

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ И ТАКТИКА В ЛЕЧЕНИИ АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

CURRENT ASPECTS AND TACTICS IN THE TREATMENT OF ACANTHOLYTIC PEMPHIGUS. LITERATURE REVIEW

■ Троян Кристиан Александрович

■ Troyan Kristian Alexandrovich

■ Ендураева Лия Андреевна

■ Enduraeva Leah Andreevna

■ Силина Лариса Вячеславовна

■ Silina Larisa Vyacheslavovna

■ Курский государственный медицинский университет

■ Kursk state medical university

E-mail: silinalv@kursksmu.net

Резюме

В данном обзоре литературы поднимается тема методов терапии акантолитической пузырчатки (АП). Во введении описаны патогенез, этиология, эпидемиология и клинические формы АП. В результатах сравниваются стандартные и современные подходы в лечении, анализируются результаты исследований применения различных протоколов лекарственной терапии, а именно использование глюкокортикостероидов, цитостатиков, препарата моноклональных антител – ритуксимаба, внутривенных иммуноглобулинов с указанием дозировок и периодов применения. Далее следуют данные об использовании иммуноадсорбции, ее эффективности на основе мета-анализа и недостатков. В выводах отмечается, что лечение АП стало намного эффективнее с появлением ритуксимаба, однако существует еще множество проблем, требующих поиска новых методов терапии. Примеры некоторых направлений исследования также приведены в тексте данной статьи.

Ключевые слова: пузырчатка, акантолитическая пузырчатка, истинная пузырчатка, ритуксимаб, внутривенные иммуноглобулины, иммуноадсорбция.

This literature review addresses the topic of therapies for acantholytic pemphigus (AP). The introduction describes the pathogenesis, etiology, epidemiology and clinical forms of AP. The results compare standard and modern treatment approaches and analyse the results of studies of different drug therapy protocols, namely the use of glucocorticosteroids, cytostatics, the monoclonal antibody drug rituximab, and intravenous immunoglobulins with dosages and periods of use. This is followed by data on the use of immunoadsorption, its efficacy based on meta-analyses and disadvantages. The conclusions note that the treatment of AP has become much more effective with the advent of rituximab, but there are still many challenges that require the search for new therapies. Examples of some of the research areas are also given in the text of this article.

Key words: pemphigus, acantholytic pemphigus, true pemphigus, rituximab, Intravenous immunoglobulin, immunoadsorption.

Библиографическая ссылка на статью

Троян К.А., Ендураева Л.А., Силина Л.В. Современные аспекты и тактика в лечении акантолитической пузырчатки. обзор литературы // Innova. - 2025. - Т. 11. - № 2. - С.43-51.

References to the article

Troyan K.A., Enduraeva L.A., Silina L.V. Current aspects and tactics in the treatment of acantholytic pemphigus. literature review // Innova. - 2025. - Т. 11. - № 2. - P.43-51.

Акантолитическая пузырчатка (pemphigus acantholyticus) (АП) – это группа редких тяжелых аутоиммунных дерматозов, характеризующихся формированием буллезных образований (пузырей) на коже и слизистых оболочках, что обусловлено акантолизом – поражением и разрушением десмосомальных контактов между кератиноцитами шиповатого слоя многослойного плоского эпителия. Десмосомы – это прочные

структуры, обеспечивающие межклеточную адгезию, необходимые для целостности структуры различных тканей. Антитела (в основном относящиеся к классу IgG), которые направлены главным образом против структурных белков кожи и слизистых оболочек – десмоглеину-1 (Dsg 1) и десмоглеину-3 (Dsg 3), обуславливают аутоиммунный механизм развития пузырчатки. В патофизиологии АП

также чувствуют аутореактивные Т-лимфоциты, которые “обучаются” антигенпрезентирующими клетками, представляющими специфические Dsg-пептиды через молекулы HLA II класса. Эти аутореактивные CD4⁺ лимфоциты, специфичные для молекул десмоглеинов, образуют ИЛ-10, а также стимулируют выработку Dsg-специфических антител В-клетками [2,3].

Несмотря на многочисленные исследования акантолитической пузырчатки, этиология заболевания остается неустановленной. Однако есть основания полагать, что в развитии вульгарной формой пузырчатки имеет место генетический компонент, так как существуют наследственные и, соответственно, эпидемиологические отличия между этническими группами, причем более высокая распространенность приходится на евреев-ашкенази и лиц средиземноморского происхождения [1]. Было доказано наличие HLA-аллелей риска развития вульгарной АП: DRB1*04:02 и DBQ*05:03 и у большинства пациентов выявлялась экспрессия одного из двух данных аллелей. На данный момент четыре гена, не относящихся к системе HLA, были связаны с вульгарной пузырчаткой по крайней мере в двух популяциях: DSG3, кодирующий аутоантиген Dsg 3 при пемфигусе; TAP2, кодирующий АТФ-связывающий кассетный транспортер, участвующий в презентации антигена; IL6, кодирующий цитокин интерлейкин-6; и ST18, кодирующий фактор транскрипции, участвующий в воспалении и апоптозе, который экспрессируется в тканях кожи при АП.

В дополнение к генетической предрасположенности были выявлены экологические факторы, провоцирующие развитие заболевания. Низкие концентрации анти-Dsg аутоантител присутствуют в сыворотках примерно половины клинически не пораженных родственников первой степени родства пациентов с пузырчаткой, а также в сыворотках жителей районов с высокой распространенностью эндемического листовидного пемфигуса, что предполагает наличие более чем одного провоцирующего

фактора. При эндемической листовидной пузырчатке была обнаружена перекрестная реактивность Dsg 1 с белком слюны песчаной мухи *Lutzomyia longipalpis*. При неэндемической пузырчатке к факторам риска относят использование определенных лекарственных средств, таких как пеницилламин и каптоприл, воздействие пестицидов, паров металлов, ультрафиолетового света и ионизирующего излучения, ожоги, хирургические вмешательства, а также стресс [4].

Эпидемиологические данные значительно рознятся в зависимости от популяции. Так, в Швейцарии заболеваемость колеблется от 0,6–0,76 на миллион жителей в год. В Греции и Иране до 10,0 на миллион жителей в год. В Японии 3,5 случая на миллион жителей в год. Самые высокие показатели, а именно 16,0–32,0 случая на миллион жителей в год были обнаружены в Иерусалиме среди евреев-ашкенази средиземноморского происхождения. Ежегодная заболеваемость акантолитической пузырчаткой в Северной Америке составляет 32 случая на миллион жителей с еврейскими корнями и всего 4,2 случая на миллион жителей, принадлежащих к другим этническим группам [5-7]. Неравномерность заболеваемости подтверждает генетический компонент АП, описанный выше.

Существует ряд клинических форм АП. Вульгарная пузырчатка (рис. 1) у большинства пациентов дебютирует в полости рта в виде энантемы и эрозии. Почти у всех больных на той или иной стадии пузырчатки возникают поражения в ротовой полости. В основном поражается слизистая оболочка буккальной области, неба, языка, десен и внутренней стороны губ. Характер боли варьирует от незначительной до выраженной интенсивной вплоть до препятствования приема пищи, что может привести к быстрой потере веса. Вовлечение слизистой оболочки носа приводит к образованию геморрагических корок. Реже поражаются слизистые оболочки гортани, глотки, пищевода, головки полового члена, уретры, вульвы, перианальной области [8].



Рисунок 1. Вульгарная пузырчатка

Местами преимущественного поражения кожи являются волосистая часть головы, шея, подмышечные впадины и верхняя часть туловища, однако может быть вовлечен любой участок поверхности тела. Поражения кожи обычно проявляются в виде вялых пузырей, эрозий и корочек. У пациентов с распространенным формой заболевания также наблюдается поражение ногтей [9]. При механическом воздействии в зоне поражения, рядом с ним и иногда – на отдалении происходит отслойка эпидермиса видимо здоровой кожи, что является характерным, но не патогномичным признаком при пузырчатке, называемым симптомом Никольского. Зоны поражения слизистой оболочки и кожи заживают без образования рубцов, однако могут оставаться фокусы гиперпигментации, которые сохраняются в течение многих месяцев.

При листовидной форме пузырчатки (рис. 2) в отличие от вульгарной слизистые оболочки

не вовлекаются в патологический процесс. Поражение исключительно развивается на коже, преимущественно в виде эритемы с шелушением и образованием пластинчатых корок. Неповрежденные пузыри встречаются редко из-за субкорнеального расщепления, которое обуславливает быстрое разрушение покрывки. Преимущественно поражаются лицо, кожа головы и участки верхней части туловища. Симптом Никольского резко положительный, и, как и при вульгарной пузырчатке, поражения заживают без рубцов, но обычно приводят к поствоспалительной гиперпигментации. В отличие от вульгарной АП, даже при тяжелых формах листовидной пузырчатки большие участки эрозии не видны, а шелушение может напоминать эритродермию, которая встречается при тяжелом atopическом дерматите, псориазе, микозе и лекарственных токсикодермиях. Эрозии также подвержены бактериальному и вирусному инфицированию [4].



Рисунок 2. Листовидная пузырчатка

Вегетирующая пузырчатка (рис. 3) характеризуется образованием мясистых эластичных вегетаций насыщенно-красного цвета со зловонным запахом, которые могут сливаться в обширные бляшки неправильной формы с полициклическими краями. Очаги поражения окаймлены мацерированным эпителиальным воротничком. Чаще всего поражаются крупные складки (подмышечные, инфрамаммарные, паховые, межъягодичные), но иногда вовлекаются и зоны мелких складок. Однако вегетации могут возникать на любом

участке, а не только в интертригинозных областях. Поражение полости рта встречается очень часто (60–80 % случаев) и часто с самого начала заболевания (75 % случаев), что иногда приводит к истощению. Первоначально вегетирующая пузырчатка может ограничиваться одним участком, но со временем становится мультифокальной. Вегетации в полости рта встречаются редко, но иногда язык приобретает «церебриформный» вид, характерный для этого заболевания.



Рисунок 3. Вегетирующая пузырчатка

При эритематозной (себорейной, или синдроме Сенира-Ашера) пузырчатке (рис. 4) изначально чаще поражаются не слизистые оболочки, а кожа, в основном лица, схоже с красной волчанкой (в форме бабочки), грудной клетки, спины, волосистой части головы, т. е. себорейные участки. В начале формируются эритематозные очаги поражения с корками желтоватого или буро-коричневого цвета. Пузыри, как правило, быстро ссыхаются и остаются незамеченными. На их месте формируются эрозии. Данная форма АП может иметь ограниченный характер долгое время, но возможна генерализация патологического процесса [11].



Рисунок 4. Эритематозная (себорейная, или синдром Сенира-Ашера) пузырчатка

Кроме основных форм АП выделяют и редкие, а также неакантолитические разновидности пузырчатки, которые могут встречаться в практике врача и их следует рассматривать в плане дифференциальной диагностики. К ним относятся: паранеопластическая пузырчатка, неонатальная пузырчатка, IgA-пузырчатка, буллезный пемфигоид, рубцующийся пемфигоид, герпетиформная пузырчатка, доброкачественная неакантолитическая пузырчатка Пашкова-Шеклакова, медикаментозная пузырчатка, IgG/IgA-пузырчатка, бразильская пузырчатка, хроническая доброкачественная семейная пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли.

Материалы и методы. В данной работе использовался метод анализа научных литературных материалов.

Результаты и обсуждение. Редкость заболевания, а также малое количество рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) затрудняет установление единой схемы эффективного научно обоснованного лечения.

Системные глюкокортикостероиды (ГКС) до настоящего времени остаются основным методом терапии, позволяющим добиться положительного терапевтического эффекта и контроля активности заболевания [11–13]. Многие клиницисты используют пероральный преднизолон или его сочетание с пероральным азатиоприном или соединением микофенолата (микофенолата мофетил или микофенолата натрия). Отменять ГКС начинают в случае, если у пациентов в течение 2 недель не появляется новых пузырей и происходит заживление около 80% выявленных поражений. Далее тактика направлена на достижение полной ремиссии, предотвращение рецидивов во время отмены преднизолона, уменьшение числа и степени выраженности потенциальных побочных эффектов [4]. Однако рецидивы возникают у 50% пациентов, а тяжелые побочные эффекты, связанные с иммуносупрессорами - у 65% пациентов, и только около половины пациентов могут прекратить прием кортикостероидов через 3 года. Установленные принципы лечения АП недавно были поставлены под сомнение использованием ритуксимаба в первой линии терапии, который позволил 70% пациентов достичь ремиссии без ГКС через 6 месяцев, а 90% пациентов - через 2 года [15].

Пероральные кортикостероиды назначают пациентам с вульгарной и листовидной формами АП. Начальная доза преднизона или преднизолона обычно

составляет 0,5–1,0 мг/кг в день для пациентов с пузырчаткой средней степени тяжести и 1,0–1,5 мг/кг в день для пациентов с тяжелым течением [12–14]. Если состояние больного не улучшается в течение двух недель, дозу увеличивают. В качестве альтернативы назначают внутривенную импульс-терапию ГКС, например, преднизолон 500–1000 мг ежедневно в течение 5 дней подряд или дексаметазон 100 мг ежедневно в течение 3 дней подряд. После достижения контроля над заболеванием обычно снижают дозы преднизона или преднизолона на 25% каждые 2 недели до достижения 20 мг в день, затем на 2–5 мг еженедельно до достижения 10 мг в день, с последующим снижением дозы на 1 мг [12–14]. Более быстрое снижение дозы ГКС в течение 3–6 месяцев рекомендуется для пациентов, получающих лечение первой линии комбинацией ритуксимаба с преднизолоном или преднизолоном [15].

Существует ряд препаратов, применяющихся для снижения необходимой дозы кортикостероидов и снижения их побочных эффектов. Часто применяются азатиоприн и соединения микофенолата [12, 13]. Микофенолата мофетил является селективным иммуносупрессором, обратимо ингибирующим синтез ДНК и деление В- и Т-клеток в периферической крови. Циклофосфамид (цитостатик алкилирующего типа) используется реже из-за его токсичности [4]. Высокие дозы иммуноглобулинов внутривенно применяются в основном при тяжелой и рецидивирующей пузырчатке [12–14]. Однако с высокой эффективностью ритуксимаба тактика в лечении АП может сильно поменяться.

Ритуксимаб — это препарат моноклональных антител, направленный против В-лимфоцитов с трансмембранным антигеном CD20. Связываясь с антигеном, ритуксимаб инициирует реакции, опосредующие лизис В-лимфоцитов по механизму комплемент-зависимой цитотоксичности, антитело-зависимой клеточной цитотоксичности. При этом В-клетки пропадают из циркулирующей крови на 6–12 месяцев. Впервые препарат был применен для лечения паранеопластической пузырчатки в 2001 году и вульгарной формы АП в 2002 году [16]. Клиническая эффективность ритуксимаба впоследствии была отмечена в нескольких сериях клинических случаев. На основании информации, полученной при изучении этих случаев и двух анализов, проведенных на основе данных о 500 пациентах, исследователи установили, что ритуксимаб не оказывает негативного влияния на течение заболевания [4].

Более того, после одного цикла ритуксимаба ремиссия достигается у 75% пациентов со средней задержкой 3–6 месяцев. Применение ритуксимаба на ранних этапах течения заболевания было связано с большей долей пациентов с полной ремиссией, чем при позднем применении в качестве второй или третьей линии терапии [3, 15, 17, 18].

В РКИ 90 пациентов с недавно диагностированной вульгарной или листовидной АП было выявлено значительное превосходство ритуксимаба над стандартной схемой лечения ГКС. 89% пациентов, получавших ритуксимаб (2 раза по 1 г на начальном этапе и 0,5 г через 12 и 18 месяцев) в сочетании с краткосрочным преднизолоном (0,5–1,0 мг/кг в день в течение 3–6 месяцев), достигли полной ремиссии после прекращения терапии через 2 года, по сравнению с 34% пациентов, получавших только преднизон (1,0–1,5 мг/кг в день в течение 12–18 месяцев). Кроме того, в группе ритуксимаба кумулятивная доза преднизона была в три раза ниже, а количество тяжелых нежелательных явлений – в два раза ниже, чем в группе преднизона [15]. На основании этих данных ритуксимаб был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США и Европейским агентством лекарственных средств для лечения средней степени тяжести и тяжелой АП.

Исследователи подчеркивают целесообразность поддерживающих инфузий ритуксимаба для снижения риска рецидивов (например, через 6, 12 и 18 месяцев после начальной дозы), хотя оптимальное время и доза пока неизвестны. Пациенты с высокими концентрациями анти-DSG 1 и анти-DSG 3 антител в сыворотке крови на 3-й месяц имеют повышенный риск рецидива, что можно предотвратить поддерживающей инфузией ритуксимаба [15].

Проводились исследования эффективности адъювантной терапии и были сделаны выводы, что азатиоприн, соединения микофенолата и циклофосфамид в дополнения к ГКС не помогают достичь контроля заболевания, клинической ремиссии, уменьшения тяжелых побочных эффектов и смертности лучше, чем использование исключительно препаратов ГКС. Хотя адъювантная терапия в совокупности снижала риск рецидива примерно на 30%, анализ каждого адъюванта в отдельности не выявил ни одного, который был бы достоверно связан с меньшим количеством рецидивов, чем применение только ГКС [19].

Азатиоприн в дозе 2–3 мг/кг в день (при

нормальной активности тиреоидной пероксидазы) и микофенолаты (микофенолата мофетил в дозе 2–3 г в день и микофенолата натрия в дозе 1,44 мг в день) могут рассматриваться как кортикостероидсберегающие препараты первой линии, когда ритуксимаб недоступен или противопоказан [14]. Циклофосфамид в дозах 75–150 мг ежедневно перорально или 500–1000 мг ежемесячно внутривенно редко используется в США и Европе [4]. Из-за большого количества побочных эффектов и долгосрочного риска бесплодия и злокачественных новообразований циклофосфамид может быть использован для терапии заболевания с рефрактерным течением, когда ритуксимаб недоступен [20].

Метотрексат, циклоспорин и дапсон имеют очень ограниченные показания к применению при АП и используется в индивидуальном порядке.

Эффективность внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) при АП была подтверждена несколькими сериями клинических случаев и одним РКИ. В это РКИ были включены японские пациенты с вульгарной или листовидной формой, не реагировавшие на лечение преднизолоном (≥ 20 мг в день). Время выхода из протокола лечения (т. е. продолжительность времени, в течение которого пациент придерживался протокола без дополнительного лечения) было значительно увеличено у пациентов, получавших один цикл ВВИГ в дозе 2 г/кг. В этом метаанализе ВВИГ был единственным адъювантом, который привел к увеличению числа пациентов с подконтрольным течением заболевания [19]. Основными преимуществами ВВИГ являются быстрое действие и отсутствие риска инфекции. Обычно ВВИГ вводят в дозе 2 г/кг в течение 2–5 дней с ежемесячными повторами. В одной из серий случаев сочетание ВВИГ с ритуксимабом привело к длительной ремиссии без серьезных побочных эффектов [4].

Плазмаферез показал неблагоприятное соотношение риска и пользы при АП. Иммуноадсорбция, напротив, не требует плазмозамещения, специфически связывает молекулы Ig, позволяет обрабатывать 2–3 объема плазмы и быстро выводит анти-DSG IgG из циркуляции. Иммуноадсорбция проводится 3–4 дня подряд с интервалом в 3–4 недели. Было проведено РКИ с участием 72 пациентов с вульгарной или листовидной формой АП с высокой активностью заболевания. Иммуноадсорбция в сочетании со стандартной терапией привела к быстрой ремиссии и

потребовала значительно меньше ГКС, чем только стандартная терапия. Мета-анализ пациентов с АП, получавших различные протоколы лечения ритуксимабом, показал, что комбинированные схемы иммуноадсорбции приводили к наиболее быстрому контролю активности заболевания еще до завершения терапии ритуксимабом. Таким образом, иммуноадсорбция может быть особенно полезна для пациентов с тяжелым течением заболевания в течение 2–4 месяцев, пока ритуксимаб не начнет действовать в полную силу [18]. Но, к сожалению, применение иммуноадсорбции ограничено повышенным риском инфекций из-за параллельного снижения уровня защитных иммуноглобулинов [21].

Перед началом ГКС или иммуносупрессивной терапии рекомендуется провести полный анализ крови; анализ крови на креатинин, электролиты, печеночные ферменты, альбумин, глюкозу в сыворотке натощак, серологию гепатитов В и С и ВИЧ; осмотр глаз (на предмет глаукомы и катаракты); исключить туберкулез [14]. Кроме того, необходимо уточнить статус вакцинации пациента и провести профилактику остеопороза [4].

В настоящее время также проводится поиск новых методов терапии: проходят испытания 2-й фазы офатумаба, альтернативного анти-CD20 антитела с повышенной аффинностью связывания с CD20, ингибиторов неонатального Fc-рецептора, тирозиновой протеинкиназы Брутона, которая играет важную роль в созревании и функционировании В-лимфоцитов, и фактора активации В-клеток. Кроме того, ожидаются клинические испытания, основанные на Dsg-специфической иммуноадсорбции и технологии химерного рецептора аутоантител, которая позволяет сконструировать человеческие Т-клетки для экспрессии химерного рецептора аутоантител, состоящего из Dsg3, слитого с сигнальным доменом CD137-CD3- ζ , что позволяет селективно истощать аутореактивные В-клетки [21, 22].

Выводы. Появление патогенетически направленного вектора терапии АП, в частности препарата моноклональных антител – ритуксимаба, произвело революцию в лечении этого тяжелого заболевания, однако возможность появления тяжелых побочных явлений, пациентов, не отвечающих адекватно на ритуксимаб, и больных, которым требуется большое количество повторных инфузий этого препарата, указывают на необходимость поиска и развития новых методов лечения [15, 17, 18].

Литература.

1. Kayani M, Aslam AM. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris. *BMJ*. 2017 Jun 8;357:j2169. doi: 10.1136/bmj.j2169. PMID: 28596152.
2. Pollmann R, Schmidt T, Eming R, Hertl M. Pemphigus: a comprehensive review on pathogenesis, clinical presentation and novel therapeutic approaches. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54: 1–25.
3. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17026.
4. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet*. 2019 Sep 7;394(10201):882–894. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31778-7. PMID: 31498102.
5. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018 Apr;66(2):255–270. doi: 10.1007/s12026-018-8986-7. PMID: 29479654.
6. Schmidt E, Borradori L, Joly P. Epidemiology of autoimmune bullous diseases. In: Murrell D, ed. *Blistering diseases*, 1st edn. Heidelberg: Springer, 2015: 251–64.
7. Hsu DY, Brieve J, Sinha AA, Langan S, Silverberg JL. Comorbidities and inpatient mortality for pemphigus in the United States. *Br J Dermatol* 2016; 174: 1290–98.
8. Mahmoud A, Miziara ID, Costa KC, Santi CG, Maruta CW, Aoki V. Laryngeal involvement in pemphigus vulgaris: a proposed classification. *J Laryngol Otol* 2012; 126: 1041–44.
9. De D, Kumar S, Handa S, Mahajan R. Fingernail involvement in pemphigus and its correlation with disease severity and other clinicodemographic parameters. *Br J Dermatol* 2018; 180: 662–63.
10. Ruocco V, Ruocco E, Caccavale S et al. Pemphigus vegetans of the folds (intertriginous areas). *Clin Dermatol*. 2015 Jul Aug;33(4):471–6. doi: 10.1016/j.clindermatol.2015.04.011. PMID: 26051064.
11. Oktarina DA, Poot AM, Kramer D, Diercks GF, Jonkman MF, Pas HH. The IgG “lupus-band” deposition pattern of pemphigus erythematosus: association with the desmoglein 1 ectodomain as revealed by 3 cases. *Arch Dermatol* 2012; 148: 1173–78.
12. Harman KE, Brown D, Exton LS, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *Br J Dermatol* 2017; 177: 1170–201.
13. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and

treatment – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 405–14.

14. Murrell DF, Pena S, Joly P, et al. Diagnosis and management of pemphigus: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2018; published online Feb 10. DOI:10.1016/j.jaad.2018.02.021.

15. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, 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* 2017; 389: 2031–40.

16. Schmidt E, Goebeler M, Zillikens D. Rituximab in severe pemphigus. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1173: 683–91.

17. Ahmed AR, Shetty S. A comprehensive analysis of treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 323–31.

18. Wang HH, Liu CW, Li YC, Huang YC. Efficacy of rituximab for pemphigus: a systematic review and meta-analysis of different regimens. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 928–32.

19. Atzmony L, Hodak E, Leshem YA, et al. The role of adjuvant therapy in pemphigus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 264–71.

20. Hebert V, Boulard C, Houivet E, et al. Large international validation of ABSIS and PDAI pemphigus severity scores. *J Invest Dermatol* 2019; 139: 31–37.

21. Hofrichter M, Dworschak J, Emtenani S, et al. Immunoabsorption of desmoglein-3-specific IgG abolishes the blister-inducing capacity of pemphigus vulgaris IgG in neonatal mice. *Front Immunol* 2018; 9: 1935.

22. Ellebrecht CT, Bhoj VG, Nace A, et al. Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease. *Science* 2016; 353: 179–84.