

Pathogenetische Begründung der Anwendung von Zytostatika zur komplexen Therapie des Akantholytischen Pemphigus

Pathogenetic Rationale for the Application of Cytostatics for the Complex Treatment of Acantholytic Pemphigus

Autoren

I. A. Kuklin¹, N. V. Kungurov¹, M. M. Kokhan¹, M. K. Kuklina²

Institute

¹ Urales Wissenschaftliches Forschungsinstitut für Dermatovenerologie und Immunpathologie, Jekaterinburg, Russland

² Urale Föderale Boris-Jelzin-Universität, Jekaterinburg, Russland

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1364868>
 Online-Publikation: 28.1.2014
 Akt Dermatol 2014; 40: 139–143
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. med. Igor A. Kuklin
 Urales Wissenschaftliches
 Forschungsinstitut für
 Dermatovenerologie
 und Immunpathologie
 Tscherbakov-Straße 8
 620076 Jekaterinburg
 Russland
 Kuklin71@mail.ru

Zusammenfassung

Nach einem kurzen Überblick zur Ätiologie, Pathogenese, zu klinischen und pathomorphologischen Kriterien der Diagnostik und Prinzipien der Behandlung des Akantholytischen Pemphigus werden klinische Fälle von Pemphigus vulgaris beschrieben und deren komplexe Therapie mit subkutaner Injektion von Methotrexat dargestellt.

Einleitung

Als Akantholytischer Pemphigus (AP) werden bestimmte bullöse Autoimmunerkrankungen der Haut und/oder der Schleimhäute zusammenfassend bezeichnet. Ein Charakteristikum der Erkrankung sind zirkulierende Antikörper vom IgG-Typ, die gegen Zelladhäsions-Moleküle gerichtet sind und zu Akantholyse und damit zur Entstehung intraepidermaler Blasen führen können [1–4].

Bezogen auf alle Dermatosen liegt in der Russischen Föderation die Inzidenz des AP unter 1,5%. Pro Jahr werden laut Angaben in der Literatur 0,5–3,2 Fälle pro 100 000 Einwohner diagnostiziert [2–6].

In der Klinik des Wissenschaftlichen Forschungsinstituts des Uralgebiets für Dermatovenerologie und Immunpathologie, Jekaterinburg, Russland, werden jährlich 22 bis 25 Patienten mit AP behandelt. Die mittlere Hospitalisierungsdauer betrug 27,4 ± 4,5 Tage im Jahr 2011 und 29,2 ± 7,1 Pflegetage im Jahr 2012, sie währte damit um 9,4 bzw. 11,2 Pflegetage länger als die stationäre Behandlung aller anderen Patienten mit dermatologischen Problemen.

Ätiologie und Pathogenese

An AP leiden vorwiegend Frauen, die älter als 35 Jahre sind. Kinder erkranken dagegen sehr selten. Charakteristisch ist ein schwerer, lebensbedrohender Verlauf. Die Sterblichkeit liegt bei 4,8–54,0% pro Jahr. Ohne immunsuppressive Therapie kann sie 60,0–90,0% der Fälle erreichen [2–6]. Die Ätiologie des AP ist bis heute letztendlich unklar. Pemphigus wird durch verschiedene Faktoren bei genetisch prädisponierten Personen ausgelöst, so einige Autoren. Es wurden Assoziationen mit zahlreichen Allelen von Genen festgestellt, die den Hauptkomplex der Histokompatibilitätsantigene (HLA) verschlüsseln: DR4, DR14, DQ1, DQ3, DQ4, DQ8, A10, B5, B16, B22 u.a. [2, 6]. Eine wesentliche Rolle in der Pathogenese des AP spielen Autoimmunmechanismen, wobei antigenpräsentierende Zellen körpereigene Moleküle – Desmogleine – erkennen, die ein Bestandteil von Desmosomen sind. Die Toleranz der T- und B-Zellen gegen ihre eigenen Autoantigene geht verloren und es werden IgG4-Autoantikörper synthetisiert [3, 7–9].

Desmogleine sind Glykoproteine der Zelladhäsion, die von Zellen der Haut und Schleimhäute produziert werden. Durch IgG-Autoantikörper gegen Desmoglein-3 und Desmoglein-1 kommt es bei Pemphigus vulgaris und beim vegetierenden Pemphigus zur suprabasalen (tiefen) Akantholyse. Durch Antikörper gegen Desmoglein-1 kommt es beim Pemphigus foliaceus und Pemphigus erythematosus zur Akantholyse in granulären Keratinozyten (oberflächliche Akantholyse). Die Akantholyse löst die Bildung von Hohlräumen in der Epidermis aus, in die Gewebsflüssigkeit durchdringt. Klinisch findet man Blasen an Haut und Schleimhäuten, die je nach dem Niveau der Akantholyse intraepidermal oder über der Basalschicht (beim Pemphigus vulgaris) oder subkorneal, in der Körnerschicht (beim Pemphigus foliaceus), lokalisiert sein können [1, 3–5, 9, 10].

Klinische Formen

Man unterscheidet vier Hauptformen von AP: Pemphigus vulgaris, vegetierender Pemphigus, Pemphigus foliaceus und Pemphigus erythematosus (Pemphigus seborrhoicus, Seneur-Usher-Syndrom). Außerdem unterscheidet man den arzneiinduzierten Pemphigus, der sich meist unter Therapie mit D-Penizillamin oder Captopril entwickelt, den paraneoplastischen und den IgA-Pemphigus. Am häufigsten trifft man in der klinischen Praxis den Pemphigus vulgaris an [4, 5].

Für einen Pemphigus vulgaris (PV) sind dünne Blasen mit durchsichtigem Inhalt in der klinisch gesunden Haut und den Schleimhäuten charakteristisch. Bei etwa 60,0% der Patienten beginnt die Erkrankung mit Befall der Schleimhaut der Mundhöhle, des Rachens, der Nasenschleimhaut und des roten Saumes der Lippen. Die Patienten können Schmerzen bei der Nahrungsaufnahme, beim Schlucken von Speichel und eine belegte Stimme haben. Infolgedessen werden sie oft eine lange Zeit von Zahnärzten und Otolaryngologen unter der Annahme von Diagnosen wie Stomatitis, Laryngitis, Rhinitis und Gingivitis beobachtet. Die Behandlung erfolgt meist ausschließlich mit äußerlich anzuwendenden Mitteln.

Die Blasen treten dann vorzugsweise an Stellen auf, an denen sich die Haut an der Kleidung reibt, aber auch an klinisch gesunden Teilen der Bauchhaut, der Rückenhaut und der Leistenbeuge. Die Blasen werden innerhalb einiger Stunden schlaff, enthalten ein trübes, eitriges Exsudat und können eine birnenähnliche Form annehmen. Die Blasen platzen schon bei leichter mechanischer Belastung. Es resultieren nässende, nekrotische Erosionen mit blättrigen braunen Krusten. Schließlich verbleiben langwierige bräunliche Pigmentationen.

Wichtige diagnostische Zeichen des Pemphigus sind das Nikolski-Phänomen und das Asboe-Hansen-Phänomen. In seltenen Fällen können auch Schleimhäute des Rachens, der Speiseröhre, des Magens, des Darms und der Geschlechtsorgane befallen sein [11, 12].

Der Krankheitsverlauf des PV hängt von der Fläche der befallenen Haut, dem Allgemeinzustand des Kranken, der Entstehung der Folgekrankheiten, vorzugsweise infolge der massiven Systemtherapie mit Glukokortikosteroiden, ab. Bei ausbleibender adäquater Behandlung schreitet die Erkrankung unentwegt fort. Umfangreiche Haut- und Schleimhautläsionen werden von Störungen des Wasser-Elektrolyt-Haushalts und der Hämodynamik begleitet.

Die Diagnose PV wird anhand des klinischen Bildes, zytologischer, histologischer und immunmorphologischer Befunde gestellt. In Abklatschstrichen von Erosionen und Blasen finden sich in der Regel akantholytische Zellen. Der direkte Immunfluoreszenztest am Hautbiopsat zeigt Ablagerungen von IgG in den Zellen und der Interzellularsubstanz der Stachelzellschicht der Epidermis. Differenzialdiagnostisch kommen unter anderem Stomatitis, Ekzem, bullöses und vernarbendes Pemphigoid, Erythema exsudativum multiforme, Dermatitis herpetiformis Dühring, Lyell-Syndrom infrage [12 – 15].

Therapie

In lebensbedrohenden Situationen ist die zytostatische Behandlung nicht nur eine wirksame Basistherapie, sondern auch das wirksamste Behandlungsprinzip. Den Angaben verschiedener Autoren zufolge werden je nach Schwere und Umfang des Krank-

heitsprozesses Glukokortikosteroide in Dosen von 1–3 mg/kg Prednisolon pro Tag appliziert. Zusätzlich zu Glukokortikosteroiden wird Methotrexat (MTX) angewandt. Üblich sind Dosen von 20 oder 25 mg MTX einmal wöchentlich parenteral. Jedoch kann langfristige Behandlung mit Zytostatika zur Entwicklung schwerer Nebeneffekte führen. Die rasche Verminderung der Glukokortikosteroiddosis kann zu Entzugserscheinungen und Krankheitsrezidiven führen. Dabei korreliert die Frequenz der Nebeneffekte und letaler Ausgänge bei den Patienten direkt mit deren Alter. Bei älteren Patienten geschieht es mehr als doppelt so häufig wie bei jüngeren Patienten. Unter anderem wird über periphere arterielle Hypertension, pathologische Knochenbrüche, Aktivierung bakterieller, Virus- oder Pilzinfektionen, Magengeschwüre, Zuckerkrankheit, Bronchopneumonie, Lungenthrombose bzw. -embolie und psychische Störungen berichtet [5, 6, 11, 12].

In der Literatur wird aber auch betont, dass die Anwendung aggressiver Behandlungsprinzipien (systemische Glukokortikosteroide, Methotrexat, Azathioprin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Dapson, Tiomalat-Natrium) nicht zur Verbesserung der allgemeinen Prognose der Erkrankung oder der Lebensqualität der Betroffenen führt.

Deshalb ist – wann immer möglich – die Anwendung möglichst schonender therapeutischer Methoden zu empfehlen. Die Anwendung von Zytostatika in Kombination mit anderen Mitteln (siehe unten) kann die erforderliche Prednisolondosis vermindern, und damit das Risiko der Entwicklung unerwünschter Nebeneffekte, ermöglicht gute therapeutische Resultate und kann die Dauer des Krankenhausaufenthalts verkürzen [13–15]. Mit diesem Ziel wurden in der Klinik des Wissenschaftlichen Forschungsinstituts des Uralgebiets für Dermatovenerologie und Immunpathologie Erfahrungen mit der Behandlung des PV gesammelt, ausgewertet und zusammengefasst.

Eigene therapeutische Erfahrungen

Patienten mit Pemphigus vulgaris bekamen zusätzlich zur symptomatischen Therapie (H1-Blocker, äußerlich Glukokortikosteroide) oral sieben Tage lang 1 mg/kg Prednisolon pro Tag. Zudem wurde einmal wöchentlich 7,5–15,0 mg Methotrexat (Metoject®) subkutan injiziert. Dann wurde die Prednisolondosis täglich um 5–10 mg reduziert. Dieses Schema der kombinierten Therapie wurde während der vier- bis fünfwöchigen stationären Behandlung angewandt.

Klinische Forschung ergab, dass die Injektion von MTX mittels Metoject® folgende Vorteile beinhaltet: Die Effektivität des MTX ist bei subkutaner Zuführung zuverlässig größer als bei oraler Aufnahme gleicher Dosen. Die Bioverfügbarkeit ist bei subkutaner Zuführung wesentlich größer und stabiler und hängt von der Nahrungsaufnahme nicht ab. Bei der subkutanen Anwendung sinkt die Frequenz und die Ausprägung gastrointestinaler Nebeneffekte wesentlich [16, 17].

Die klinischen Beobachtungen zeigten, dass eine positive klinische Dynamik in der Regel in den ersten 14 Tagen der Therapie zu bemerken war und sich in der Abwesenheit neuer bullöser Elemente, in der Senkung der Intensität von Schmerzen, Juckreiz und Brennen der Haut sowie in der allmählichen Verkleinerung der Erosionen zeigte. Nach Abschluss der kombinierten Therapie, d. h. nach 28–44 Pflage Tagen, wurde bei den Patienten eine beständige Tendenz zur Epithelisierung und Entstehung hyperpigmentierter Flecken anstelle der vorherigen Erosionen konstatiert.

Fallbeschreibungen

Als Beispiele für klinische Manifestationen der Erkrankung und die Anwendung des neuen Behandlungsverfahrens des PV präsentieren wir eigene Kasuistiken.

Patientin A, 72 Jahre alt, 64 kg Körpermasse, wurde in die Abteilung für Dermatologie mit einem Exanthem der Mundschleimhaut, der Haut des behaarten Kopfes, des Rumpfes und der Gliedmaßen, begleitet von Blutungsbereitschaft, ausgeprägtem Krankheitsgefühl, Jucken und Brennen, belegter Stimme und Schluckschmerz eingeliefert.

Erstmals hatte die Patientin vor sechs bis acht Wochen an der Haut des Halses rote Flecken bemerkt, die von leichtem Brennen begleitet worden waren. Sie wurde von einem Poliklinik-Hautarzt behandelt, der die Diagnose allergische Dermatitis gestellt hatte. Es wurden H1-Blocker und topische Glukokortikosteroide verordnet. In den folgenden drei bis vier Wochen verschlimmerte sich die Erkrankung.

Der Prozess breitete sich weiter aus. Es erfolgte die Einweisung in die Klinik des Wissenschaftlichen Forschungsinstituts des Uralgebiets für Dermatovenerologie und Immunpathologie.

Bei Aufnahme ist der Allgemeinzustand schlecht. Befallen sind die Haut des behaarten Kopfes, des Halses, der Brust, des Bauches, des Rückens, des Gesäßes und die Mundschleimhaut. Zahlreiche Erosionen erreichen auf dem Rücken und in den Achselfalten Durchmesser von 16 bis 23 cm. Die Erosionen sind von unterschiedlicher Größe, hellrot, in den Randbereichen mit Fetzen der Epidermis und lockeren Krusten bedeckt. Der Wundgrund ist kräftig rot und von seröser oder hämorrhagischer Absonderung bedeckt. Es finden sich einzelne schlaffe Blasen mit einem Durchmesser von bis zu 3 cm und mit trübem, gelblichen Inhalt. An der inneren Oberfläche der Unterlippe und der seitlichen Oberfläche der Zunge sind einzelne hellrote Erosionen mit einem Durchmesser von bis zu 0,4 cm sichtbar. Das Nikolski-Phänomen und das Asboe-Hansen-Phänomen sind positiv (● **Abb. 1, 2**).

Labordaten: Blutanalyse: Hämoglobin 117 g/l, Erythrozyten $4,04 \times 10^{12}/l$, Leukozyten $15,7 \times 10^9/l$, stabkernige Granulozyten 4%, segmentkernige Granulozyten 60%, Lymphozyten 24%, Monozyten 12%, Erythrozytensenkungsgeschwindigkeit 16 mm/h. Die Urinuntersuchung und das Immunogramm sind ohne besonderen Befund. In der biochemischen Blutanalyse sind Hypoproteinämie (58,4 g/l) und Hypoalbuminämie (32,6 g/l) nachweisbar. Blutuntersuchungen auf virale Hepatitiden und serologische Untersuchungen auf *Treponema pallidum* sind negativ. Im Abklatsch-Ausstrich vom Boden der Erosionen sind akantolytische Zellen nachweisbar, Eosinophilie des Blaseninhalts ist nicht nachweisbar.

Die Histologie einer Hautbiopsie wies eine intraepidermale Blase auf, in deren Hohlräumen sich akantolytische und Epithelzellen zeigten. In der Dermis wurde ein mit Eosinophilen und Neutrophilen vermischtes lymphozytäres Infiltrat gefunden (● **Abb. 3**).

Diagnose: Pemphigus vulgaris der Haut und Schleimhäute.

Therapie: Prednisolon 65 mg täglich peroral, H1-Blocker (Ebasten 20 mg täglich), Kalium- und Kalziumpräparate. Äußerlich antiseptische Mittel und topische Glukokortikosteroide. Ab dem 7. Tag wurde 7,5 mg Metoject® einmal wöchentlich subkutan gegeben. Zwei bis drei Tage nach Beginn der Behandlung mit Metoject® wurde die positive Dynamik des Hautprozesses bemerkbar. Neue Blasen traten nicht mehr auf. Es kam zu teilweiser Epithelisierung der Erosionen. Die Prednisolondosis konnte auf bis zu 50 mg täglich verringert werden. Im Verlauf von vier Wochen wurde die Prednisolontagesdosis einmal pro Woche um 5 mg verringert. Die Patientin wurde nach 34 Tagen mit bedeutender



Abb. 1 Patientin A. Klinische Manifestationen des Pemphigus vulgaris der Haut. Zahlreiche große Erosionen mit serösem und hämorrhagischem Inhalt.



Abb. 2 Patientin A. Erosionen der Rückenhaut mit Epidermisfetzen, lockeren Krusten und reichlichem hämorrhagischen Absonderungsprodukt.

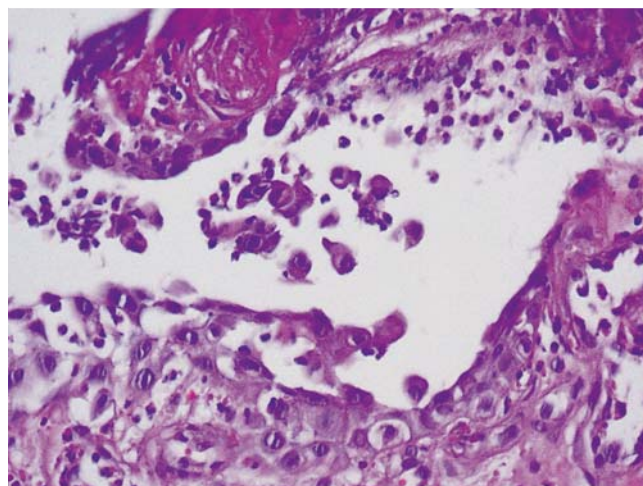


Abb. 3 Patientin A. Intraepidermale Blase mit akantolytischen und epithelialen Zellen (Färbung mit Hämatoxylin-Eosin, 400-fache Vergrößerung).

Verbesserung in der Form der Epithelisierung der Erosionen an der Haut und der Mundschleimhaut aus dem Krankenhaus entlassen. Unter täglich 0,4 mg Prednisolon hielt die klinische Remission die folgenden acht Monate an (● **Abb. 4**).



Abb. 4 Patientin A. Hautzustand nach 34 Therapietagen.



Abb. 6 Patient L. Zahlreiche Erosionen am Rücken, mit Epidermisfetzen, serösem Exsudat und hämorrhagischen Krusten.



Abb. 5 Patient L. Klinische Manifestationen des Pemphigus vulgaris der Haut. Zahlreiche Erosionen mit serösem Exsudat, grauweißem Belag und lockeren gelblichen Krusten.

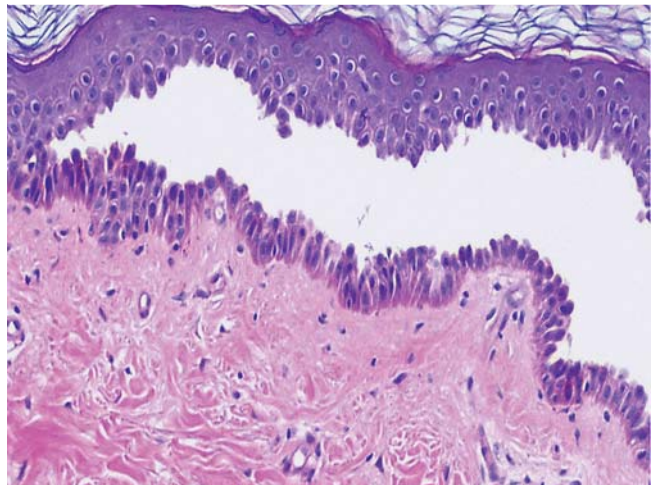


Abb. 7 Patient L. Intraepidermale Blase mit akantholytischen Zellen (Färbung mit Hämatoxylin-Eosin, 400-fache Vergrößerung).

Patient L, 19 Jahre alt, Gewicht 80 kg, wurde in die Klinik mit Klagen über Rötungen der Haut, begleitet von Krankheitsgefühl, starkem Juckreiz und Hautschumpfung eingeliefert.

Der Patient leidet am Pemphigus vulgaris seit dem 17. Lebensjahr, in dem die Diagnose durch pathomorphologische Hautuntersuchung gestellt wurde. Der einweisende Hautarzt führte folgende Therapie durch: große Dosen von Glukokortikosteroiden (Prednisolon 90–120 mg täglich) in Kombination mit intramuskulärer Injektion von 20 mg MTX einmal pro Woche, was zur schnellen Epithelisierung der Erosionen und klinischen Remission führte. Jedoch traten im letzten Jahr Komplikationen wie Pyodermie, Verschlimmerung der chronischen Gastroduodenitis und Itsenko-Cushing-Syndrom auf.

Bei Aufnahme ist der Allgemeinzustand reduziert. Der Patient raucht seit dem zehnten Lebensjahr etwa 20 Zigaretten täglich, missbraucht Alkohol und verneint die Einnahme von Suchtmitteln.

Ein Exanthem besteht an der Mundschleimhaut, der Haut des behaarten Kopfes, des Gesichtes, des Rumpfes und der oberen Extremitäten. An der Haut des Rumpfes und der Extremitäten finden sich zahlreiche hellrote Erosionen, die teilweise von einem weichen, grauweißen Belag und lockeren gelblichen Krusten bedeckt sind. In den Randbereichen der Erosionen zeigen sich Epidermisfetzen und weiche Blasen mit einem Durchmesser bis

zu 7 mm, mit trübem, weißlichen Inhalt. Das Nikolski-Phänomen und das Asboe-Hansen-Phänomen sind positiv. An der Haut des behaarten Kopfes bestehen zahlreiche einzelne, hellrote Erosionen, die eine runde Form und die Größe einer großen Münze haben und mit grauweißen, lockeren Krusten bedeckt sind. An der Übergangsschleimhaut der Unterlippe sind einzelne rote Erosionen mit Durchmessern bis zu 6 mm sichtbar, die teilweise von dichten hämorrhagischen Krusten bedeckt sind (● **Abb. 5, 6**).

Labordaten: Blutanalyse: Erhöhung der Leukozyten ($12,9 \times 10^9/l$) und Thrombozyten ($382 \times 10^9/l$). Beschleunigung der ESR bis 23 mm/h. Die biochemische Blutanalyse, die Urinuntersuchung und das Immunogramm sind ohne auffälligen Befund. Blutuntersuchungen auf virale Hepatitiden und serologische Untersuchungen auf *Treponema pallidum* sind negativ. Im Abklatsch-Ausstrich vom Boden der Erosionen sind zahlreiche akantholytische Zellen erkennbar.

Pathomorphologische Hautuntersuchung: In den Herden bestehen intraepidermale Hohlräume mit rundlichen, akantholytischen Zellen (● **Abb. 7**).

Therapie: Dem Patienten wurden ein H1-Blocker (Ebasten 10 mg täglich), Kalium- und Kalzium-Präparate und 80 mg Prednisolon täglich verordnet. Äußerliche Behandlung: antiseptische Mittel und Glukokortikosteroide der Klasse III. Am achten Behandlungstag wurde erstmals MTX (Metoject® 15 mg) subkutan injiziert. Ab



Abb. 8 Patient L. Hautzustand nach 44 Therapietagen.

dem folgenden Tage wurde die Prednisolondosis einmal wöchentlich um 10 mg auf 60 mg täglich verringert. Die einmal wöchentliche Injektion von 15 mg Metoject® wurde beibehalten. Der Patient wurde im Zustand der Teilremission aus dem Krankenhaus entlassen, es blieben einzelne Erosionen der Haut der oberen Hälfte des Rückens erhalten. Die Behandlung im Krankenhaus dauerte 44 Pflage tage, die Prednisolondosis betrug bei Entlassung 40 mg täglich (Abb. 8).

Weitere Patienten. Auf diese Weise wurden 15 Patienten mit PV, davon 11 Frauen und 4 Männer im Alter von 19 bis 80 Jahren, stationär behandelt. Die Erkrankungen hatten vor stationärer Aufnahme zwei Monate bis sieben Jahre gedauert. Die Diagnosen waren in der Klinik histologisch bestätigt worden. Nach der wie beschrieben durchgeführten Therapie wurde Vollremission in 12 Fällen und Teilremission in drei Fällen erreicht.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Pathogenetic Rationale for the Application of Cytostatics for the Complex Treatment of Acantholytic Pemphigus

Following a brief review on the etiology, pathogenesis, clinical and pathomorphological criteria of diagnostics and principles of treatment of Acantholytic Pemphigus, clinical cases of Pemphigus vulgaris and their complex treatment using subcutaneous injections of methotrexate are described.

Literatur

- 1 Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K et al. Dermatologie. Atlas-Fachbuch: Übersetzung aus dem Engl. Moskau: Praktika; 1999: 409–413
- 2 Mitschenko AV, Snamenskaja LF, Ljwow AN. Pathogenese von Pemphigus vulgaris: Probleme und Perspektiven. Buch der Dermatologie und Venerologie 2012; 3: 40–46
- 3 Grando SA, Bystryj JS, Chernyavsky AI et al. Apoptolysis: A novel mechanism of skin blistering in pemphigus vulgaris linking the apoptotic pathways to basal cell shrinkage and suprabasal acantolysis. Exp Dermatol 2009; 18: 764–770
- 4 Venuqopal SS, Murrell DF. Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris. Immunol Allergy Clin North Am 2012; 32: 233–243
- 5 Reschetnikowa TB. Moderne Methoden der Therapie vom akantholytischen Pemphigus. Russische Zeitschrift der Haut- und Geschlechtskrankheiten 2005; 6: 45–48
- 6 Xuming M. Seeking approval: Present and future therapies for pemphigus vulgaris / M. Xuming, S. P. Aimee // Current Opinion in Investigational Drugs 2008; 9: 497–504
- 7 Swirschschewskaja EW, Lyssenko AA, Matuschewskaja EW et al. Autoimmuner Pemphigus: Identifizierung der Epitopen von Desmoglein, Bd. 3. Moderne Probleme der Dermatovenerologie, Immunpathologie und der ärztlichen Kosmetologie 2009; 3: 5–13
- 8 Mitschenko AV, Snamenskaja LF, Ljwow AN. Methoden der Erkennung der therapeutischen Ziele bei akantholytischem Pemphigus. Buch der Dermatologie und Venerologie 2012; 5: 38–43
- 9 Rath SK, Reenesh M. Gingival pemphigus vulgaris preceding cutaneous lesion: A rare case report. J Indian Soc Periodontol 2012; 16: 588–591
- 10 Karatschewa JUW, Prochorenkow WI, Gajdasch AA. Rolle der Langerhans-Zellen in der Morphogenese vom Pemphigus. Buch der Dermatologie und der Venerologie 2008; 4: 4–8
- 11 Tepljuk NP, Potekajew NN. Letaler Ausgang in der Therapie von Acantholytischem Pemphigus mit Kortikosteroiden infolge der infektiösen Komplikationen. Klinische Dermatologie und Venerologie 2005; 2: 16–19
- 12 Kavala M, Altintas S, Kocaturk E et al. Ear, nose and throat involvement in patients with pemphigus vulgaris: correlation with severity, phenotype and disease activity. JEADV 2011; 25: 1324–1327
- 13 Pantelejewa GA, Susdalzewa IW. Taktik der Behandlung und der Rehabilitation der Patienten mit Acantholytischem Pemphigus. Russische Zeitschrift für Haut- und Geschlechtskrankheiten 2008; 2: 27–29
- 14 Dick SE, Werth VP. Pemphigus: a treatment update. Autoimmunity 2006; 39: 591–599
- 15 Mimouni D, Bar H, Gdalevich M et al. Pemphigus, analysis of 155 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24: 947–952
- 16 Hoekstra M, Haagsma C, Neef C et al. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. J Reumatol 2004; 31: 645–648
- 17 Braun J, Kästner P, Flaxenberg P et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism 2008; 58: 73–81