

Klinisk vejledning for udredning og behandling af bulløs pemfigoid og pemfigus vulgaris

DDS nedsat ad hoc udvalg bestående af følgende medlemmer

1. Shiva Beck, speciallæge i dermatologi, ph.d., Hudklinikken i Virum (formand)
2. Jeanette Kaae, afdelingslæge, ph.d., Sjællands Universitetshospital, Roskilde
3. Rikke Bech, overlæge, ph.d., Aarhus Universitets Hospital
4. Christian Vestergaard, overlæge, ph.d., dr.med., Århus Universitetshospital
5. Shailajah Kamaleswaran, afdelingslæge, Odense Universitets Hospital
6. Line Vinderslev Iversen, afdelingslæge, ph.d., Odense Universitets Hospital
7. Ida Charlotte Hjalager, Koordinerende sårsygeplejerske, Roskilde og Køge Sygehus, Sjællands Universitetshospital
8. Hans Christian Ring, læge, ph.d., kursist i dermatologi, Bispebjerg Hospital
9. Gregor Jemec, Professor, ledende overlæge, dr.med., Sjællands Universitetshospital, Roskilde

Korrespondance

Jeanette Kaae, speciallæge, ph.d., Sjællands Universitetshospital, Roskilde

Mail: jeaka@regionsjaelland.dk

Mobil: +45 2878 4317

Kommissorium og formål

1. Udvalget har udarbejdet retningslinje for diagnostik, udredning og behandling med lokale og systemiske behandlinger af bulløs pemfigoid (BP) og pemfigus vulgaris.
2. Udvalget har valgt at opdele denne guideline således, at udredning af BP og pemfigus vulgaris gennemgås samlet. Derefter gennemgås behandling af BP inklusiv evidensskemaer. Til slut gennemgås behandling af pemfigus vulgaris.
3. Internationale guidelines er inddraget.
4. Relevante monitorerings- og registreringsværktøjer er specificeret.
5. Guidelinen er udarbejdet i henhold til GRADE skabelon.

Guidelinens begrænsning

Denne guideline er skrevet på vegne af Dansk Dermatologisk Selskab og er baseret på de publikationer, der var tilgængelige ved udfærdigelsen af guidelinen. Fremtidige studier kan medføre revision af guideline.

Indledning

Bulløs pemfigoid (BP) og pemfigus vulgaris er de hyppigste autoimmune bulløse hudsygdomme i Europa og Nordamerika, med en årlig incidens på ca. 20/mio i befolkningen, stigende til 300/mio hos personer over 80 år. Sygdommen rammer oftest aldersgruppen 65-75 år. Sygdommene skyldes dannelse af autoantistoffer rettet mod forskellige strukturelle proteiner i epidermis og viser sig ved bullaedannelse^{1,2}.

Der foreligger ikke tidligere nationale guidelines for diagnostik og behandling af bulløs pemfigoid og pemfigus vulgaris i Danmark. I forbindelse med udfærdigelsen af denne guideline, er der foretaget systematisk litteraturgennemgang for hvert enkelt afsnit, og vores anbefalinger er sammenholdt med de seneste publicerede internationale guidelines.

Diagnostik og udredning af bulløs pemfigoid og pemfigus vulgaris

En grundig anamnese og klinisk undersøgelse er afgørende for diagnose og korrekt paraklinisk udredning.

Anamnese

- Debut af hudkløe eller brændende fornemmelse i huden. Det er karakteristisk for BP, at hudkløe kan opstå flere måneder før debut af bullae. Smerter og brændende fornemmelse i huden er karakteristisk for pemfigus vulgaris.
- Debutfidspunkt af bullae.
- Øjensymptomer: Forværring af syn.
- Slimhindeinvolvering af cavum oris, dysfagi, dysphonia og vægttab.
- Genitale gener.
- B-symptomer (paraneoplastisk pemfigus).
- Oversigt over medicinliste:
 - For BP: Fokus på diuretika, psykoepileptika og gliptiner.
 - For pemfigus vulgaris: Fokus på pencillamin, ACE-hæmmere, angiotensin-hæmmere, beta-blokkere og cephalosporiner.

Objektiv undersøgelse

- Vurdering af almen tilstand med fokus på væske- og proteintab.
- Detaljeret beskrivelse af hudforandringer, bullae (størrelse, antal, indhold), urtikarielle forandringer, erosioner, milier og arvævsdannelse.
 - Ved BP ses ofte: Spændte bullae på erythematøs baggrund / urtikarielt udslæt.
 - Ved pemfigus vulgaris ses ofte: Slappe bullae, der efterlader erosioner.
- Sværhedsgraden af sygdommen. Body Surface Area (BSA).
- Slimhindeforandringer
 - Øjne: Rødme af conjunktiva, tegn på synekier.
 - Genitalia: Rødme, bullae, sår.
- Tegn på sekundær infektion med fokus på herpes- og bakteriel-infektion.

Parakliniske undersøgelser

Diagnostik af autoimmune bulløse hudsygdomme inkluderer parakliniske undersøgelser. Der bør tages relevante parakliniske prøver inden, der iværksættes steroidbesparende behandling. Såfremt prøverne tages efter, der er iværksat steroidbesparende behandling, er der risiko for et falsk negativt svar, pga. eliminering af aktive hud-autoantistoffer.

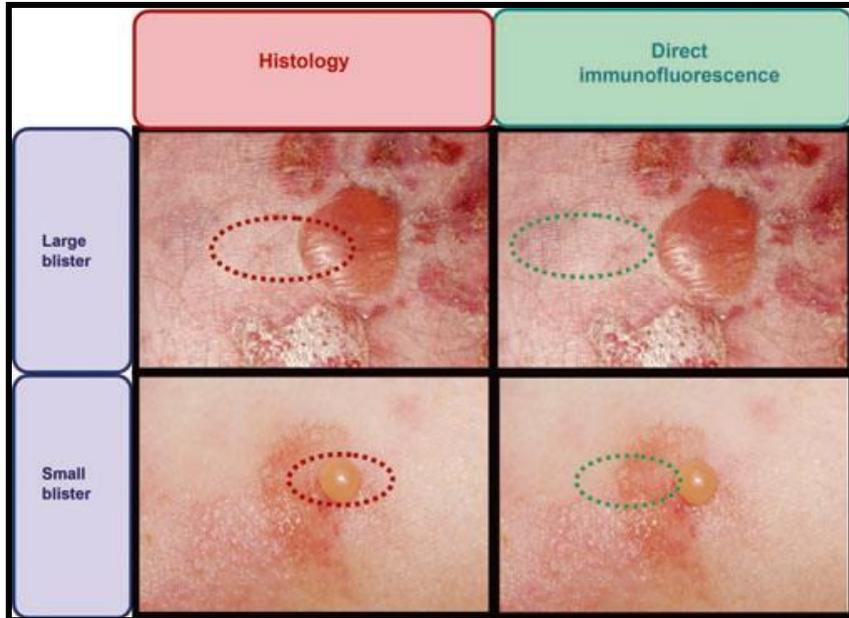
Ved 1. konsultation anbefales følgende parakliniske undersøgelser:

1. **Blodprøver:** Hgb, trombocytter, infektionsstal, nyre- og lever-tal og albumin.
2. **Biopsi til almindelig histologi:** Biopsimateriale til lysmikroskopi/almindelig histologi tages fra en frisk bulla. Biopsien tages, så den indbefatter 2/3 af en bulla og 1/3 af peribulløs hud (Figur 1). Området kan evt. afmærkes med pen inden anlæggelse af lokalanæstesi. Der anbefales 4 mm stansebiopsi til denne undersøgelse. Prøven sendes i formalin.
Klassiske histologiske fund ved BP: Sub-epidermal bulla og eosinofil inflammation.
Klassiske histologiske fund for pemfigus vulgaris: Epidermal bulla / intraepitelial bulladannelse og akantolyse.

3. **Biopsi til direkte immunofluorescens-undersøgelse:** Biopsi tages fra peri-bulløst / perilæsionelt område med erythematøs affektion (Figur 1). Ved biopsi fra en bulla, er der høj risiko for et falsk negativt svar pga. sekundære ændringer i selve bulla (erosion og ulceration). Der er behov for en intakt basalmembran for at kunne påvise auto-antistofferne. Basalmembranen kan være ødelagt i et læsionelt område. Derfor skal biopsien tages perilæsionelt til direkte immunofluorescens. Der anbefales 4 mm stansebiopsi. Prøven sendes i histocon. Histocon er en transportløsning for vævsprøver, urin og cytologi. Vævsprøver kan være i løsningen i op til 48 timer uden, at det medfører nedsat morfologi. Temperaturen må ikke overstige $\pm 0 - + 4$ ° C under transport. Histocon hæmmer mikrobiel vækst, autolyse og ødelæggelse af vævs-komponenter under transport.

4. **Klassiske fund ved immunofluorescens ved BP:** Lineær aflejring af IgG og complement 3 langs basalmembranen.
Klassiske fund ved immunofluorescens ved pemfigus vulgaris: Intra-epidermal aflejring af IgG og complement 3.

Figur 1. Område til almindelig histologi og direkte immunofluorescens



4. Andre parakliniske undersøgelser: I de få tilfælde, hvor det ikke er muligt at stille den korrekte diagnose vha. klinisk præsentation, almindelig histologi og direkte immunofluorescens, kan en eller flere af følgende undersøgelser anvendes:

1. **Serologisk immunofluorescens:** Kvantitativ måling af cirkulerende hud-autoantistoffer i serum. I Tabel 1 er anført sensitivitet for de tilgængelige målinger.

Tabel 1

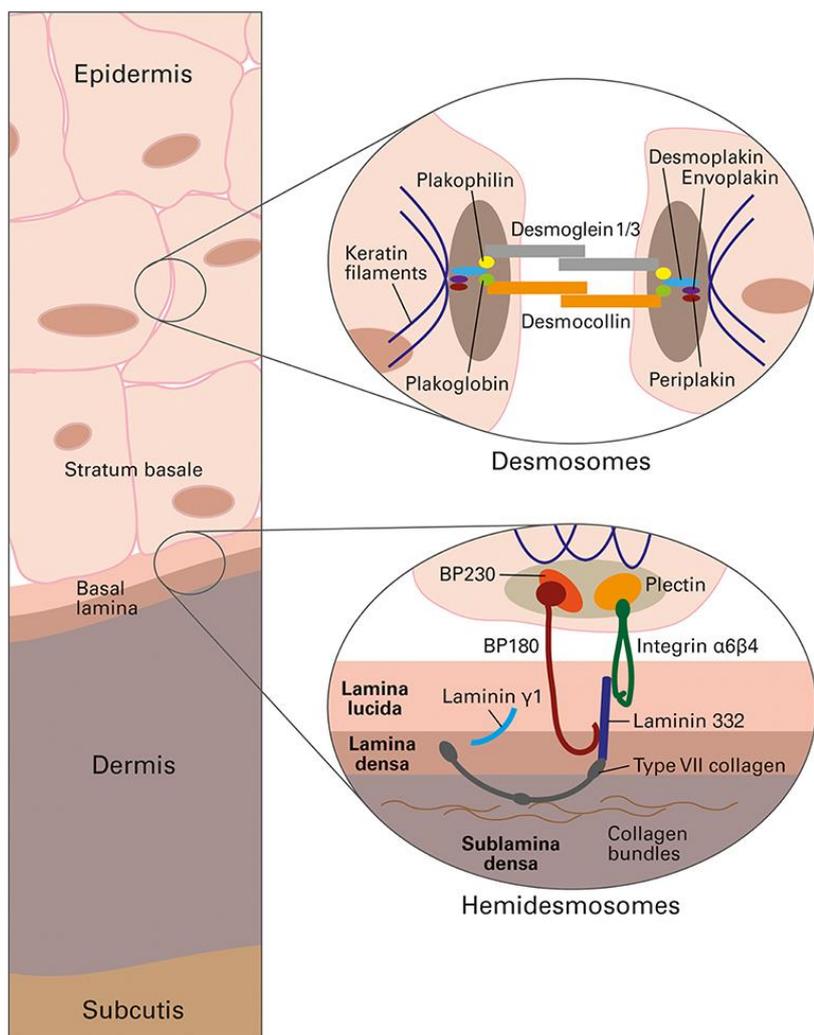
Antistof	Sygdom	N (antal)	Positive
BP180	Bulløs pemfigoid	118	106 (89,88%)
BP230	Bulløs pemfigoid	118	67 (56,8%)
Desmoglein 1	Pemfigus foliaceus	50	48 (96,0%)
	Pemfigus vulgaris	71	33 (46,5%)
Desmoglein 3	Pemfigus foliaceus	71	71 (100%)
	Pemfigus vulgaris	50	0 (0%)
Envoplakin	Paraneoplastisk Pemfigus	28	24 (85,7%)
Collagen type VII	EBA-patienter	70	65 (92,9%)

Ovenstående tal kan sammenholdes med sensitivitet for direkte immunofluorescens, som er fundet 100% for pemfigus vulgaris og 55–96% for BP³.

- 2. Indirekte immunofluorescens med brug af rotteblære:** Denne metode anvendes ved mistanke om paraneoplastisk pemfigus, hvor serologisk undersøgelse af hud-autoantistoffer er inkonklusiv. Histologisk beskrivelse ved direkte immunofluorescens kan være ens for pemfigus vulgaris og paraneoplastisk pemfigus. For at kunne skelne mellem de to sygdomme, kan man udføre indirekte immunofluorescens vha. rotteblærer. Rotteblærer er rige på envoplakin og periplakiner men mangler desmogleiner. Hos mennesker findes både plakiner og desmogleiner samme sted i det intercellulære rum (Figur 2).

Man vil derfor ved denne undersøgelse påvise fluorescens ved tilstedeværelse af plakiner, som kun findes ved *paraneoplastisk pemfigus*.

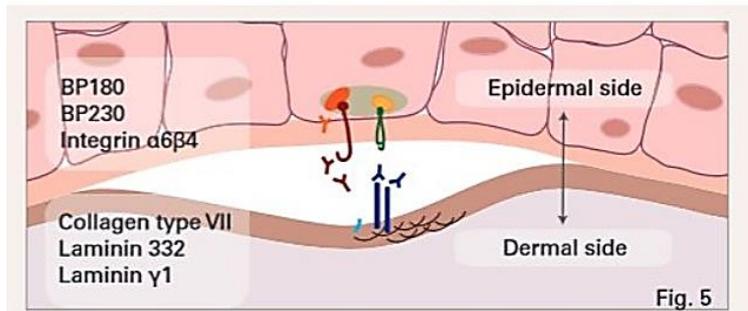
Figur 2. Placering af de forskellige proteiner i forhold til hudens lag



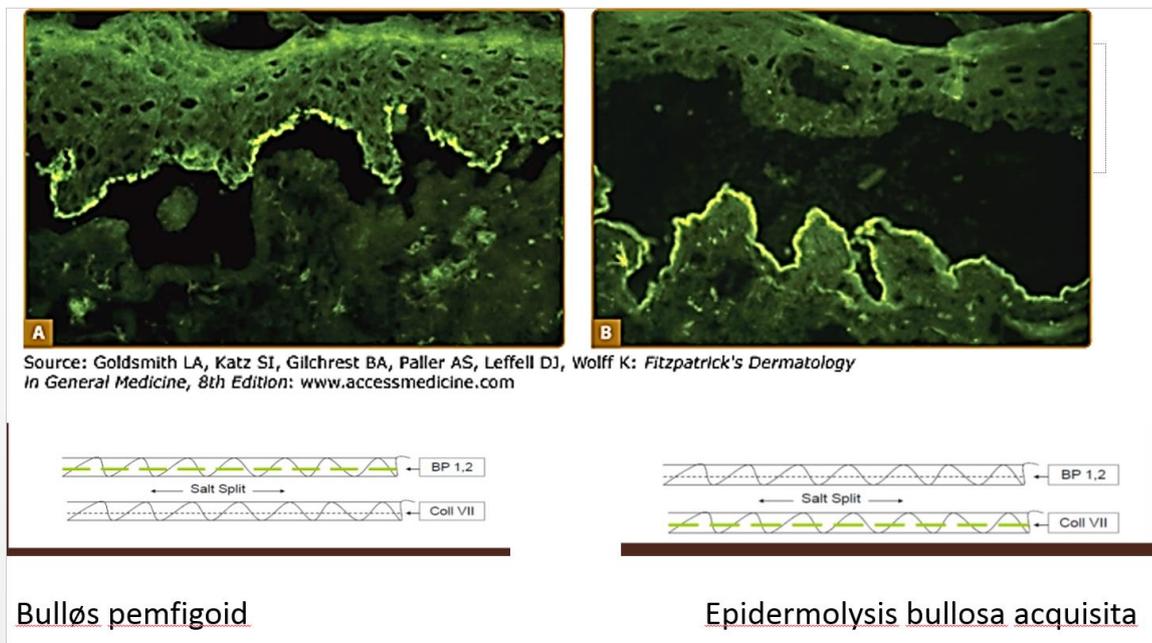
3. **Salt-skin-split biopsi:** Denne metode anvendes til at skelne mellem BP og epidermolysis bullosa acquisita (EBA). Differentiering mellem de to diagnoser er ikke mulig ved direkte immunofluorescens, da de relevante strukturelle proteiner sidder tæt på hinanden omkring basalmembranen (BP: BP180+BP230 & EBA: Collagen VII). (Figur 2 og 3). Salt-split foretages ved, at biopsien inkorporeres med NaCl i 3 døgn ved 4 grader. Det medfører et split omkring lamina lucida. BP180 og BP230 er til stede i den epitheliale del (BP), mens Collagen type VII ses i den dermale del af splittet (epidermolysis bullosa acquisita (EBA)) (Figur 3 og 4). Undersøgelse for hud-

autoantistoffer tages først. Det er kun i de tilfælde, hvor diagnosen fortsat er uafklaret, at man udfører salt-skin-split-biopsi for derved at kunne skelne mellem BP og EBA.

Figur 3. Basal-membranen splittet ved salt-skin-biopsi-metode



Figur 4. Immunofluorescensundersøgelse vha. saltskin-biopsi for BP og epidermolysis bullosa acquisita



Bulløse pemfigoid

Epidermolysis bullosa acquisita

Tabel 2. Oversigt over de forskellige immunfluorescens-undersøgelser

Bulløs sygdom	Antigen/ (target protein)	Direkte IF	Indirekte IF	Indirekte IF	Indirekte IF
			Serologiske parametre	Rotteblære metode	Salt-Split-biopsi
Bulløs pemfigoid	BP 180 BP 230	+ IgG/kompleme nt C3 langs basalmembran (n-mønster)	+ BP 180 + BP 230	-	**IgG langs loftet af splittet
Slimhinde Pemfigoid	BP 180 BP 230	+ IgG/ IgA/kompleme nt C3 langs basalmembran	+ BP 180 + BP 230	-	
Pemfigus vulgaris	Desmoglein 1+3	IgG/ komplement C3 intercellulær aflejning	+ Desmoglein 1 + Desmoglein 3	Negativ	
Pemfigus foliaceus	Desmoglein 1	IgG/ komplement C3 intercellulær aflejning	+ Desmoglein 1	Negativ	
Paraneoplastisk pemfigus	Plakiner, envoplakiner	IgG/ komplement C3 intercellulær aflejning	+ Envoplakin m.fl.	*Epithelial netmønster	
Epidermolysis bullosa acquisita	Collagen type VII	+ IgG, IgA, komplement C3 langs basalmembran (u-mønster)	+ Collagen type VII	Negativ	**Lineært mønster langs bunden af splittet

Mikrobiologiske undersøgelser: Da patienterne har en defekt hudbarriere, er der øget risiko for hudinfektioner. Det er derfor vigtigt at teste for bakterier og herpes ved klinisk mistanke om infektion.

Forprøver til immunmodulerende behandling: Ved 1. konsultation skal der tages forprøver til steroidbesparende behandling (i henhold til afsnit "Parakliniske undersøgelser").

Cancer udredning: Ved mistanke om paraneoplasmi bør patienten udredes i relevant pakkeforløb.

Flowchart: Udredning

Første konsultation

Anamnese

Objektiv undersøgelse af hud og slimhinder

Biopsi til almindelig histologi og til direkte immunfluorescens

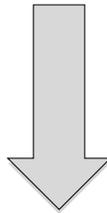
Cirkulerende hud-autoantistoffer

Blodprøvetagning: Forprøver til steroidbesparende behandling

Ved mistanke om infektion: Podning for herpes og bakterier

Ved mistanke om paraneoplas: PET/CT og cirkulerende hud-autoantistoffer

Der påbegyndes behandling med topikal steroid og / eller systemisk kortikosteroid.



Anden konsultation

Opfølgning på prøvesvar fra 1. konsultation

Stillingtagen til iværksættelse af steroidbesparende behandling

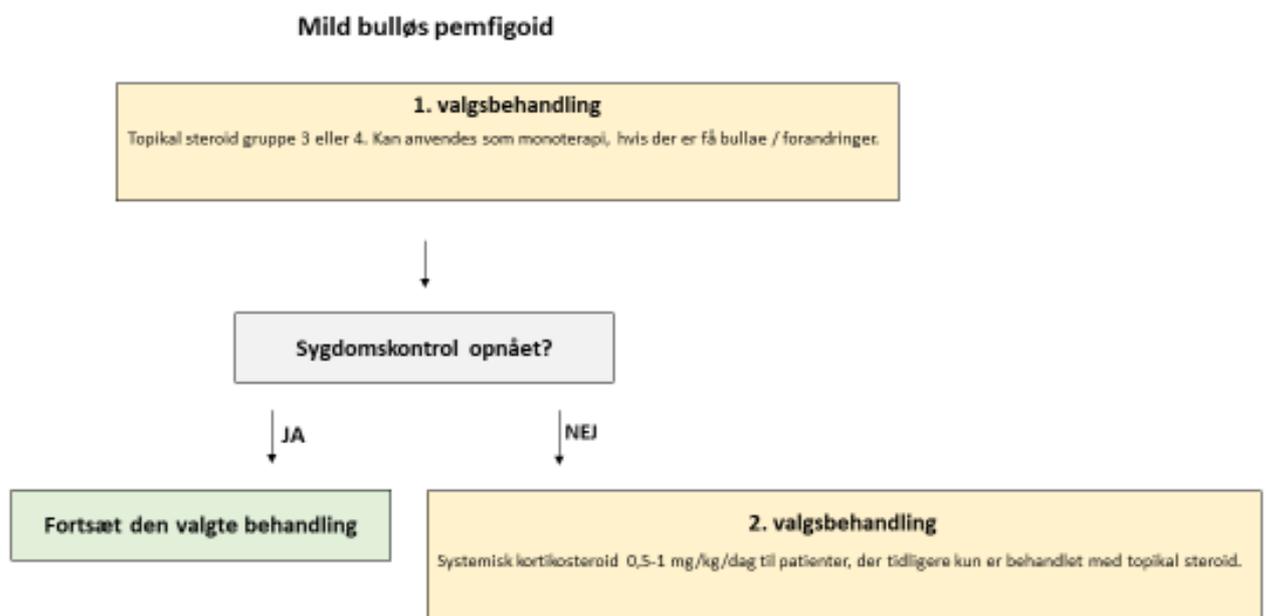
Ved uoverensstemmelse mellem klinisk og paraklinisk diagnose, kan der suppleres med andre immunfluorescens-undersøgelser

Der aftales kontroltid og kontrolblodprøver med patienten.

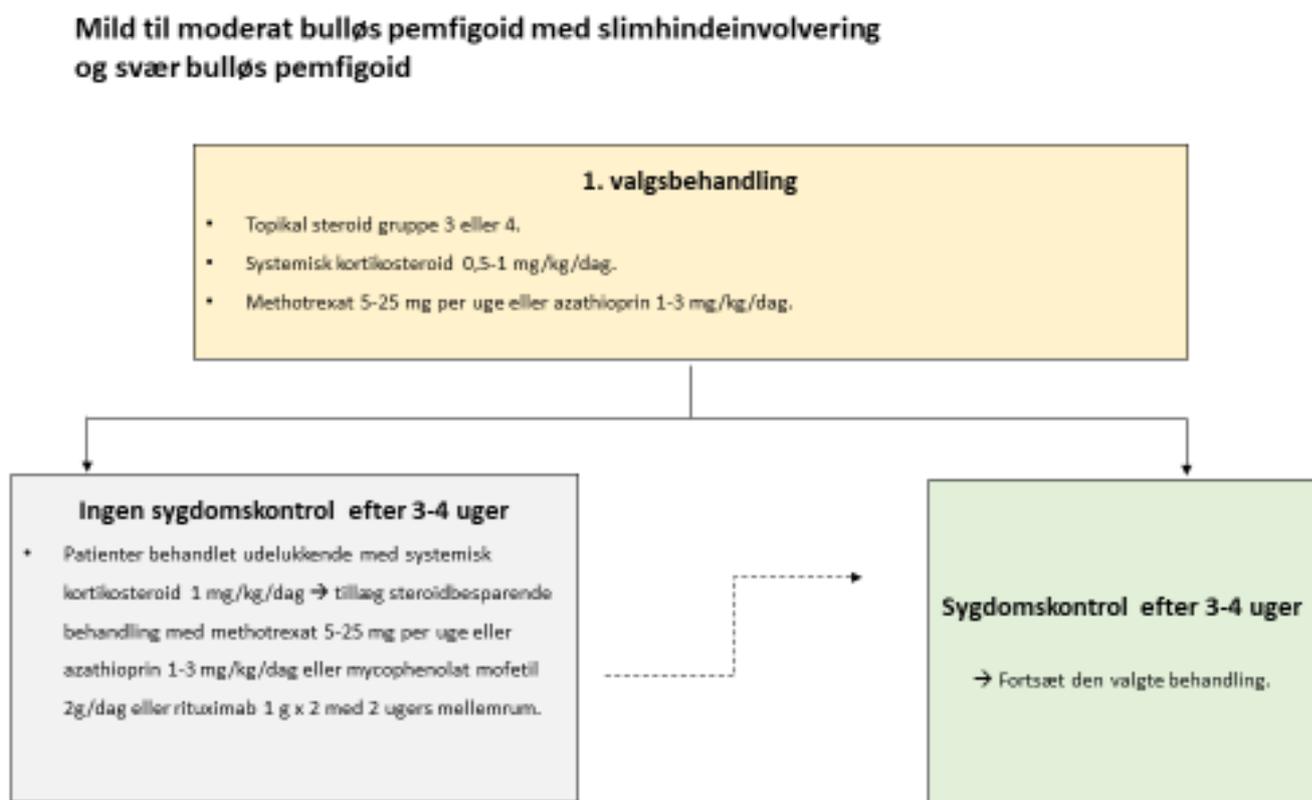
Behandling af bulløs pemfigoid (BP)

I det følgende afsnit vil de forskellige behandlingsmuligheder for BP systematisk blive gennemgået. Det overordnede formål er at opnå sygdomskontrol, hvilket indebærer at dæmpe sygdomsaktiviteten og at forhindre cicatrice-dannelse ved slimhindeinvolvering. Herudover tilstræbes bedst mulige livskvalitet for patienterne med fokus på lindring af hudkløe og forebyggelse af infektioner, indtil det er muligt at opnå sygdomsremission. Behandling af bulløse hudsygdomme er individuel og afhænger af sværhedsgraden, herunder hvor store hudområder, der er involveret, samt, om der udover affektion af huden, også er involvering af slimhinder. De overordnede behandlingsprincipper er vist i Figur 5 og Figur 6.

Figur 5. Behandling af mild bulløs pemfigoid



Figur 6. Behandling af mild til moderat bulløs pemfigoid med slimhindeinvolvering og svær bulløs pemfigoid



Topikal steroid

Ved gennemgang af litteraturen findes der god evidens for anvendelse af topikal steroid gruppe II eller IV (Evidensskema 1). Der er flere randomiserede studier, der viser god effekt af topikal steroid gruppe IV⁴⁻⁶.

Der er konsensus om, at den initiale behandling altid bør inkludere brug af topikal steroid, og at behandlingen bør fastholdes så længe, der forekommer bullae og rødme på huden. Der er ikke udført randomiserede studier, som sammenligner brug af topikal steroid alene og i kombination med antibakterielle præparater.

Det er forfatterens anbefaling, at smøring bør iværksættes 1 x dagligt så længe, der er synlige bullae og derefter anbefales en langsom udtrappingsfase. Ved tegn på sekundær infektion bør der iværksættes behandling med systemisk antibiotika.

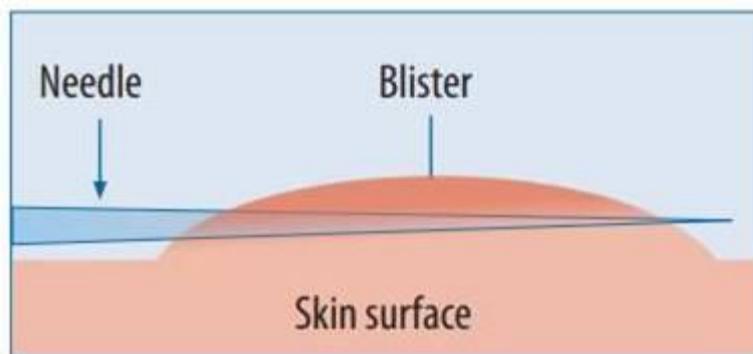
Evidens skema 1: Topikal steroid	
Kvalitet evidens – sæt 1 kryds	
A: Høj kvalitet; ex: Flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie.	X
B: Moderat kvalitet; ex: Mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergerende resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper.	
C: Lav kvalitet; ex: Retrospektive studier uden kontroller, andre mindre studier.	
D: Meget lav kvalitet; ex: Kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.	
Antal gennemgået artikler	
Væsentligste referencer (max 5)	
Terra et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Whole body application of a potent topical corticosteroid for bullous pemphigoid.	
Joly P et al. J invest dermatol 2009. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study.	
Joly P et al. Arch Dermatol 2005 Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study.	
Schmidt E et al. Cutis. 2005. Treatment of bullous pemphigoid with dapsone, methylprednisolone, and topical clobetasol propionate: a retrospective study of 62 cases.	
Joly P et al. NEJM. 2002. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid.	
Væsentligste konklusioner:	
De kliniske randomiserede studier viser overordnet, at topikal steroid er en effektiv behandling til BP. Yderligere fremgår det, at topikal steroid (gruppe 4) medfører færre bivirkninger end systemisk kortikosteroid 1 mg/kg/dag. Dog er der en begrænsende faktor ved anvendelse af topikal steroid i behandlingen af BP grundet praktiske udfordringer ved påsmøring ved svære stadier af BP. Desuden bør det nævnes, at helkropssmøring (Både på afficeret og ikke afficeret hud) kan være associeret med svære bivirkninger grundet høj systemisk absorption.	

Topikal behandling: Sårplejeprodukter

Graden af evidens for anvendelse af topikale sårplejeprodukter er lav pga. få primært ukontrollerede studier med få patienter⁷⁻⁹. Desuden har studierne inkluderet patienter med forskellige bulløse sygdomme (evidensskema 2).

Det er forfatterens anbefaling, at store og spændte bullae punkteres med steril nål, og væsken forsigtigt udtømmes. Nålen føres under aseptiske forhold ind i kanten af bulla. Det er vigtigt at bevare bulla-låget, da dette virker som en biologisk bandage (Figur 7). Løsrevet / flagrende hud, som typisk ses ved ældre læsioner, kan forsigtigt fjernes.

Figur 7. Nålen føres under aseptiske forhold ind i bullas kant. Bulla-låget bevares



Der er generel enighed om, at sølvholdig skumbandage uden klæb kan vælges som 1. valgs sårplejeprodukt til bandagering af bulløs hud. Bandagering har til formål at reducere væske- og proteintab, nedsætte infektionsrisiko, give smertelindring og medvirke til fugtig sårheling.

Der findes ingen evidens for brug af kaliumpermanganat, men stoffet anvendes traditionelt ved sekundær infektion med væskende sår.

Evidens skema 2: Sårplejeprodukter	
Kvalitet evidens – sæt 1 kryds	
A: Høj kvalitet; ex: Flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie.	
B: Moderat kvalitet; ex: Mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergerende resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper.	
C: Lav kvalitet; ex: Retrospektive studier uden kontroller, andre små studier.	
D: Meget lav kvalitet; ex: Kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.	X
Antal gennemgået artikler	11
Væsentligste referencer (max 5)	
Ayman Grada et al. Dove Press journal: Chronic Wound Care Management and Research 2019. Management of chronic wounds in patients with pemphigus.	
Emily Nadelmann et al. Book. Published 2018. Wound Care in Immunobullous Disease.	
Creamer D et al. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2016. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016.	
Lara-Corrales I et al. Pediatr Dermatol. 2010. Principles of wound care in patients with epidermolysis bullosa.	
Clare Morris et al. Wound Essentials Volume 3 2008. Blisters: Identifikation and treatment in wound care.	
Væsentligste konklusioner:	
Anbefalinger er baseret på ekspertviden og ikke randomiserede studier. Punktering af bullae med urørt bulla-låget, skånsom skumforbinding uden klæb samt brug af sølvholdig produkter, er de vigtigste anbefalinger for sårbehandling af patienter med bulløse hudsygdomme.	

Systemisk kortikosteroid

Behandling af BP med systemisk kortikosteroid er belyst i flere klinisk randomiserede studier^{4,10-12}. Systemisk kortikosteroid er en effektiv og hurtigt virkende behandling til BP. Der er international konsensus om, at systemisk kortikosteroid bør udgøre en væsentlig del af behandlingen. Det anbefales generelt, at patienter, der ikke kan kontrolleres med topikal steroid, bør påbegynde behandling med systemisk kortikosteroid samtidigt med, at der tages forprøver til systemisk steroidbesparende behandling for derved senere at kunne behandles med et systemisk steroidbesparende alternativ. Skønt der kan være individuelle hensyn (fx. vægt og co-morbiditeter), anbefales ved moderat til svær BP en initial dosis på 0,5-1mg/kg. Udtrapning påbegyndes, når der er ro i huden, dvs. når der i flere dage ikke er tilkommet nye bullae. Herefter kan systemisk kortikosteroid nedtrappes med 5 mg hver 14. dag

Vedrørende valg af systemisk kortikosteroid dosis indikerer flere studier, at doser, der overstiger 0,75 mg/kg per dag, ikke medfører nogen yderligere klinisk effekt. Lavere doser kan således være tilstrækkelige til at kontrollere sygdommen og reducere potentielle alvorlige bivirkninger.

Endelig bør det anføres, at der af studierne samlet kan udledes en association mellem mortalitet og systemisk kortikosteroid. Den gennemsnitlige årlige overlevelses-rate for patienterne er på ca. 73 %. Mortaliteten er associeret med høj alder (>80 år), dårlig almentilstand (Karnofsky score) samt lavt albumin-niveau.

A: Systemisk behandling	
1- Prednisolon	
Kvalitet evidens – sæt 1 kryds	
A: Høj kvalitet; ex: Flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie.	X
B: Moderat kvalitet; ex: Mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper.	
C: Lav kvalitet; ex: Retrospektive studier uden kontroller, andre små studier.	
D: Meget lav kvalitet; ex: Kasuistikker, ekspertudtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.	
Antal gennemgået artikler	
Væsentligste ref (max 5)	
Chalmers J et al. Health Technol Assess 2017.	
Williams HC et al. Lancet 2017.	
Sticherling et al. BJD 2017.	
Joly et al. NEJM 2002.	
<u>Roujeau JC</u> et al. Lancet 1984.	
Væsentligste konklusioner:	
<p>Systemisk kortikosteroid er en effektiv behandling til BP. Der er således international konsensus om, at systemisk kortikosteroid bør udgøre en væsentlig del af behandlingen. Det anbefales generelt, at patienter, der ikke kan kontrolleres med topikal steroid, bør påbegynde behandling med systemisk kortikosteroid samtidigt med, at der tages forprøver til steroidbesparende behandling. Af studierne fremgår det imidlertid også, at initiale doser, der overstiger 0,75 mg/kg per dag, ikke medfører nogen yderligere klinisk effekt. Lavere doser kan således være tilstrækkeligt til at kontrollere sygdommen og reducere potentielle alvorlige bivirkninger.</p> <p>Endelig bør det anføres, at der af studierne kan udledes en association mellem mortalitet og systemisk kortikosteroid. Mortaliteten ser ud til at være associeret med høj alder (>80 år), dårlig almentilstand (Karnofsky score) samt lavt albuminniveau.</p>	

Methotrexat (MTX)

Der foreligger generelt få og ingen randomiserede studier om behandling af BP med methotrexat (MTX)¹³⁻¹⁶. Enkelte studier viser god effekt af MTX til behandling af bulløs pemfigoid og viser samtidigt, at behandling med MTX til ældre er forholdsvis sikker. Der foreligger case-reports og ukontrollerede studier, der viser effekt af MTX anvendt alene eller i kombination med topikal steroid eller systemisk kortikosteroid.

Et studie baseret på 70 patienter konkluderede, at vedligeholdelsesbehandling med lavdosis MTX 15 mg per uge i kombination med topikal steroid resulterede i god behandlingseffekt¹³.

Et fransk studie baseret på 329 patienter med BP diagnosticeret fra 2007-2017 undersøgte effekten af adjuverende behandling med MTX. Alle patienter blev behandlet med topikal steroid i mindst 3 måneder, hvoraf 51 patienter blev behandlet med injektion MTX 7,5-15 mg per uge. Efter 3 mdr. oplevede 92% af patienterne fuld respons og konklusionen var, at lavdosis MTX kan anvendes til langtidsbehandling af BP¹⁷.

Methotrexat administreres i doser mellem 5-25 mg per uge. Blodprøvekontrol i henhold til DDS anbefalinger.

Methotrexat bør overvejes hos alle patienter med moderat/svær BP, så snart den kliniske diagnose er stillet. Forprøver til MTX bør derfor tages ved 1. konsultation. Ved manglende effekt eller hurtig remission efter det initiale behandlingsregime med topikal steroid og systemisk kortikosteroid, kan MTX (såfremt der ikke findes kontraindikationer herfor såsom alkohol-overforbrug) iværksættes som 2. valgs steroidbesparende behandling.

Evidensskema 3: Systemisk behandling med methotrexat	
Kvalitet evidens – sæt 1 kryds	
A: Høj kvalitet; ex: Flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie.	
B: Moderat kvalitet; ex: Mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper.	
C: Lav kvalitet; ex: Retrospektive studier uden kontroller, andre små studier.	X
D: Meget lav kvalitet; ex: Kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.	
Antal gennemgået artikler: ca 700 abstracts og efterfølgende udvalgte artikler.	
Væsentligste ref (max 5)	
Delaumenie S, Assikar S, Prudhomme R, Matei I, Souyri N, Dalmay F, m.fl. Methotrexate is safe and effective as long-term treatment for bullous pemphigoid. Eur J Dermatol. 1. marts 2019;29(2):217–8.	
Du-Thanh A, Merlet S, Maillard H, Bernard P, Joly P, Estève E, m.fl. Combined treatment with low-dose methotrexate and initial short-term superpotent topical steroids in bullous pemphigoid: an open, multicentre, retrospective study. Br J Dermatol. 2011;165(6):1337–43.	
Gürçan HM, Ahmed AR. Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid. Br J Dermatol. 2009;161(4):723–31.	
Kjellman P, Eriksson H, Berg P. A Retrospective Analysis of Patients With Bullous Pemphigoid Treated With Methotrexate. Arch Dermatol. 1. maj 2008;144(5):612–6.	
Bara C, Maillard H, Briand N, Celerier P. Methotrexate for Bullous Pemphigoid: Preliminary Study. Arch Dermatol. 1. november 2003;139(11):1506–7.	
Væsentligste konklusioner: Kan anvendes til patienter med BP og slimhinde pemfigoid. Immunmodulerende. Steroidbesparende. Methotrexat bør overvejes til alle patienter med moderat/svær BP, så snart den kliniske diagnose er stillet. Forprøver til MTX bør derfor tages ved den 1. konsultation. Ved manglende effekt eller hurtig remission efter det initiale behandlingsregime med topikal steroid og systemisk kortikosteroid, kan MTX (såfremt der ikke findes kontraindikationer herfor såsom alkohol-overforbrug) iværksættes som 2. steroidbesparende behandling.	

Azathioprin (Imurel)

Azathioprin anvendes oftest i kombination med systemisk kortikosteroid. Der foreligger få studier om effekten af azathioprin til behandling af BP og ingen dosis-respons studier¹⁸⁻²¹.

Et randomiseret studie sammenlignede effekten af azathioprin (i kombination med systemisk kortikosteroid) med systemisk kortikosteroid alene og konkluderede, at tillæg af behandling med azathioprin ikke medførte bedre sygdomskontrol. Derimod kunne det efter tre år konkluderes, at tillæg af behandling med azathioprin medførte reduceret brug af systemisk kortikosteroid²⁰.

Et randomiseret studie fra 2017 sammenlignede effekt og sikkerhed ved behandling med azathioprin (1.5-2.5 mg/kg/dag (n=27)) med dapson (1.5 mg/kg/dag (n=27)) i kombination med systemisk kortikosteroid (0.5mg/kg/dag) til behandling af voksne med BP og konkluderede, at behandling med dapson havde en større steroidbesparende effekt end behandling med azathioprin.

En af de væsentligste bivirkninger ved behandling med azathioprin er myelosuppression. Før behandling påbegyndes kan foretages screening af thiopurine methyltransferase (TPMT)-aktivitet. Ved lav enzymaktivitet reduceres dosis. Alternativt kan behandlingen påbegyndes med en lav testdosis (50 mg dagligt). Herefter anbefales blodprøvekontrol ugentligt til hver 2. uge i 4-6 uger efterfulgt af blodprøvekontrol hver 1.-3. mdr. Der anbefales dosis mellem 1-3 mg/kg/dag fordelt på 2 doser. I klinisk praksis har det vist sig, at fuld behandlingseffekt først kan forventes efter ca. 12 ugers behandling²².

Der er formentlig en øget risiko for non-melanom hudkræft hos patienter behandlet med azathioprin baseret på data fra organtransplanterede patienter og patienter med solskadet hud. Overordnet og på baggrund af ovenstående evidens anbefales behandling med azathioprin, såfremt behandling med lokal og systemisk kortikosteroid ikke har tilstrækkelig effekt, og der er indikation for yderligere immunmodulerende behandling, hvor MTX ikke skønnes hensigtsmæssigt.

Evidens skema 4: Systemisk behandling med Azathioprin	
Kvalitet evidens – sæt 1 kryds	
A: Høj kvalitet; ex: Flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie.	
B: Moderat kvalitet; ex: Mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper.	X
C: Lav kvalitet; ex: Retrospektive studier uden kontroller, andre små studier.	
D: Meget lav kvalitet; ex: Kasuistikker, ekspert udtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.	
Antal gennemgået artikler ca. 700 abstracts og efterfølgende udvalgte artikler.	
Væsentligste ref (max 5)	
Bystryn J-C. Comparative effectiveness of azathioprine or mycophenolate mofetil as an adjuvant for the treatment of bullous pemphigoid. Arch Dermatol. juli 2008;144(7):946.	
Beissert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, m.fl. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. Arch Dermatol. december 2007;143(12):1536–42.	
Guillaume J-C, Vaillant L, Bernard P, Picard C, Prost C, Labeille B, m.fl. Controlled Trial of Azathioprine and Plasma Exchange in Addition to Prednisolone in the Treatment of Bullous Pemphigoid. Arch Dermatol. 1. januar 1993;129(1):49–53.	
Burton JL, Harman RR, Peachey RD, Warin RP. Azathioprine plus prednisone in treatment of pemphigoid. BMJ. 28. oktober 1978;2(6146):1190–1.	
Ahmed AR, Maize JC, Provost TT. Bullous Pemphigoid: Clinical and Immunologic Follow-up After Successful Therapy. Arch Dermatol. 1. august 1977;113(8):1043–6.	
Væsentligste konklusioner: Kan anvendes til patienter med BP. Steroid-besparende. Overordnet og på baggrund af ovenstående evidens anbefales behandling med azathioprin, såfremt behandling med lokal og systemisk kortikosteroid ikke har tilstrækkelig effekt, og der er indikation for yderligere steroidbesparende behandling, hvor MTX ikke skønnes hensigtsmæssigt.	

Doxycylin (Tetracyklin)

I litteraturen findes tre studier, som har evalueret effekten af doxycylin/tetracyklin til behandling af BP, hvoraf der kun findes et klinisk randomiseret studie, der sammenligner effekten af doxycylin (132 cases) versus systemisk kortikosteroid (121 kontroller)¹¹. Konklusionen var, at doxycylin/ tetracyklin kan anvendes til mild BP. Behandlingseffekten af doxycylin/tetracyklin indtræder senere men er forbundet med færre bivirkninger. Derudover findes to retrospektive studier, som begge viser god sygdomskontrol og længere tid til sygdomsrelaps^{23,24}. Pga. den sparsomme evidens på området, bør doxycylin/tetracyklin kun overvejes til patienter med BP, som har kontraindikationer mod andre steroidbesparende behandlinger, eller ikke tåler hverken systemisk kortikosteroid eller anden immunmodulerende behandling.

Evidens skema 5: Systemisk behandling med doxycyklin/tetracyclin	
Kvalitet evidens – sæt 1 kryds	
A: Høj kvalitet; ex: Flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie.	
B: Moderat kvalitet; ex: Mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper.	X
C: Lav kvalitet; ex: Retrospektive studier uden kontroller, andre små studier.	
D: Meget lav kvalitet; ex: Kasuistikker, ekspertudtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.	
Antal gennemgået artikler	
Væsentligste ref (max 5)	
Kalinska-Bienias A, Kowalczyk E, Jagielski P, Kowalewski C, Wozniak K. Tetracycline, nicotinamide, and lesionally administered clobetasol as a therapeutic option to prednisone in patients with bullous pemphigoid: a comparative, retrospective analysis of 106 patients with long-term follow-up. <i>Int J Dermatol.</i> 2019 Feb;58(2):172-177.	
Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Godec TR, Schmidt E, Chalmers JR, Childs M, Walton S, Harman K, Chapman A, Whitham D, Nunn AJ; UK Dermatology Clinical Trials Network BLISTER Study Group. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. <i>Lancet.</i> 2017 Apr 22;389(10079):1630-1638. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30560-3. Epub 2017 Mar 6. Erratum in: <i>Lancet.</i> 2017 Oct 28;390(10106):1948.	
McCarty M, Fivenson D. Two decades of using the combination of tetracycline derivatives and niacinamide as steroid-sparing agents in the management of pemphigus: defining a niche for these low toxicity agents. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2014 Sep;71(3):475-9.	
Væsentligste konklusioner: Kan anvendes til patienter med BP, hvor systemisk kortikosteroid eller anden steroidbesparende behandling er kontraindiceret, ikke er effektiv eller ikke tåles.	

Ciclosporin (Sandimmun)

Dokumentation for behandling af BP med ciclosporin er kun baseret på case-reports²⁵⁻²⁸. Der er dokumentation for, at præparatet kan anvendes som 3. valgs behandling, hvis anden steroidbesparende behandling er kontraindiceret, behæftet med uacceptable bivirkninger eller har været uden sufficient effekt. Overordnet fraråder forfatterne behandling med ciclosporin pga. den høje risiko for udvikling af hypertension, nefrotoxicitet og neurotoxicitet og bør kun forbeholdes til meget sjældne cases, hvor ingen anden systemisk behandling er tilgængelig.

Evidens skema 6: Systemisk behandling med Ciclosporin (Sandimmun)	
Kvalitet evidens – sæt 1 kryds	
A: Høj kvalitet; ex: Flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie.	
B: Moderat kvalitet; ex: Mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper.	
C: Lav kvalitet; ex: Retrospektive studier uden kontroller, andre små studier.	X
D: Meget lav kvalitet; ex: Kasuistikker, ekspertudtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.	
Antal gennemgået artikler	
Væsentligste ref (max 5)	
Infantile bullous pemphigoid successfully treated with i.v. immunoglobulin and cyclosporin.. K. Okada, M. Kakeda, S. Yamamoto, T. Yokoyama, K. Habe, D. Nakato, M. Hirayama, H. Mizutani, K. Yamanaka 2019J Dermatol.	
Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. C. Feliciani, P. Joly, M.F. Jonkman, G. Zambruno, et al. . 2014. British Journal of Dermatology.	
Bullous pemphigoid and severe erythrodermic psoriasis: Combined low-dose treatment with cyclosporine and systemic steroids. L. Bianchi, S. Gatti, G. Nini-.1992. JAAD.	
Steroid-resistant bullous pemphigoid treated with cyclosporin A.R. Curley, C. Holden. 1991.Clin. Exp. Dermatol.	
Cyclosporin in the treatment of bullous pemphigoid: preliminary study H. Barthélémy, J. Thivolet, F. Cambazard, A. Benedelac, G. Mauduit, Frappaz A. 1986. Ann Dermatol Venerolo.	
Væsentligste konklusioner: Pga. den høje risiko for udvikling af hypertension, nefrotoxicitet og neurotoxicitet bør ciclosporin kun forbeholdes til meget sjældne cases, hvor ingen anden systemisk behandling er tilgængelig.	

Mycophenolat mofetil (Cellcept)

Mycophenolat mofetil (MMF) til behandling af BP som steroidbesparende behandling er undersøgt i et enkelt prospektivt, randomiseret, non-blindet studie, hvor MMF sammenlignes med azathioprin. Der er også publiceret en række case-reports vedrørende brugen af MMF til behandling af BP^{19,21,29-34}. Mycophenolat mofetil har effekt svarerende til effekten af azathioprin og er muligvis forbundet med lavere risiko for udvikling af hudkræft. Der er rapporteret bivirkninger i form af øget risiko for infektion herunder risiko for CMV og HZV reaktivering samt bakterielle infektioner. Data tyder på, at behandlingseffekten af MMF indtræder langsommere end for azathioprin, men studiet er af insufficient størrelse til at drage denne konklusion. Præparatet er relativt dyrt. Ved betydelige gastrointestinale bivirkninger til MMF kan i stedet anvendes mycophenolsyre (Myfortic) i doseringen 1440 mg/dag.

Evidens skema 7: Systemisk behandling med Mycophenolat mofetil (Cellcept)	
Kvalitet evidens – sæt 1 kryds	
A: Høj kvalitet; ex: Flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie.	
B: Moderat kvalitet; ex: Mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper.	
C: Lav kvalitet; ex: Retrospektive studier uden kontroller, andre små studier.	X
D: Meget lav kvalitet; ex: Kasuistikker, ekspertudtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.	
Væsentligste ref (max 5)	
Treatment of refractory blistering autoimmune diseases with mycophenolic acid. AV. Marzano, F. Dassoni, R. Caputo, J Dermatolog Treat. 2006.	
A Comparison of Oral Methylprednisolone plus Azathioprine or Mycophenolate Mofetil for the Treatment of Bullous Pemfigoid. S. Beissert et al. 2007 Arch Dermatol.	
Coexistent psoriasis and bullous pemphigoid responding to mycophenolate mofetil monotherapy. E. Rallis, V. Anyfantakis. Skin med. 2008.	
Bullous pemphigoid associated with type 1 diabetes mellitus responsive to mycophenolate mofetil. M. Sakanoue, K. Kawai, T. Kanekur. J Dermatol. 2010.	
Bullous Pemphigoid in Late Childhood Successfully Treated with Mycophenolate Mofetil as an Adjuvant Therapy. J. C. Fox. S. Kenkare, V. Petronic-Rosic. K. Soltani, A Sethi. Pediatr. 2010.	
Væsentligste konklusioner: Litteraturen er begrænset og primært baseret på case series og et enkelt prospektivt, randomiseret, non-blindet studie. Data indikerer, at effekten af MMF er sammenlignelig med azathioprin dog med en langsommere indtrædende effekt. Muligvis færre cancer-bivirkninger ifht. azathioprin.	

Dapson

Der er udført et enkelt randomiseret studie af dapson til behandling af BP³⁵. Antallet af inkluderede patienter i studiet var så lavt, at der ikke kunne vurderes nogen statistisk effekt af behandlingen. Litteraturen vedrørende BP og dapson behandling (dapson 50–200 mg dagligt) er domineret af retrospektive studier og case series^{12,36–38}. I disse studier er behandling med dapson enten i kombination med topikal steroid eller behandling med dapson som monoterapi. Der blev observeret god klinisk effekt blandt 45% af patienterne i tre retrospektive studier. Den kliniske effekt vurderes at indtræde senere end ved behandling med systemisk kortikosteroid.

Behandling: Dapson	
Kvalitet evidens – sæt 1 kryds	
A: Høj kvalitet; ex: Flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie.	
B: Moderat kvalitet; ex: Mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper.	
C: Lav kvalitet; ex: Retrospektive studier uden kontroller, andre små studier.	X
D: Meget lav kvalitet; ex: Kasuistikker, ekspertudtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.	
Antal gennemgået artikler	8
Væsentligste ref (max 5)	
Efficacy and safety of azathioprine and dapsons as an adjuvant in the treatment of bullous pemphigoid. Tirado et al. 2012.	
The management of oral mucous membrane pemphigoid with dapsons and topical corticosteroid. Arash et al. 2008.	
Schmidt et al. Treatment of bullous pemphigoid with dapsons, methylprednisolone, and topical clobetasol propionate: a retrospective study of 62 cases. 2005.	
Dapsons as first line therapy for bullous pemphigoid. Venning et al. 1989.	
Dapsons for the Treatment of Bullous Pemphigoid. Piamphongsant. 1983.	
Litteraturen er generelt begrænset og beror primært på case-series. Enkelte retrospektive studier har vist nogen effekt af behandlingen. Der er blevet observeret en god klinisk effekt blandt ca. 45% af patienterne i tre retrospektive studier. Effekten ser ud til at indtræde langsommere end ved behandling med systemisk kortikosteroid.	

Plasmaferese

Plasmaferese er en kompliceret og tidskrævende procedure, der kan være forbundet med alvorlige bivirkninger som tromboserisiko, infektioner og elektrolytforstyrrelser. Der findes kun to små randomiserede studier (retrospektive studier) samt enkelte publikationer med små kohorter og case-serier, som indikerer, at plasmaferese medfører bedre sygdomskontrol og behov for lavere dosis systemisk kortikosteroid efterfølgende³⁹⁻⁴⁵. Typisk er der dog kun få og milde bivirkninger knyttet til plasmaferese behandling.

På baggrund af ovenstående anbefales brug af plasmaferese i de tilfælde, hvor der er manglende effekt af systemisk steroidbesparende behandling, eller hvis der er kontraindikationer for brug af disse.

Evidens skema; Plasmaferese	
Kvalitet evidens:	
A: Høj kvalitet; ex: Flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie.	
B: Moderat kvalitet; ex: Mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper.	
C: Lav kvalitet; ex: retrospektive studier uden kontroller, andre små studier	X
D: Meget lav kvalitet; ex: Kasuistikker, ekspertudtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.	
Antal gennemgået artikler: 10	
Væsentligste ref: max 5	
<p>Mazzi G, Raineri A, Zanolli FA, et al. Plasmapheresis therapy in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. Transfus Apher Sci 2003; 28: 13-8.</p> <p>Egan CA, Meadows KP, Zone JJ. Plasmapheresis as a steroid saving procedure in bullous pemphigoid. Int J Dermatol 2000; 39: 230-5.</p> <p>Yamada H, Yaguchi H, Takamori K, Ogawa H. Plasmapheresis-for the treatment of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. Ther Apher 1997; 1: 178-82.</p> <p>Guillaume JC, Vaillant L, Bernard P, et al. Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. Arch Dermatol 1993; 129: 49-53.</p> <p>Roujeau JC, Revuz J, Touraine R, et al. Cortico-resistant bullous pemphigoid. Favorable results with plasmapheresis. [In French]. Nouv Presse Med 1979; 8: 3362.</p>	
Væsentligste konklusioner:	
På baggrund af ovenstående anbefales brug af plasmaferese i de tilfælde, hvor der er manglende effekt af steroidbesparende behandling, eller hvis der er kontraindikationer for brug af disse.	

Intravenøs immunoglobulin (IVIG)

Den foreliggende litteratur er baseret på et enkelt klinisk randomiseret studie⁴⁶ samt enkelte case-reports⁴⁷⁻⁵⁰. Data tyder på, at intravenøs immunoglobulin (IVIG) kan have en god effekt som adjuverende behandling til BP. Studier er gennemført blandt BP patienter, som ikke responderede på systemisk kortikosteroid eller anden steroidbesparende behandling.

Da behandling med IVIG er forbundet med hospitalsindlæggelse og kan medføre en række alvorlige bivirkninger, bør det kun overvejes til patienter, hvor konventionel steroidbesparende behandling ikke fører til sygdomskontrol.

Evidens skema: Intravenøs immunoglobulin (IVIG)	
Kvalitet evidens:	
A: Høj kvalitet; ex: Flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie.	
B: Moderat kvalitet; ex: Mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper.	
C: Lav kvalitet; ex: Retrospektive studier uden kontroller, andre små studier.	X
D: Meget lav kvalitet; ex: Kasuistikker, ekspertudtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.	
Antal gennemgået artikler: 10	
Væsentligste ref:	
Amagai M, Ikeda S, Hashimoto T, Mizuashi M, et al.; Bullous Pemphigoid Study Group. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid. J Dermatol Sci. 2017 Feb;85(2):77-84. doi: 10.1016/j.jderm.2016.11.003.	
Gaitanis G, Alexis I, Pelidou SH, Gazi IF, Kyritsis AP, Elisaf MS, Bassukas ID. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of adult patients with bullous pemphigoid. Eur J Dermatol. 2012 May-Jun;22(3):363-9.	
Ahmed AR, Dahl MV. Consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases. Arch Dermatol. 2003 Aug;139(8):1051-9.	
Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. J Am Acad Dermatol. 2001 Dec;45(6):825-35.	
Beckers RC, Brand A, Vermeer BJ, Boom BW. Adjuvant high-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of pemphigus and bullous pemphigoid: experience in six patients. Br J Dermatol. 1995 Aug;133(2):289-93.	
Væsentligste konklusioner:	
På baggrund af den foreliggende litteratur kan intravenøs immunoglobulin-behandling kun anbefales som adjuverende behandling til BP patienter.	

Biologiske behandlinger af bulløs pemfigoid

Der foreligger begrænset evidens for biologisk behandling af BP. Der foreligger videnskabelige publikationer vedrørende biologisk behandling med rituximab (RTX), omalizumab og dupilumab. Disse publikationer udgøres af case-reports, mindre retrospektive studier, enkelte systematiske reviews og ganske få og små kliniske studier. Generelt viser studierne, at behandling af BP med biologiske lægemidler er effektiv i form af høj andel af patienter med komplet og langvarig remission. Andelen af adverse events er forskellig, idet behandling med RTX indebærer en større risiko for adverse events end behandling med henholdsvis omalizumab og dupilumab. Særligt hos den ældste del af patienterne (>80 år) ses øget risiko for adverse events hhv. død forbundet med RTX behandling⁵¹. På den anden side viser flere af studierne, at remissionen ved RTX-behandling er længerevarende end ved behandling med omalizumab og/eller dupilumab. Der er generelt lidt bedre evidens for anvendelse af RTX end for omalizumab hhv. dupilumab.

I et systematisk review⁵², hvor BP-patienter blev behandlet med RTX eller omalizumab, identificerede man 35 videnskabelige publikationer og 84 patienter, hvoraf 62 blev behandlet med RTX og 22 blev behandlet med omalizumab. For patienter med BP oplevede 85% hhv. 84% komplet respons ved behandling med RTX eller omalizumab. Recidiv af BP var lidt hyppigere for omalizumab behandlede (80% vs. 29%). Tid til recidiv af BP var længere for de RTX-behandlede (10,2 vs. 3,4 mdr.) sammenlignet med omalizumab. Graden af adverse events var 24% hhv. 20% for RTX hhv. omalizumab-behandlede. I et prospektivt studie af Lonowski et al.⁵³ blev 11 patienter med BP behandlet med omalizumab. Seks af disse patienter oplevede komplet remission efter median 4,4 mdr omalizumab-behandling. Tre af patienterne oplevede partiel remission. De var alle i stand til at reducere systemisk kortikosteroid-dosis efter omalizumab-behandlingen, og fem patienter var i stand til helt at stoppe behandlingen. Jafari et al. har publiceret en case vedrørende en 70-årig mand med BP og metabolisk syndrom og dermed relativ kontraindikation for systemisk kortikosteroid⁵⁴. Manden gik i komplet remission på behandling med omalizumab og dupilumab. I et multicenterstudie inkluderede man 13 patienter med BP⁵⁵. De blev alle behandlet med dupilumab. Syv ud af de 13 patienter opnåede komplet remission på dupilumab-behandlingen, og 12 af de 13 patienter opnåede tilfredsstillende respons. Ingen af de inkluderede patienter oplevede adverse events til dupilumab-behandling. I et retrospektivt studie af journaler for 28 patienter med pemfigoid behandlet med RTX, identificerede man otte patienter med BP og 14

patienter med slimhinde pemfigoid⁵⁶. Sygdomskontrol opnåede 67,8% af de RTX behandlede patienter, partiel respons opnåede 57% af patienterne og komplet respons opnåede 21,4% af patienterne. Der var ingen forskel på respons mellem de forskellige pemfigoid subtyper, fraset mindre respons i IgA medierede subtyper. Man relaterede ét dødsfald til RTX-behandlingen.

Evidens skema; Biologiske behandlinger til bulløs pemfigoid. Rituximab og Omalizumab	
Kvalitet evidens:	
A: Høj kvalitet; ex: Flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie.	
B: Moderat kvalitet; ex: Mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper.	
C: Lav kvalitet; ex: Retrospektive studier uden kontroller, andre små studier.	X
D: Meget lav kvalitet; ex: Kasuistikker, ekspertudtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.	
Antal gennemgået artikler: 9	
Væsentligste ref: Treatment of Bullous Pemphigoid in People Aged 80 Years and Older: A Systematic Review of the Literature. Oren-Shabtai, Meital; Kremer, Noa; Lapidoth, Moshe; Sharon, Eran; Atzmony, Lih; Nosrati, Adi; Hodak, Emmilia; Mimouni, Daniel; Levi, Assi; PMID: 33230804; Drugs & aging. 2021, Vol.38(2), p.125-136. Rituximab and Omalizumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review of the Literature. Kremer N, Snast I, Cohen ES, Hodak E, Mimouni D, Lapidoth M, Mazor S, Levi A. Am J Clin Dermatol. 2019 Apr;20(2):209-216. Systematic Review of Safety and Efficacy of Rituximab in Treating Immune-Mediated Disorders; Celine Kaegi 1, Benjamin Wuest 1, Jens Schreiner 1, Urs C Steiner 1, Alessandra Vultaggio 2, Andrea Matucci 2, Catherine Crowley 1, Onur Boyman; Front Immunol; 2019 Sep 6;10. Rituximab therapy for refractory autoimmune bullous diseases: A multicenter, open-label, single-arm, phase 1/2 study on 10 Japanese patients. Kurihara Y, Yamagami J, Funakoshi T, Ishii M, Miyamoto J, Fujio Y, Kakuta R, Tanikawa A, Aoyama Y, Iwatsuki K, Ishii N, Hashimoto T, Nishie W, Shimizu H, Kouyama K, Amagai M. J Dermatol. 2019 Feb;46(2):124-130. Increasing evidence for omalizumab in the treatment of bullous pemphigoid; Sarah Lonowski ¹ , Suzanne Sachsman ¹ , Nirali Patel ² , Allison Truong ¹ , Vanessa Holland; JAAD Case Rep 2020 Feb 26;6(3):228-233.	
Væsentligste konklusioner	
Biologiske lægemidler (Rituximab, omalizumab, dupilumab) er effektive i behandlingen af BP (inkl. slimhinde pemphigoid) i forhold til at opnå komplet og langvarig remission. Imidlertid er mortaliteten ved rituximab relativt høj (29%) ved behandling af personer, som er mere end 80 år gamle. Evidensen er lav pga. få og små studier.	

Diagnostik og behandling af pemfigus vulgaris og pemfigus foliaceus

Diagnostik, vurdering og håndtering af patienten

- Klinisk undersøgelse af hud og slimhinder efter tegn på pemfigus vulgaris samt fokus på væsentlige komorbiditeter, risikofaktorer og patientens almentilstand.
- Pemfigus-affektionen af hud og slimhinder vurderes og kvantificeres – fx ved brug af PDAI eller ABSIS (se nedenfor).
- Vurdering af i hvor høj grad patientens livskvalitet påvirkes af pemfigus vha. DLQI eller ABQOL/TABQOL.
- Behandling iværksættes hurtigst muligt, og på længere sigt skal der opnås komplet remission.

Patientens forløb

Patienter med pemfigus vulgaris bør behandles og følges i dermatologisk regi. Gerne hvor en dermatolog med erfaring i behandling af pemfigus vulgaris er ansvarlig for patientens forløb. Derudover bør behandlingen foregå i multidisciplinært samarbejde mellem læger og sygeplejersker fra relevante specialer samt egen læge og hjemmeplejen.

Anamnese fokuseres på

- Tidspunkt for debut af symptomer (bullae eller erosioner i hud/slimhinder).
- Symptomernes karakter, herunder smerte, kløe, grad af dysfagi, øjengener, gener fra øre-næse-hals gebetet, dysuri, ano-genitale gener, vægttab.
- Risikofaktorer skal identificeres i forhold til behandling med systemisk kortikosteroid hhv. steroidbesparende behandling.
- Hos kvinder skal der fokuseres på graviditetsønske / brug af antikonception.
- Har patienten påbegyndt ny medicinsk behandling? Fx ACE-inhibitors, beta- blokkere, cefalosporiner, phenylbutazone, eller rifampicin, da disse medikamenter kan inducere pemfigus vulgaris.

- DLQI
- Vaccinationsstatus og planer for udlandsrejse?

Objektiv undersøgelse fokuseres på

- Graden af hud- og slimhindeinvolvering af pemfigus vulgaris. Kvantificering fx. ved hjælp af PDAI (Pemphigus Disease Area Index) eller ABSIS (Autoimmune Bullous Skin Intensity and Severity Score).
- Vægt.
- Blodtryk.
- Almen tilstand.
- Komorbiditeter.
- Det anbefales ikke at udføre Nikolskys tegn, da der findes bedre diagnostiske værktøjer, og det skønnes uhensigtsmæssigt at inducere nye hudlæsioner.

Pemfigus vulgaris: Orale læsioner er typisk til stede før læsioner i fx øjne, næse, larynx og huden. I slimhinder ses erosioner og / eller inflammation. I huden ses kortvarigt bullae på en baggrund af normal hud. Bullae har et tyndt låg, som let brister og efterlader erosion i huden. Bullae forekommer oftest i de seboroiske hudområder.

Pemfigus foliaceus: Tyndvæggede og derfor kortlivede bullae, som brister og bliver til erosioner med "cornflakeslignende" overflade. Prædilektion for ansigt, skalp, bryst og øvre ryg. Ingen slimhindeinvolvering.

Paraneoplastisk pemfigus: Oral affektion er hyppigst forekommende med stomatitis og cheilitis. Herudover kan der forekomme svær cikatriciel conjunktivit og keratit samt genital involvering. I svære tilfælde kan der forekomme pulmonal involvering (bronchiolitis obliterans, lungefibrose, alveolitis) samt graft versus host -lignende forandringer i huden. Det er vigtigt at identificere den

underliggende malignitet og behandle denne. Ofte findes hæmatologisk lidelse i form af non hodgkins lymfom eller kronisk lymfatisk leukæmi.

Diagnostikken af pemfigus vulgaris baseres på

- Klinik.
- Histologi på læsionel biopsi, der viser epidermal akantolyse.
- Direkte immunofluorescens på perilæsionel biopsi, der viser intercellulær aflejring af immunkomplekser, oftest i form af IgG og C3.
- Eventuelt indirekte immunofluorescensundersøgelse på fx. rotteblære eller abeesophagus eller rekombinante celler, som udtrykker desmoglein 1 og 3.
- Eventuelt serologi. IgG antistoffer mod fx. desmoglein 1, desmoglein 3 (pemfigus vulgaris og foliaceus), envoplakin, periplakin (paraneoplastisk pemfigus) mfl.

Mild pemfigus

Pemfigus foliaceus, som involverer body surface area (BSA) < 5 % af huden.

Pemfigus vulgaris med begrænsede læsioner i mundslimhinden. Læsionerne i slimhinden påvirker ikke fødeindtag og kræver ikke smertestillende.

PDAI score \leq 15.2.

Moderat-svær pemfigus

Der er betydelig slimhindeinvolvering, fx. mundslimhinde, nasopharynx, conjunktivae, genitalt.

Svære orale læsioner eller dysfagi med vægttab. Svære smerter som følge af pemfigus.

Pemfigus vulgaris afficerer >5% BSA.

Moderat pemfigus vulgaris: PDAI score > 15 og \leq 45.

Svær pemfigus vulgaris: PDAI score > 45.

Behandling

Rituximab: Førstevalg til moderat-svær pemfigus. Muligt 1. valg til mild pemfigus. Der gives 1g x 2 med 2 ugers interval ⁵⁷⁻⁶⁶ (Figur 8, 9 og 10).

Systemisk kortikosteroid: 0,5-1 mg/kg. Pga. risiko for øget morbiditet og mortalitet ved brug af doser > 0,5 mg/kg, bør højere doser kun anvendes på tvingende indikation ¹.

Steroidbesparende behandling: Det anbefales, at steroidbesparende behandling med fx. azathioprin, mycophenolat mofetil (alternativt myfortic) eller dapson iværksættes hurtigst muligt, og gerne når pemfigus-diagnosen med rimelig sikkerhed er stillet pga. bivirkninger ved længere tids brug af systemisk kortikosteroid. Rituximab anvendes kun ved sikker pemfigus-diagnose, da udskillelsen af dette medikament er længere end for de øvrige immunmodulerende og steroidbesparende medikamenter ^{28,57,59,66,67}.

Paraneoplastisk pemfigus (behandling rettes mod udløsende årsag, fx. Alemtuzumab til CLL).

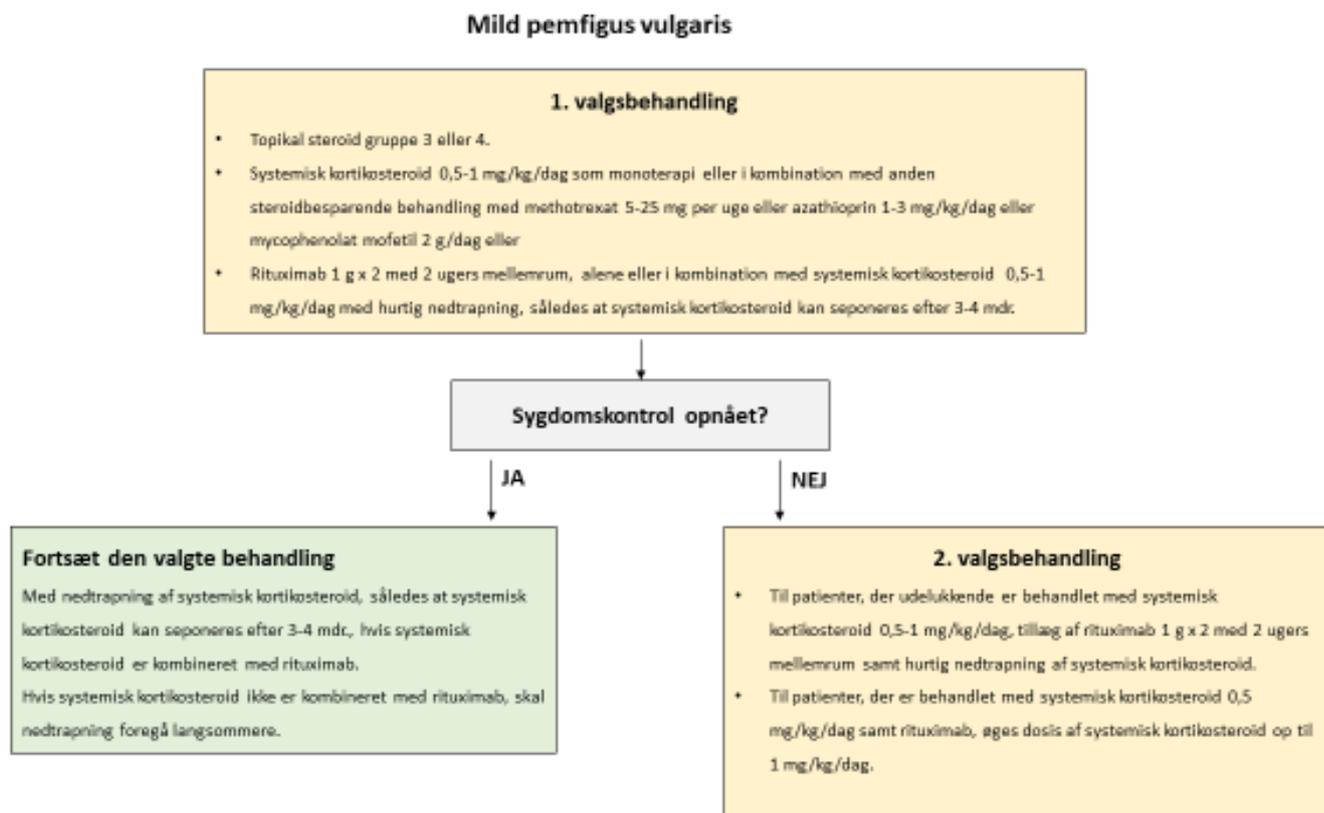
Det er vigtigt at planlægge nedtrapping af systemisk kortikosteroid. Typisk nedtrappes behandlingen i løbet af de første 6 mdr. efter diagnosen pemfigus vulgaris/ foliaceus/ paraneoplastisk er stillet.

Opfølgning: Bivirkninger til systemisk kortikosteroid. Det er vigtigt, at der suppleres med vitamin-D og kalk. Dexa-scanning udføres efter gældende retningslinjer. Der tages HBA1C, på mistanke om diabetes. Der skal være opmærksomhed på ernæring, hvis patienten har oral / laryngeal affektion. Der skal planlægges regelmæssig opfølgning på patientens tilstand og behov for behandling, hvor der udføres objektiv undersøgelse af hud og slimhinder. Det er vigtigt at have fokus på sequelae til pemfigus i hud og slimhinder (fx. øjne, larynx).

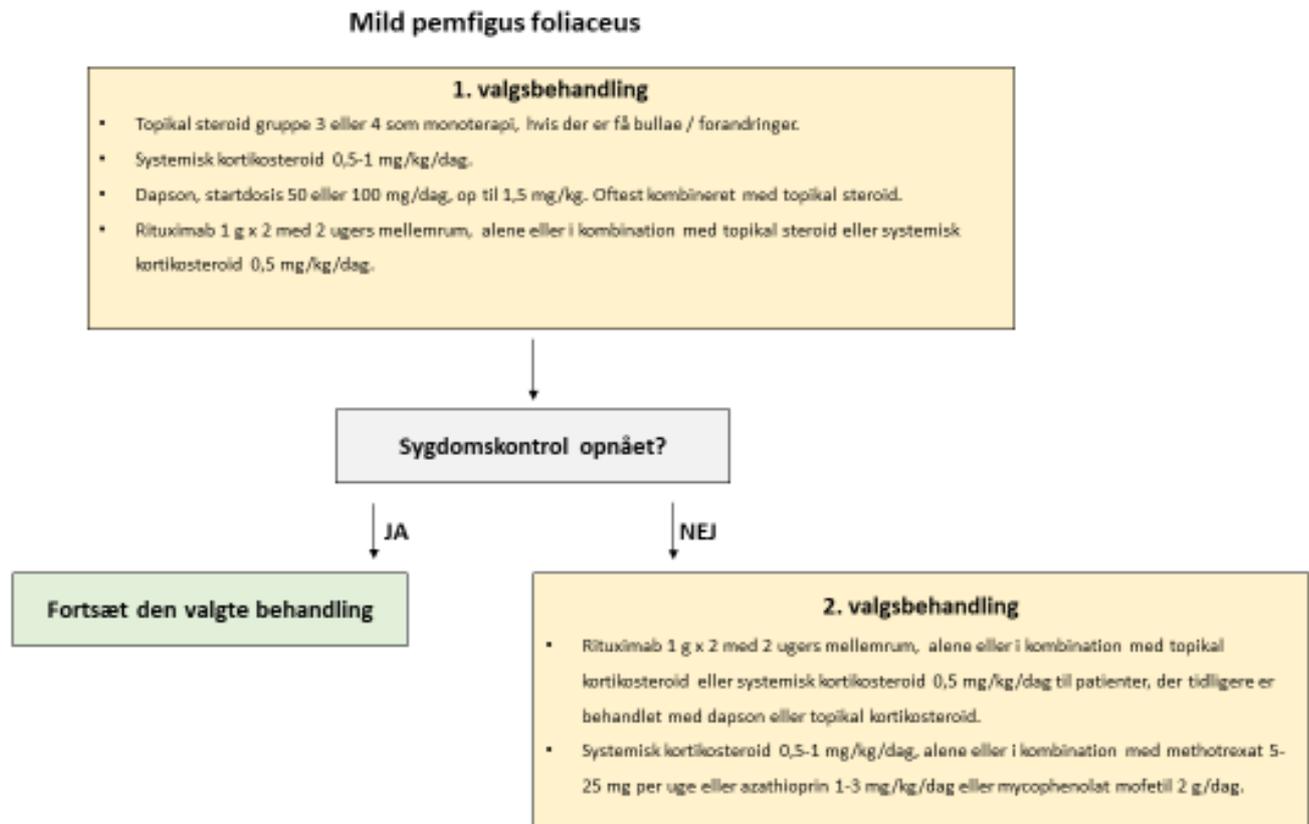
Det kan være en god ide at henvise til patientforeninger, såsom fx International Pemphigus and Pemphigoid foundation: www.pemphigus.org

Her følger flowchart med behandlings-algoritme til pemfigus foliaceus og pemfigus vulgaris (modificeret fra EADVs Updated S2K guidelines on pemphigus vulgaris and foliaceus) ¹.

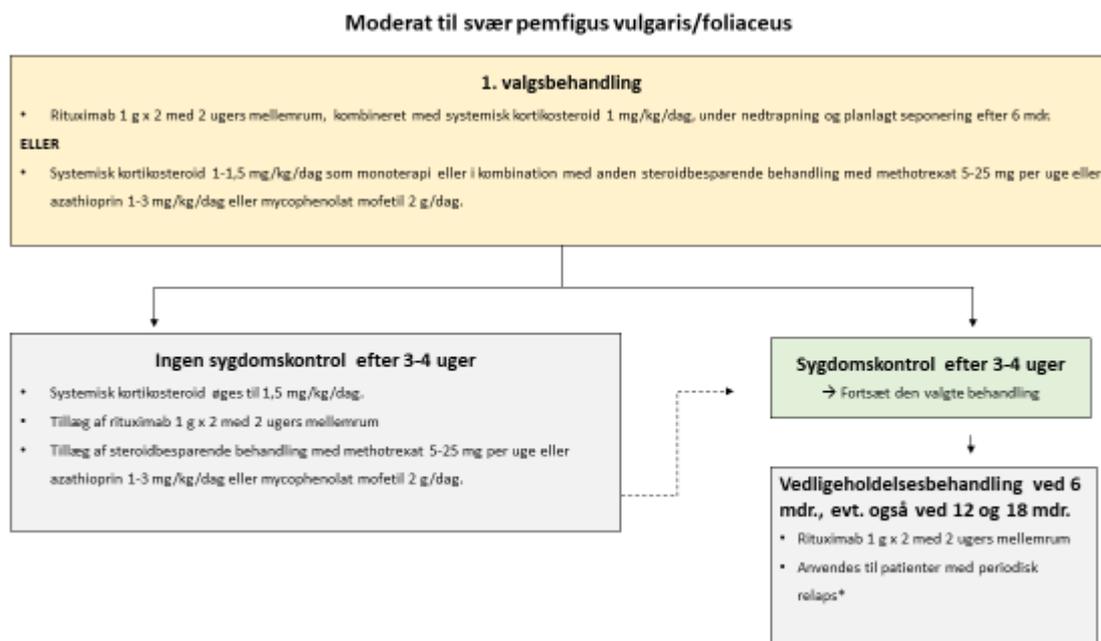
Figur 9. Behandling af mild pemfigus vulgaris



Figur 10. Behandling af mild pemfigus foliaceus



Figur 11. Behandling af moderat til svær pemfigus vulgaris / foliaceus



* Man kan overveje dosis på 500 mg x2 med to ugers mellemrum.

Evidens skema; Mycophenolat mofetil og pemfigus vulgaris	
Kvalitet evidens:	
A: Høj kvalitet; ex: Flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie.	X
B: Moderat kvalitet; ex: Mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper.	
C: Lav kvalitet; ex: Retrospektive studier uden kontroller, andre små studier.	
D: Meget lav kvalitet; ex: Kasuistikker, ekspertudtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.	
Antal gennemgået artikler: 6	
<p>Arduino et al. Long-term evaluation of pemphigus vulgaris: A retrospective consideration of 98 patients treated in an oral medicine unit in north-west Italy. J Oral Pathol Med. 2019.</p> <p>Werth et al. Rituximab versus Mycophenolate Mofetil in Patients with Pemphigus Vulgaris. NEJM. 2021.</p> <p>Ioannides et al. Evaluation of mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent in pemphigus: a randomized, prospective study. J Adv. 2012.</p> <p>Beissert et al. Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. J Invest Dermatol. 2010.</p> <p>Chams-Davatchi C. et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2007; 57:622-628.</p> <p>Beissert et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. Arch. Dermatol. 2006.</p>	
Litteraturen indikerer en god effekt af mycophenolat mofetil som steroidbesparende behandling. Studier finder en nogenlunde sammenlignelig effekt og bivirkningsprofil, sammenlignet med azathioprin.	

Evidens skema; Dapson og pemfigus vulgaris	
Kvalitet evidens:	
A: Høj kvalitet; ex: Flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie.	
B: Moderat kvalitet; ex: Mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper.	X
C: Lav kvalitet; ex: Retrospektive studier uden kontroller, andre små studier.	
D: Meget lav kvalitet; ex: Kasuistikker, ekspertudtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.	
Antal gennemgået artikler: 3	
<p>Werth et al. Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dapson as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. Arch Dermatol. 2008.</p> <p>Basset N, Guillot B, Michel B, Meynadier J, Guilhou JJ. Dapsone as initial treatment in superficial pemphigus. Report of nine cases. Arch Dermatol 1987; 123: 783–785.</p> <p>Almugairen N, Hospital V, Bedane C et al. Assessment of the rate of long-term complete remission off therapy in patients with pemphigus treated with different regimens including medium- and high-dose corticosteroids. J Am Acad Dermatol 2013; 69: 583–588.</p>	
Væsentligste konklusioner:	
Litteraturen er meget sparsom. Der findes kun et enkelt randomiseret klinisk studie. Overordnet anbefales i milde tilfælde behandling med 50 til 100 mg dapson per dag. Studier anbefaler, at dapson normalt kombineres med topikal steroid (Gruppe 3 til 4).	

Evidens skema; Immunoglobulin og pemfigus vulgaris	
Kvalitet evidens:	
A: Høj kvalitet; ex: Flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie.	
B: Moderat kvalitet; ex: Mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper.	X
C: Lav kvalitet; ex: Retrospektive studier uden kontroller, andre små studier	
D: Meget lav kvalitet; ex: Kasuistikker, ekspertudtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området	
Antal gennemgået artikler: 2	
Amagai et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. J Am Acad Dermatol. 2009.	
Konklusion: Der findes kun ét randomiseret studie af immunoglobulin behandling til pemfigus vulgaris. Studiet viser god effekt til behandling af pemfigus vulgaris.	

Evidens skema; Azathioprin og pemfigus vulgaris	
Kvalitet evidens:	
A: Høj kvalitet; ex: Flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie.	x
B: Moderat kvalitet; ex: Mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper.	
C: Lav kvalitet; ex: Retrospektive studier uden kontroller, andre små studier.	
D: Meget lav kvalitet; ex: Kasuistikker, ekspertudtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.	
Antal gennemgået artikler: 6	
<p>Chams-Davatchi C. et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2007; 57:622-628.</p> <p>Esmaili et al. Assessment of the therapeutic benefit of oral prednisolone and common adjuvant therapy in stage II of randomized controlled trial study for management of pemphigus vulgaris. Arch Iran Med. 2014.</p> <p>Beissert S, Werfel T, Frieling U, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. Arch Dermatol. 2006;142:1447-1454.</p> <p>Rose E, Wever S, Zilliken D, et al. Intravenous dexamethasonecyclophosphamide pulse therapy in comparison with oral methylprednisolone-azathioprine therapy in patients with pemphigus: results of a multicenter prospectively randomized study. J Dtsch Dermatol Ges. 2005;3:200-206.</p> <p>Chams-Davatchi C, Mortazavizadeh A, Daneshpazhooh M, et al. Randomized double blind trial of prednisolone and azathioprine, vs. prednisolone and placebo, in the treatment of pemphigus vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27: 1285-1292.</p> <p>Arduino et al. Long-term evaluation of pemphigus vulgaris: A retrospective consideration of 98 patients treated in an oral medicine unit in north-west Italy. J Oral Pathol Med. 2019.</p>	
Væsentligste konklusioner:	
Der findes flere randomiserede studier af azathioprin til pemfigus vulgaris. I flere af disse studier sammenlignes effekten af azathioprin med behandling med systemisk kortikosteroid alene eller kombineret med fx azathioprin. Her ser det ud til, at behandling med azathioprin kan nedsætte behovet systemisk kortikosteroid hos patienter med pemfigus vulgaris på længere sigt.	

Evidens skema; Rituximab og pemfigus vulgaris	
Kvalitet evidens:	
A: Høj kvalitet; ex: Flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie.	x
B: Moderat kvalitet; ex: Mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper.	
C: Lav kvalitet; ex: Retrospektive studier uden kontroller, andre små studier.	
D: Meget lav kvalitet; ex: Kasuistikker, ekspertudtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området.	
Antal gennemgået artikler: 9	
<p>Das. et al. A Comparative Study to Evaluate the Efficacy and Cost of Rituximab versus Dexamethasone Cyclophosphamide Pulse in Patients of Pemphigus Vulgaris. Indian J Dermatol. Mar-Apr 2021.</p> <p>Comparison of rituximab and intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune bullous diseases: Real-life data from a single center. Terzi et al. Int J Clin Pract. 2021.</p> <p>Werth et al. Rituximab versus Mycophenolate Mofetil in Patients with Pemphigus Vulgaris. NEJM. 2021.</p> <p>A randomized study comparing full dose and half dose of rituximab in relapsing pemphigus patients. Saleh et. Al.</p> <p>Factors Associated With Short-term Relapse in Patients With Pemphigus Who Receive Rituximab as First-line Therapy: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. Mignard et al. JAMA Dermatol. 2020.</p> <p>Rituximab is an effective treatment in patients with pemphigus vulgaris and demonstrates a steroid-sparing effect. Chen et al. Br J Dermatol. 2019.</p> <p>Comparison between the efficacy of intralesional rituximab versus intralesional triamcinolone in the treatment refractory Pemphigus Vulgaris lesions: A randomized clinical trial. Iraj et al. Int Immunopharmacol. 2019.</p> <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. Joly et al. Lancet. 2017.</p> <p>Clinical and immunological outcomes of high- and low-dose rituximab treatments in patients with pemphigus: a randomized, comparative, observer-blinded study. Kanwar. Br J Dermatol. 2014.</p>	

1. Arduino et al. Long-term evaluation of pemphigus vulgaris: A retrospective consideration of 98 patients treated in an oral medicine unit in north-west Italy. J Oral Pathol Med. 2019	
Væsentligste konklusioner: De kliniske randomiserede studier samt store retrospektive studier, der undersøger effekten af rituximab hos patienter med pemfigus, demonstrerer overordnet god effekt, når rituximab sammenlignes med forskellige steroidbesparende præparater (Fx. mycophenolat mofetil eller azathioprin). Dog kan behandlingen med rituximab være associeret med betydelige bivirkninger, som kan være fatale for komorbide patienter.	

Evidens skema; Ciclosporin og pemfigus vulgaris	
Kvalitet evidens:	
A: Høj kvalitet; ex: Flere mindre randomiserede kliniske studier med forenelige resultater, metaanalyser, et stort randomiseret studie.	
B: Moderat kvalitet; ex: Mindre randomiserede kliniske studier, prospektive studier med divergente resultater, andre gode prospektive studier, gode store retrospektive studier med kontrolgrupper.	X
C: Lav kvalitet; ex: Retrospektive studier uden kontroller, andre små studier.	
D: Meget lav kvalitet; ex: Kasuistikker, ekspertudtalelser, lærebøger, vanlig praksis på området	
Antal gennemgået artikler: 2	
Ioannides et al. Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus. Arch Dermatol. 2000.	
Chrysomalis F et al. Treatment of Oral Pemphigus vulgaris. Int J Dermatol. 1994.	
Yderst sparsom litteratur. Der findes ingen overbevisende effekt af ciclosporin til behandlingen af pemfigus vulgaris.	

ABSIS SCORING SHEET

Date:

Patient's weight (kg):

Legend for weighting factor (most dominant appearance of skin lesions):

1.5	<i>Erosive, exudative lesions</i>
1	<i>Erosive, dry lesions</i>
0.5	<i>Reepithelialized lesions</i>

Skin Involvement (Max BSA)	Patient's BSA	Weighting factor
Head & neck (9%):		
L Arm including hand (9%):		
R Arm including hand (9%):		
Trunk (front & back) (36%):		
L Leg (18%):		
R Leg (18%):		
Genitals (1%):		

(Skin involvement total score: % BSA x weighting factor = 0-150 points)

Oral Involvement:

I. Extent (enter 1 for presence of lesions, 0 absence of any lesion):

Upper gingival mucosa		Tongue	
Lower gingival mucosa		Floor of the mouth	
Upper lip mucosa		Hard palate	
Lower lip mucosa		Soft palate	
Left buccal mucosa		Pharynx	
Right buccal mucosa			

(Total score ranges from 0-11)

Severity (discomfort during eating/drinking)

Food	Level	Factor of Discomfort	Severity score
Water	1		
Soup	2		
Yogurt	3		
Custard	4		
Mashed potatoes/ scrambled egg	5		
Baked fish	6		
White bread	7		
Apple/ raw carrot	8		
Fried steak/ whole-grain bread	9		

(Severity score= Level multiplied by the factor of discomfort= 0-45 points)

<i>Legend for factor of discomfort</i>	
1	<i>Pain/bleeding occurred always</i>
0.5	<i>Pain/bleeding occurred sometimes</i>
0	<i>Never experienced problems</i>

Pemphigus Disease Area Index (PDAI)

Skin	Activity	Damage
Anatomical Location	Erosion/Blisters or new erythema	Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion
	0 absent 1 1-3 lesions, up to one >2 cm 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 diameter 10 >3 lesions, and/or at least one lesion >16 cm diameter or entire area	0 absent 1 present
Ears		
Nose		
Rest of the face		
Neck		
Chest		
Abdomen		
Back, buttocks		
Arms		
Hands		
Legs		
Feet		
Genitals		
Total skin	/120	/12

Scalp

Scalp	Erosion/Blisters or new erythema	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 membrane

Anatomical Location	Erosion/Blisters
	0 absent 1 1 lesion 2 2--3 lesions 5 >3 lesions or 2 lesions >2 cm 10 entire area
Eyes	
Nose	
Buccal mucosa	
Hard palate	
Soft palate	
Upper gingiva	
Lower gingiva	
Tongue	
Floor of mouth	
Labial bucosa	
Posterior pharynx	
Anogenital	
Total Mucosa	/120

Total Activity Score:

Total Damage Score

Referencer

1. Bryld, L. E. H. M. *Dermatologi og venerologi. Fadl's forlag*. (2015).
2. RE, J. *Atlas of Bullous Disease (Sams/Lynch Colour Atlas)*. (2000).
3. Saschenbrecker, S. *et al.* Serological Diagnosis of Autoimmune Bullous Skin Diseases. *Front. Immunol.* **10**, (2019).
4. Joly, P. *et al.* A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J. Invest. Dermatol.* **129**, 1681–1687 (2009).
5. Joly, P. *et al.* Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study. *Arch. Dermatol.* **141**, 691–698 (2005).
6. Joly, P. *et al.* A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N. Engl. J. Med.* **346**, 321–327 (2002).
7. Creamer, D. *et al.* UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* **69**, e119–e153 (2016).
8. Lara-Corrales, I., Arbuckle, A., Zarinehbab, S. & Pope, E. Principles of wound care in patients with epidermolysis bullosa. *Pediatr. Dermatol.* **27**, 229–237 (2010).
9. Feliciani, C. *et al.* Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br. J. Dermatol.* **172**, 867–877 (2015).
10. Roujeau, J. C. *et al.* Plasma exchange in bullous pemphigoid. *Lancet (London, England)* **2**, 486–489 (1984).
11. Chalmers, J. R. *et al.* A randomised controlled trial to compare the safety, effectiveness and cost-effectiveness of doxycycline (200 mg/day) with that of oral prednisolone (0.5 mg/kg/day) for initial treatment of bullous pemphigoid: the Bullous Pemphigoid Steroids and Tetracyclines (BLISTER) trial. *Health Technol. Assess.* **21**, 1–90 (2017).
12. Sticherling, M. *et al.* An open, multicentre, randomized clinical study in patients with bullous pemphigoid comparing methylprednisolone and azathioprine with methylprednisolone and dapson. *Br. J. Dermatol.* **177**, 1299–1305 (2017).
13. Du-Thanh, A. *et al.* Combined treatment with low-dose methotrexate and initial short-term superpotent topical steroids in bullous pemphigoid: an open, multicentre, retrospective study. *Br. J. Dermatol.* **165**, 1337–1343 (2011).
14. Kjellman, P., Eriksson, H. & Berg, P. A retrospective analysis of patients with bullous pemphigoid treated with methotrexate. *Arch. Dermatol.* **144**, 612–616 (2008).
15. Kwatra, S. G. & Jorizzo, J. L. Bullous pemphigoid: a case series with emphasis on long-term remission off therapy. *J. Dermatolog. Treat.* **24**, 327–331 (2013).
16. Gunay, U., Gunduz, K., Türel Ermertcan, A. & Kandiloğlu, A. R. Coexistence of psoriasis and bullous pemphigoid: remission with low-dose methotrexate. *Cutan. Ocul. Toxicol.* **32**, 168–169 (2013).

17. Delaumenie, S. *et al.* Methotrexate is safe and efficient as long-term treatment for bullous pemphigoid. *Eur. J. Dermatol.* **29**, 217–218 (2019).
18. AR, A., JC, M. & TT, P. Bullous pemphigoid. Clinical and immunologic follow-up after successful therapy. *Arch. Dermatol.* **113**, 1043–1046 (1977).
19. Beissert, S. *et al.* A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch. Dermatol.* **142**, 1447–1454 (2006).
20. Burton, J. L., Harman, R. R. M., Peachey, R. D. G. & Warin, R. P. Azathioprine plus prednisone in treatment of pemphigoid. *Br. Med. J.* **2**, 1190–1191 (1978).
21. Bystryń, J. C. Comparative effectiveness of azathioprine or mycophenolate mofetil as an adjuvant for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch. Dermatol.* **144**, 946 (2008).
22. Reichrath, J. Dermatologic management, sun avoidance and vitamin D status in organ transplant recipients (OTR). *J. Photochem. Photobiol. B.* **101**, 150–159 (2010).
23. McCarty, M. & Fivenson, D. Two decades of using the combination of tetracycline derivatives and niacinamide as steroid-sparing agents in the management of pemphigus: defining a niche for these low toxicity agents. *J. Am. Acad. Dermatol.* **71**, 475–479 (2014).
24. Kalinska-Bienias, A., Kowalczyk, E., Jagielski, P., Kowalewski, C. & Wozniak, K. Tetracycline, nicotinamide, and lesionally administered clobetasol as a therapeutic option to prednisone in patients with bullous pemphigoid: a comparative, retrospective analysis of 106 patients with long-term follow-up. *Int. J. Dermatol.* **58**, 172–177 (2019).
25. Okada, K. *et al.* Infantile bullous pemphigoid successfully treated with i.v. immunoglobulin and cyclosporin. *J. Dermatol.* **46**, e213–e214 (2019).
26. Barthelemy, H. *et al.* [Cyclosporin in the treatment of bullous pemphigoid: preliminary study]. *Ann. Dermatol. Venereol.* **113**, 309–313 (1986).
27. Bianchi, L., Gatti, S. & Nini, G. Bullous pemphigoid and severe erythrodermic psoriasis: combined low-dose treatment with cyclosporine and systemic steroids. *J. Am. Acad. Dermatol.* **27**, 278 (1992).
28. Kibsgaard, L., Bay, B., Deleuran, M. & Vestergaard, C. A retrospective consecutive case-series study on the effect of systemic treatment, length of admission time, and co-morbidities in 98 bullous pemphigoid patients admitted to a tertiary centre. *Acta Derm. Venereol.* **95**, 307–311 (2015).
29. Tursen, U., Guney, A., Kaya, T. & Ikizoglu, G. Treatment of bullous pemphigoid with enteric-coated mycophenolate sodium. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **21**, 542–544 (2007).
30. Sakanoue, M., Kawai, K. & Kanekura, T. Bullous pemphigoid associated with type 1 diabetes mellitus responsive to mycophenolate mofetil. *J. Dermatol.* **39**, 884–885 (2012).
31. Adjuvant therapy of bullous pemphigoid with mycophenolate mofetil: old drug, new use - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11874153/>.
32. Fox, J. C., Kenkare, S., Petronic-Rosic, V., Soltani, K. & Sethi, A. Bullous pemphigoid in late childhood successfully treated with mycophenolate mofetil as an adjuvant therapy. *Pediatr. Dermatol.* **27**, 537–539 (2010).
33. Rallis, E. & Anyfantakis, V. Coexistent psoriasis and bullous pemphigoid responding to mycophenolate mofetil monotherapy. *Skinmed* **7**, 101–102 (2008).

34. Marzano, A. V., Dassoni, F. & Caputo, R. Treatment of refractory blistering autoimmune diseases with mycophenolic acid. *J. Dermatolog. Treat.* **17**, 370–376 (2006).
35. VENNING, V. A., MILLARD, P. R. & WOJNAROWSKA, F. Dapsone as first line therapy for bullous pemphigoid. *Br. J. Dermatol.* **120**, 83–92 (1989).
36. Bouscarat, F. *et al.* Treatment of bullous pemphigoid with dapsone: Retrospective study of thirty-six cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* **34**, 683–684 (1996).
37. Tirado-Sánchez, A., Díaz-Molina, V. & Ponce-Olivera, R. M. Efficacy and safety of azathioprine and dapsone as an adjuvant in the treatment of bullous pemphigoid. *Allergol. Immunopathol. (Madr).* **40**, 152–155 (2012).
38. Arash, A. & Shirin, L. The management of oral mucous membrane pemphigoid with dapsone and topical corticosteroid. *J. Oral Pathol. Med.* **37**, 341–344 (2008).
39. Yamada, H., Yaguchi, H., Takamori, K. & Ogawa, H. Plasmapheresis for the treatment of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Ther. Apher.* **1**, 178–182 (1997).
40. [Cortico-resistant bullous pemphigoid. Favorable results with plasmapheresis] - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/392462/>.
41. Mazzi, G. *et al.* Plasmapheresis therapy in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Transfus. Apher. Sci.* **28**, 13–18 (2003).
42. Lee, M. W. *et al.* A case of severe bullous pemphigoid treated with plasmapheresis. *J. Dermatolog. Treat.* **12**, 59–60 (2001).
43. Kitabata, Y. *et al.* Double filtration plasmapheresis for the treatment of bullous pemphigoid: a three case report. *Ther. Apher.* **5**, 484–490 (2001).
44. NS, G., JK, R., HH, R., R, M. & M, R. Plasmapheresis therapy for bullous pemphigoid. *Arch. Dermatol.* **121**, 1484a – 1485 (1985).
45. Egan, C. A., Meadows, K. P. & Zone, J. J. Plasmapheresis as a steroid saving procedure in bullous pemphigoid. *Int. J. Dermatol.* **39**, 230–235 (2000).
46. Amagai, M. *et al.* A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid. *J. Dermatol. Sci.* **85**, 77–84 (2017).
47. Gaitanis, G. *et al.* High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of adult patients with bullous pemphigoid. *Eur. J. Dermatol.* **22**, 363–369 (2012).
48. Beckers, R. C. Y., Brand, A., Vermeer, B. J. & Boom, B. W. Adjuvant high-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of pemphigus and bullous pemphigoid: experience in six patients. *Br. J. Dermatol.* **133**, 289–293 (1995).
49. Ahmed, A. R. & Dahl, M. V. Consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases. *Arch. Dermatol.* **139**, 1051–1059 (2003).
50. Ahmed, A. R. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.* **45**, 825–835 (2001).
51. Oren-Shabtai, M. *et al.* Treatment of Bullous Pemphigoid in People Aged 80 Years and Older: A

Systematic Review of the Literature. *Drugs Aging* **38**, 125–136 (2021).

52. Kremer, N. *et al.* Rituximab and Omalizumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review of the Literature. *American Journal of Clinical Dermatology* vol. 20 209–216 (2019).
53. Lonowski, S., Sachsman, S., Patel, N., Truong, A. & Holland, V. Increasing evidence for omalizumab in the treatment of bullous pemphigoid. *JAAD case reports* **6**, 228–233 (2020).
54. Seyed Jafari, S. M. *et al.* Case Report: Combination of Omalizumab and Dupilumab for Recalcitrant Bullous Pemphigoid. *Front. Immunol.* **11**, (2021).
55. Abdat, R. *et al.* Dupilumab as a novel therapy for bullous pemphigoid: A multicenter case series. *J. Am. Acad. Dermatol.* **83**, 46–52 (2020).
56. Lamberts, A., Euverman, H. I., Terra, J. B., Jonkman, M. F. & Horváth, B. Effectiveness and Safety of Rituximab in Recalcitrant Pemphigoid Diseases. *Front. Immunol.* **9**, (2018).
57. Das, S. *et al.* A Comparative Study to Evaluate the Efficacy and Cost of Rituximab versus Dexamethasone Cyclophosphamide Pulse in Patients of Pemphigus Vulgaris. *Indian J. Dermatol.* **66**, 223 (2021).
58. Huseynova Terzi, L., Akdogan, N., Dogan Gunaydin, S. & Atakan, N. Comparison of rituximab and intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune bullous diseases: Real-life data from a single centre. *Int. J. Clin. Pract.* **75**, (2021).
59. Werth, V. P. *et al.* Rituximab versus Mycophenolate Mofetil in Patients with Pemphigus Vulgaris. *N. Engl. J. Med.* **384**, 2295–2305 (2021).
60. Saleh, M. A. & Saleh, N. A. A randomized study comparing full dose and half dose of rituximab in relapsing pemphigus patients. *Dermatol. Ther.* **33**, (2020).
61. Mignard, C. *et al.* Factors Associated With Short-term Relapse in Patients With Pemphigus Who Receive Rituximab as First-line Therapy: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology* **156**, 545–552 (2020).
62. Chen, D. M. *et al.* Rituximab is an effective treatment in patients with pemphigus vulgaris and demonstrates a steroid-sparing effect. *Br. J. Dermatol.* **182**, 1111–1119 (2020).
63. Iraj, F. *et al.* Comparison between the efficacy of intralesional rituximab versus intralesional triamcinolone in the treatment refractory Pemphigus Vulgaris lesions: A randomized clinical trial. *Int. Immunopharmacol.* **73**, 94–97 (2019).
64. Joly, P. *et al.* First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet (London, England)* **389**, 2031–2040 (2017).
65. Kanwar, A. J. *et al.* Clinical and immunological outcomes of high- and low-dose rituximab treatments in patients with pemphigus: a randomized, comparative, observer-blinded study. *Br. J. Dermatol.* **170**, 1341–1349 (2014).
66. Arduino, P. G. *et al.* Long-term evaluation of pemphigus vulgaris: A retrospective consideration of 98 patients treated in an oral medicine unit in north-west Italy. *J. Oral Pathol. Med.* **48**, 406–412 (2019).
67. Chams-Davatchi, C. *et al.* Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* **57**, 622–628 (2007).