember 2021. URL https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/103705s54651b1.pdf#page=56. [Zugriff: 13. Dezember 2024].
- [45] Fritsch P., Schwarz T. *Dermatologie Venerologie: Grundlagen. Klinik. Atlas.*, Kapitel: 2. Aufbau und Funktionen der Haut, Seiten 5–68. 3. Auflage. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2018. doi:10.1007/978-3-662-53647-6.

- [46] Gauglitz G. G., Korting H. C., Pavicic T., Ruzicka T., Jeschke M. G. Hypertrophic Scarring and Keloids: Pathomechanisms and Current and Emerging Treatment Strategies. *Molecular Medicine*, 17:113–125, 2011. doi:10.2119/molmed.2009.00153.
- [47] Giannini E. G., Testa R., Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *Canadian Medical Association Journal*, 172:367–379, 2005. doi:10.1503/cmaj.1040752.
- [48] Granados-Betancort E., Sánchez-Díaz M., Muñoz-Barba D., Arias-Santiago S. Omalizumab and Dupilumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 13:4844, 2024. doi:10.3390/jcm13164844.
- [49] Grant C., Wilson W. H., Dunleavy K. Neutropenia associated with rituximab therapy. *Current Opinion in Hematology*, 18:49–54, 2011. doi:10.1097/MOH.0b013e3283414edf.
- [50] Gunarić A., Šimić D., Marinović B. Clinical and immunopathological characteristics of autoimmune blistering skin diseases. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*, 32:141–149, 2023.
- [51] Hartung J., Elpelt B., Klösener K.-H. *Statistik: Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik*, Kapitel: 7. Analyse diskreten Datenmaterials in Form von Kontingenztafeln, Seiten 407–503. 15. Auflage. Oldenbourg Wissenschaftsverlag, München, 2009. doi:10.1524/9783486710540.
- [52] Has C., Amber K. T., Murrell D. F., Musette P., Ludwig R. J. Editorial: Skin Blistering Diseases. *Frontiers in Medicine*, 6:60, 2019. doi:10.3389/fmed.2019.00060.
- [53] He Y., Shimoda M., Ono Y., Villalobos I. B., Mitra A., Konia T., Grando S. A., Zone J. J., Maverakis E. Persistence of Autoreactive IgA-Secreting B Cells Despite Multiple Immunosuppressive Medications Including Rituximab. *Journal of the American Medical Association Dermatology*, 151:646–650, 2015. doi:10.1001/jamadermatol.2015.59.
- [54] Hertl M., Jedlickova H., Karpati S., Marinovic B., Uzun S., Yayli S., Mimouni D., Borradori L., Feliciani C., Ioannides D., Joly P., Kowalewski C., Zambruno G., Zillikens D., Jonkman M. F. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment—guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29:405–414, 2015. doi:10.1111/jdv.12772.
- [55] Hofmann S. C., Günther C., Böckle B. C., Didona D., Ehrchen J., Gaskins M., Geerling G., Gläser R., Hadaschik E., Hampl M., Haßkamp P., Jackowski J., Kiritsi D., Nast A., Pleyer U., Reichel C., Roth M., Schumann M., Sticherling M., Worm M., Zillikens

- D., Goebeler M., Schmidt E. S2k Guideline for the diagnosis and treatment of mucous membrane pemphigoid. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (Journal of the German Society of Dermatology)*, 20:1530–1550, 2022. doi:10.1111/ddg.14905.
- [56] Hollander M., Wolfe D. A., Chicken E. *Nonparametric Statistical Methods*. 3. Auflage. John Wiley & Sons, New Jersey, 2015. doi:10.1002/9781119196037.
- [57] Holtsche M. M., Boch K., Schmidt E. Bullöse Autoimmundermatosen. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (Journal of the German Society of Dermatology)*, 21:405–413, 2023. doi:10.1111/ddg.15046_g.
- [58] Huang Y.-H., Kuo C.-F., Chen Y.-H., Yang Y.-W. Incidence, Mortality, and Causes of Death of Patients with Pemphigus in Taiwan: A Nationwide Population-Based Study. *Journal of Investigative Dermatology*, 132:92–97, 2012. doi:10.1038/jid.2011.249.
- [59] Hübner F., Langan E. A., Recke A. Lichen Planus Pemphigoides: From Lichenoid Inflammation to Autoantibody-Mediated Blistering. *Frontiers in Immunology*, 10:1389, 2019. doi:10.3389/fimmu.2019.01389.
- [60] Hübner F., König I. R., Holtsche M. M., Zillikens D., Linder R., Schmidt E. Prevalence and age distribution of pemphigus and pemphigoid diseases among paediatric patients in Germany. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34: 2600–2605, 2020. doi:10.1111/jdv.16467.
- [61] Huda T., Hussain F., Mani H., Gheith S. M., Skandan S. Rituximab-Associated Liver Toxicity Without Known Viral Reactivation. *Cureus*, 16:e64331, 2024. doi:10.7759/cureus.64331.
- [62] Iwata H., Vorobyev A., Koga H., Recke A., Zillikens D., Prost-Squarcioni C., Ishii N., Hashimoto T., Ludwig R. J. Meta-analysis of the clinical and immunopathological characteristics and treatment outcomes in epidermolysis bullosa acquisita patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 13:153, 2018. doi:10.1186/s13023-018-0896-1.
- [63] Joly P., Maho-Vaillant M., Prost-Squarcioni C., Hebert V., Houivet E., Calbo S., Caillot F., Golinski M. L., Labeille B., Picard-Dahan C., Paul C., Richard M.-A., Bouaziz J. D., Duvert-Lehembre S., Bernard P., Caux F., Alexandre M., Ingen-Housz-Oro S., Vabres P., Delaporte E., Quereux G., Dupuy A., Debarbieux S., Avenel-Audran M., D’Incan M., Bedane C., Bénétou N., Jullien D., Dupin N., Misery L., Machet L., Beylot-Barry M., Dereure O., Sassolas B., Vermeulin T., Benichou J., Musette P. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised

- trial. *The Lancet*, 389:2031–2040, 2017. doi:10.1016/S0140-6736(17)30070-3. Unter Mitwirkung der French study group on autoimmune bullous skin diseases als Co-Autor.
- [64] Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *European Journal of Dermatology*, 12:390–401, 2002.
- [65] Kasperkiewicz M., Schmidt E. Current Treatment of Autoimmune Blistering Diseases. *Current Drug Discovery Technologies*, 6:270–280, 2009. doi:10.2174/157016309789869065.
- [66] Kasperkiewicz M., Shimanovich I., Ludwig R. J., Rose C., Zillikens D., Schmidt E. Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: A case series of 17 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65:552–558, 2011. doi:10.1016/j.jaad.2010.07.032.
- [67] Kasperkiewicz M., Ellebrecht C. T., Takahashi H., Yamagami J., Zillikens D., Payne A. S., Amagai M. Pemphigus. *Nature Reviews Disease Primers*, 3:17026, 2017. doi:10.1038/nrdp.2017.26.
- [68] Kaya İslamoğlu Z. G., Akyürek F. T. A case of recalcitrant linear IgA bullous dermatosis: Successfully treated with rituximab. *Dermatologic Therapy*, 32:e12911, 2019. doi:10.1111/dth.12911.
- [69] Kianfar N., Dasdar S., Marashi A., Tavakolpour S., Mahmoudi H., Daneshpazhooh M. Rituximab in the Treatment of Epidermolysis Bullosa Acquisita: A Systematic Review. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 17:24–36, 2024.
- [70] Kneisel A., Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (Journal of the German Society of Dermatology)*, 9:844–857, 2011. doi:10.1111/j.1610-0387.2011.07793.x.
- [71] Kridin K., Ahn C., Huang W. C., Ansari A., Sami N. Treatment Update of Autoimmune Blistering Diseases. *Dermatologic Clinics*, 37:215–228, 2019. doi:10.1016/j.det.2018.12.003.
- [72] Kridin K., Hübner F., Recke A., Linder R., Schmidt E. The burden of neurological comorbidities in six autoimmune bullous diseases: a population-based study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 35:2074–2078, 2021. doi:10.1111/jdv.17465.
- [73] Lamberts A., Euverman H. I., Terra J. B., Jonkman M. F., Horváth B. Effectiveness and Safety of Rituximab in Recalcitrant Pemphigoid Diseases. *Frontiers in Immunology*, 9:248, 2018. doi:10.3389/fimmu.2018.00248.

- [74] Langan S. M., Smeeth L., Hubbard R., Fleming K. M., Smith C. J. P., West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris—incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)*, 337:a180, 2008. doi:10.1136/bmj.a180.
- [75] Le Roux-Villet C., Prost-Squarcioni C., Alexandre M., Caux F., Pascal F., Doan S., Brette M.-D., Soued I., Gabison É., Aucouturier F., Letestu R., Laroche L., Bachelez H. Rituximab for Patients With Refractory Mucous Membrane Pemphigoid. *Archives of Dermatology*, 147:843–849, 2011. doi:10.1001/archdermatol.2011.54.
- [76] Lee A. Y., Kim T., Kim J. H. Understanding CD4⁺ T cells in autoimmune bullous diseases. *Frontiers in Immunology*, 14:1161927, 2023. doi:10.3389/fimmu.2023.1161927.
- [77] Leffler D. A., Green P. H. R., Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 12:561–571, 2015. doi:10.1038/nrgastro.2015.131.
- [78] Lüllmann-Rauch R., Paulsen F. *Taschenbuch Histologie*, Kapitel: 7. Epithelgewebe, Seiten 100–117. 4. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2012.
- [79] Ly S., Nedosekin D., Wong H. K. Review of an Anti-CD20 Monoclonal Antibody for the Treatment of Autoimmune Diseases of the Skin. *American Journal of Clinical Dermatology*, 24:247–273, 2023. doi:10.1007/s40257-022-00751-7.
- [80] Lytvyn Y., Rahat S., Mufti A., Witol A., Bagit A., Sachdeva M., Yeung J. Biologic treatment outcomes in mucous membrane pemphigoid: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 87:110–120, 2022. doi:10.1016/j.jaad.2020.12.056.
- [81] Marshall M. J. E., Stopforth R. J., Cragg M. S. Therapeutic Antibodies: What Have We Learnt from Targeting CD20 and Where Are We Going? *Frontiers in Immunology*, 8:1245, 2017. doi:10.3389/fimmu.2017.01245.
- [82] Miaskowski C. Biology of Mucosal Pain. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, 2001:37–40, 2001. doi:10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003438.
- [83] Morini J. P., Jomaa B., Gorgi Y., Saguem M. H., Nouria R., Roujeau J.-C., Revuz J. Pemphigus Foliaceus in Young Women: An Endemic Focus in the Sousse Area of Tunisia. *Archives of Dermatology*, 129:69–73, 1993. doi:10.1001/archderm.1993.01680220081019.
- [84] Murrell D. F., Daniel B. S., Joly P., Borradori L., Amagai M., Hashimoto T., Caux F., Marinovic B., Sinha A. A., Hertl M., Bernard P., Sirois D., Cianchini G., Fairley J. A., Jonkman M. F., Pandya A. G., Rubenstein D., Zillikens D., Payne A. S., Woodley

- D., Zambruno G., Aoki V., Pincelli C., Diaz L., Hall R. P., Meurer M., Mascaro J. M., Schmidt E., Shimizu H., Zone J., Swerlick R., Mimouni D., Culton D., Lipozencic J., Bince B., Grando S. A., Bystryń J.-C., Werth V. P. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: Recommendations by an international panel of experts. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 66:479–485, 2012. doi:10.1016/j.jaad.2011.06.032.
- [85] Murrell D. F., Marinovic B., Caux F., Prost C., Ahmed R., Wozniak K., Amagai M., Bauer J., Beissert S., Borradori L., Culton D., Fairley J. A., Fivenson D., Jonkman M. F., Marinkovich M. P., Woodley D., Zone J., Aoki V., Bernard P., Bruckner-Tuderman L., Cianchini G., Venning V., Diaz L., Eming R., Grando S. A., Hall R. P., Hashimoto T., Herrero-González J. E., Hertl M., Joly P., Karpati S., Kim J., Chan Kim S., Korman N. J., Kowalewski C., Lee S. E., Rubenstein D. R., Sprecher E., Yancey K., Zambruno G., Zillikens D., Doan S., Daniel B. S., Werth V. P. Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: Recommendations of an international panel of experts. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 72:168–174, 2015. doi:10.1016/j.jaad.2014.08.024.
- [86] Murrell D. F., Marinovic B., Caux F., Prost C., Ahmed R., Wozniak K., Amagai M., Bauer J., Beissert S., Borradori L., Culton D., Fairley J. A., Fivenson D., Jonkman M. F., Marinkovich M. P., Woodley D., Zone J., Aoki V., Bernard P., Bruckner-Tuderman L., Cianchini G., Venning V., Diaz L., Eming R., Grando S. A., Hall R. P., Hashimoto T., Herrero-González J. E., Hertl M., Joly P., Karpati S., Kim J., Chan Kim S., Korman N. J., Kowalewski C., Lee S. E., Rubenstein D. R., Sprecher E., Yancey K., Zambruno G., Zillikens D., Doan S., Daniel B. S., Werth V. P. Korrektur zu: Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: Recommendations of an international panel of experts. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 85:533–534, 2021. doi:10.1016/j.jaad.2019.09.058.
- [87] Nourshargh S., Alon R. Leukocyte Migration into Inflamed Tissues. *Immunity*, 41: 694–707, 2014. doi:10.1016/j.immuni.2014.10.008.
- [88] Olbrich H., Sadik C. D., Schmidt E. Autoimmune blistering diseases: promising agents in clinical trials. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 32:615–623, 2023. doi:10.1080/13543784.2023.2242778.
- [89] Open Resources for Nursing; Ernstmeyer K., Christman E. (Herausgeber). *Medical Terminology [Internet]*, Kapitel: 1. Foundational Concepts - Identifying Word Parts. 2. Auflage. Eau Claire (WI): Chippewa Valley Technical College, 2024. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK607454/>. [Zugriff: 10. Januar 2025].

- [90] Patel P. M., Jones V. A., Murray T. N., Amber K. T. A Review Comparing International Guidelines for the Management of Bullous Pemphigoid, Pemphigoid Gestationis, Mucous Membrane Pemphigoid, and Epidermolysis Bullosa Acquisita. *American Journal of Clinical Dermatology*, 21:557–565, 2020. doi:10.1007/s40257-020-00513-3.
- [91] Pătrașcu A.-I., Vâță D., Temelie-Olinici D., Mocanu M., Guguluș D.-L., Marinescu M., Stafie L., Tarcău B.-M., Crețu I., Popescu I.-A., Cimpoeșu C.-D., Gheucă-Solovăstru L. Skin Lesions with Loss of Tissue and Cutaneous-Onset Sepsis: The Skin Infection–Sepsis Relationship. *Diagnostics*, 14:659, 2024. doi:10.3390/diagnostics14060659.
- [92] Persson M. S. M., Harman K. E., Vinogradova Y., Langan S. M., Hippisley-Cox J., Thomas K. S., Gran S. Incidence, prevalence and mortality of bullous pemphigoid in England 1998-2017: a population-based cohort study. *British Journal of Dermatology*, 184:68–77, 2021. doi:10.1111/bjd.19022.
- [93] Pinard C., Hebert V., Lecuyer M., Sacre L., Joly P. Linear IgA bullous dermatosis treated with rituximab. *Journal of the American Academy of Dermatology Case Reports*, 5:124–126, 2019. doi:10.1016/j.jdc.2018.11.004.
- [94] Pisanti S., Sharav Y., Kaufman E., Posner L. N. Pemphigus vulgaris: Incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 38:382–387, 1974. doi:10.1016/0030-4220(74)90365-x.
- [95] Presland R. B., Dale B. A. Epithelial Structural Proteins of the Skin and Oral Cavity: Function in Health and Disease. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 11: 383–408, 2000. doi:10.1177/10454411000110040101.
- [96] Qureshi A., Scheinfeld N. Myfortic (mycophenolate sodium) delayed-release tablets. *Dermatology Online Journal*, 14:4, 2008.
- [97] Rougé L., Chiang N., Steffek M., Kugel C., Croll T. I., Tam C., Estevez A., Arthur C. P., Koth C. M., Ciferri C., Kraft E., Payandeh J., Nakamura G., Koerber J. T., Rohou A. Structure of CD20 in complex with the therapeutic monoclonal antibody rituximab. *Science*, 367:1224–1230, 2020. doi:10.1126/science.aaz9356.
- [98] Sadik C. D., Miyabe Y., Sezin T., Luster A. D. The critical role of C5a as an initiator of neutrophil-mediated autoimmune inflammation of the joint and skin. *Seminars in Immunology*, 37:21–29, 2018. doi:10.1016/j.smim.2018.03.002.
- [99] Sadik C. D., Schmidt E., Zillikens D., Hashimoto T. Recent progresses and perspectives in autoimmune bullous diseases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145: 1145–1147, 2020. doi:10.1016/j.jaci.2020.02.020.

- [100] Sárdy M., Kárpáti S., Merkl B., Paulsson M., Smyth N. Epidermal Transglutaminase (TGase 3) Is the Autoantigen of Dermatitis Herpetiformis. *Journal of Experimental Medicine*, 195:747–757, 2002. doi:10.1084/jem.20011299.
- [101] Schmidt E., della Torre R., Borradori L. Clinical Features and Practical Diagnosis of Bullous Pemphigoid. *Dermatologic Clinics*, 29:427–438, 2011. doi:10.1016/j.det.2011.03.010.
- [102] Schmidt E., Zillikens D. Pemphigoid diseases. *The Lancet*, 381:320–332, 2013. doi:10.1016/S0140-6736(12)61140-4.
- [103] Schmidt E., Kasperkiewicz M., Joly P. Pemphigus. *The Lancet*, 394:882–894, 2019. doi:10.1016/S0140-6736(19)31778-7.
- [104] Schmidt E., Sticherling M., Sárdy M., Eming R., Goebeler M., Hertl M., Hofmann S. C., Hunzelmann N., Kern J. S., Kramer H., Nast A., Orzechowski H.-D., Pfeiffer C., Schuster V., Sitaru C., Zidane M., Zillikens D., Worm M. S2k-Leitlinie zur Therapie des Pemphigus vulgaris/foliaceus und des bullösen Pemphigoids: 2019 Update. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (Journal of the German Society of Dermatology)*, 18: 516–527, 2020. doi:10.1111/ddg.14097_g.
- [105] Sera T., Hiasa Y., Michitaka K., Konishi I., Matsuura K., Tokumoto Y., Matsuura B., Kajiwara T., Masumoto T., Horiike N., Onji M. Anti-HBs-Positive Liver Failure Due to Hepatitis B Virus Reactivation Induced by Rituximab. *Internal Medicine*, 45:721–724, 2006. doi:10.2169/internalmedicine.45.1590.
- [106] Shi C. R., Charrow A., Granter S. R., Christakis A., Wei E. X. Unilateral, localized bullous pemphigoid in a patient with chronic venous stasis. *Journal of the American Academy of Dermatology Case Reports*, 4:162–164, 2018. doi:10.1016/j.jdc.2017.09.032.
- [107] Simon D. G., Krutchkoff D., Kaslow R. A., Zarbo R. Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1972 to 1977. *Archives of Dermatology*, 116:1035–1037, 1980.
- [108] Sproston N. R., Ashworth J. J. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in Immunology*, 9:754, 2018. doi:10.3389/fimmu.2018.00754.
- [109] Suárez-Carantoña C., Jiménez-Cauhé J., González-García A., Fernández-Guarino M., Asunción Ballester M. Low-Dose Rituximab for Bullous Pemphigoid. Protocol and Single-Center Experience. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 114:62–68, 2023. doi:10.1016/j.ad.2021.10.018.
- [110] Tan W. H., Sim J., Sultana R., Lee H. Y. Rituximab in Subepidermal Blistering Diseases. *Dermatology*, 239:5–11, 2023. doi:10.1159/000526600.

- [111] Taurone S., Spoletini M., Ralli M., Gobbi P., Artico M., Imre L., Czakò C., Kovács I., Greco A., Micera A. Ocular mucous membrane pemphigoid: a review. *Immunologic Research*, 67:280–289, 2019. doi:10.1007/s12026-019-09087-7.
- [112] Tešanović Perković D., Bukvić Mokos Z., Marinović B. Epidermolysis Bullosa Acquisita- Current and Emerging Treatments. *Journal of Clinical Medicine*, 12:1139, 2023. doi:10.3390/jcm12031139.
- [113] Thomas R. M., Colon A., Motaparathi K. Rituximab in autoimmune pemphigoid diseases: Indications, optimized regimens, and practice gaps. *Clinics in Dermatology*, 38:384–396, 2020. doi:10.1016/j.clindermatol.2019.07.023.
- [114] Thorne J. E., Anhalt G. J., Jabs D. A. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology*, 111:45–52, 2004. doi:10.1016/j.opthta.2003.03.001.
- [115] Trompette A., Ubags N. D. Skin barrier immunology from early life to adulthood. *Mucosal Immunology*, 16:194–207, 2023. doi:10.1016/j.mucimm.2023.02.005.
- [116] Tsai Y.-J., Cho Y.-T., Chu C.-Y. Clinical Effectiveness and Safety of Initial Combination Therapy with Corticosteroids and Rituximab in Bullous Pemphigoid: A Retrospective Cohort Study. *American Journal of Clinical Dermatology*, 23:571–585, 2022. doi:10.1007/s40257-022-00688-x.
- [117] Universität zu Lübeck, Forschungskommission. Richtlinie über die Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis, Stand: März 2023. URL https://www.uni-luebeck.de/fileadmin/uzl_forschung/Forschungskommission/230329_RiLi_gute_wiss._Praxis_Ausfertigung.pdf. [Zugriff: 15. Dezember 2024].
- [118] Vassileva S., Mateev G., Balabanova M., Tsankov N. Burn-induced bullous pemphigoid. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 30:1027–1028, 1994. doi:10.1016/s0190-9622(09)80149-7.
- [119] Venning V. A. Linear IgA Disease: Clinical Presentation, Diagnosis, and Pathogenesis. *Dermatologic Clinics*, 29:453–458, 2011. doi:10.1016/j.det.2011.03.013.
- [120] Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. 6. Auflage. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2013. doi:10.1007/978-3-642-34261-5.
- [121] Witte M., Zillikens D., Schmidt E. Diagnosis of Autoimmune Blistering Diseases. *Frontiers in Medicine*, 5:296, 2018. doi:10.3389/fmed.2018.00296.

- [122] Wojnarowska F., Marsden R. A., Bhogal B., Black M. M. Chronic bullous disease of childhood, childhood cicatricial pemphigoid, and linear IgA disease of adults. A comparative study demonstrating clinical and immunopathologic overlap. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 19:792–805, 1988. doi:10.1016/s0190-9622(88)70236-4.
- [123] Wong S. N., Chua S. H. Spectrum of subepidermal immunobullous disorders seen at the National Skin Centre, Singapore: a 2-year review. *British Journal of Dermatology*, 147:476–480, 2002. doi:10.1046/j.1365-2133.2002.04919.x.
- [124] Yoo D. S., Lee J. H., Kim S.-C., Kim J. H. Mortality and clinical response of patients with bullous pemphigoid treated with rituximab. *British Journal of Dermatology*, 185: 210–212, 2021. doi:10.1111/bjd.19890.
- [125] Zhang J., Wang G. Genetic predisposition to bullous pemphigoid. *Journal of Dermatological Science*, 100:86–91, 2020. doi:10.1016/j.jdermsci.2020.05.010.

7. Verzeichnis verwendeter Programme und Werkzeuge

MiKTeX Version 2.9.7076 (Das MiKTeX-Projekt, Berlin, Deutschland)

- LaTeX-Distribution (Textverarbeitung und Layout). Verwendet zur Dokumentenerstellung und PDF-Generierung.

TeXmaker Version 5.0.4 (Pascal Brachet)

- Verwendet als LaTeX-Editor.

JabRef Version 5.15 (JabRef e.V., Sindelfingen, Deutschland)

- Literaturverwaltungsprogramm. Verwendet zur Organisation der Quellen und Erstellung des Literaturverzeichnisses.

Excel zuletzt Version 2502 (Microsoft Corporation, Redmond, USA), Verwendet zur:

- Datenerfassung und -verwaltung
- Datenvisualisierung (siehe Abbildung 3.1).

R Version 4.1.1 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich)

- Programmiersprache für statistische Berechnungen, verwendet für:
 - Deskriptive Statistik und statistische Tests
 - Abbildungen: Boxplots, Liniendiagramme, Histogramme und Quantil-Quantil Plots.

RStudio Version 2022.7.1.554 (Posit Software, Boston, USA)

- Verwendet als Entwicklungsumgebung für R.

ChatGPT zuletzt Version GPT-3.5 (OpenAI, San Francisco, USA)

- Verwendet für Hilfestellungen bei der Code-Entwicklung:
 - In LaTeX: Layout-Einstellungen (nicht eingesetzt für die inhaltliche Ausarbeitung der Dissertation)
 - In R: Angaben von Funktionsparametern statistischer Tests sowie von Abbildungseinstellungen.

DeepL zuletzt März 2025 (DeepL SE, Köln, Deutschland)

- Verwendet zur Übersetzung von Begriffen oder Abschnitten englischsprachiger Literatur.

8. Anhang

A. Ethikvotum

Die Ethikkommission der Universität zu Lübeck bewertete die Datenerfassung und Auswertungen im Rahmen dieser Dissertation zustimmend mit entsprechendem Bescheid vom 16. April 2020 (Aktenzeichen: 20-130A).

B. Erfassungsschema des MMPDAI Scores

Skin	Activity		Damage
Anatomical Location	Erosion/Blisters or new erythema		Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion or scarring
	0 absent 1 1-3 lesions, up to one >2 cm in any diameter, none > 6 cm 2 2-3 lesions, at least two > 2 cm diameter, none > 6cm 3 > 3 lesions, none > 6 cm diameter 5 > 3 lesions, and/or at least one >6 cm 10 > 3 lesions, and/or at least one lesion >16 cm diameter or entire area	Number lesions if ≤ 3	0 absent 1 present
Ears			
Forehead			
Rest of the face			
Neck			
Chest			
Abdomen			
Shoulders, Back			
Buttocks			
Arms & hands			
Legs & feet			
Anal			
Genitals			
Total skin	/120		/12

Abbildung B.1.: Erfassungsschema des MMPDAI Scores Teil 1. *MMPDAI*, Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index. Quelle: aus Murrell et al., 2015 [85], korrigierte Version 2021 [86].

Nachgedruckt aus dem Journal of the American Academy of Dermatology, Band 85, Murrell et al., Korrektur zu: Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: Recommendations of an international panel of experts, Seiten 533–534, Copyright (2019), mit Genehmigung von Elsevier.

8. Anhang

Scalp	Erosion/Blisters or new erythema	Number lesions if ≤ 3	Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion
	0 absent 1 in one quadrant 2 two quadrants 3 three quadrants 4 affects whole skull 10 at least one lesion > 6 cm		0 absent 1 present
Total Scalp (0-10)	/10		/1

Mucous membranes	Activity		Damage
Anatomical Location	Erosion/Blisters/active erythema		Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion or scarring
Eyes (quadrants upper, lower, medial and lateral)	0 No erythema 1 Light pink 2 Moderate pink 3 Dark pink 4 Bright red add up quadrants	Subtotal	0 absent 1 present
Left eye (0-16) x 0.625	/10	/16	
Right eye (0-16) x 0.625	/10	/16	
	0 absent 1 1 lesion 2 2-3 lesions 5 > 3 lesions or 2 lesions >2 cm 10 entire area	Number lesions if ≤ 3	0 absent 1 present
Nasal			
Buccal mucosa			
Palate			
Upper gingiva			
Lower gingiva			
Tongue/Floor of mouth			
Labial			
Posterior pharynx			
Anal			
Genital			
Total Mucosa	/120		/12

Total Activity Score:

Total Damage Score

Abbildung B.2.: Erfassungsschema des MMPDAI Scores Teil 2. *MMPDAI*, Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index. Quelle: aus Murrell et al., 2015 [85], korrigierte Version 2021 [86]. *Nachgedruckt aus dem Journal of the American Academy of Dermatology, Band 85, Murrell et al., Korrektur zu: Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: Recommendations of an international panel of experts, Seiten 533-534, Copyright (2019), mit Genehmigung von Elsevier.*

C. Charakteristika und Basisdaten der Pemphigoid-Patienten

C.1. Demografische und klinische Daten

Siehe Tabelle auf der nächsten Seite.

Tabelle C.1.: Demografische und klinische Daten der einzelnen Pemphigoid-Patienten

Pat ID	Geschlecht	Alter bei erster RTX-Gabe [Jahre]	Diagnose	Betroffene Organe vor RTX	Komorbiditäten
SHP1	M	46	SHP	Orale Mukosa Nasale Mukosa Okuläre Mukosa	Hypothyreose Koronare Herzerkrankung Diskusprolaps
SHP2	M	58	SHP	Orale Mukosa Nasale Mukosa Okuläre Mukosa	Diskusprolaps Augen-Operation nach Trauma
SHP3*	M	90	SHP	Orale Mukosa Nasale Mukosa Genitale Mukosa	Myokardinfarkt Arterielle Hypertonie Hyperlipidämie
SHP4*	W	68	SHP	Genitale Mukosa Anale Mukosa Haut	Arterielle Hypertonie Diabetes mellitus Typ 2 Adipositas per magna Coxarthrose
SHP5*	W	62	SHP	Orale Mukosa Nasale Mukosa Genitale Mukosa	Multiple Sklerose Hashimoto-Thyreoiditis
SHP6	M	72	SHP	Orale Mukosa Nasale Mukosa Laryngeale Mukosa	Urothelkarzinom Ulcus ventriculi
SHP7*	W	24	SHP	Orale Mukosa Okuläre Mukosa	Stomatitis
SHP8	W	39	SHP	Orale Mukosa	Arterielle Hypertonie Diabetes mellitus Typ 2 Adipositas Steatosis hepatis

(Fortsetzung auf nächster Seite)

Tabelle C.1.: (Fortsetzung der vorherigen Seite)

Pat ID	Geschlecht	Alter bei erster RTX-Gabe [Jahre]	Diagnose	Betroffene Organe vor RTX	Komorbiditäten
SHP9*	W	67	SHP	Okuläre Mukosa	Diskusprolaps Arterielle Hypertonie Diabetes mellitus Typ 2 Vorhofflimmern Depression
SHP10*	W	76	SHP	Orale Mukosa	Keine
SHP11*	W	55	SHP	Orale Mukosa	Hypothyreose Atopische Dermatitis Psoriasis capitis
SHP12*	W	39	SHP	Orale Mukosa Nasale Mukosa	Arterielle Hypertonie
SHP13*	W	74	SHP	Orale Mukosa Nasale Mukosa Genitale Mukosa Haut	Keine
SHP14*	W	74	SHP	Orale Mukosa Okuläre Mukosa	Keine
SHP15	W	77	SHP	Okuläre Mukosa Anale Mukosa	Hashimoto-Thyreoiditis Psoriasis vulgaris Arthrose COPD
SHP16*	M	71	SHP	Orale Mukosa Nasale Mukosa	Keine
SHP17	W	55	SHP	Orale Mukosa	Zervixkarzinom
SHP18	W	36	SHP	Orale Mukosa	Keine

(Fortsetzung auf nächster Seite)

Tabelle C.1.: (Fortsetzung der vorherigen Seite)

Pat ID	Geschlecht	Alter bei erster RTX-Gabe [Jahre]	Diagnose	Betroffene Organe vor RTX	Komorbiditäten
LAD1	W	45	LAD	Haut	Hypothyreose Atopische Dermatitis
BP1	W	55	BP	Haut	Arterielle Hypertonie Hyperlipidämie Leberzirrhose Hepatopathie Enzephalopathie Polyneuropathie Z.n. Nephrektomie
EBA1	W	67	EBA	Orale Mukosa Haut	Hypothyreose Arterielle Hypertonie Depression
EBA2	W	63	EBA	Haut	Hypothyreose Arterielle Hypertonie Depression Schlafapnoe-Syndrom Gastroösophageale Refluxkrankheit

Pat, Patienten; *M*, männlich; *W*, weiblich; *RTX*, Rituximab; *SHP*, Schleimhautpemphigoid; *LAD*, Lineare IgA-Dermatose; *BP*, Bullöses Pemphigoid; *EBA*, Epidermolysis bullosa acquisita; *COPD*, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic obstructive pulmonary disease); *Z.n.*, Zustand nach.

*Patienten mit Analyse des *Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index (MMPDAI) Activity Scores* und ausgewählter Blutparameter vor und nach Rituximab.

Quelle: modifiziert nach Bamberger et al., 2023 [11].

C.2. Autoantikörper und vorherige Therapie

Tabelle C.2.: Autoantikörper und vorherige Therapie der einzelnen Pemphigoid-Patienten

Pat ID	Autoantikörper		Dauer der Erkrankung vor erster RTX-Gabe [Monate]	Vorherige Therapie
	Zielantigen	Isotyp		
SHP1	Laminin-332	IgG	2	DEX
SHP2	BP180	IgA	9	PRED, DEX, DAP, MPA
SHP3*	LAD-1	IgG + IgA	21	PRED, DEX, DAP, AZA, MPA, IVIG
SHP4*	BP180	IgG	12	PRED, MP, DEX, DAP, AZA, MPA
SHP5*	LAD-1	IgG + IgA	15	DEX, DAP, AZA, MPA
SHP6	Laminin-332	IgG	57	DEX, DAP, MPA, IVIG
SHP7*	BP180	IgG	6	DEX, MPA, PAIA
SHP8	BP230	<i>Unbekannt</i>	43	PRED, DEX, DAP, AZA, CsA
SHP9*	<i>Unbekannt</i>	<i>Unbekannt</i>	59	PRED, DEX, CP, MPA, IVIG
SHP10*	LAD-1	<i>Unbekannt</i>	5	DEX, DAP
SHP11*	BP180	<i>Unbekannt</i>	13	DEX, DAP, MPA
SHP12*	LAD-1	IgA	25	DEX, DAP
SHP13*	BP180 BP230	IgG	33	PRED, DEX, DAP, MPA, IVIG
SHP14*	LAD-1	IgA	7	DEX, CP, MPA
SHP15	Laminin-332	<i>Unbekannt</i>	3	Keine
SHP16*	BP180	IgG	46	DEX, DAP
SHP17	Laminin-332 BP180	IgG	3	DEX, DAP
SHP18	<i>Unbekannt</i>	IgG	37	PRED, DAP, AZA, MPA
LAD1	LAD-1	IgA	18	PRED, MP, DAP
BP1	BP180 BP230	IgG	9	HC, PRED, DEX, DAP, MPA, PAIA
EBA1	Typ-VII-Kollagen p200	IgG	43	MP, DEX, DAP, AZA, MPA
EBA2	<i>Unbekannt</i>	<i>Unbekannt</i>	21	DAP, AZA

Pat, Patienten; *RTX*, Rituximab; *SHP*, Schleimhautpemphigoid; *LAD*, Lineare IgA-Dermatose; *BP*, Bullöses Pemphigoid; *EBA*, Epidermolysis bullosa acquisita; *IgG*, Immunglobulin G; *IgA*, Immunglobulin A; *HC*, Hydrokortison; *PRED*, Prednison; *MP*, Methylprednisolon; *DEX*, Dexamethason; *AZA*, Azathioprin; *CP*, Cyclophosphamid; *CsA*, Cyclosporin A; *DAP*, Dapson; *IVIG*, Intravenöse Immunglobuline; *MPA*, Mycophenolsäure (Mycophenolic acid); *PAIA*, Protein-A-Immunsorption.

*Patienten mit Analyse des *Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index* (MMPDAI) *Activity Scores* und ausgewählter Blutparameter vor und nach Rituximab.

Quelle: modifiziert nach Bamberger et al., 2023 [11].

C.3. Rituximab-Gaben, Follow-up und parallele Therapie

Tabelle C.3.: Rituximab-Gaben, Follow-up und parallele Therapie der einzelnen Pemphigoid-Patienten

Pat ID	Anzahl an RTX-Zyklen [†]	Intervall bis zum 2. RTX-Zyklus [Monate]	Gesamtes Follow-up seit 1. RTX-Gabe [Monate]	Parallele Therapie während des Follow-ups
SHP1	2	47	85	DEX, CP, MPA, PAIA
SHP2	1	-	70	PRED, DEX, DAP, CP, MPA, IVIG
SHP3*	2	17	23	DEX, MPA, IVIG
SHP4*	2	11	85	DEX, DAP, MPA, IVIG
SHP5*	1	-	10	DEX, MPA, IVIG
SHP6	2	40	45	DEX, CP, MPA, IVIG
SHP7*	1	-	12	DEX, MPA
SHP8	1	-	25	DEX, AZA, MPA, IVIG
SHP9*	2	5	11	DEX, MPA, IVIG
SHP10*	2	21	28	DEX, AZA, MPA, DAP
SHP11*	1	-	5	DEX, MPA
SHP12*	1	-	41	DEX, DAP, MPA, IVIG
SHP13*	1	-	38	DEX, MPA, IVIG
SHP14*	1	-	60	DEX, DAP, MPA, IVIG
SHP15	2	9	14	DEX, DAP, IVIG
SHP16*	1	-	21	PRED, DEX, DAP
SHP17	1	-	17	PRED, DEX
SHP18	2	13	73	DEX, MPA, PAIA
LAD1	1	-	84	DEX, AZA, IVIG
BP1	2	7	58	DEX, DAP, MTX, IVIG
EBA1	2	14	33	DEX, MPA
EBA2	2	6	13	AZA, IVIG

Pat., Patienten; *SHP*, Schleimhautpemphigoid; *LAD*, Lineare IgA-Dermatose; *BP*, Bullöses Pemphigoid; *EBA*, Epidermolysis bullosa acquisita; *RTX*, Rituximab; *PRED*, Prednison; *DEX*, Dexamethason; *AZA*, Azathioprin; *CP*, Cyclophosphamid; *DAP*, Dapson; *IVIG*, Intravenöse Immunglobuline; *MPA*, Mycophenolsäure (Mycophenolic acid); *MTX*, Methotrexat; *PAIA*, Protein-A-Immunsorption.

*Patienten mit Analyse des *Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index (MMPDAI) Activity Scores* und ausgewählter Blutparameter vor und nach Rituximab.

[†]Ein Zyklus entspricht 2 x 1000 mg RTX.

Quelle: modifiziert nach Bamberger et al., 2023 [11].

D. Daten zur Effektivität von Rituximab

D.1. Befundverbesserungen und Rezidive nach 1. Rituximab-Zyklus

Siehe Tabelle auf der nächsten Seite.

Tabelle D.1.: Zeit bis zur Befundverbesserung und Rezidive der einzelnen Patienten nach 1. Rituximab-Zyklus

Pat ID	Krankheitskontrolle [†]	Zeit bis zum Erreichen des Beobachtungspunkts nach 1. RTX-Zyklus [Monate]*							Rezidiv
		Partielle Remission			Komplette Remission			Minimale Restaktivität	
		unter Therapie	unter minimaler Therapie	ohne Therapie	unter Therapie	unter minimaler Therapie	ohne Therapie		
SHP1	3	15	-	-	-	-	-	-	44
SHP2	1	27	34	-	57	59	-	-	-
SHP3	-	-	-	-	-	-	-	-	2
SHP4	1	-	-	-	-	-	-	-	-
SHP5	1	6	-	-	-	-	-	-	-
SHP6	2	20	-	-	34	-	-	-	39
SHP7	-	-	-	-	-	-	-	-	0
SHP8	5	12	20	-	-	-	-	-	-
SHP9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SHP10	0	2	-	-	-	-	-	18	21
SHP11	0	-	-	-	2	-	-	-	-
SHP12	10	12	-	-	24	-	-	-	-
SHP13	-	11	-	-	16	-	-	-	17
SHP14	1	15	-	-	24	-	-	-	46
SHP15	1	-	-	-	-	-	-	-	-
SHP16	-	-	-	-	2	9	-	-	-
SHP17	-	7	-	-	8	-	15	-	-
SHP18	3	-	-	-	-	-	-	-	13
LAD1	2	78	-	-	-	-	-	-	3
BP1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
EBA1	1	-	-	-	5	-	-	12	-
EBA2	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Die angegebenen Werte sind zur besseren Übersichtlichkeit auf ganze Zahlen gerundet. Zur Berechnung von entsprechenden Lageparametern zur deskriptiven Statistik wurden die nicht gerundeten Werte verwendet. Ein „-“ gibt an, dass dieser Beobachtungspunkt nicht erreicht wurde. *Pat*, Patienten; *RTX*, Rituximab; *SHP*, Schleimhautpemphigoid; *LAD*, Lineare IgA-Dermatose; *BP*, Bullöses Pemphigoid; *EBA*, Epidermolysis bullosa acquisita.

*Für jeden Patienten wurde das erstmalige Erreichen des entsprechenden Beobachtungspunkts mit einbezogen. Die Zeit bis zum eventuell zweimaligen Erreichen des Beobachtungspunkts (oft lange Zeit später) nach einer vorherigen Befundverschlechterung oder eines Rezidivs wurde (wegen dadurch möglicher Verzerrung dieses Parameters) nicht mit einbezogen. Falls eine Remissionsart in eine schlechtere Remissionsart übergang, wurde die Zeit bis zum Erreichen der schlechteren Remissionsart (wegen möglicher Verzerrung dieses Parameters) nicht mit einbezogen, da vorher bereits eine bessere Remissionsart erreicht wurde.

[†]SHP3, SHP7 und SHP13 hatten bereits vor der RTX-Gabe eine Krankheitskontrolle erreicht. Die Zeit bis zu einer erneuten Krankheitskontrolle nach einem vorherigen Rezidiv wurde (wegen dadurch möglicher Verzerrung dieses Parameters) nicht mit einbezogen.

D.2. Befundverbesserungen und Rezidive nach 2. Rituximab-Zyklus

Siehe Tabelle auf der nächsten Seite.

Tabelle D.2.: Zeit bis zur Befundverbesserung und Rezidive der einzelnen Patienten nach 2. Rituximab-Zyklus

Pat ID	Krankheits- kontrolle [†]	Zeit bis zum Erreichen des Beobachtungspunkts nach 2. RTX-Zyklus [Monate]*							Rezidiv
		Partielle Remission			Komplette Remission			Minimale Restaktivität	
		unter Therapie	unter minimaler Therapie	ohne Therapie	unter Therapie	unter minimaler Therapie	ohne Therapie		
SHP1	1	20	-	-	-	-	-	-	-
SHP3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SHP4	-	-	69	-	-	-	-	-	-
SHP6	3	-	-	-	-	-	-	-	-
SHP9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SHP10	1	4	-	-	-	-	-	-	-
SHP15	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SHP18	2	-	-	-	6	-	43	-	-
BP1	-	2	-	-	3	26	-	-	-
EBA1	-	-	-	-	0	-	-	-	-
EBA2	3	5	-	-	-	-	-	-	-

Die angegebenen Werte sind zur besseren Übersichtlichkeit auf ganze Zahlen gerundet. Zur Berechnung von entsprechenden Lageparametern zur deskriptiven Statistik wurden die nicht gerundeten Werte verwendet. Ein „-“ gibt an, dass dieser Beobachtungspunkt nicht erreicht wurde. *Pat*, Patienten; *RTX*, Rituximab; *SHP*, Schleimhautpemphigoid; *BP*, Bullöses Pemphigoid; *EBA*, Epidermolysis bullosa acquisita.

*Für jeden Patienten wurde das erstmalige Erreichen des entsprechenden Beobachtungspunkts nach dem 2. RTX-Zyklus mit einbezogen. Die Zeit bis zum eventuell zweimaligen Erreichen des Beobachtungspunkts (oft lange Zeit später) nach einer vorherigen Befundverschlechterung oder eines Rezidivs wurde (wegen dadurch möglicher Verzerrung dieses Parameters) nicht mit einbezogen. Falls eine Remissionsart in eine schlechtere Remissionsart übergang, wurde die Zeit bis zum Erreichen der schlechteren Remissionsart (wegen möglicher Verzerrung dieses Parameters) nicht mit einbezogen, da vorher bereits eine bessere Remissionsart erreicht wurde.

[†]SHP3, SHP4, SHP15, BP1 und EBA1 hatten bei der Gabe des 2. RTX-Zyklus bereits eine Krankheitskontrolle erreicht.

D.3. Outcome 6 und 12 Monate nach Rituximab

Siehe Tabelle auf der nächsten Seite.

Tabelle D.3.: Outcome der einzelnen Patienten 6 und 12 Monate nach Rituximab

Pat ID	Krankheitsaktivität vor 1. RTX-Zyklus	Behandlungsergebnis	
		6 Monate nach 1. RTX-Zyklus	12 Monate nach 1. RTX-Zyklus
SHP1	Aktive Erkrankung	Krankheitskontrolle	Krankheitskontrolle
SHP2	Aktive Erkrankung	Krankheitskontrolle	Krankheitskontrolle
SHP3	Krankheitskontrolle	Aktive Erkrankung	Krankheitskontrolle
SHP4	Aktive Erkrankung	Krankheitskontrolle	Krankheitskontrolle
SHP5	Aktive Erkrankung	Krankheitskontrolle	Partielle Remission unter Therapie (letzter Status nach 9 Monaten)*
SHP6	Aktive Erkrankung	Krankheitskontrolle	Krankheitskontrolle
SHP7	Krankheitskontrolle	Krankheitskontrolle	Krankheitskontrolle (letzter Status nach 11 Monaten)*
SHP8	Aktive Erkrankung	Krankheitskontrolle	Krankheitskontrolle
SHP9	Aktive Erkrankung	Aktive Erkrankung	Aktive Erkrankung (letzter Status nach 10 Monaten)*
SHP10	Aktive Erkrankung	Partielle Remission unter Therapie	Partielle Remission unter Therapie (letzter Status nach 9 Monaten) [†]
SHP11	Aktive Erkrankung	Partielle Remission unter Therapie (letzter Status nach 4 Monaten) [‡]	Keine Daten verfügbar [‡]
SHP12	Aktive Erkrankung	Aktive Erkrankung	Partielle Remission unter Therapie
SHP13	Krankheitskontrolle	Krankheitskontrolle	Partielle Remission unter Therapie
SHP14	Aktive Erkrankung	Krankheitskontrolle	Krankheitskontrolle
SHP15	Aktive Erkrankung	Krankheitskontrolle	Krankheitskontrolle
SHP16	Aktive Erkrankung	Komplette Remission unter Therapie	Komplette Remission unter minimaler Therapie
SHP17	Aktive Erkrankung	Aktive Erkrankung	Komplette Remission unter Therapie
SHP18	Aktive Erkrankung	Krankheitskontrolle	Krankheitskontrolle
LAD1	Aktive Erkrankung	Krankheitskontrolle	Aktive Erkrankung

(Fortsetzung auf nächster Seite)

Tabelle D.3.: (Fortsetzung der vorherigen Seite)

Pat ID	Krankheitsaktivität vor 1. RTX-Zyklus	Behandlungsergebnis	
		6 Monate nach 1. RTX-Zyklus	12 Monate nach 1. RTX-Zyklus
BP1	Aktive Erkrankung	Krankheitskontrolle	Komplette Remission unter Therapie
EBA1	Aktive Erkrankung	Komplette Remission unter Therapie	Partielle Remission unter Therapie
EBA2	Aktive Erkrankung	Aktive Erkrankung	Partielle Remission unter Therapie

Pat, Patienten; *RTX*, Rituximab; *SHP*, Schleimhautpemphigoid; *LAD*, Lineare IgA-Dermatose; *BP*, Bullöses Pemphigoid; *EBA*, Epidermolysis bullosa acquisita.

*Follow-up < 12 Monate.

†Follow-up wegen fehlender Patientenvorstellung für mehrere Monate unterbrochen.

‡Follow-up < 6 Monate.

Quelle: modifiziert nach Bamberger et al., 2023 [11].

D.4. Parallele Therapie während 6 und 12 Monaten nach Rituximab

Siehe Tabelle auf der nächsten Seite.

Tabelle D.4.: Parallele Therapie der einzelnen Patienten während 6 und 12 Monaten nach Rituximab

Pat ID	Parallele Therapie zu Rituximab			Intervall zwischen Dexamethason-Pulsen [Wochen]	
	Zu Beginn der RTX-Therapie	Bis zu 6 Monaten nach 1. RTX-Zyklus*	Von Monat 7 bis 12 nach 1. RTX-Zyklus*	Zu Beginn der RTX-Therapie	6 Monate nach 1. RTX-Zyklus
SHP1	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) CP-Pulse (je 750 mg) PAIA	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) CP-Pulse (je 750 mg) MPA (2000 mg/d) PAIA	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) CP-Pulse (je 750 mg) MPA (2000 mg/d)	3	6
SHP2	DEX-Pulse (je 1 x 100 mg) MPA (2000 mg/d)	PRED (15 mg/d) DEX-Pulse (je 1 x 100 mg) MPA (1000 mg/d) IVIG	PRED (7,5 mg/d) CP-Pulse (je 750 mg) MPA (720 mg/d) IVIG	4	Nicht fortgesetzt
SHP3	DEX-Pulse (je 3 x 50 mg) MPA (2000 mg/d) IVIG	DEX-Pulse (je 3 x 50 mg) MPA (2000 mg/d) IVIG	DEX-Pulse (je 3 x 50 mg) MPA (1000 mg/d) IVIG	3	6
SHP4	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) DAP (50 mg/d) MPA (2000 mg/d)	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) DAP (50 mg/d) MPA (2000 mg/d)	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) DAP (75 mg/d) MPA (2000 mg/d)	3	5
SHP5	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) MPA (2000 mg/d)	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) MPA (2000 mg/d)	MPA (2000 mg/d) IVIG	7	Nicht fortgesetzt
SHP6	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) MPA (1440 mg/d)	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) MPA (1440 mg/d) IVIG	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) MPA (720 mg/d) IVIG	4	7
SHP7	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) MPA (1440 mg/d)	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) MPA (1440 mg/d)	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) MPA (1440 mg/d)	5	7
SHP8	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) AZA (150 mg/d)	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) AZA (100 mg/d) IVIG	MPA (1000 mg/d) IVIG	6	Nicht fortgesetzt

(Fortsetzung auf nächster Seite)

Tabelle D.4.: (Fortsetzung der vorherigen Seite)

Pat ID	Parallele Therapie zu Rituximab			Intervall zwischen Dexamethason-Pulsen [Wochen]	
	Zu Beginn der RTX-Therapie	Bis zu 6 Monaten nach 1. RTX-Zyklus*	Von Monat 7 bis 12 nach 1. RTX-Zyklus*	Zu Beginn der RTX-Therapie	6 Monate nach 1. RTX-Zyklus
SHP9	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) MPA (2000 mg/d) IVIIG	DEX-Pulse (je 2 x 100 mg) MPA (2000 mg/d) IVIIG	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) MPA (2000 mg/d) IVIIG	4	5
SHP10	DEX-Pulse (je 3 x 50 mg) DAP (100 mg/d)	DEX-Pulse (je 3 x 50 mg) DAP (100 mg/d)	Keine Daten verfügbar [†]	5	Keine Daten verfügbar [†]
SHP11	DEX-Pulse (je 3 x 50 mg) MPA (1440 mg/d)	DEX-Pulse (je 3 x 50 mg) MPA (1440 mg/d)	Keine Daten verfügbar [‡]	6	Keine Daten verfügbar [‡]
SHP12	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) DAP (150 mg/d) MPA (2000 mg/d)	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) DAP (150 mg/d) MPA (2000 mg/d) IVIIG	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) DAP (150 mg/d) MPA (2000 mg/d) IVIIG	6	10
SHP13	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) MPA (2000 mg/d)	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) MPA (2000 mg/d)	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) MPA (2000 mg/d) IVIIG	4	5
SHP14	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) CP-Pulse (je 500 mg) MPA (1000 mg/d)	DEX-Pulse (je 3 x 50 mg) DAP (75 mg/d) MPA (1000 mg/d) IVIIG	DAP (75 mg/d) MPA (1000 mg/d) IVIIG	4	Nicht fortgesetzt
SHP15	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg)	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) DAP (100 mg/d) IVIIG	DEX-Pulse (je 3 x 50 mg) DAP (100 mg/d) IVIIG	4	5
SHP16	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) DAP (100 mg/d)	PRED (5 mg/d) DEX-Pulse (je 3 x 50 mg) DAP (100 mg/d)	DAP (75 mg/d)	5	Nicht fortgesetzt

(Fortsetzung auf nächster Seite)

Tabelle D.4.: (Fortsetzung der vorherigen Seite)

Pat ID	Parallele Therapie zu Rituximab			Intervall zwischen Dexamethason-Pulsen [Wochen]	
	Zu Beginn der RTX-Therapie	Bis zu 6 Monaten nach 1. RTX-Zyklus*	Von Monat 7 bis 12 nach 1. RTX-Zyklus*	Zu Beginn der RTX-Therapie	6 Monate nach 1. RTX-Zyklus
SHP17	DEX-Pulse (je 3 x 75 mg)	PRED (30 mg/d) DEX-Pulse (je 3 x 75 mg)	DEX-Pulse (je 3 x 75 mg)	4	7
SHP18	DEX-Pulse (je 3 x 50 mg) MPA (1440 mg/d) PAIA	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) MPA (1440 mg/d) PAIA	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) MPA (1440 mg/d)	3	4
LAD1	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) AZA (200 mg/d)	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) AZA (150 mg/d) IVIG	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) AZA (150 mg/d) IVIG	4	6
BP1	HC (10 mg/d) DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) DAP (100 mg/d) PAIA	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) DAP (100 mg/d) IVIG	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) DAP (100 mg/d)	4	4
EBA1	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) MPA (1440 mg/d)	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) MPA (1080 mg/d)	DEX-Pulse (je 3 x 100 mg) MPA (1080 mg/d)	4	6
EBA2	AZA (100 mg/d)	AZA (150 mg/d)	AZA (150 mg/d) IVIG	Keine DEX-Pulse	Keine DEX-Pulse

Pat, Patienten; *RTX*, Rituximab; *SHP*, Schleimhautpemphigoid; *LAD*, Lineare IgA-Dermatose; *BP*, Bullöses Pemphigoid; *EBA*, Epidermolysis bullosa acquisita; *HC*, Hydrokortison; *PRED*, Prednison; *DEX*, Dexamethason; *AZA*, Azathioprin; *CP*, Cyclophosphamid; *DAP*, Dapson; *IVIG*, Intravenöse Immunglobuline; *MPA*, Mycophenolsäure (Mycophenolic acid, als Mycophenolat-Mofetil (1000 mg/d, 2000 mg/d) oder Mycophenolat-Natrium (720 mg/d, 1080 mg/d, 1440 mg/d)); *PAIA*, Protein-A-Immunadsorption; *mg/d*, Milligramm pro Tag (milligrams per day).

*Die letzte verabreichte Dosis während dieses Zeitraums ist angegeben.

†Follow-up wegen fehlender Patientenvorstellung für mehrere Monate unterbrochen.

‡Follow-up < 6 Monate.

Quelle: modifiziert nach Bamberger et al., 2023 [11].

D.5. Potentielle Einflussfaktoren auf das Therapieansprechen

Tabelle D.5.: Potentielle Einflussfaktoren auf das Ansprechen auf Rituximab. Analyse statistischer Zusammenhänge mit der Veränderung der Krankheitsaktivität 6 Monate nach dem ersten Rituximab-Zyklus

Potentieller Einflussfaktor	Patientenanzahl (Beobachtet / Erwartet*)		p-Wert [§]
	Verbesserung [†]	Keine Verbesserung [‡]	
Geschlecht			
Männlich	4 / 3,409	1 / 1,591	1,000
Weiblich	11 / 11,591	6 / 5,409	
Alter bei 1. RTX-Gabe [Jahre]			
> 65	7 / 6,818	3 / 3,182	1,000
≤ 65	8 / 8,182	4 / 3,818	
Dauer der Erkrankung vor 1. RTX-Gabe [Monate]			
> 12	8 / 8,864	5 / 4,136	0,648
≤ 12	7 / 6,136	2 / 2,864	
Form der Pemphigoid-Erkrankung (Diagnose)			
SHP	12 / 12,273	6 / 5,727	1,000
LAD	1 / 0,682	0 / 0,318	
BP	1 / 0,682	0 / 0,318	
EBA	1 / 1,364	1 / 0,636	
Betroffene Organe vor RTX			
Okuläre Mukosa	4 / 4,047	2 / 1,953	0,984
Orale Mukosa	11 / 10,791	5 / 5,209	
Nasale Mukosa	5 / 5,395	3 / 2,605	
Laryngeale Mukosa	1 / 0,674	0 / 0,326	
Genitale Mukosa	2 / 2,698	2 / 1,302	
Anale Mukosa	2 / 1,349	0 / 0,651	
Haut	4 / 4,047	2 / 1,953	
Zielantigen der Autoantikörper			
BP180	5 / 5,565	3 / 2,435	1,000
BP230	2 / 2,087	1 / 0,913	
Typ-VII-Kollagen	1 / 0,696	0 / 0,304	
LAD-1	4 / 4,174	2 / 1,826	
Laminin-332	3 / 2,783	1 / 1,217	
p200	1 / 0,696	0 / 0,304	
Isotyp der Autoantikörper			
IgA	4 / 4,000	2 / 2,000	1,000
IgG	8 / 8,000	4 / 4,000	

(Fortsetzung auf nächster Seite)

Tabelle D.5.: (Fortsetzung der vorherigen Seite)

RTX, Rituximab; *SHP*, Schleimhautpemphigoid; *LAD*, Lineare IgA-Dermatose; *BP*, Bullöses Pemphigoid; *EBA*, Epidermolysis bullosa acquisita; *IgA*, Immunglobulin A; *IgG*, Immunglobulin G.

*Die erwarteten Häufigkeiten wurden unter der Annahme berechnet, dass keine Abhängigkeit zwischen den Kategorien besteht. Für die beobachteten Häufigkeiten der Veränderungen der Krankheitsaktivität und der potentiellen Einflussfaktoren wurden Kontingenztafeln erstellt: Die erwarteten Häufigkeiten ergaben sich aus der Multiplikation der Randhäufigkeiten der jeweiligen Zeile und Spalte, geteilt durch die Gesamtzahl der Beobachtungen [17, Kapitel 13.1, S. 193–195].

†Dies entspricht einer Reduktion der Krankheitsaktivität. Dies kann ein Übergang von einer „aktiven Erkrankung“ zu einer „Krankheitskontrolle“ oder zu einer „Remission“ bedeuten. Weiterhin möglich wäre der Übergang von einer „Krankheitskontrolle“ zu einer „Remission“. Die Definitionen der Krankheitsaktivitäten sind in Tabelle 2.1 (siehe Abschnitt 2.5.1) angegeben.

‡Dies entspricht einer ausbleibenden Reduktion der Krankheitsaktivität oder einer vorliegenden Zunahme der Krankheitsaktivität.

§Exakter Test nach Fisher.

D.6. Dynamik des MMPDAI Activity Scores

Siehe Abbildung auf der nächsten Seite.

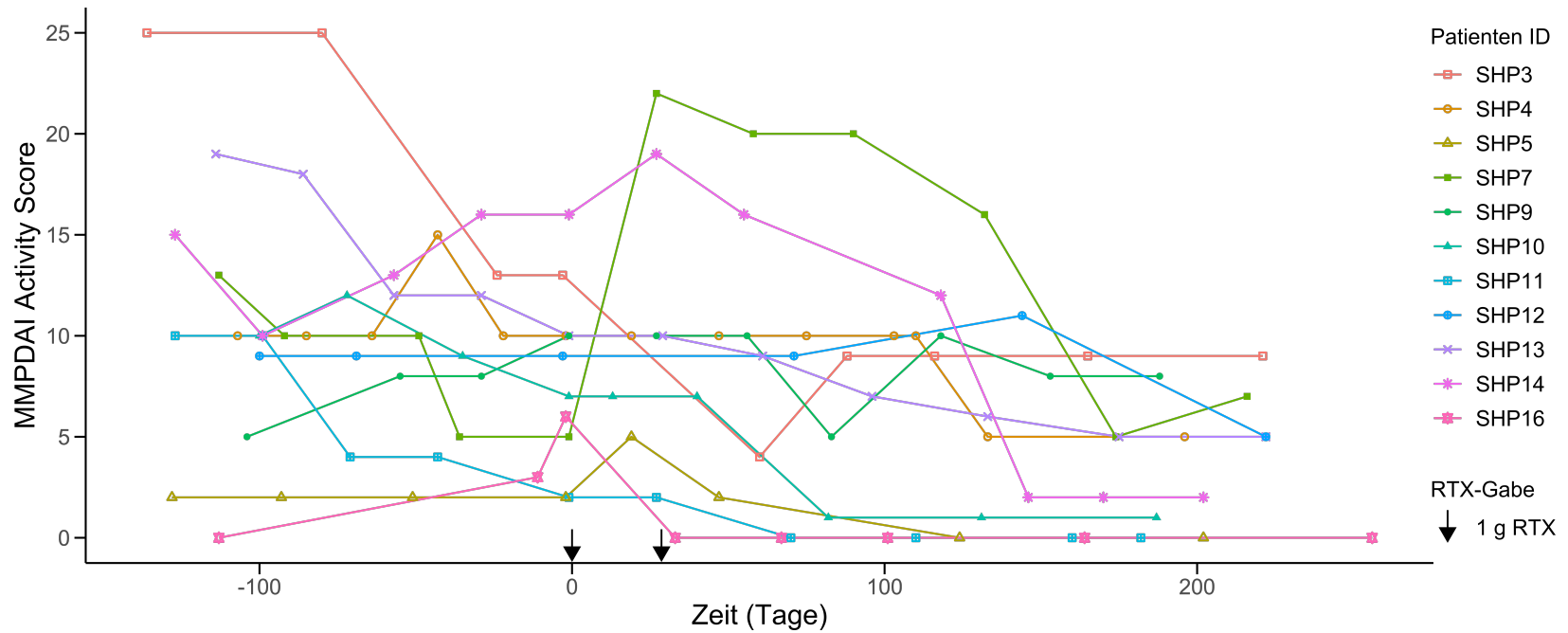


Abbildung D.1.: Verlaufskurven der MMPDAI Activity Scores. Die Pfeile zeigen auf die Tage, an denen die Gabe von 1 g Rituximab erfolgte. Alle Patienten ($n = 11$) erhielten an Tag 0 die erste Rituximab-Gabe. Die zweite Rituximab-Gabe erfolgte im Median an Tag 28 (Spannweite Tag 13–34). *MMPDAI*, Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index; *SHP*, Schleimhautpemphigoid; *RTX*, Rituximab; *n*, Patientenanzahl.

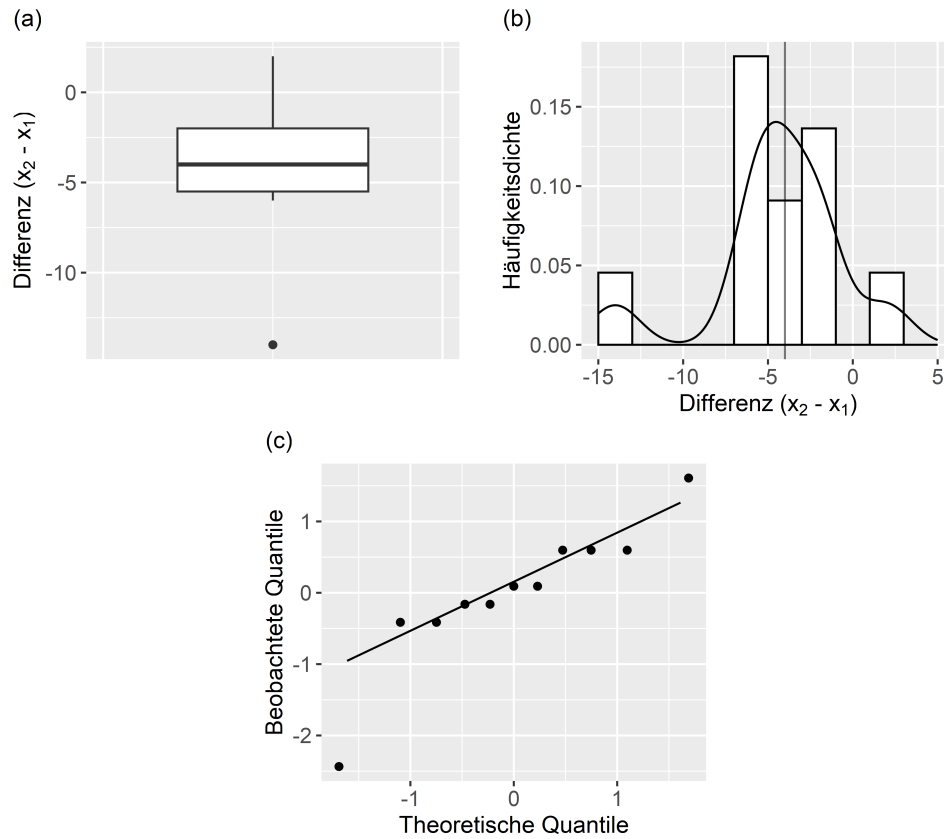


Abbildung D.2.: Boxplot, Histogramm und Q-Q Plot zu Paardifferenzen der MMPDAI Activity Scores. (a) Boxplot (Tukey-Stil), (b) Histogramm mit Markierung des Medians (graue vertikale Linie) und (c) Quantil-Quantil Plot. Einbezogen wurde die Score-Differenz jedes Pemphigoid-Patienten mit dokumentierten Scores zu den betrachteten Zeitpunkten ($n = 11$). x_1 entspricht dem letzten dokumentierten MMPDAI *Activity Score* vor der ersten Gabe des Rituximab-Zyklus. x_2 entspricht dem ersten dokumentierten MMPDAI *Activity Score* nach mindestens 180 Tagen, ausgehend von der ersten Gabe des Rituximab-Zyklus. *MMPDAI*, Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index; n , Patientenzahl.

E. Daten zum Nebenwirkungsprofil von Rituximab

E.1. Dynamik ausgewählter Blutparameter bei Pemphigus-Patienten versus Pemphigoid-Patienten nach Rituximab

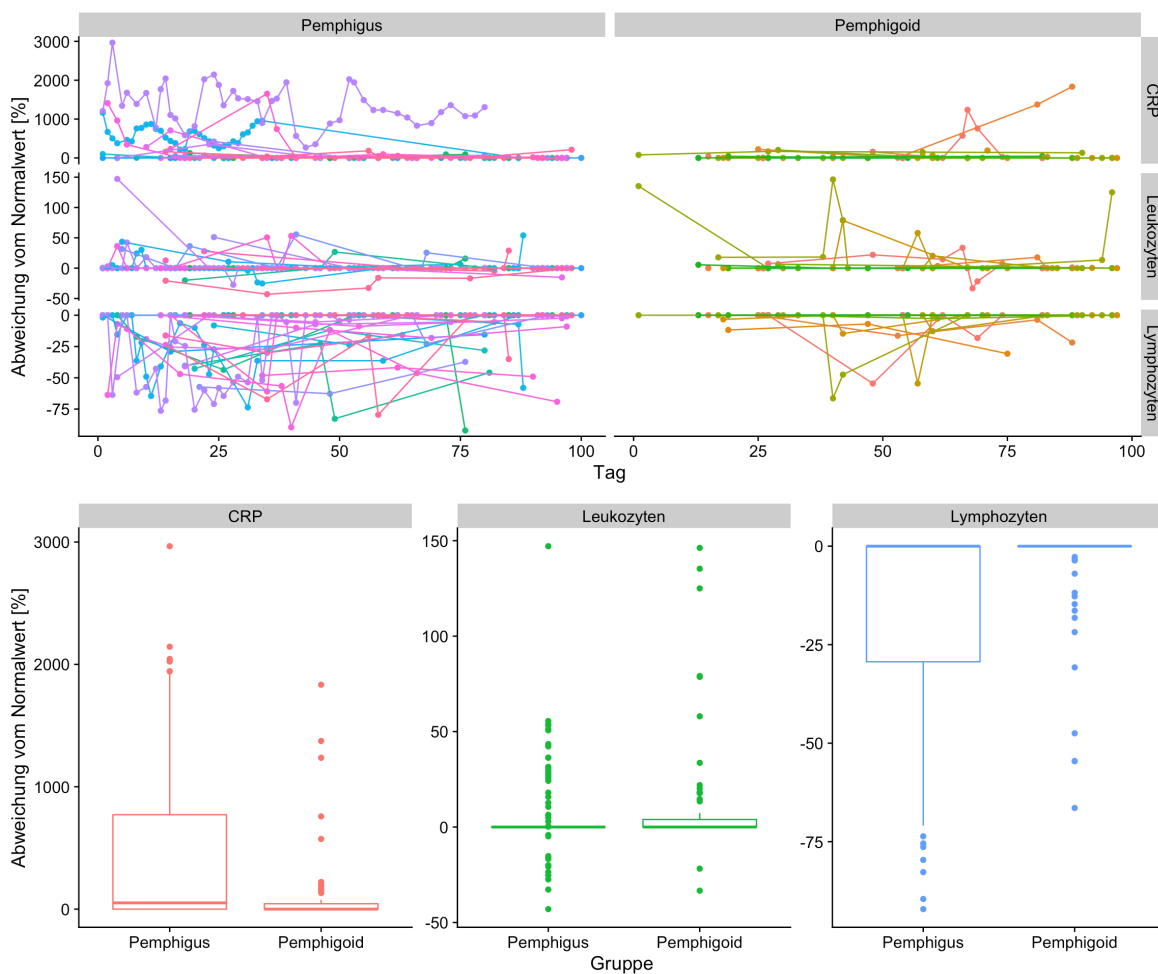


Abbildung E.1.: Verlaufskurven und Boxplots zu Blutwertabweichungen von CRP, Leukozyten und Lymphozyten bei Pemphigus- vs. Pemphigoid-Patienten nach Rituximab. Die Grafiken zeigen die relativen Abweichungen (in Prozent) vom Referenzbereich für die Serumkonzentration des C-reaktiven Proteins [mg/l] sowie die Leukozyten- und Lymphozytenzahlen [Zellen/ μ l] im peripheren Blut während 100 Tagen nach der ersten Rituximab-Gabe bei Pemphigus- ($n = 41$) versus Pemphigoid-Patienten ($n = 22$). Die Boxplots sind im Tukey-Stil dargestellt. An Tag 0 erfolgte bei jedem Pemphigus- und Pemphigoid-Patienten die erste Rituximab-Gabe (1 g). Die Pemphigus-Patienten erhielten die zweite Rituximab-Gabe (1 g) im Median an Tag 21 (Spannweite Tag 13–67). Die Pemphigoid-Patienten erhielten die zweite Rituximab-Gabe (1 g) im Median an Tag 27 (Spannweite Tag 13–34). *CRP*, C-reaktives Protein; *n*, Patientenzahl.

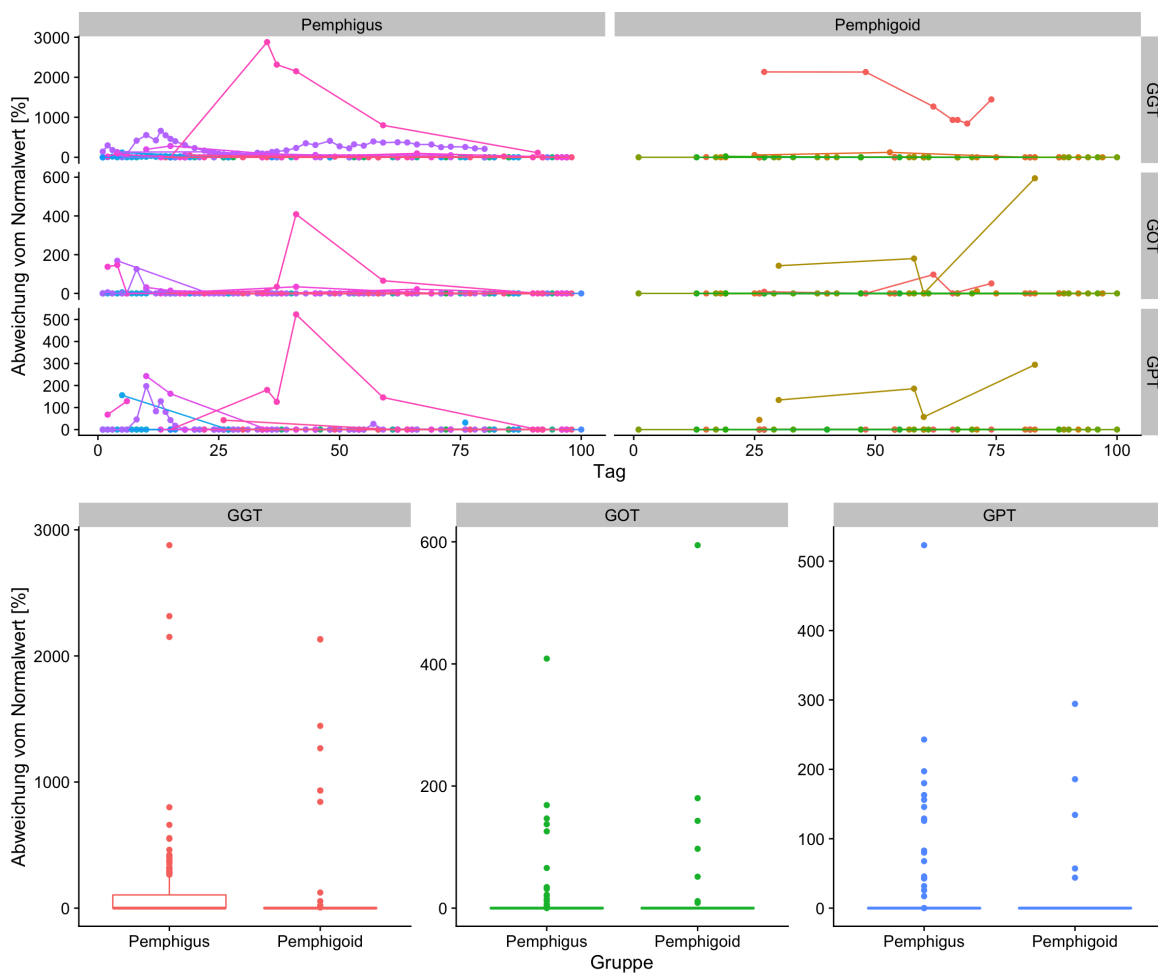


Abbildung E.2.: Verlaufskurven und Boxplots zu Blutwertabweichungen von GGT, GOT und GPT bei Pemphigus- vs. Pemphigoid-Patienten nach Rituximab. Die Grafiken zeigen die relativen Abweichungen (in Prozent) vom Referenzbereich für die Aktivitäten der Leberenzyme Gamma-Glutamyltransferase, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und Glutamat-Pyruvat-Transaminase [U/l] im Serum während 100 Tagen nach der ersten Rituximab-Gabe bei Pemphigus- ($n = 41$) versus Pemphigoid-Patienten ($n = 22$). Die Boxplots sind im Tukey-Stil dargestellt. An Tag 0 erfolgte bei jedem Pemphigus- und Pemphigoid-Patienten die erste Rituximab-Gabe (1 g). Die Pemphigus-Patienten erhielten die zweite Rituximab-Gabe (1 g) im Median an Tag 21 (Spannweite Tag 13–67). Die Pemphigoid-Patienten erhielten die zweite Rituximab-Gabe (1 g) im Median an Tag 27 (Spannweite Tag 13–34). *GGT*, Gamma-Glutamyltransferase, *GOT*, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; *GPT*, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; n , Patientenzahl.

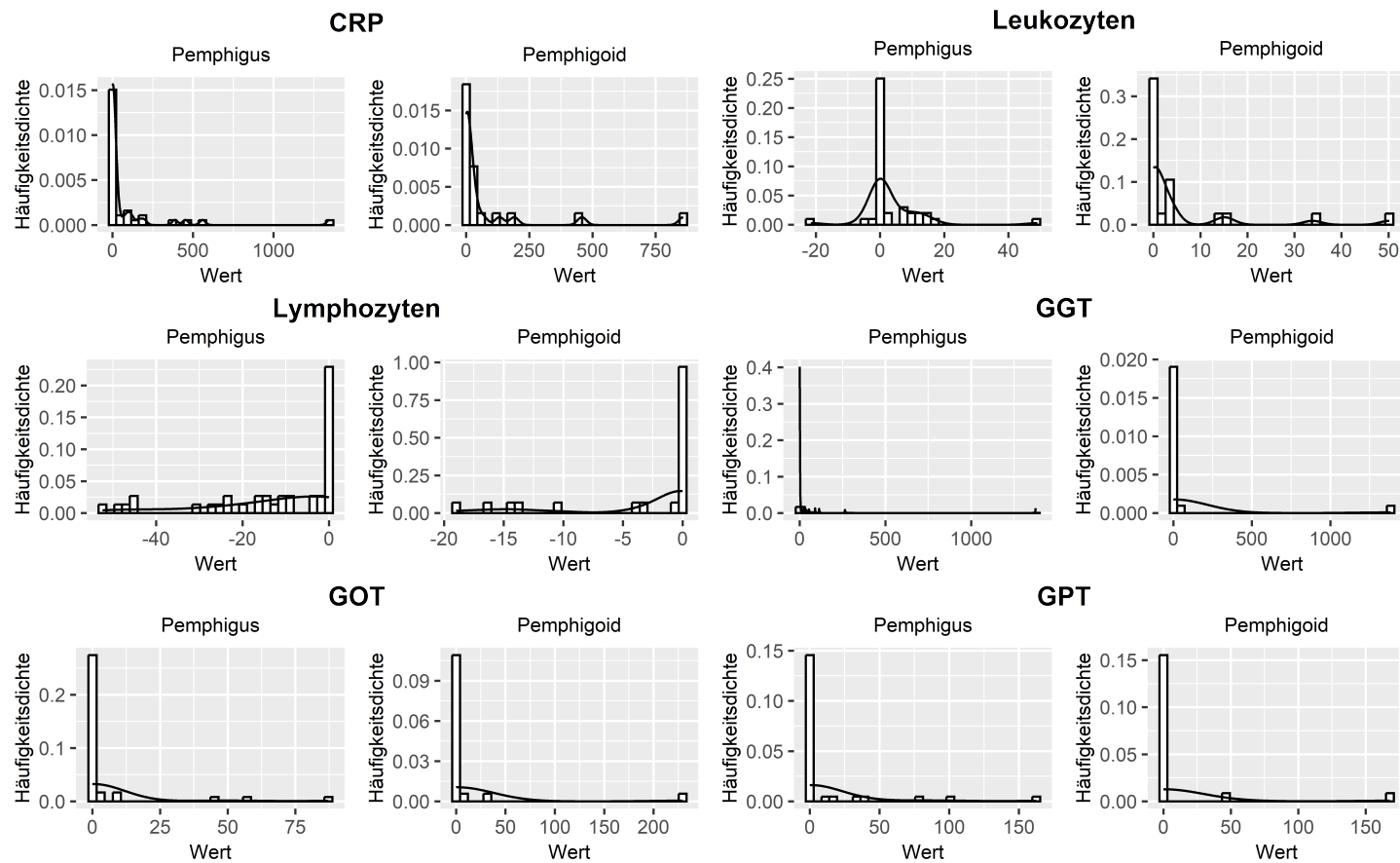


Abbildung E.3.: Histogramme zu Blutwerten von Pemphigus- und Pemphigoid-Patienten. Dargestellt sind die Mittelwerte der relativen Abweichungen (in Prozent) vom Referenzbereich (hier als „Wert“ auf der x-Achse) für die ausgewählten Blutwerte nach der Rituximab-Gabe. Die ersten 100 Tage nach der ersten Gabe des Rituximab-Zyklus wurden betrachtet. Einbezogen wurden alle Pemphigus- ($n = 41$) und Pemphigoid-Patienten ($n = 22$) mit dokumentierten Blutwerten für diesen Zeitraum. *CRP*, C-reaktives Protein; *GGT*, Gamma-Glutamyltransferase; *GOT*, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; *GPT*, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; n , Patientenzahl.

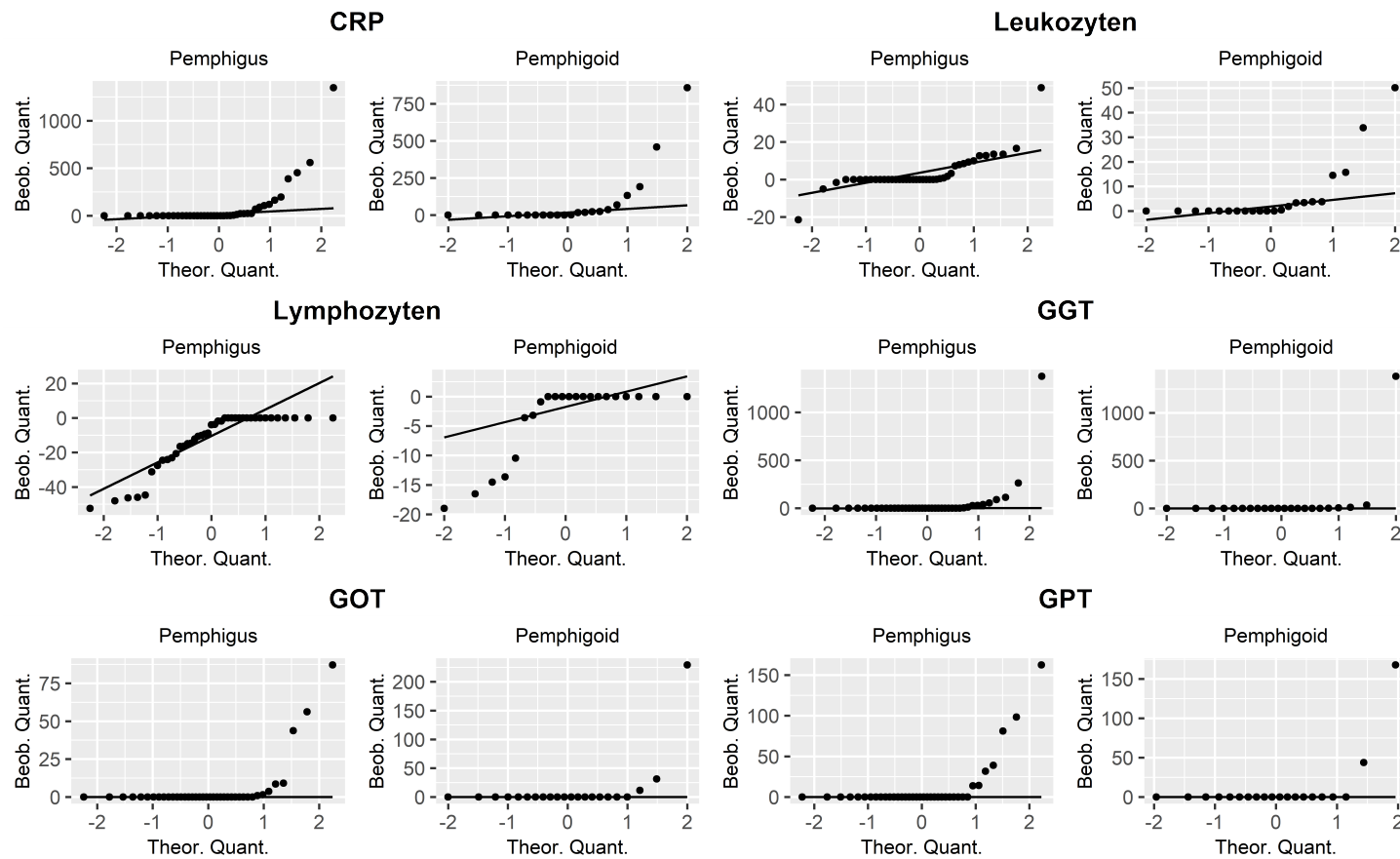


Abbildung E.4.: Q-Q Plots zu Blutwerten von Pemphigus- und Pemphigoid-Patienten. Dargestellt sind die Mittelwerte der relativen Abweichungen (in Prozent) vom Referenzbereich für die ausgewählten Blutwerte nach der Rituximab-Gabe. Die ersten 100 Tage nach der ersten Gabe des Rituximab-Zyklus wurden betrachtet. Einbezogen wurden alle Pemphigus- ($n = 41$) und Pemphigoid-Patienten ($n = 22$) mit dokumentierten Blutwerten für diesen Zeitraum. *Q-Q Plot*, Quantil-Quantil Plot; *Beob. Quant.*, Beobachtete Quantile; *Theor. Quant.*, Theoretische Quantile; *CRP*, C-reaktives Protein; *GGT*, Gamma-Glutamyltransferase; *GOT*, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; *GPT*, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; n , Patientenanzahl.

E.2. Dynamik ausgewählter Blutparameter vor versus nach Rituximab bei Pemphigoid-Patienten

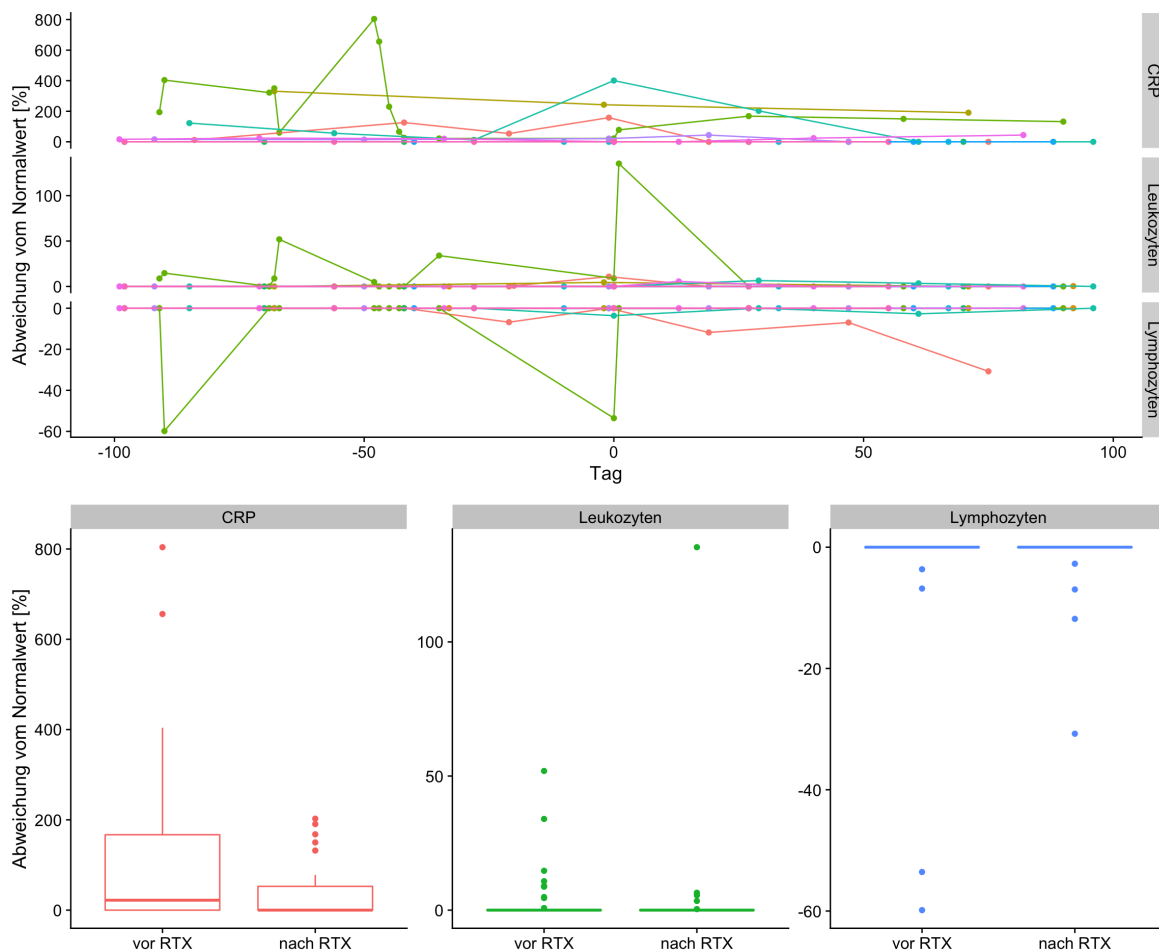


Abbildung E.5.: Verlaufskurven und Boxplots zu Blutwertabweichungen von CRP, Leukozyten und Lymphozyten vor vs. nach Rituximab bei Pemphigoid-Patienten. Die Grafiken zeigen die relativen Abweichungen (in Prozent) vom Referenzbereich für die Serumkonzentration des C-reaktiven Proteins [mg/l] sowie die Leukozyten- und Lymphozytenzahlen [Zellen/ μ l] im peripheren Blut während 100 Tagen vor und 100 Tagen nach der ersten Rituximab-Gabe bei Pemphigoid-Patienten ($n = 11$). Die Boxplots sind im Tukey-Stil dargestellt. Alle Patienten erhielten an Tag 0 die erste Rituximab-Gabe (1 g). Die zweite Rituximab-Gabe (1 g) erfolgte im Median an Tag 28 (Spannweite Tag 13–34). Die Blutwerte im Zeitraum von Tag -100 bis Tag 0 entsprechen der Kategorie „vor RTX“. Die Blutwerte im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 100 entsprechen der Kategorie „nach RTX“. *CRP*, C-reaktives Protein; *RTX*, Rituximab; *n*, Patientenanzahl.

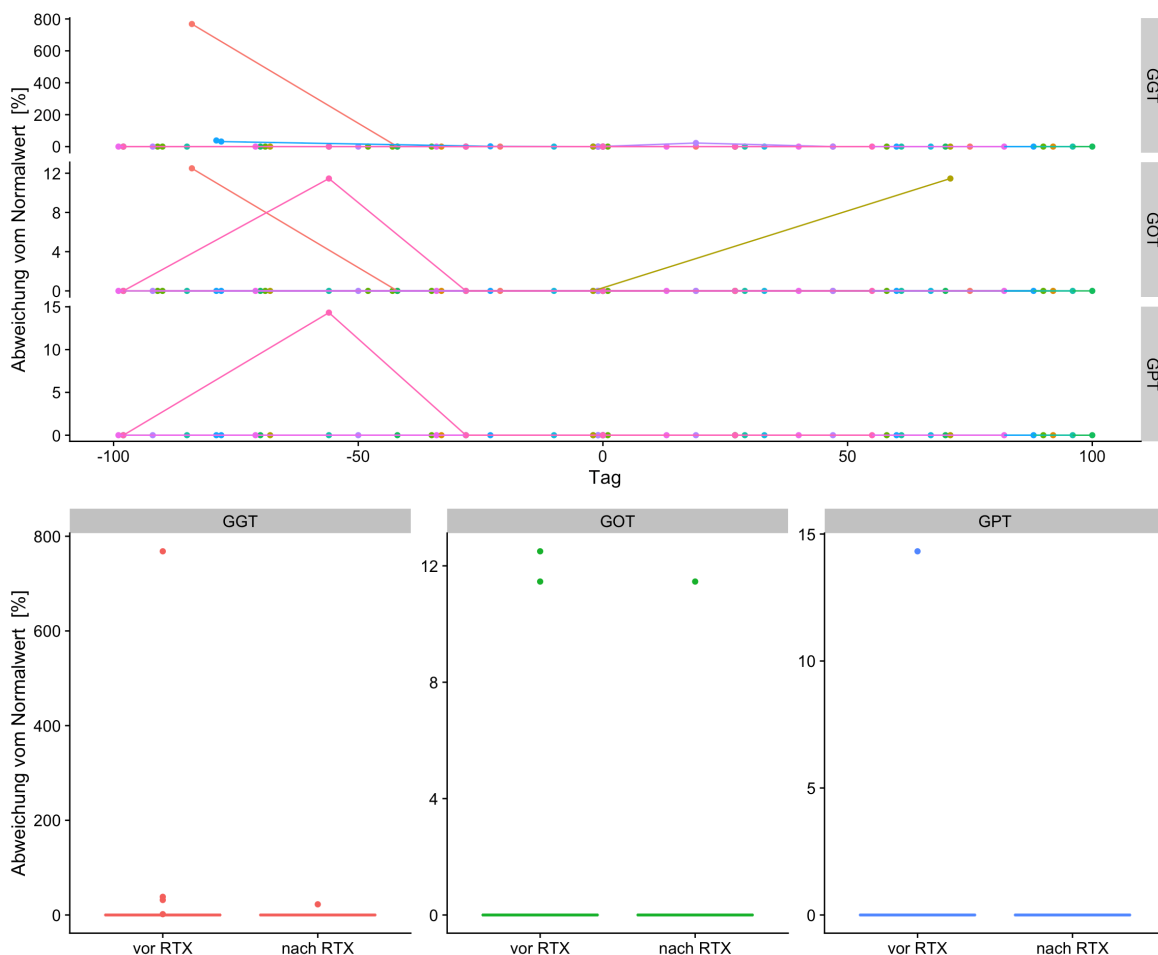


Abbildung E.6.: Verlaufskurven und Boxplots zu Blutwertabweichungen von GGT, GOT und GPT vor vs. nach Rituximab bei Pemphigoid-Patienten. Die Grafiken zeigen die relativen Abweichungen (in Prozent) vom Referenzbereich für die Aktivitäten der Leberenzyme Gamma-Glutamyltransferase, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und Glutamat-Pyruvat-Transaminase [U/l] im Serum während 100 Tagen vor und 100 Tagen nach der ersten Rituximab-Gabe bei Pemphigoid-Patienten ($n = 11$). Die Boxplots sind im Tukey-Stil dargestellt. Alle Patienten erhielten an Tag 0 die erste Rituximab-Gabe (1 g). Die zweite Rituximab-Gabe (1 g) erfolgte im Median an Tag 28 (Spannweite Tag 13–34). Die Blutwerte im Zeitraum von Tag -100 bis Tag 0 entsprechen der Kategorie „vor RTX“. Die Blutwerte im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 100 entsprechen der Kategorie „nach RTX“. *GGT*, Gamma-Glutamyltransferase; *GOT*, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; *GPT*, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; *RTX*, Rituximab; n , Patientenzahl.

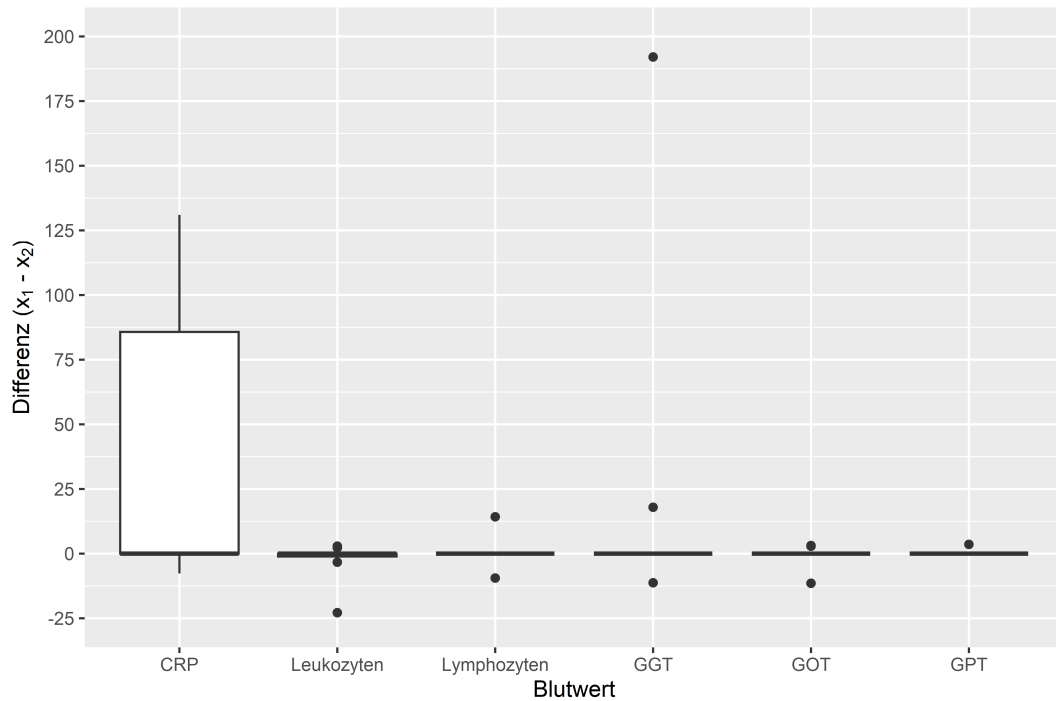


Abbildung E.7.: Boxplots zu Paardifferenzen der Blutwerte von Pemphigoid-Patienten. Die Boxplots (Tukey-Stil) zeigen die Paardifferenzen der durchschnittlichen Abweichungen vom Referenzbereich für die ausgewählten Blutwerte vor und nach Rituximab. Einbezogen wurde jeder Pemphigoid-Patient mit dokumentierten Blutwerten für diese Zeiträume ($n = 11$). x_1 entspricht dem Mittelwert der relativen Abweichungen (in Prozent) des jeweiligen Blutwerts innerhalb von 100 Tagen vor der ersten Gabe des Rituximab-Zyklus. x_2 entspricht dem Mittelwert der relativen Abweichungen (in Prozent) des jeweiligen Blutwerts innerhalb von 100 Tagen nach der ersten Gabe des Rituximab-Zyklus. *CRP*, C-reaktives Protein; *GGT*, Gamma-Glutamyltransferase; *GOT*, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; *GPT*, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; n , Patientenzahl.

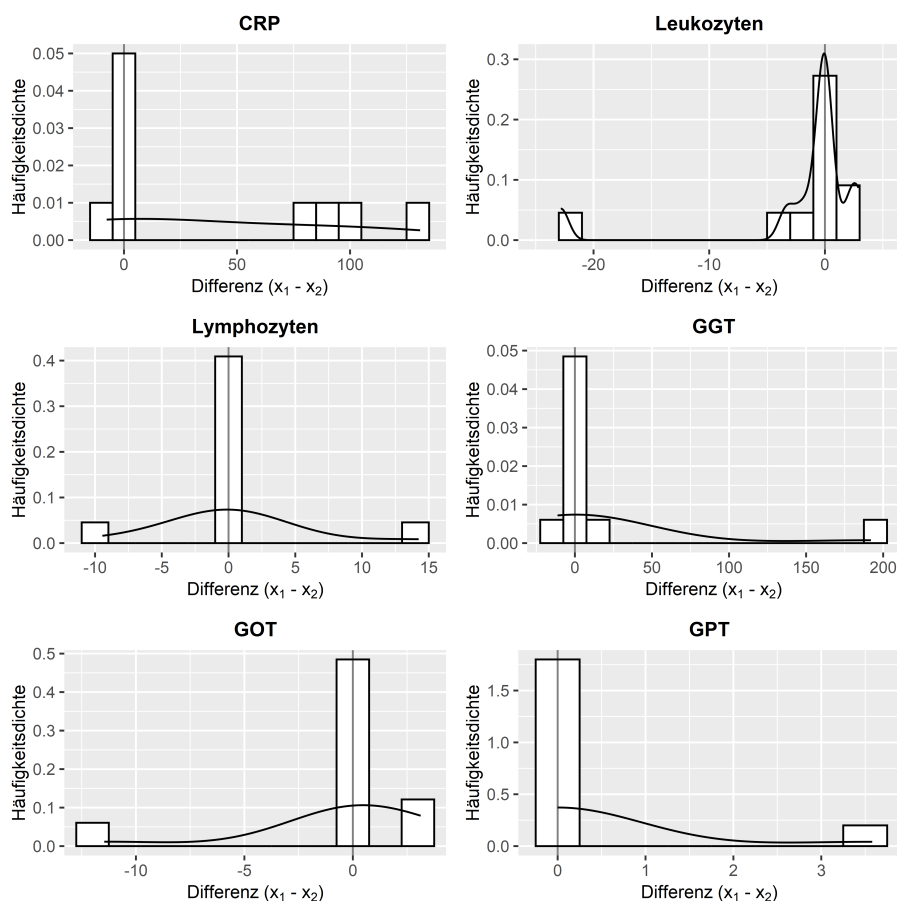


Abbildung E.8.: Histogramme zu Paardifferenzen der Blutwerte von Pemphigoid-Patienten. Dargestellt sind die Paardifferenzen der durchschnittlichen Abweichungen vom Referenzbereich der ausgewählten Blutwerte vor und nach Rituximab. Einbezogen wurde jeder Pemphigoid-Patient mit dokumentierten Blutwerten für diese Zeiträume ($n = 11$). Der Median wurde in den Histogrammen jeweils mit einer vertikalen grauen Linien markiert. x_1 entspricht dem Mittelwert der relativen Abweichungen (in Prozent) des jeweiligen Blutwerts innerhalb von 100 Tagen vor der ersten Gabe des Rituximab-Zyklus. x_2 entspricht dem Mittelwert der relativen Abweichungen (in Prozent) des jeweiligen Blutwerts innerhalb von 100 Tagen nach der ersten Gabe des Rituximab-Zyklus. *CRP*, C-reaktives Protein; *GGT*, Gamma-Glutamyltransferase; *GOT*, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; *GPT*, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; n , Patientenzahl.

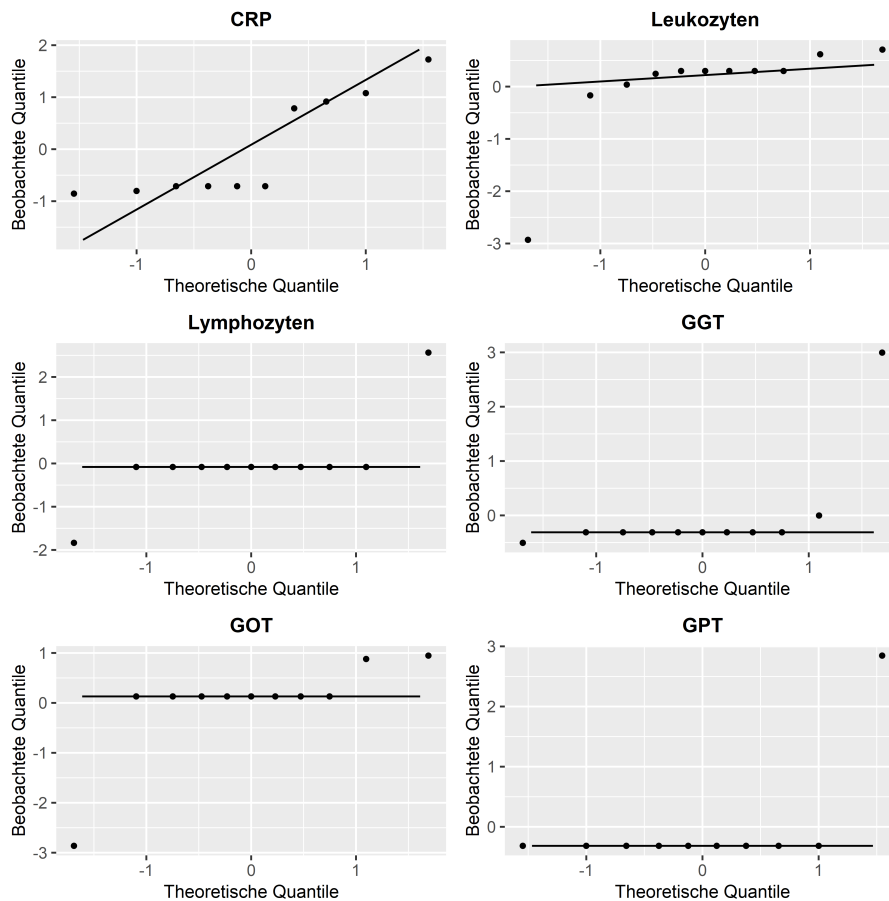


Abbildung E.9.: Q-Q Plots zu Paardifferenzen der Blutwerte von Pemphigoid-Patienten. Dargestellt sind die Paardifferenzen der durchschnittlichen Abweichungen vom Referenzbereich der ausgewählten Blutwerte vor und nach Rituximab. Einbezogen wurde jeder Pemphigoid-Patient mit dokumentierten Blutwerten für diese Zeiträume ($n = 11$). Die Paardifferenzen wurden jeweils gebildet durch $d_i = x_{1i} - x_{2i}$. Hierbei entspricht x_1 dem Mittelwert der relativen Abweichungen (in Prozent) des jeweiligen Blutwerts innerhalb von 100 Tagen vor der ersten Gabe des Rituximab-Zyklus. x_2 entspricht dem Mittelwert der relativen Abweichungen (in Prozent) des jeweiligen Blutwerts innerhalb von 100 Tagen nach der ersten Gabe des Rituximab-Zyklus. *Q-Q Plot*, Quantil-Quantil Plot; *CRP*, C-reaktives Protein; *GGT*, Gamma-Glutamyltransferase; *GOT*, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; *GPT*, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; n , Patientenzahl.

E.3. Unerwünschte Ereignisse nach Patienten

Siehe Tabelle auf der nächsten Seite.

Tabelle E.1.: Unerwünschte Ereignisse vor und nach Rituximab der einzelnen Patienten

Pat ID	Vor RTX	Nach RTX		Follow-up [Monate]	
	Unerwünschtes Ereigniss	Unerwünschtes Ereigniss	TAE [Monate]	Vor RTX	Nach RTX
SHP1	<i>Unbekannt</i>	Infektion der oberen Atemwege Infektion der oberen Atemwege	64 65	0	85
SHP2	Keine	Muskelkrämpfe (rezidivierend) Osteoporose Arthrose Steatosis hepatis	5 10 11 36	2	70
SHP3	Keine	Infektion der oberen Atemwege	3	9	23
SHP4	Bronchitis	Infektion der oberen Atemwege Harnwegsinfektion Kachexie Apoplex Gastrointestinale Infektion (Pangastritis und Bulbitis)	3 17 28 62 84	4	85
SHP5	Keine	Pneumonie Infektion der oberen Atemwege	1 5	15	10
SHP6	Infektion der oberen Atemwege (ulzerierende und granulierende Pharyngitis) Infektion der oberen Atemwege Hepatitis-B-Infektion	Tracheitis (mit hochgradiger Trachealstenose)	39	58	45
SHP7	Harnwegsinfektion Orthostatische Kreislaufdysregulation Infektion der oberen Atemwege Harnwegsinfektion	Gastrointestinale Infektion	10	6	12

(Fortsetzung auf nächster Seite)

Tabelle E.1.: (Fortsetzung der vorherigen Seite)

Pat ID	Vor RTX	Nach RTX		Follow-up [Monate]	
	Unerwünschtes Ereigniss	Unerwünschtes Ereigniss	TAE [Monate]	Vor RTX	Nach RTX
SHP8	Keine	Fibromyalgie-Syndrom Infektion der oberen Atemwege Sepsis (Escherichia coli, Portinfektion)	1 6 6	1	25
SHP9	Polyneuropathie Meibomitis Zerebrales Aneurysma Harnwegsinfektion	Harnwegsinfektion	1	43	11
SHP10	Harnwegsinfektion	Harnwegsinfektion Depressive Episoden	26 26	4	28
SHP11	Herpes genitalis Infektion der oberen Atemwege Gastrointestinale Infektion Pulpitis	Bronchitis	2	5	5
SHP12	Infektion der oberen Atemwege	Keine	-	3	41
SHP13	Harnwegsinfektion	Osteopenie Fortschreitende Kataraktbildung Makuladegeneration	2 4 18	33	38
SHP14	Keine	Myalgie Okuläre bakterielle Entzündung Osteoporose Konjunktivitis	0 13 41 44	7	60
SHP15	<i>Unbekannt</i>	Harnwegsinfektion Infektion der oberen Atemwege Harnwegsinfektion	4 6 6	0	14

(Fortsetzung auf nächster Seite)

Tabelle E.1.: (Fortsetzung der vorherigen Seite)

Pat ID	Vor RTX		Nach RTX		Follow-up [Monate]	
		Unerwünschtes Ereigniss	Unerwünschtes Ereigniss	TAE [Monate]	Vor RTX	Nach RTX
SHP16	Bronchitis	Asthmaexazerbation	0	29	21	
		Dyspnoe	0			
		Eingeschränkte Ejektionsfraktion (30%)	3			
		Linksschenkelblock	3			
		Makulaforamen	3			
		Glaskörpertrübung	3			
SHP17	Keine	Dyspnoe	13	2	17	
SHP18	<i>Unbekannt</i>	Keine	-	0	73	
LAD1	<i>Unbekannt</i>	Infektion der oberen Atemwege	2	0	84	
		Abszess (perimandibulär)	2			
		Infektion der oberen Atemwege	12			
		Parodontitis	15			
BP1	Keine	Intrakranielle Blutung (subarachnoidale Kontusionsblutung)	2	5	58	
		Zerebrospinale Pleozytose	2			
		Psoriasis vulgaris	13			
		Krampfanfall	55			
EBA1	Keine	Infusionsassoziierte Reaktion (Schwellungen an den Ohren, Augenlidern und Nase während RTX-Gabe)	0	3	33	
		Polyneuropathie	8			
		Infektion der oberen Atemwege	12			
EBA2	Keine	Keine	-	18	13	

RTX, Rituximab; *Pat*, Patienten; *TAE*, Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des unerwünschten Ereignisses, ausgehend vom Tag der ersten RTX-Gabe des initialen Zyklus (Time to adverse event); *SHP*, Schleimhautpemphigoid; *LAD*, Lineare IgA-Dermatose; *BP*, Bullöses Pemphigoid; *EBA*, Epidermolysis bullosa acquisita.

Quelle: modifiziert nach Bamberger et al., 2023 [11].

E.4. Unerwünschte Ereignisse nach Kategorien

Tabelle E.2.: Unerwünschte Ereignisse vor und nach Rituximab nach Kategorien

	Therapie vor RTX, Dokumentation für n = 18	Therapie nach RTX, Dokumentation für n = 22	
Mediane dokumentierte Zeit [Monate]*	5.5 (range 1-58)	30.4 (range 5-85)	
Dokumentierte unerwünschte Ereignisse	Patientenanzahl	Patientenanzahl	Mediane TAE [Monate]
Infektionen	9/18 (50%) ¹	14/22 (64%) ²	5.0 (range 1-64)
Augen	1/18 (1%)	1/22 (5%) ³	28.5 (range 13-44)
Konjunktivitis	-	1/22 (5%)	44
Meibomitis	1/18 (6%)	-	
Okuläre bakterielle Entzündung [†]	-	1/22 (5%)	13
Atemwege	6/18 (33%)	10/22 (45%) ⁴	4.5 (range 1-64)
Infektion der oberen Atemwege	4/18 (22%) [‡]	8/22 (36%)	5.5 (range 2-64)
Tracheitis	-	1/22 (5%) [§]	39
Bronchitis	2/18 (11%)	1/22 (5%)	2
Pneumonie	-	1/22 (5%)	1
Gastrointestinaltrakt	1/18 (6%)	2/22 (9%)	47.0 (range 10-84)
Gastrointestinale Infektion	1/18 (6%)	2/22 (9%)	
Harnwege	4/18 (22%)	4/18 (22%)	10.5 (range 1-26)
Harnwegsinfektion	4/18 (22%)	4/18 (22%)	
Systemisch	0/18 (0%)	1/22 (5%)	6
Sepsis	-	1/22 (5%) [¶]	
Andere	2/18 (11%) ⁵	1/22 (5%) ⁶	8.5 (range 2-15)
Hepatitis-B-Infektion	1/18 (6%)	-	
Herpes genitalis	1/18 (6%)	-	
Pulpitis	1/18 (6%)	-	
Parodontitis	-	1/22 (5%)	15
Abszess	-	1/22 (5%) ^{**}	2
Leber	0/18 (0%)	1/22 (5%)	36
Steatosis hepatis	-	1/22 (5%)	
Muskuloskelettal	0/18 (0%)	4/22 (18%) ⁷	1.5 (range 0-10)
Osteoporose	-	2/22 (9%)	25.5 (range 10-41)
Osteopenie	-	1/22 (5%)	2
Myalgie	-	1/22 (5%)	0
Fibromyalgie-Syndrom	-	1/22 (5%)	1
Arthrose	-	1/22 (5%)	11

(Fortsetzung auf nächster Seite)

8. Anhang

Tabelle E.2.: (Fortsetzung der vorherigen Seite)

Dokumentierte unerwünschte Ereignisse	Therapie vor RTX, Dokumentation für n = 18	Therapie nach RTX, Dokumentation für n = 22	Mediane TAE [Monate]
	Patientenanzahl	Patientenanzahl	
Neurologisch	1/18 (6%) ⁸	4/22 (18%) ⁹	6.5 (range 2-62)
Apoplex	-	1/22 (5%)	62
Zerebrales Aneurysma	1/18 (6%)	-	
Intrakranielle Blutung	-	1/22 (5%) ^{††}	2
Polyneuropathie	1/18 (6%)	1/22 (5%)	8
Muskelkrämpfe	-	1/22 (5%) ^{‡‡}	5
Krampfanfall	-	1/22 (5%)	55
Zerebrospinale Pleozytose	-	1/22 (5%)	2
Psychische Störungen	0/18 (0%)	1/22 (5%)	26
Depressive Episoden	-	1/22 (5%)	
Gewicht	0/18 (0%)	1/22 (5%)	28
Kachexie	-	1/22 (5%)	
Herz-Kreislaufsystem	1/18 (6%)	1/22 (5%) ¹⁰	3
Eingeschränkte Ejektionsfraktion (30%)	-	1/22 (5%)	3
Orthostatische Kreislaufdysregulation	1/18 (6%)	-	
Linksschenkelblock	-	1/22 (5%)	3
Auge	0/18 (0%)	2/22 (9%) ¹¹	3.5 (range 3-4)
Makuladegeneration	-	1/22 (5%)	18
Makulaforamen	-	1/22 (5%)	3
Glaskörpertrübung	-	1/22 (5%)	3
Fortschreitende Kataraktbildung	-	1/22 (5%)	4
Hypersensitivität	0/18 (0%)	1/22 (5%)	0
Asthmaexazerbation	-	1/22 (5%)	
Atmung	0/18 (0%)	2/22 (9%)	6.5 (range 0-13)
Dyspnoe	-	2/22 (9%)	
Haut	0/18 (0%)	1/22 (5%)	13
Psoriasis vulgaris	-	1/22 (5%)	
Infusionsassoziierte Reaktion	0/18 (0%)	1/22 (5%)	0
Schwellungen (Ohren, Augenlider, Nase)	-	1/22 (5%) ^{§§}	

(Fortsetzung auf nächster Seite)

Tabelle E.2.: (Fortsetzung der vorherigen Seite)

Range gibt die Spannweite der Werte an (Minimum–Maximum). Ein „-“ gibt an, dass bei keinem Patienten eine Dokumentation dieses unerwünschten Ereignisses vorlag.

RTX, Rituximab; *n*, Patientenzahl; *TAE*, Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des unerwünschten Ereignisses, ausgehend vom Tag der ersten RTX-Gabe des initialen Zyklus (Time to adverse event).

¹Ein Patient entwickelte eine Meibomitis und Harnwegsinfektion. Ein Patient entwickelte eine Infektion der oberen Atemwege und Hepatitis-B-Infektion. Ein Patient entwickelte eine Infektion der oberen Atemwege und Harnwegsinfektion. Ein Patient entwickelt eine Infektion der oberen Atemwege, eine gastrointestinale Infektion, Herpes genitalis und Pulpitis. Ein Patient entwickelte eine Infektion der oberen Atemwege. Zwei Patienten entwickelten eine Bronchitis. Zwei Patienten entwickelten eine Harnwegsinfektion.

²Ein Patient entwickelte Infektionen der oberen Atemwege. Zwei Patienten entwickelten eine Infektion der oberen Atemwege. Ein Patient entwickelte eine Infektion der oberen Atemwege, eine Harnwegsinfektion und eine gastrointestinale Infektion. Ein Patient entwickelte eine Pneumonie und eine Infektion der oberen Atemwege. Ein Patient entwickelte eine Tracheitis mit hochgradiger Trachealstenose. Ein Patient entwickelte eine gastrointestinale Infektion. Ein Patient entwickelte eine Infektion der oberen Atemwege und eine Sepsis. Zwei Patienten entwickelten eine Harnwegsinfektion. Ein Patient entwickelte eine Bronchitis. Ein Patient entwickelte eine okuläre bakterielle Entzündung und eine Konjunktivitis. Ein Patient entwickelte Harnwegsinfektionen und eine Infektion der oberen Atemwege. Ein Patient entwickelte Infektionen der oberen Atemwege, einen perimandibulären Abszess und Parodontitis.

³Ein Patient entwickelte einige Zeit nach einer okulären bakteriellen Entzündung eine Konjunktivitis.

⁴Ein Patient entwickelte nach einer Pneumonie eine Infektion der oberen Atemwege.

⁵Ein Patient entwickelte Genitalherpes und Pulpitis in der dokumentierten Zeit vor der RTX-Gabe.

⁶Einige Zeit nach der Diagnose eines Abszesses entwickelte ein Patient Parodontitis.

⁷Bei einem Patienten wurde nach einer Osteoporose eine Arthrose diagnostiziert. Bei einem weiteren Patienten wurde nach einer Myalgie eine Osteoporose nachgewiesen.

⁸Bei einem Patienten wurde ein zerebrales Aneurysma und eine Polyneuropathie vor der Rituximab-Gabe nachgewiesen.

⁹Ein Patient entwickelte einige Zeit nach einer intrakraniellen Blutung und nachgewiesener zerebrospinaler Pleozytose einen Krampfanfall.

¹⁰Bei einem Patienten wurde eine eingeschränkte Ejektionsfraktion und ein Linksschenkelblock nachgewiesen.

¹¹Bei einem Patienten wurde neben einer Makuladegeneration eine fortschreitende Kataraktbildung nachgewiesen. Bei einem weiteren Patienten wurde neben einer Glaskörpertrübung ein Makulaforamen diagnostiziert.

**Therapie vor RTX*: Ausgehend von der ersten Patientenvorstellung in der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (Campus Lübeck) bis zur ersten RTX-Gabe. *Therapie nach RTX*: Ausgehend vom Tag der ersten RTX-Gabe des initialen Zyklus.

†Nicht genauer dokumentiert.

‡Darunter eine ulzerierende und granulierende Pharyngitis.

§Mit hochgradiger Trachealstenose.

||Darunter ein Patient mit Pangastritis und Bulbitis.

¶Durch eine Portinfektion mit *Escherichia coli*.

**Perimandibulär.

††Subarachnoidale Kontusionsblutung.

‡‡Rezidivierend.

§§Während der RTX-Gabe.

Anmerkung zur Berechnung der TAE: Bei einigen Patienten sind mehrere unerwünschte Ereignisse einer Kategorie aufgetreten. Das unerwünschte Ereignis mit der kürzesten TAE der jeweiligen Patienten wurde in die Berechnung der medianen TAE für die entsprechenden Kategorien einbezogen.

Quelle: modifiziert nach Bamberger et al., 2023 [11].

E.5. Potentielle Einflussfaktoren auf das Auftreten von Infektionen

Tabelle E.3.: Potentielle Einflussfaktoren auf das Auftreten von Infektionen nach Rituximab. Analyse statistischer Zusammenhänge mit dem Auftreten mindestens einer Infektion innerhalb von 12 Monaten nach der ersten Rituximab-Gabe des initialen Zyklus

Potentieller Einflussfaktor	Patientenanzahl (Beobachtet / Erwartet*)		<i>p</i> -Wert [†]
	Keine Infektionen	≥ 1 Infektion	
Geschlecht			
Männlich	4 / 2,955	1 / 2,045	0,360
Weiblich	9 / 10,045	8 / 6,955	
Alter bei 1. RTX-Gabe [Jahre]			
> 65	6 / 5,909	4 / 4,091	1,000
≤ 65	7 / 7,091	5 / 4,909	
Dauer der Erkrankung vor 1. RTX-Gabe [Monate]			
> 12	7 / 7,682	6 / 5,318	0,674
≤ 12	6 / 5,318	3 / 3,682	
Form der Pemphigoid-Erkrankung (Diagnose)			
SHP	10 / 10,636	8 / 7,364	0,470
LAD	0 / 0,591	1 / 0,409	
BP	1 / 0,591	0 / 0,409	
EBA	2 / 1,182	0 / 0,818	
Betroffene Organe vor RTX			
Okuläre Mukosa	3 / 3,628	3 / 2,372	0,327
Orale Mukosa	11 / 9,674	5 / 6,326	
Nasale Mukosa	6 / 4,837	2 / 3,163	
Laryngeale Mukosa	1 / 0,605	0 / 0,395	
Genitale Mukosa	1 / 2,419	3 / 1,581	
Anale Mukosa	0 / 1,209	2 / 0,791	
Haut	4 / 3,628	2 / 2,372	
Zielantigen der Autoantikörper			
BP180	5 / 5,217	3 / 2,783	0,969
BP230	2 / 1,957	1 / 1,043	
Typ-VII-Kollagen	1 / 0,652	0 / 0,348	
LAD-1	3 / 3,913	3 / 2,087	
Laminin-332	3 / 2,609	1 / 1,391	
p200	1 / 0,652	0 / 0,348	
Isotyp der Autoantikörper			
IgA	3 / 3,667	3 / 2,333	0,627
IgG	8 / 7,333	4 / 4,667	

RTX, Rituximab; *SHP*, Schleimhautpemphigoid; *LAD*, Lineare IgA-Dermatose; *BP*, Bullöses Pemphigoid; *EBA*, Epidermolysis bullosa acquisita; *IgA*, Immunglobulin A; *IgG*, Immunglobulin G. *Die erwarteten Häufigkeiten wurden unter der Annahme berechnet, dass keine Abhängigkeit zwischen den Kategorien besteht. Für die beobachteten Häufigkeiten des Auftretens von Infektionen und potentieller Einflussfaktoren wurden Kontingenztabelle erstellt: Die erwarteten Häufigkeiten ergaben sich aus der Multiplikation der Randhäufigkeiten der jeweiligen Zeile und Spalte, geteilt durch die Gesamtzahl der Beobachtungen [17, Kapitel 13.1, S. 193–195].

[†]Exakter Test nach Fisher.

9. Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich meinen herzlichsten Dank an alle beteiligten Personen aussprechen, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Ich danke an erster Stelle meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Christian Sadik für eine umfassende und stetige Unterstützung bei dieser Dissertation sowie bei dem daraus hervorgegangenen publizierten Artikel. Schon während meiner ersten Famulatur in der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie des UKSH, Campus Lübeck, wurde bei mir durch Herrn Prof. Sadik ein großes Interesse für das Thema der bullösen Autoimmundermatosen geweckt. Ich bin sehr dankbar, bei der Erstellung meiner Dissertation von einer solch exzellenten Expertise auf diesem Fachgebiet begleitet worden zu sein.

Weiterhin gilt mein großer Dank Herrn Prof. Dr. med. Detlef Zillikens. Als ehemaligen Direktor der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie des UKSH, Campus Lübeck, wurde mir durch Herrn Prof. Zillikens eine ausgesprochen interessante Famulatur ermöglicht aus der sich diese Dissertation ergab. Herr Prof. Zillikens stand mir weiterhin mit produktiven und ermutigenden Gesprächen zur Seite.

Außerdem bedanke ich mich bei Frau Prof. Dr. rer. biol. hum. Inke König und Herrn Dr. rer. biol. hum. Damian Gola für eine ausgezeichnete Unterstützung bei der Planung und Durchführung statistischer Tests zu ausgewählten Fragestellungen dieser Dissertation.

Als aktuelle Direktorin der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie des UKSH, Campus Lübeck, danke ich Frau Prof. Dr. med. Evelyn Gaffal für die Möglichkeit der Promotion über dieses Thema an ihrer Klinik.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, Geschwistern und Freunden für ihre Ermutigungen und Zusprüche während der Arbeit an dieser Dissertation.

10. Lebenslauf

Florian Bamberger

Schulbildung	Oberschule zum Dom, Gymnasium Allgemeine Hochschulreife (Abitur)	Lübeck seit Jul 2015
Freiwilliges Soziales Jahr	Sana Kliniken Lübeck GmbH Über die DRK-Schwesternschaft Lübeck e.V.	Nov 2015 – Jun 2016
Studium der Humanmedizin	Universität Szeged (Szegedi Tudományegyetem) Vorklinischer Abschnitt	Szeged, Ungarn Sep 2016 – Jul 2018
	Universität zu Lübeck Klinischer Abschnitt	Apr 2019 – Jun 2024
Approbation	Ärztchamber Schleswig-Holstein	seit Jun 2024
Zeitraum der Dissertation	Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Universität zu Lübeck Im Verlauf der Durchführung des Promotionsvorhabens traten Unterbrechungen auf, bedingt durch den parallelen klinischen Abschnitt des Medizinstudiums, einschließlich der Famulaturen, des Praktischen Jahres, der Staatsexamina sowie durch die Erstellung eines Manuskripts zur Publikation.	
	• Prüfen der Patientenfallzahl und der jeweiligen Dokumentationsdauer für das Promotionsvorhaben	Dez 2018 – Jul 2019
	• Datenerfassung und Planung der statistischen Auswertung	Apr 2020
	• Durchführung der statistischen Auswertung	Mai 2020 – Jun 2021
	• Erstellung eines Manuskripts zur Publikation	Sep 2021 – Mär 2022
	• Abschluss der Dissertationsschrift	Mär 2025
Publikation	Journal: Frontiers in Immunology Bamberger F., König I. R., Gola D., Zillikens D., Sadik C. D. Retrospective analysis of the long-term therapeutic effectiveness and safety profile of rituximab in the treatment of mucous membrane pemphigoid in a German university center between 2008 and 2019. <i>Frontiers in Immunology</i> , 14:1180150, 2023, doi: 10.3389/fimmu.2023.1180150.	Apr 2023

11. Publikation

Ein Teil der im Rahmen dieser Dissertation erfassten Daten und deren statistische Auswertung wurden in dem folgenden Artikel publiziert:

Bamberger F., König I. R., Gola D., Zillikens D., Sadik C. D. Retrospective analysis of the long-term therapeutic effectiveness and safety profile of rituximab in the treatment of mucous membrane pemphigoid in a German university center between 2008 and 2019. *Frontiers in Immunology*, 14:1180150, 2023, doi: 10.3389/fimmu.2023.1180150.

In diesem Artikel wurden die Effektivität und das Sicherheitsprofil von RTX bei 18 Patienten mit einem diagnostizierten SHP analysiert. Diese Dissertation umfasste eine detaillierte statistische Auswertung für selbige 18 SHP-Patienten sowie 4 weiterer Patienten. Bei diesen 4 weiteren Patienten handelte es sich um 2 Patienten mit einer EBA, 1 Patienten mit einem BP und 1 Patienten mit einer LAD als Diagnose. Diese Erkrankungsbilder gehören, wie das SHP, zur Gruppe der Pemphigoid-Erkrankungen [102].