

Ergebnisbericht (gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Charité - Universitätsmedizin Berlin
Förderkennzeichen:	01VSF21002
Akronym:	SJS-TEN
Projekttitel:	S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse)
Autorinnen und Autoren:	Ruben Heuer
Förderzeitraum:	01.07.2022 - 30.06.2024
Ansprechperson:	Prof. Dr. med. Alexander Nast Facharzt für Dermatologie / lt. Oberarzt Hochschulambulanz/Division of Evidence based Medicine Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Charité - Universitätsmedizin Berlin Charitéplatz 1 D - 10117 Berlin debm01@charite.de

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt SJS-TEN wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21002 gefördert.

Zusammenfassung

Hintergrund: Bei der epidermalen Nekrolyse (EN; auch Stevens-Johnson-Syndrom / toxisch epidermale Nekrolyse [SJS/TEN]) handelt es sich um eine seltene, jedoch lebensgefährliche Überempfindlichkeitsreaktion von Haut und Schleimhäuten, die häufig mit schweren Folgebeschwerden einhergeht. So versterben zwischen 13 und 49 Prozent der Betroffenen bereits in der Akutphase der Erkrankung. Überlebende berichten über Einschränkungen von Seh- und Sexualfunktion sowie posttraumatische Belastungsstörungen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung besteht bei Behandler*innen oftmals Unsicherheit hinsichtlich Diagnostik und Therapie, woraus sich Fehldiagnosen und Heterogenität in der Versorgung ergeben. In Deutschland steht derzeit keine Leitlinie für EN zur Verfügung. Diesem Umstand sollte durch die Erstellung der evidenzbasierten S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse) begegnet werden.

Methodik: Zur Entwicklung einer S3-Leitlinie entsprechend der Vorgaben des aktuellsten AWMF-Regelwerks wurde eine repräsentative Leitlinienkommission unter Beteiligung aller relevanter Interessengruppen gebildet. Interessenkonflikte wurden erfasst und berücksichtigt. Begleitend wurden Patient*innen-Interviews durchgeführt, deren Ergebnisse den Autor*innen der Leitlinie zur Verfügung gestellt wurden. Es erfolgte die systematische Evidenzaufbereitung einschließlich Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur sowie Datenextraktion. Die gesammelten Daten wurden wissenschaftlich ausgewertet und im Sinne der GRADE-Methode in einem Evidenzbericht zusammengefasst. Die Kapitelautor*innen erstellten Hintergrundtexte und Empfehlungsvorschläge, welche in Konsensuskonferenzen abgestimmt wurden. Es folgten interne und externe Begutachtung sowie Pilotierung durch affilierte Kliniken und Versorgungszentren.

Ergebnisse: Es wurden 23 evidenz- und 33 konsensbasierte Empfehlungen sowie 5 Statements konsentiert. Als Hilfestellung zur korrekten Diagnosestellung bei EN wurde eine Checkliste, eine tabellarische Darstellung von Differentialdiagnosen sowie detaillierte klinische Abbildungen erarbeitet, wobei das generalisierte bullöse Arzneimittelexanthem (GBFAE) als häufigste Differentialdiagnose identifiziert wurde. Zusätzlich wurde ein Zeitstrahlendiagramm zur Identifikation des auslösenden Medikaments entwickelt, um die schnelle und korrekte Identifikation des auslösenden Agens zu unterstützen. Die systematische Recherche und Literaturlauswertung erbrachte nur wenig verlässliche Evidenz zur Auswahl einer spezifischen Systemtherapie, so dass hierzu entsprechend keine starken Empfehlungen ausgesprochen werden konnten. Der Schwerpunkt der EN-Versorgung liegt so weiterhin auf der supportiven Therapie, welche innerhalb der Leitlinie besondere Berücksichtigung fand. Hierbei wurden auch Fachbereiche mit bislang unzureichender Einbindung abgebildet, wie etwa die ophthalmologische, gynäkologische und psychotherapeutische Versorgung in Akut- und Postakutphase.

Diskussion: Die Leitlinie stellt zukünftigen Behandler*innen konkrete Informationen zur Diagnostik und Therapie von EN bereit und kann zur Harmonisierung der Versorgungssituation in Deutschland beitragen. Limitationen ergeben sich aus der defizitären wissenschaftlichen Datenlage zur Erforschung seltener Krankheiten. Innerhalb der Leitlinie dargestellte Forschungsbedarfe bieten vielversprechende Ausgangspunkte für Folgeprojekte.

SJS-TEN (01VSF21002)

Schlagworte: Arzneimittelreaktion, Epidermale Nekrolyse, Lyell-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse

Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis	5
II	Abbildungsverzeichnis	5
III	Tabellenverzeichnis	5
1	Projektziele	6
2	Projektdurchführung	8
2.1	Projektbeteiligte	8
2.2	Beschreibung/ Darstellung des Projekts	9
2.3	Beschreibung Ablauf des Projekts	11
2.4	Erfahrungen mit der Implementierung/ Maßnahmen	12
2.5	Rechtsgrundlage	13
3	Methodik	13
4	Projektergebnisse	17
5	Diskussion der Projektergebnisse	20
6	Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung	22
7	Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen	23
IV	Literaturverzeichnis	23
V	Anlagen	25

I Abkürzungsverzeichnis

AGREE II	Appraisal of guidelines for research and evaluation II
AMSTAR 2	A measurement tool to assess systematic reviews
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V.
EN	Epidermale Nekrolyse
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRADE	Grading of recommendations, assessment, development and evaluations
IA	Innovationsausschuss
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
NRSI	Nicht-randomisierte Interventionsstudie
PICO	Population, intervention, comparison, outcome
PRISMA	Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
PROM	Patient-reported outcome measure
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
TEN	Toxisch epidermale Nekrolyse

II Abbildungsverzeichnis

Keine Einträge.

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Projektbeteiligte	8
Tabelle 2: Themenfelder der Leitlinie	9
Tabelle 3: Arbeitsschritte im Projektablauf	11
Tabelle 4: Wichtige Patient*innenrelevante Endpunkte	14
Tabelle 5: Klassifikation der Konsensstärke	16
Tabelle 6: Erzielte Ergebnisse und entsprechend angestrebter Ziele im Projektantrag	17

1 Projektziele

Hintergrund: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) sind akute, schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, bei denen es zur Ablösung der Haut oder der Schleimhäute kommt. Sie entsprechen einer Krankheitsentität von verschieden schwerer Ausprägung aber gleicher Pathogenese und Ätiologie, die als epidermale Nekrolyse (EN) bezeichnet wird. Bei SJS sind bis zu 10 % der Körperoberfläche von Blasenbildung und Hautablösung betroffen, bei TEN über 30 %. Bei 10-30 % abgelöster Haut wird von SJS/TEN-Übergangsform gesprochen. Die Leitlinie behandelt alle drei Schweregrade, zusammenfassend hier als EN bezeichnet (1). In Deutschland wurde die Inzidenz von EN von 1 Fall pro 1 Million Einwohner kürzlich bestätigt (2). EN kann in allen Altersgruppen auftreten, wobei die Inzidenz in höherem Alter aufgrund der Häufigkeit von Medikamenteneinnahmen ansteigt. Die Angaben zur Letalität in Deutschland liegen bei 13 % für SJS, bei 42 % für die Übergangsform und bei 49 % für TEN (2). Bei den Überlebenden kommt es oftmals zu Folgeschäden (zum Beispiel der Sehfunktion, der Sexualfunktion, der Psyche) mit mitunter massiver Einschränkung der Lebensqualität (3-10).

Mit dem Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh) unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Maja Mockenhaupt existiert in Deutschland ein Kompetenzzentrum für schwere Hautreaktionen, in dem klinische Krankheitsverläufe in Form eines Registers erfasst werden, aber auch direkte fallbezogene Beratung bei Verdacht auf EN hinsichtlich Diagnostik und Therapie erfolgt. Der niedrigen Inzidenz von EN steht eine hohe Anzahl von Verdachtsfällen bei Patient*innen mit Blasenbildung gegenüber, welche sich in der hohen Anzahl der Beratungsanfragen (Stand 12/2020: 514/Jahr) an das dZh widerspiegeln. In den Registerdaten des dZh zeigt sich eine ausgeprägte Heterogenität in der Versorgung. In einigen Zentren werden zunehmend immunomodulatorische Systemtherapien eingesetzt, in anderen dagegen wird rein supportiv behandelt.

Auch in Hinblick auf die Lokalthherapie gibt es große Unterschiede, die nicht nur durch die etablierten Behandlungsroutinen der behandelnden Abteilungen (Dermatologie, internistische Intensivmedizin, verbrennungschirurgische Intensivmedizin, Pädiatrie) erklärt werden können. Beim vor allem in der Verbrennungschirurgie durchgeführten Wunddebridement und der nachfolgenden Wundversorgung zeigen sich zwischen verschiedenen Zentren wesentliche Unterschiede in der Häufigkeit und Durchführung dieser Maßnahme. Zudem finden sich Mängel in Hinblick auf die rechtzeitige Einbindung aller relevanten Fachdisziplinen (10). Bei Frauen unterbleibt oftmals die indizierte gynäkologische Untersuchung und spezifische Mitbehandlung. Ebenso finden die indizierte augenfachärztliche Untersuchung und psychologische Unterstützung der Patient*innen nicht immer regelrecht statt (11). Durch mangelnde Beachtung und Behandlung aller Manifestationsorte entstehen oftmals hohe Morbiditäten und Folgebehandlungskosten.

Trotz der Schwere der Erkrankung mit hohem Sterberisiko steht in Deutschland keine Leitlinie für EN zur Verfügung. Viele Behandler sehen sich mit der Frage konfrontiert, wie die Evidenzlage und der Stellenwert neuer Therapieoptionen (zum Beispiel TNF- α Antagonisten) bezogen auf EN ist und wo Impulse für die klinische Forschung bei einer so seltenen, aber extrem schweren Krankheit gesetzt werden sollen (12). Insbesondere die Vielzahl der zu beteiligenden Fachgesellschaften, das Bestehen unterschiedlicher „Schulen“ und die

Seltenheit der Erkrankung sind wesentliche Barrieren für die Erstellung einer Leitlinie und stellen eine Besonderheit dieses Krankheitsbildes dar. Mit Hilfe der Förderung durch den Innovationsfonds soll diesem nun mit strukturierter Aufbereitung der Evidenz unter Verwendung der GRADE Methodik und der transparenten Darstellung der Entscheidungsfindung in Form von „Evidence-to-Decision Frameworks“ und der Konsentierung im formalen Konsensusverfahren im Rahmen einer S3-Leitlinie begegnet werden.

Allgemeine Zielsetzung: Erstellung einer evidenz- und konsensbasierten (S3) Leitlinie zur Reduktion von Morbidität und Letalität bei epidermaler Nekrolyse. Die Leitlinie soll Therapiestandards für Deutschland festlegen; unter Berücksichtigung der Evidenz aus klinischen Studien, Registerdaten und der Expertenerfahrung in Hinblick auf Wirksamkeit („efficacy“ und „effectiveness“) und Sicherheit. Es erfolgt eine besondere Berücksichtigung der Aspekte Lebensqualität, „patient-reported outcome measures (PROMs)“, Komorbidität, Patientenalter, Geschlecht, Gesundheitskompetenz, private/soziale Situation der Patient*innen sowie der allgemeinen Versorgungssituation und medizinischen Ressourcenverteilung in Deutschland.

Fragestellungen und spezifische Ziele:

1) Welche Maßnahmen sollen bei Patient*innen mit Verdacht auf ein EN zur Diagnosestellung oder differentialdiagnostischen Abgrenzung durchgeführt werden?

Vermeidung von schweren Verläufen durch frühzeitige korrekte Diagnosestellung. Vermeidung von Fehl-/ Überdiagnosen, die zum unnötigen Absetzen erforderlicher Therapien oder zur Einleitung unnötiger und potentiell schädlicher Therapien aufgrund der Fehldiagnose EN führen.

2) Was sind die wahrscheinlichsten Auslöser von EN?

Arzneimittel sind bei etwa drei Viertel der Erwachsenen und bei etwa einem Drittel der Kinder und Jugendlichen mit EN als auslösende Faktoren anzusehen. Durch frühzeitige Identifizierung des Agens, und im Falle eines medikamentösen Auslösers, sofortiges Absetzen desselben sollen Morbidität und Sterberisiko gesenkt werden. Im Falle von infektiösen Triggerfaktoren sollen diese bestimmt und adäquat behandelt werden.

3) Welche Maßnahmen sollen bei Patienten mit EN zur Untersuchung hinsichtlich beteiligter Organsysteme, Prognostik, Messung der Krankheitsaktivität/ Monitoring und Bestimmung der Prognose durchgeführt werden?

Reduktion von Morbidität (akut und Spätfolgen) und Letalität durch die Sicherstellung einer zeitgerechten optimalen interdisziplinären Versorgung durch Einbindung aller relevanten Fachrichtungen sowie ggf. einer rechtzeitigen Verlegung zur intensiv-/verbrennungsmedizinischen Versorgung.

4) Wie ist die Wirksamkeit der vorhandenen Interventionen bei EN? (Haut, Mundschleimhaut, Augen, urogenital/perianal Haut oder Schleimhaut, Atemwege, intensivmedizinische Versorgung, psychosoziale Therapie)

Festlegung eines Therapiestandards für Deutschland, Optimierung der Therapieauswahl und der supportiven Therapie unter Berücksichtigung von Geschlecht, Lebensalter, Komorbidität.

Harmonisierung verschiedener „Schulen“, Berücksichtigung aller Organsysteme. Reduktion der Inzidenz von Vernarbungen (insbesondere Augen/Schleimhäute), posttraumatischen Stresssyndrom, Angstzuständen oder Vermeidungsverhalten nach durchlebtem EN.

5) Welchen Maßnahmen sollen nach Abklingen der Akutphase angeboten werden?

Empfehlungen zur Anschlussbehandlung beteiligter Organsysteme, Vermeidung von Rezidiven durch erfolgreiche Abklärung des auslösenden Agens (falls bisher nicht sicher identifiziert) in der Postakutphase, Hilfestellungen für Patient*innen und Versorger*Innen zur Beratung.

6) Welche Indikatoren sind zur Messung der Qualität der Versorgung geeignet?

Identifikation von Qualitätsindikatoren, Identifikationen von Endpunkten zur Auditierung und Messung der Qualität in der klinischen Versorgung. Qualitätsindikatoren und Auditierung können insbesondere die rechtzeitige Einbindung aller relevanten Fachgesellschaften verbessern. In einem Folgeprojekt zur Implementierung der Leitlinien kann ein Zertifizierungsprogramm „EN- Schwerpunktklinik“ umgesetzt werden.

7) Wo bestehen Evidenzlücken und Forschungsbedarf?

Ausgangsimpuls für klinische Forschung, weitere Stärkung der vorhandenen Registerforschung, Harmonisierung unterschiedlicher „Schulen“ durch neue Evidenzgenerierung.

2 Projektdurchführung

2.1 Projektbeteiligte

Tabelle 1: Projektbeteiligte

Konsortialführung/ Antragsteller	Prof. Dr. med. Alexander Nast, Division of Evidence-based Medicine (dEBM), Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Methodiker, Koordination Gesamtprozess, Steuergruppe, Evidenzaufbereitung.
Beteiligte Einrichtungen: Konsortialpartner/ Kooperationspartner	<p>Konsortialpartner:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prof. Dr. Maja Mockenhaupt, Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh), Steuergruppe, Fachexpertin, Patient*innen-Interviews, Evidenzaufbereitung. <p>Kooperationspartner:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prof. Dr. med. Lars E. French, Fachexperte Dermatologie, Steuergruppe - Prof. Dr. Björn Behr, nominierter Fachexperte Verbrennungsmedizin und Plastische Chirurgie, Steuergruppe <p>Erweiterte Steuergruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prof. Dr. med. Marcus Lehnhardt, nominierter Fachexperte Verbrennungsmedizin - Prof. Dr. Uwe Pleyer, nominierter Fachexperte Ophthalmologie

Beteiligte (AWMF-) Fachgesellschaften:	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V. (BVDD) Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e.V. (DGPRÄC) Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI) Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie e.V. (DGKCH) Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP) Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e.V. (DGP) Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin e.V. (DGV) Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Deutschsprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie e.V. (DeGPT)
--	---

2.2 Beschreibung/ Darstellung des Projekts

Die S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse) verfolgt das Ziel einer Verbesserung der Versorgung der Erkrankung in Deutschland. Sie soll beteiligten Gesundheitsdienstleister*innen sowie Patient*innen und gegebenenfalls deren Angehörigen durch Zusammenstellung wissenschaftlicher Forschungsergebnisse und Expert*innenwissen bei der Entscheidungsfindung unterstützen. Die Leitlinie wurde nach Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) unter systematischer Berücksichtigung bestehender Forschungsergebnisse erstellt (13). Zur Erfüllung der innerhalb der Stufenklassifikation der AWMF höchsten Evidenzstufe S3 erfolgte die Entscheidungsfindung auf Grundlage der aufbereiteten Evidenz sowie von moderierten Konsensuskonferenzen, in denen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie formell zur Abstimmung gebracht wurden. Die Leitlinie behandelt folgende Themen:

Tabelle 2: Themenfelder der Leitlinie

Thema	Unterthemen
Klinische Einleitung	Klassifikation Pathophysiologie
Prävention (HLA-Diagnostik)	-
Diagnostik und initiales Management	Basisdiagnostik bei Verdacht auf EN Differentialdiagnosen Identifikation/Eingrenzung des auslösenden Agens

	<p>Einbindung der verschiedenen Fachrichtungen Krankheitsschwere und Prognose</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der betroffenen Körperoberfläche • Prognoseabschätzung • Kriterien für die Verlegung in ein Brandverletzenzentrum/auf eine Intensivstation • Erweiterte Diagnostik/Verlaufsdagnostik <p>Kommunikation mit den Patient*innen</p>
<p>Management von EN im akuten Stadium</p>	<p>Systemische Therapie - immunmodulierend/immunsuppressiv</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indikation für eine systemische immunmodulierende Therapie • Monotherapie mit Kortikosteroiden • Monotherapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) • Monotherapie mit Ciclosporin A • Monotherapie mit Etanercept • Therapie mit Thalidomid • Kombinationstherapien • Systemische Therapie bei Patient*innen < 18 Jahren • Systemische Therapie in Schwangerschaft und Stillzeit • Dosierungen und Dauer von systemischen immunmodulierenden Therapien <p>Supportive Therapie (einschließlich organspezifischer Diagnostik)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Haut • Lippen und Mundschleimhaut • Augen • Genitale • Respirationstrakt • Weitere Schleimhäute • Lagerung und Thermoregulation • Analgesie • Antiinfektiöse Therapie • Ernährung • Volumenersatztherapie • Weitere unterstützende intensivmedizinische Maßnahmen <p>Psychotherapeutische Behandlung in der Akutphase</p>
<p>Management im postakuten Stadium</p>	<p>Patient*inneninformation Allergietestung und Allergiepass Rehabilitation Weiterführende ambulante Versorgung</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Haut • Lippen und Mund • Augen • Genitale • Psychotherapeutische Behandlung
Qualitätsindikatoren/Implementierung	-
Limitationen der Leitlinie/Barrieren für die Implementierung	-
Forschungsbedarf	-

2.3 Beschreibung Ablauf des Projekts

Tabelle 3: Arbeitsschritte im Projektablauf

Arbeitsschritt	Durchgeführte Arbeiten
Vorbereitung	<ul style="list-style-type: none"> • Entwurf und Unterzeichnung von Weiterleitungs- und Kooperationsvereinbarungen
Initialisierung	<ul style="list-style-type: none"> • Nominierung von Mandatsträger*innen (Fachgesellschaften) • Etablierung einer Steuer- und Leitliniengruppe (Konsensusgruppe) • Erhebung und Bewertung von Interessenerklärungen • Erstellung eines Ethikantrages und Datenschutzkonzepts zur Durchführung einer qualitativen Studie zur Erfassung Patient*innenseitiger Versorgungsbedarfe
Erfassen vorhandener Bedarfe	<ul style="list-style-type: none"> • Vorrecherchen nach bestehenden Leitlinien und systematischen Reviews, Bewertung der Qualität und der Eignung/Übertragbarkeit • Auswertung der häufigsten Beratungsanfragen an das dZh • Durchführung und wissenschaftliche Auswertung von Patient*inneninterviews
Kick-Off	<ul style="list-style-type: none"> • Vorbereitung und Durchführung einer Auftaktkonferenz • Zuteilung themenspezifischer Arbeitsgruppen • Erstellung von PICO-Fragen
Systematische Evidenz-Aufbereitung, Erarbeitung der Leitlinieninhalte	<ul style="list-style-type: none"> • Erarbeitung und Durchführung einer De novo-Recherche • Studienselektion, Datenextraktion und Risk of Bias-Bewertung • Evidenzsynthese (Meta-Analysen / GRADE Bewertungen) und Erstellung eines Evidenzberichts • Erstellung von Evidence to Decision-Frameworks und Summary of Findings-Tabellen • Erarbeitung von Hintergrundtexten (konsens- und evidenzbasiert) • Erarbeitung von Empfehlungsentwürfen

	<ul style="list-style-type: none"> • Erstellung eines Methodenberichts / Leitlinienreports
Systematische Konsensfindung	<ul style="list-style-type: none"> • Editorielle Bearbeitung der Entwürfe • Planung, Durchführung und Auswertung dreier Online-Vorabstimmungen der zu konsentierenden Leitlinienempfehlungen • Planung und Durchführung dreier Konsensuskonferenzen • Zusammenstellung / Finalisierung der vorläufigen Leitliniendokumente
Qualitätsindikatoren	<ul style="list-style-type: none"> • Etablierung einer Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren • Erarbeitung leitlinienbasierter Qualitätsindikatoren • Durchführung einer Konsensuskonferenz
Externe Begutachtung und Finalisierung der Inhalte	<ul style="list-style-type: none"> • Begutachtung der erstellten Leitliniendokumente innerhalb der Leitliniengruppe (interne Konsultation) • Begutachtung der erstellten Leitliniendokumente durch beteiligte medizinische Fachgesellschaften und an der Versorgung von EN beteiligte klinisch Tätige • Sammlung und Auswertung von Kommentaren • Diskussion der Anpassungs- / Ergänzungsvorschläge im Umlaufverfahren
Publikation der Leitliniendokumente/Implementierungsmaßnahmen	<ul style="list-style-type: none"> • Finalisierung der Leitliniendokumente • Zustimmung durch die Fachgesellschaften • Publikation AWMF: Einreichung und Prüfung der Leitliniendokumente • Publikation in wissenschaftlichen Journalen • Planung/Umsetzung Implementierungsprogramm

Sämtliche Arbeitsschritte erfolgten zeitgerecht und inhaltlich entsprechend des ursprünglichen Projektplans.

2.4 Erfahrungen mit der Implementierung/ Maßnahmen

Innerhalb der Konsensuskonferenzen wurden Barrieren hinsichtlich der Implementierung diskutiert und im Rahmen der Erstellung der Qualitätsindikatoren systematisch erfasst. Die so gewonnenen Ergebnisse wurden sowohl in den Hintergrundtexten als auch in den Leitlinienempfehlungen berücksichtigt. Beispielsweise wurde bei der Erarbeitung von Kriterien zur Verlegung in ein Brandverletztzentrum der Umstand einbezogen, dass eine solche Verlegung trotz möglicherweise umfassenderer Versorgungsmöglichkeiten von den Patient*innen aufgrund der räumlichen Entfernung zu ihren Angehörigen abgelehnt werden könnte.

Da die Implementierung der Leitlinie erst mit ihrer Veröffentlichung möglich sein wird, können derzeit noch keine Erfahrungen diesbezüglich berichtet werden. Im Zuge der inhaltlichen Arbeit an der Leitlinie wurden jedoch bereits handlungsleitende Elemente, wie etwa die Checkliste einzuleitender Maßnahmen oder das Zeitstrahldiagramm zur Identifikation des

auslösenden Agens in beteiligten Zentren pilotiert. Abhängig von den erhaltenen Rückmeldungen wurde das Leitlinienmaterial angepasst, um eine höhere Anwenderfreundlichkeit zu erzielen.

2.5 Rechtsgrundlage

Nicht zutreffend.

3 Methodik

Die Leitlinie wurde anhand methodischer Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) erstellt, welche im aktuellen Regelwerk (verfügbar unter <https://www.awmf.org/regelwerk/>) dargestellt sind (13).

Im Rahmen der Stellung des Förderantrags wurden die zu beteiligenden Fachgesellschaften seitens der Steuergruppe mit dem Ziel einer Abdeckung sämtlicher versorgungsrelevanter Fachgruppen ausgewählt. Die ärztlichen und nicht-ärztlichen Vertreter wurden im Anschluss durch die ausgewählten Fachgesellschaften nominiert. Eine Beteiligung bestehender Patient*innenorganisationen wurde angestrebt. Da jedoch keine entsprechende Organisation für EN identifiziert werden konnte, wurden Betroffene und deren Angehörige in teilstrukturierten Interviews und einer Fokusgruppendifkussion systematisch hinsichtlich ihrer Erfahrungen im Rahmen der medizinischen Versorgung befragt. Die mithilfe einer qualitativen Analyseverfahren ausgewerteten Daten flossen direkt in thematisch relevante Kapitel der Leitlinie ein. Weitere Details zur Methodik der Patient*innenbefragung finden sich in Anlage 2: Leitlinienreport. Ergebnisse finden sich in Anlage 3: Evidenzbericht. Zusätzlich konnten aus der Gruppe der Befragten zwei Patientenvertreter*innen gewonnen und aktiv über den gesamten Entstehungszeitraum an der Erstellung der Leitlinie beteiligt werden.

Die gesamte methodische und klinische Koordination der Leitlinienentwicklung erfolgte am Leitliniensekretariat (dEBM) und dem Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh). Dies umfasste unter anderem die finale Erstellung und Zusammenstellung der Leitliniendokumente, die Unterstützung der Arbeitsgruppen bei der Erstellung und redaktionelle Überarbeitung von Entwürfen für Empfehlungen und Hintergrundtexte, die Erstellung des Evidenzberichts (unter anderem systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur, Erstellung von Evidenztabellen, narrative Zusammenfassungen) und die Durchführung des internen und externen Begutachtungsprozesses.

Interessenkonflikte von allen an der Leitlinienentwicklung Beteiligten wurden über ein Online-Portal/AWMF-Formular erhoben. Eine Evaluation der Interessen hinsichtlich des Vorliegens von Interessenkonflikten erfolgte durch Prof. Dr. Alexander Nast nach den Vorgaben der AWMF (13). Prof. Dr. Nast und Ruben Heuer, MA wurde durch den stellvertretenden Leiter der Kommission für Qualitätssicherung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft Prof. Dr. Tobias Weberschock bewertet. Eine vollständige Darstellung der Interessenkonflikte mit Themenbezug zur Leitlinie und der Bewertungen sowie deren Kriterien findet sich im Anlage 2: Leitlinienreport.

Die Auswahl der zu gewichtenden Endpunkte wurde aus der letztgültigen britischen EN-Leitlinie übernommen (9). Zusätzlich wurden einzelne Endpunkte unter Rücksprache mit relevanten Expert*innen weiter ausdifferenziert (Auftreten von Folgeschäden der Augen und anderen Organsystemen). Im Sinne der Empfehlungen der Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)-Methodik (14) wurde den 13 vorausgewählten Endpunkten jeweils ein Punktwert von 1-9 zugeordnet, bei dem 1 der geringsten und 9 der höchsten Wichtigkeit entsprach. Die endgültige Bewertung der einzelnen Endpunkte ergab sich aus dem Median der Abstimmungsergebnisse.

Folgende Gewichtungen wurden vorgenommen:

Tabelle 4: Wichtige Patient*innenrelevante Endpunkte

Endpunkt	Median	Wichtigkeit
Überleben/(krankheitsspezifische) Letalität	9	Kritisch
Auftreten schwerwiegender Komplikationen	9	Kritisch
Auftreten chronischer Schmerzen	6	Wichtig
Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden	7	Kritisch
Psychische Gesundheit	6	Wichtig
Zeit bis zur Rückkehr zur Schule/Arbeit	5	Wichtig
Dauer des Krankenhausaufenthalts	4	Wichtig
Reepithelisierungszeit (Zeit bis zur Abheilung der Hautläsionen)	5	Wichtig
Tage mit Beatmung/Beatmungspflichtigkeit	6	Wichtig
Auftreten von Folgeschäden der Augen, Gruppe 1 (Erblindung, Einschränkung der Lesefähigkeit, Hornhautperforationen/-ulzerationen/epitheliale Defekte, Limbusstammzellinsuffizienz, chronische Augentrockenheit)	8	Kritisch
Auftreten von Folgeschäden der Augen, Gruppe 2 (Entropium/Ektropium, Trichiasis, Symblepharon)	7	Kritisch
Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme, Gruppe 1 (der Verdauungsorgane: Ulzerationen, Perforationen, Strikturen; des Urogenitalsystems: urethrale Strikturen, Vaginalstenose; des respiratorischen Systems: akutes Atemnotsyndrom (ARDS), Bronchiolitis, Bronchiektasen, chronisch obstruktive pulmonale Dysfunktion (COPD))	7	Kritisch
Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme, Gruppe 2 (der Haut: Vernarbung, Nagelverlust, postinflammatorische Hypo- und/oder Hyperpigmentierung; des Urogenitalsystems: Phimosen)	6	Wichtig

Die zu beantwortenden Leitlinienfragen wurden von den methodischen Koordinatoren der Leitlinie vorbereitend erarbeitet. Zur Identifikation besonders relevanter Fragestellungen für die Patient*innenversorgung erfolgte in diesem Zusammenhang eine systematische Auswertung der Beratungsanfragen an das Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen für das Zeitfenster 2017-2021. Hieraus gingen sowohl evidenzbasiert- als auch konsensbasiert zu beantwortende Fragen hervor. Die erstellten Entwürfe dienten der Leitlinienkommission als Grundlage für die Anpassung und Konsentierung der Leitlinienfragen im Rahmen der Auftaktkonferenz. Ein möglichst hoher Anteil evidenzbasierter Fragen wurde

angestrebt. Da für bestimmte, bislang unzureichend wissenschaftlich untersuchte Fragestellungen angenommen wurde, dass eine systematische Evidenzaufbereitung absehbar zu keinem zufriedenstellenden Ergebnis kommen würde, beschloss die Leitlinienkommission die Beantwortung einiger Fragen im Expert*innenkonsens.

In Vorbereitung der Auftaktkonferenz wurde ebenfalls eine orientierende Recherche nach vorliegenden Leitlinien und systematischen Reviews durchgeführt. Im Anschluss erfolgte eine systematische Recherche sowie eine Bewertung der Leitlinien mittels AGREE-II und der systematischen Reviews mittels AMSTAR-2 durch die Koordinatoren der Leitlinie (Heuer, Paulmann) (15, 16). Da die von der Leitlinienkommission festgelegten evidenzbasierten Fragen in den bestehenden Leitlinien und systematischen Reviews nur unzureichend abgebildet waren oder diese ein hohes Risiko für systematische Verzerrungen aufwiesen, wurde eine eigenständige de-novo Evidenzaufbereitung durchgeführt. Als methodische Basis diente dabei die Online-Version des Cochrane-Handbuchs (17).

Für die vom Leitliniengremium als konsensbasiert zu beantwortenden beschlossenen Fragestellungen erfolgte keine systematische Evidenzbearbeitung. Den Autor*innen wurden jedoch seitens der Leitlinienkoordinatoren identifizierte Studien und Übersichtsartikel zur Verfügung gestellt.

Die Recherche nach vorliegenden Leitlinien und systematischen Reviews erfolgte am 11., 12. und 16.11.2020 orientierend in Pubmed und systematisch in MEDLINE und Embase am 07.07.2022. Am 22.09.2022 wurde in den Datenbanken MEDLINE und Embase eine Suche nach Primärstudien durchgeführt, die am 03.05.2023 durch eine erneute Suche aktualisiert wurde. Zusätzlich wurde auf Grundlage der Suchstrategie eines bestehenden systematischen Reviews für den Themenbereich psychotherapeutische Behandlung/Mitbehandlung (akut und postakut) am 13.01.2023 eine Suche in MEDLINE und Embase durchgeführt, in der jedoch keine relevanten Studien identifiziert werden konnten. Von 10.187 Datenbankeinträgen wurden 816 Artikel im Volltext gesichtet. 47 Studien wurden in die systematischen Reviews eingeschlossen (für PRISMA Flow-Diagramm siehe Anlage 2: Leitlinienreport). Weitere Angaben zur Literaturrecherche finden sich in Anlage 2: Leitlinienreport. Eine detaillierte Suchstrategie für die verwendeten Datenbanken findet sich in Anlage 3: Evidenzbericht.

Die Auswahl der in den systematischen Reviews einzuschließenden Studien erfolgte auf Grundlage vorformulierter PICO-Fragen (siehe Anlage 2: Leitlinienreport), die im Rahmen der Auftaktkonferenz seitens der Fachexpert*innen formuliert und anschließend konsentiert wurden. Für sämtliche systematischen Reviews wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Studientypen: Randomisierte kontrollierte Studien (RCT), nicht-randomisierte Interventionsstudien (NRSI)
- mindestens 5 Patient*innen pro Interventionsarm
- ausschließlich Studien mit Vergleichsgruppe (kontrollierte Studien)

Als Ausschlusskriterien galten:

- Studien ohne Peer-Review (etwa Konferenzabstracts)
- Unzureichend beschriebene Diagnose/Fälle von EN-Differentialdiagnosen in Stichprobe eingeschlossen

Für weitere Details zur Studiauswahl siehe Anlage 2: Leitlinienreport.

Die Datenextraktion erfolgte unabhängig voneinander durch zwei Koordinatoren der Leitlinie (Heuer, Paulmann) unter Verwendung einer standardisierten Excel-Tabelle. Bei Auftreten von Unstimmigkeiten wurden diese durch Diskussion geklärt. Für die Bewertung des Verzerrungsrisikos wurden das Risk of Bias Tool 2.0 für randomisierte, kontrollierte Studien (18) und das ROBINS-I Tool für nicht-randomisierte Interventionsstudien verwendet (19). Eine Auflistung der Ergebnisse der Bewertung findet sich im Anlage 3: Evidenzbericht.

Wenn möglich, wurden Meta-Analysen der Daten durchgeführt, um einen gepoolten Effektschätzer zu berechnen. Eine detaillierte Beschreibung der Datenanalyse findet sich in Anlage 2: Leitlinienreport.

Um eine transparente Ableitung von Empfehlungen aus der aufbereiteten Evidenz zu ermöglichen, wurden durch die Koordinatoren der Leitlinie Summary of findings-Tabellen und modifizierte Evidence-to-Decision Frameworks im Sinne der GRADE-Methode erstellt (20). Zu diesem Zweck erfolgte eine Bewertung des Vertrauens in den Effektschätzer für jeden Endpunkt mit vorliegenden Daten unter Berücksichtigung von Risk of Bias, Präzision, Konsistenz, Direktheit und Publikationsbias.

Die Vorschläge der Empfehlungen und Kernaussagen wurden im Rahmen von drei Konsensuskonferenzen im Sinne des nominalen Gruppenprozesses konsentiert. Bereits vorab wurden in einer Online-Vorabstimmung für die Empfehlungen abgestimmt. Dieses Vorgehen diente der vorbereitenden Auseinandersetzung mit den Inhalten der Empfehlungen und der Offenlegung von Dissens hinsichtlich spezifischer Empfehlungen und somit vermehrtem Diskussionsbedarf. Der strukturierte Konsensfindungsprozess wurde durch Prof. Dr. Alexander Nast moderiert und von Ruben Heuer, MA technisch und protokollarisch begleitet. Beide Personen hatten dabei lediglich die methodische Koordination inne, sodass keine inhaltliche Beeinflussung durch die Moderation erfolgte.

Tabelle 5: Klassifikation der Konsensstärke

Starker Konsens	Zustimmung von >95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von >75% - 95% der Teilnehmer
Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von >50% - 75% der Teilnehmer
Keine mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von ≤ 50% der Teilnehmer

Vor dem Hintergrund methodischer Einschränkungen im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung seltener Erkrankungen konnte ein angestrebter Anteil $\geq 50\%$ evidenzbasierter Empfehlungen aufgrund fehlender Studienergebnisse nicht eingehalten werden.

Vor Veröffentlichung der Konsultationsfassung wurde die Leitlinie zunächst einem internen Begutachtungsprozess unterzogen. Die innerhalb der Expert*innen- und Methodengruppe durchgeführte Begutachtung erfolgte nach der Konsensuskonferenz und beinhaltete die Prüfung der finalisierten Empfehlungen und des gesamten Leitliniendokuments. Nach Erstellung der finalisierten Konsultationsfassung erfolgte die externe Begutachtung der Leitlinie (17.11.2023 – 17.12.2023). Hierzu wurden die Leitliniendokumente allen beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und Interessengruppen zur Kommentierung zur Verfügung gestellt (Konsultation durch Peers). Es erfolgte eine Verabschiedung der finalen Version durch die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften. Kommentare aus der Begutachtungsphase und die jeweiligen Veränderungen des Leitliniendokuments sind in Anlage 2: Leitlinienreport aufgeführt.

Mithilfe einer aus der Leitlinienkommission gebildeten Arbeitsgruppe wurden in einem formalisierten Konsensusverfahren zusätzlich Qualitätsindikatoren auf Basis der Leitlinienempfehlungen erstellt. Dieser Prozess erfolgte in Anlehnung an die Methode der Nationalen VersorgungsLeitlinien (21). Eine detaillierte Beschreibung der Methodik der Erstellung der Qualitätsindikatoren findet sich in Anlage 2: Leitlinienreport.

4 Projektergebnisse

Die Leitlinie konnte innerhalb der geplanten Projektzeit fertiggestellt werden und wurde durch alle involvierten Fachgesellschaften verabschiedet. Im Anschluss erfolgte eine Begutachtung und Beratung durch die AWMF. Angebrachte Änderungsvorschläge wurden bereits in der aktuellen Version der Leitlinie umgesetzt. Folgende wichtige Ergebnisse wurden innerhalb des Projekts erzielt:

- Vertreter*innen aller involvierter Fachgesellschaften beteiligten sich an der inhaltlichen Gestaltung der Leitlinie sowie an der formalen Konsensfindung. Es wurden 68 Empfehlungen generiert. Diese beinhalteten 13 Evidenz-, 50 Konsensbasierte sowie 5 Statements; 5 der Empfehlungen wurden von bestehenden Leitlinien adaptiert/adoptiert. 59 Empfehlungen konnten mit „starkem Konsens“ verabschiedet werden, 7 Empfehlungen mit „Konsens“.

Tabelle 6: Erzielte Ergebnisse und entsprechend angestrebter Ziele im Projektantrag

Ziel im Projektantrag	Umsetzung innerhalb der Leitlinie
Frühzeitige korrekte Diagnosestellung, Vermeidung von Fehl-/ Überdiagnosen	<ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund zahlreicher Differentialdiagnosen sowie häufig mangelnder Vertrautheit der Behandler*innen mit dem Krankheitsbild wird die Diagnose EN häufig nicht korrekt gestellt. Für den Abschnitt der Diagnostik wurden deshalb Handlungsanweisungen zur Diagnosestellung (auch in Form einer Checkliste zur einfachen Handhabung sowie als Fragebogen für Patient*innen mit den wichtigsten anamnestischen Fragen) formuliert. • Zusätzlich wurden relevante Differentialdiagnosen tabellarisch und durch detaillierte klinische Abbildungen dargestellt.

	<ul style="list-style-type: none"> • Neben Empfehlungen zur Diagnosestellung enthält die Leitlinie ebenfalls Hinweise zur körperlichen Untersuchung bei Verdacht auf EN Hilfestellung zur Entnahme einer Probebiopsie und Informationen zu relevanter Labordiagnostik.
<p>Korrekte frühzeitige Identifizierung und Beseitigung des auslösenden Agens, Vermeidung schwerer Verläufe, Verkürzung von Liegezeiten</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Identifizierung und schnelles Absetzen des auslösenden Medikaments ist von entscheidender Bedeutung für den Ausgang der Erkrankung, weshalb die Leitlinie diesbezüglich konkrete Empfehlungen und Praxishinweise enthält. • Ebenfalls wurde ein Zeitstrahldiagramm zur Eingrenzung potentieller Auslöser zur Anwendung im klinischen Alltag entwickelt und pilotiert. • Unter Rückgriff auf bestehende Registerdaten wurde eine Liste von Medikamenten erarbeitet, die als hochverdächtige/verdächtige Auslöser gelten können, derzeit noch unter Beobachtung stehen oder vermutlich mit keinem erhöhten Risiko assoziiert sind.
<p>Sicherstellung einer zeitgerechten optimalen interdisziplinären Versorgung durch Einbindung aller relevanten Fachrichtungen sowie einer rechtzeitigen Verlegung zur intensiv-/verbrennungsmedizinischen Versorgung.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Im Rahmen der frühen Akutversorgung der Erkrankung auftretenden Schwierigkeiten in der Zusammenstellung des Behandlungsteams wurde durch Empfehlungen zur Einbindung der verschiedenen Fachrichtungen begegnet. Im Anhang der Leitlinie findet sich zudem eine tabellarische Übersicht der einzubindenden Fachrichtungen mit Aufführung der Mindesthäufigkeit durchzuführender Konsile. • Ergänzend wurde eine Checkliste initial einzuleitender Maßnahmen entwickelt, die wichtige Leitlinienempfehlungen in kompakter Form bereitstellt (siehe Anlage 1: Langfassung der Leitlinie, Abbildung 3.1). • Um innerhalb der klinischen Praxis aktuell noch häufig stattfindenden Fehleinschätzungen hinsichtlich Krankheitsschwere und Prognoseabschätzung entgegenzuwirken, formulierten die Leitlinienautor*innen entsprechende Hintergrundinformationen, Praxishinweise und Empfehlungen. • Faktoren, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit an EN zu versterben assoziiert sind, wurden gesammelt und tabellarisch aufgeführt. • Um einen optimalen und medizinisch angemessenen Ressourceneinsatz unter Berücksichtigung verschiedener Kontextfaktoren im Rahmen der Akutversorgung zu gewährleisten wurden Kriterien für die Verlegung in ein Brandverletzenzentrum definiert.

<p>Festlegung eines Therapiestandards für Deutschland, Optimierung der Therapieauswahl und der supportiven Therapie unter Berücksichtigung von Geschlecht, Lebensalter, Comorbidität und aller beteiligten Organsysteme.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Verfügbare bei EN eingesetzte Systemtherapien wurden hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit unter Verwendung systematisch aufbereiteter Evidenz diskutiert. Hieraus gingen Empfehlungen und Hintergrundinformationen zur Auswahl und Dosierung hervor, die den Einsatz von Mono- und Kombinationstherapien mit Kortikosteroiden, intravenösen Immunglobulinen, Ciclosporin A, Etanercept, und Thalidomid behandeln. Darüber hinaus wurden Empfehlungen zur Systemtherapie bei Patient*innen unter 18 Jahren und während Schwangerschaft und Stillzeit ausgesprochen. • Unter Rückgriff auf Ergebnisse der systematischen Evidenzaufbereitung wurden für den Bereich der supportiven Therapie zahlreiche Praxishinweise bereitgestellt sowie Empfehlungen ausgesprochen. Diese dienen insbesondere auch der Vermeidung des Auftretens oder Minderung der Ausprägung häufiger Folgebeschwerden und umfassen die Themen Haut, Lippen und Mundschleimhaut, Augen, Genitale, Respirationstrakt, weitere Schleimhäute, Lagerung und Thermoregulation, Analgesie, antiinfektiöse Therapie, Ernährung, Volumenersatztherapie sowie weitere unterstützende intensivmedizinische Maßnahmen. Besonders der augenärztlichen Betreuung, die häufig nicht zeitgerecht erfolgt oder ganz unterbleibt, kommt innerhalb der Leitlinie eine wichtige Rolle zu. • Für die Bereiche Haut, Lippen und Mundschleimhaut, Augen, Genitale und psychotherapeutische Betreuung wurden zusätzliche Hintergrundinformationen und Empfehlungen für die Postakutphase erstellt, die insbesondere auf eine optimale Behandlung entstandener Folgebeschwerden abzielen. • Die geplante Differenzierung von Therapieempfehlungen nach verschiedenen Subpopulationen, wie etwa Kindern und Jugendlichen oder beteiligten Organsystemen konnte aufgrund unzureichender aufgefundener Evidenz nicht vorgenommen werden.
<p>Reduktion der Inzidenz von posttraumatischen Stresssyndrom, Angstzuständen bzw. Vermeidungsverhalten auf Seiten der Patient*Innen nach durchlebtem EN.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zur Reduktion von psychischen Folgebeschwerden, wie etwa Angst- und posttraumatischen Belastungsstörungen wurden Empfehlungen für die psychotherapeutische Behandlung in der Akutphase ausgesprochen. • Ergebnisse der durchgeführten qualitativen Studie gingen vor allem in das Kapitel Kommunikation mit den Patient*innen ein. In diesem soll neben Praxishinweisen auch Verständnis für deren existentiell belastende Situation vermittelt werden, um sich hieraus ergebenden Bedürfnissen klinisch Rechnung tragen zu können.

	<ul style="list-style-type: none"> Zur Vermittlung der wichtigsten Informationen für Patient*innen wurde ein kompaktes Informationsblatt erstellt. Dieses enthält neben einer Beschreibung der Erkrankung Hinweise zu Akut- und Nachbehandlung von EN sowie zum Umgang mit erneuter Medikamenteneinnahme. Außerdem wurden Empfehlungen zur Bereitstellung eines Allergiepasses und zur Durchführung einer Rehabilitationsmaßnahme ausgesprochen.
Vermeidung von Rezidiven durch erfolgreiche Abklärung des auslösenden Agens in der Postakutphase	<ul style="list-style-type: none"> Siehe Punkt 2)
Identifikation von Qualitätsindikatoren, Identifikationen von Endpunkten zur Auditierung und Messung der Qualität in der klinischen Versorgung.	<ul style="list-style-type: none"> In einem separaten Teilprojekt wurden 14 Qualitätsindikatoren entwickelt. Als zentrale Implementierungsmaßnahme können diese zur Qualitätsmessung einer leitliniengerechten EN-Versorgung sowie die Erzeugung von Referenzdaten für Forschung und Management von Gesundheitseinrichtungen herangezogen werden.
Identifikation von Evidenzlücken, Ausgangsimpuls für klinische Forschung, Stärkung der vorhandenen Registerforschung.	<ul style="list-style-type: none"> Die im Rahmen der Entwicklung der Leitlinie vorgefundenen Limitationen innerhalb bestehender Literatur wurden erfasst und als Anknüpfungspunkte für zukünftige Forschung gelistet. Die genannten Punkte können bei einer Aktualisierung der Leitlinie erneut Berücksichtigung finden.

5 Diskussion der Projektergebnisse

Einer Verbesserung der Einbindung relevanter Fachrichtungen in die Akutversorgung wurde innerhalb des Projektes große Aufmerksamkeit geschenkt. Die engagierte Beteiligung von Expert*innen aller relevanten Fachrichtungen ist vor diesem Hintergrund besonders bedeutsam und als erheblicher Erfolg zu werten. Das Projekt war geprägt von guter interdisziplinärer Zusammenarbeit, was sich auch in den erzielten hohen Konsensstärken abbildet. Hierdurch war es der Leitlinienkommission möglich, das gesamte Spektrum der EN-Versorgung in den Blick zu nehmen und ein integratives Rahmenwerk zur Koordination der beteiligten Fachbereiche zu schaffen. Von zentraler Bedeutung für die inhaltliche Arbeit und Erstellung von Empfehlungen war ebenso die systematische Aufbereitung wissenschaftlicher Literatur durch die Methodikergruppe, wobei sich aufgrund bestehender Forschungslücken Hindernisse für den angestrebten Grad der Evidenzbasierung ergaben. Entsprechend markiert der Projektabschluss der ersten deutschsprachigen EN-Leitlinie einen entscheidenden Fortschritt für die bislang heterogene Versorgungspraxis, offenbart jedoch ebenfalls mögliche Schwachstellen, welche im Rahmen von Folgeprojekten adressiert werden könnten.

Evidenzbasierung / Systemtherapie: Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung finden sich aktuell nur wenige Primärstudien oder systematischen Übersichtsarbeiten zum Thema EN. Zudem sind sowohl methodische als auch Berichtsqualität der identifizierten Studien oft unzureichend für eine fundierte Evidenzsynthese. EN-spezifische Besonderheiten, wie etwa

häufige Fehldiagnosen innerhalb analysierter Studienpopulationen oder regionale Unterschiede hinsichtlich supportiver Therapieprotokolle erschweren diese zusätzlich. Von herausragender Bedeutung ist dieser Umstand für den weiterhin undurchsichtigen Bereich der Systemtherapie. Obwohl einzelne Studien immer wieder von signifikanten Vorteilen für bestimmte Interventionsformen berichten, werden Erfolgsmeldungen dieser Art in den von uns durchgeführten Meta-Analysen relativiert. Um trotz der genannten qualitativen Einschränkungen kleine aber möglicherweise reale Unterschiede zwischen den zu vergleichenden Therapien detektieren zu können, sind deshalb neue kontrollierte Studien mit hoher Fallzahl erforderlich. Zusätzlich sollte ein internationaler Berichtstandard für EN-Studien geschaffen werden, um alle Patient*innencharakteristika und Endpunkte, die zur klinischen Entscheidungsfindung relevant sind, in zukünftigen Analysen berücksichtigen zu können.

Prävention / Identifikation des auslösenden Agens: Die in den meisten Fällen medikamentenassoziierte Genese von EN rückt ein Vermeiden des Auftretens der Erkrankung durch genetische Testung und selektive Verschreibungspraxis in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Diskurses. Leider lassen sich aus der bestehenden Forschung bislang nur wenige konkrete Handlungsanweisungen ableiten, sodass präventive Aspekte innerhalb der Leitlinie wenig Platz einnehmen. Deutlich ausführlicher diskutiert wird der wichtige Bereich der Identifikation des auslösenden Agens, für den eine praktische Handreichung in Form eines Zeitstrahldiagramms entwickelt wurde. Ob sich die gewählte Form, für die zum Teil nicht immer zugängliche Detailangaben zu Einnahmezeitpunkten erforderlich sind, als klinisch praktikabel erweist, ist jedoch derzeit noch unklar. Darüber hinaus beruht der vorgestellte Algorithmus auf Forschungsergebnissen zu Medikamentenrisiken, die seit 2017 nicht systematisch aktualisiert wurden. Es ist somit denkbar, dass bestimmte erhöhte Risiken neuer Medikamente nicht hinreichend durch den Algorithmus abgebildet wird.

Kommunikation mit den Patient*innen: Die sich in der Akutphase teilweise rapide verschlechternde Symptomatik der EN wird von Patientinnen als äußerst verunsichernd und existenziell bedrohlich wahrgenommen. Während des Krankenhausaufenthalts erfordert die hierdurch erhöhte Vulnerabilität vom Behandlungsteam besondere Sorgfalt, um kritische Informationen sensibel und angepasst an die oft eingeschränkte Aufnahmefähigkeit der Patientinnen zu vermitteln. Um das Verständnis für ihre außergewöhnliche Lage bei Behandler*innen zu fördern und eine bedürfnisgerechte Kommunikation anzubahnen, enthält die Leitlinie ein Kapitel zur Kommunikation mit den Patientinnen. Inwieweit dieses Kapitel jedoch die tatsächlichen Bedürfnisse zukünftiger Patient*innen widerspiegelt, hängt davon ab, ob die zugrunde liegende qualitative Studie grundsätzliche, wiederkehrende Merkmale der EN-Erfahrung abbildet. Obwohl bei der Stichprobenziehung versucht wurde, verschiedene Bevölkerungsgruppen zu berücksichtigen, konnten nicht für alle relevanten Gruppen Teilnehmer*innen rekrutiert werden. So sind aufgrund des oft tödlichen Krankheitsverlaufs Personen mit besonders hohem Risiko, wie ältere und schwer vorerkrankte Menschen, in der Stichprobe unterrepräsentiert. Ergänzende qualitative Forschung könnte diese Lücke in zukünftigen Aktualisierungen der Leitlinie schließen.

6 Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Um eine nachhaltige Verbesserung der Patient*innenversorgung zu gewährleisten müssen die Leitlinienempfehlungen zunächst Eingang in die klinische Praxis finden. Zur Erreichung einer starken Akzeptanz künftiger Anwender*innen wurde die Leitlinie deshalb so praxisnah wie möglich gestaltet und bietet leichtverständliche, eindeutige Handlungsanweisungen. Ebenso wurde darauf geachtet, Informationen anwenderfreundlich zu vermitteln, was sich auch in Form von leicht auffindbaren Checklisten, Übersichtstabellen und Abbildungen zeigt. Die Leitlinie behandelt alle für EN relevanten Versorgungsbereiche in einem einzelnen Dokument und dürfte so zur Integration teilweise unterrepräsentierter Fachgruppen und weiterlaufend zu einer umfassenden Akutversorgung beitragen.

Von entscheidender Bedeutung ist jedoch nicht ausschließlich die Akzeptanz seitens des medizinischen Personals, sondern ebenfalls die der Erkrankten. Durch die aktive Beteiligung von Patientenvertreter*innen, die systematische Erfassung von subgruppenspezifischen Bedürfnissen sowie der Bereitstellung kompakten Informationsmaterials für Betroffene und Angehörige ist zu erwarten, dass die Leitlinie auch auf Patient*innenseite Annahme findet.

Inhaltlich ist von der Implementierung der Leitlinienempfehlungen vor allem eine Verbesserung des diagnostischen Standards durch klare Vorgaben zur Abgrenzung gegenüber häufigen Differentialdiagnosen zu erhoffen, wie auch eine Reduktion der derzeit noch ausgeprägten Heterogenität im Bereich der supportiven Therapie. Hieraus dürften sich langfristig niedrigere Folgererkrankungsraten ergeben. Durch die ausführliche Charakterisierung der psychischen Belastungssituation innerhalb der Akutphase können ebenfalls entstehende Angst- oder posttraumatische Belastungsstörungen antizipiert und frühzeitig behandelt werden, um die Krankheitsbewältigung auch auf psychischer Ebene zu unterstützen. Insgesamt sollte die Implementierung der Leitlinie zu einer effektiveren Nutzung von Ressourcen des Gesundheitswesens sowie zu erhöhter Patientenzufriedenheit beitragen.

Zur Erreichung einer weitreichenden Implementierung wird die Leitlinie kostenfrei auf der Internetseite der AWMF zur Verfügung stehen. Ebenfalls ist die Veröffentlichung einer Kurzfassung der Leitlinie über das Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (JDDG) geplant. Mithilfe von Schulungsmaßnahmen auf Basis der veröffentlichten Leitlinienmaterialien, welche auch eine Implementierungshilfe in Form einer frei verfügbaren Bildschirmpräsentation enthält, können Gesundheitseinrichtungen die klinische Umsetzung der Leitlinieninhalte unterstützen und in Ihren Mitarbeitern wichtige Multiplikatoren zur weiteren Disseminierung schaffen. Auf Ebene der Gesundheitseinrichtungen können die entwickelten Qualitätsindikatoren zur Qualitätsmessung und Therapiesteuerung Anwendung finden und im Zuge dessen die Erhebung von Referenzdaten für zukünftige Forschung anbahnen.

Trotz umfassender Einbeziehung aufbereiteter Evidenz und der Erfahrung führender Fachexpert*innen bleibt der in der Leitlinie abgebildete Wissensstand aufgrund fehlender Forschungserkenntnisse lückenhaft. Ebenfalls ist derzeit noch nicht absehbar, ob die Leitlinie in ihrer derzeitigen Form tatsächlich zu einer positiven Beeinflussung Patient*innenrelevanter Endpunkte führen wird. Stetige Aktualisierung und Überprüfung der entstandenen Inhalte

sind deshalb unbedingt erforderlich, um zu gewährleisten, dass die erwünschte Verbesserung in der Versorgung erreicht wird.

7 Erfolge bzw. geplante Veröffentlichungen

Folgende Veröffentlichungen sind vorgesehen:

- AWMF-Homepage, Originalversion der Leitlinie und Leitlinienreport
- Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (JDDG), Kurzfassung der Leitlinie in zwei Teilen
- "Systemic immunomodulating therapies for epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis): A Systematic Review and Meta-Analysis" (zur Publikation eingereicht)
- "Epidermal Necrolysis (Stevens-Johnson Syndrome / Toxic Epidermal Necrolysis) as Extensive Boundary Violation: A Qualitative Study on the Illness Experience and Care Needs of Survivors in the Context of the First German Guideline" (zur Publikation eingereicht)

IV Literaturverzeichnis

1. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol. 1993;129(1):92-6.
2. Nägele D, Sekula P, Paulmann M, Mockenhaupt M. Incidence of Epidermal Necrolysis: Results of the German Registry. J Invest Dermatol. 2020;140(12):2525-7.
3. Mockenhaupt M. Nicht publizierte Daten, Auswertung Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen. 2020.
4. Wang CW, Yang LY, Chen CB, Ho HC, Hung SI, Yang CH, et al. Randomized, controlled trial of TNF- α antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. Journal of clinical investigation. 2018;128(3):985-96.
5. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? Arch Dermatol. 2000;136(3):323-7.
6. Lee HY, Walsh SA, Creamer D. Long-term complications of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN): the spectrum of chronic problems in patients who survive an episode of SJS/TEN necessitates multidisciplinary follow-up. Br J Dermatol. 2017;177(4):924-35.
7. Traikia C, Hua C, Le Cleach L, de Prost N, Hemery F, Bettuzzi T, et al. Individual- and hospital-level factors associated with epidermal necrolysis mortality: a nationwide multilevel study, France, 2012-2016. The British journal of dermatology. 2019;182(4):900-6.

8. McPherson T, Exton LS, Biswas S, Creamer D, Dziewulski P, Newell L, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people, 2018. *Br J Dermatol.* 2019;181(1):37-54.
9. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JK, et al. U.K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br J Dermatol.* 2016;174(6):1194-227.
10. Seminario-Vidal L, Kroshinsky D, Malachowski SJ, Sun J, Markova A, Beachkofsky TM, et al. Society of Dermatology Hospitalists supportive care guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(6):1553-67.
11. Gupta LK, Martin AM, Agarwal N, D'Souza P, Das S, Kumar R, et al. Guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: An Indian perspective. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(6):603-25.
12. Ingen-Housz-Oro S, Duong TA, Bensaid B, Bellon N, de Prost N, Lu D, et al. Epidermal necrolysis French national diagnosis and care protocol (PNDS; protocole national de diagnostic et de soins). *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):56.
13. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“ [Verfügbar auf: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>].
14. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. The GRADE handbook. Cochrane Collaboration London, UK; 2013.
15. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ.* 2010;182(18):E839-E42.
16. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358.
17. Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* 2008.
18. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898.
19. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919.
20. Kaminski-Hartenthaler A, Meerpohl JJ, Gartlehner G, Kien C, Langer G, Wipplinger J, Schunemann HJ. [GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2014;108(7):413-20.

21. VersorgungsLeitlinien EQfN. Qualitätsindikatoren - Manual für Autoren. In: Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin (GGEdBud, Bundesvereinigung) K, editors. äzq Schriftenreihe 2009.

V Anlagen

- Anlage 1: S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse)
- Anlage 2: Leitlinienreport
- Anlage 3: Evidenzbericht
- Anlage 4: Implementierungshilfe (PowerPoint-Präsentation)

S3-Leitlinie

Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse)

AWMF-Register-Nr.: 013-103

ICD-10 Code: L51.1, L51.20, L51.21

Schlagworte: Leitlinie, Diagnostik, Therapie, epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, Lyell-Syndrom, Arzneimittelreaktion

Zitation der Leitlinie:

Heuer R*, Paulmann M* et al., S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse) – Teil 1: Diagnostik, initiales Management und immunmodulierende Systemtherapie (2024) J Dtsch Dermatol Ges (in print)

Paulmann M*, Heuer R* et al., S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse) – Teil 2: Supportive Therapie von EN im akuten und postakuten Stadium (2024) J Dtsch Dermatol Ges (in print)

Stand: 16/09/2024 (Version 1.1)

Gültig bis: 31/12/2027

Leitlinienkoordination:

Dr. Maren Paulmann, Prof. Dr. Mockenhaupt (inhaltliche Koordination)
Ruben Heuer, MA, Prof. Dr. Alexander Nast (methodische Koordination)

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21002 gefördert.

Federführende Fachgesellschaft:

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Weitere beteiligte Fachgesellschaften:

Berufsverband der deutschen Dermatologen (BVDD)

Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e.V. (DGPRÄC)

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie e.V. (DGKCH)

Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP)

Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e.V. (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)

Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin e.V. (DGV)

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.

Deutschsprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie e.V. (DeGPT)

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abkürzungen	7
Empfehlungsstärken und Wortwahl.....	8
1 Klinische Einleitung.....	9
1.1 Klassifikation.....	9
1.2 Pathophysiologie	9
2 Prävention (HLA-Diagnostik)	9
3 Diagnostik und initiales Management.....	10
3.1 Basisdiagnostik bei Verdacht auf EN	10
3.2 Differentialdiagnosen	16
3.3 Identifikation/Eingrenzung des auslösenden Agens	25
3.4 Einbindung der verschiedenen Fachrichtungen.....	32
3.5 Krankheitsschwere und Prognose.....	35
3.5.1 Beurteilung der betroffenen Körperoberfläche	35
3.5.2 Prognoseabschätzung.....	35
3.5.3 Kriterien für die Verlegung in ein Brandverletzenzentrum/auf eine Intensivstation ..	37
3.5.4 Erweiterte Diagnostik/Verlaufsdagnostik	38
3.6 Kommunikation mit den Patient*innen.....	39
4 Management von EN im akuten Stadium	41
4.1 Systemische Therapie - immunmodulierend/immunsuppressiv	41
4.1.1 Indikation für eine systemische immunmodulierende Therapie	41
4.1.2 Monotherapie mit Kortikosteroiden	43
4.1.3 Monotherapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg)	45
4.1.4 Monotherapie mit Ciclosporin A	47
4.1.5 Monotherapie mit Etanercept.....	48
4.1.6 Therapie mit Thalidomid	50
4.1.7 Kombinationstherapien.....	50
4.1.8 Systemische Therapie bei Patient*innen < 18 Jahren.....	54
4.1.9 Systemische Therapie in Schwangerschaft und Stillzeit.....	54
4.1.10 Dosierungen und Dauer von systemischen immunmodulierenden Therapien	54
4.2 Supportive Therapie (einschließlich organspezifischer Diagnostik).....	55
4.2.1 Haut	55
4.2.2 Lippen und Mundschleimhaut.....	61
4.2.3 Augen.....	63
4.2.4 Genitale	69
4.2.5 Respirationstrakt	72

4.2.6	Weitere Schleimhäute	74
4.2.7	Lagerung und Thermoregulation.....	74
4.2.8	Analgesie	75
4.2.9	Antinfektiöse Therapie	76
4.2.10	Ernährung	78
4.2.11	Volumenersatztherapie.....	81
4.2.12	Weitere unterstützende intensivmedizinische Maßnahmen.....	83
4.3	Psychotherapeutische Behandlung in der Akutphase.....	83
5	Management im postakuten Stadium.....	85
5.1	Patient*inneninformation.....	85
5.2	Allergietestung und Allergiepass.....	85
5.3	Rehabilitation	86
5.4	Weiterführende ambulante Versorgung.....	87
5.4.1	Haut	87
5.4.2	Lippen und Mund	88
5.4.3	Augen.....	89
5.4.4	Genitale	91
5.4.5	Psychotherapeutische Behandlung.....	92
6	Qualitätsindikatoren/Implementierung.....	93
7	Limitationen der Leitlinie/Barrieren für die Implementierung	98
8	Forschungsbedarf.....	99
9	Informationen zu dieser Leitlinie	100
9.1	Projektdateien.....	100
9.2	Hinweise zur Anwendung von Leitlinien	103
9.3	Ergänzende Dokumente	104
9.4	Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie	104
9.5	Beteiligung von Interessengruppen	104
9.6	Finanzierung	104
9.7	Umgang mit Interessenkonflikten.....	104
10	Methodik	105
11	Referenzen	105
12	Anhang.....	122

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et al. [1]).....	8
Tabelle 3.1: EN und wichtige Differentialdiagnosen.	17
Tabelle 3.2: Wirkstoffe und deren Risiko, EN auszulösen.	29
Tabelle 3.3: Faktoren assoziiert mit höherer Wahrscheinlichkeit an EN zu versterben (modifiziert nach Gupta et al. [97]).	36
Tabelle 4.1: Schweregrad der akuten Augenbeteiligung (modifiziert nach Gregory et al. [196]).	64
Tabelle 5.1: Schweregrade der chronischen Augenbeteiligung nach Jain et al. [271].....	89
Tabelle 9.1: Projektdaten – Übersicht.....	100
Tabelle 9.2: Mitglieder der Expert*innenkommission und Methodengruppe.	101
Tabelle 12.1: Anamnesebogen.	122
Tabelle 12.2: Zeitpunkt und Mindesthäufigkeit der Konsile durch die eingebundenen Fachrichtungen.	126
Tabelle 12.3: Lund-Browder-Tabelle zur Ermittlung der Ausdehnung der betroffenen Körperoberfläche in Abhängigkeit vom Lebensalter des Patienten.....	128
Tabelle 12.4: Severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis (SCORTEN) zur Berechnung des individuellen Sterberisikos [modifiziert nach Bastuji-Garin [91]].	129
Tabelle 12.5: Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten.....	133

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1: Checkliste zu Diagnosestellung und zu weiterführenden Maßnahmen.	13
Abbildung 3.2: Schema zur Durchführung der Probebiopsie und Korrelation mit dem histologischen Befund.	15
Abbildung 3.3: Epidermale Nekrolyse (EN).	22
Abbildung 3.4: Erythema exsudativum multiforme majus (EEMM).	22
Abbildung 3.5: Generalisiertes bullöses fixes Arzneimittelexanthem (GBFAE).	23
Abbildung 3.6: Bullöses lichenoides Arzneimittelexanthem.	23
Abbildung 3.7: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP).	24
Abbildung 3.8: Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS).	24
Abbildung 3.9: Blasen bei Sepsis/disseminierter intravasaler Gerinnung.	25
Abbildung 3.10: Beispiel eines ausgefüllten Zeitstrahldiagramms.	28
Abbildung 4.1: Akute (mittelschwere) Augenbeteiligung bei Epidermaler Nekrolyse.	63
Abbildung 12.1: Zeitstrahl.	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Abbildung 12.2: Neuner-Regel nach Wallace [88].	127
Abbildung 12.3: Informationsbroschüre für Patient*innen.	131

Abkürzungen

AGEP	Akute generalisierte exanthematische Pustulose
ALDEN	<i>Algorithm of drug causality in epidermal necrolysis</i>
AMT	Amnionmembrantransplantation
ANA	Antinukleäre Antikörper
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BCVA	Best-korrigierte Sehschärfe (<i>best-corrected visual acuity</i>)
BPS	<i>Behavioral Pain Scale</i>
BPS-NI	<i>Behavioral Pain Scale</i> – nicht intubiert
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CRP	C-reaktives Protein
CS	Kortikosteroid
CsA	Ciclosporin A
(D)JIF	(Direkte) Immunfluoreszenz
dsDNA	Doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure (<i>double-stranded desoxyribonucleic acid</i>)
EEMM	Erythema exsudativum multiforme majus
EK	Expert*innenkonsens
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EN	Epidermale Nekrolyse
ENA	Extrahierbares nukleäres Antigen
GBFAE	Generalisiertes bullöses fixes Arzneiexanthem
GRADE	<i>Grading of recommendations, assessment, development, and evaluations</i>
GvHD	Graft-versus-Host-Erkrankung
HLA	Humane Leukozyten Antigene
HR	<i>Hazard ratio</i>
IFN- γ	Interferon- γ
IL	Interleukin
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LL	Leitlinie
logMAR	Dekadischer Logarithmus des Minimum separabile (<i>minimum angle of resolution</i>)
MD	Mittlere Differenz
NaCl	Natriumchlorid
NK	Natürliche Killerzellen
NRF	Neues Rezeptur-Formularium
NRS	Numerische Ratingskala
OR	<i>Odds ratio</i>
PTSD	Posttraumatische Belastungsstörung
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SCORTEN	<i>Severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis</i>
(p)SOFA	<i>(Pediatric) sequential organ failure assessment</i>
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SSSS	<i>Staphylococcal scalded skin syndrome</i>
TBUT	Tränenfilmaufreißzeit
TEN	Toxisch epidermale Nekrolyse
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α

Empfehlungsstärken und Wortwahl

Eine Darstellung der Wortwahl und Hinweise zur Interpretation der Empfehlungsstärken findet sich in Tabelle 1.1:

Tabelle 1.1: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et al. [1]).

Empfehlungsstärke	Wortwahl	Symbol	Interpretation
<u>Starke</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	„... soll ...“	A	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden. Kliniker*innen müssen sich weniger Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit den Patient*innen nehmen. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.
<u>Schwache</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	“... sollte ...”	B	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden. Kliniker*innen und andere Anbieter von Gesundheitsleistungen müssen mehr Zeit aufwenden, um sicherzustellen, dass die Wahl des Verfahrens mitsamt den möglicherweise verbundenen Konsequenzen die Werte und Präferenzen individueller Patient*innen widerspiegelt. Entscheidungsprozesse im Gesundheitssystem erfordern eine tiefgehende Diskussion und die Einbeziehung vieler Stakeholder.
<u>Keine</u> Empfehlung bezüglich einer Vorgehensweise	„... kann ...“	0	Zurzeit kann eine Empfehlung für oder gegen eine bestimmte Vorgehensweise aufgrund bestimmter Gegebenheiten nicht getroffen werden (z.B. keine verfügbare Evidenz, unklares oder ungünstiges Nutzen-/Risiko-Verhältnis, etc.)
<u>Schwache</u> Empfehlung <u>gegen</u> eine Vorgehensweise	“... sollte nicht ...”	B	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden.
<u>Starke</u> Empfehlung <u>gegen</u> eine Vorgehensweise	“... soll nicht ...”	A	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden.

1 Klinische Einleitung

1.1 KLASSIFIKATION

Stevens-Johnson-Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse (SJS/TEN) sind seltene, in erster Linie arzneimittelinduzierte, akut lebensbedrohliche Erkrankungen der Haut und Schleimhäute [2, 3].

Durch eine immunologische Reaktion kommt es zu epidermalen und epithelialen Nekrosen und schweren systemischen Begleiterscheinungen. Charakteristisch für das Krankheitsbild ist ein ausgedehntes Exanthem aus Makulae und/oder schießscheibenartigen Einzeleffloreszenzen ohne trizonalen Aufbau (atypische Kokarden), Blasen und Erosionen der Epidermis und der Schleimhautepithelien [4-7].

SJS und TEN werden heute als Varianten einer Krankheitsentität mit unterschiedlichem Schweregrad betrachtet, die als Epidermale Nekrolyse (EN) bezeichnet wird. SJS ist definiert als eine Hautablösung von weniger als 10 % bezogen auf die Körperoberfläche (KOF), bei einer Epidermisablösung von mehr als 30 % KOF wird die Diagnose TEN gestellt. Eine Hautablösung zwischen 10 und 30 % KOF wird als SJS/TEN-Übergangsform bezeichnet [4].

1.2 PATHOPHYSIOLOGIE

Bis dato ist die Pathophysiologie von EN auf molekularer und zellulärer Ebene nicht vollständig beschrieben.

EN gilt als T-Zell-vermittelte Erkrankung. Durch Apoptose der epithelialen Keratinozyten kommt es bei EN zur nekrotischen Ablösung von Epidermis und Schleimhautepithelien [8].

Eine zentrale Rolle beim immunvermittelten Zelltod der Keratinozyten spielen die durch das auslösende Agens (überwiegend Arzneimittel, aber auch Infektionen) stimulierten CD8+ T-Lymphozyten [9-19].

Aktuell gibt es drei Theorien, die erklären könnten, wie der neoantigene Agens-Gewebekomplex gebildet wird und in der Folge T-Zell-vermittelte Gewebeschäden induziert werden: (i) kovalente Bindung des Agens an ein zelluläres Peptid (Hapten/Pro-Hapten-Konzept), (ii) nicht-kovalente, direkte Interaktion des Agens mit einem spezifischen MHC-Klasse-I-Molekül und dem T-Zell-Rezeptor (p-i-Konzept), und (iii) Präsentation eines veränderten Selbstrepertoires durch direkte Interaktion zwischen Agens und MHC-Klasse I-Molekül (Konzept des veränderten Peptids).

Als Schlüsselmediator der epithelialen Apoptose bei EN wird das von zytotoxischen T-Zellen und NK-Zellen gebildete zytolytische Protein Granulysin diskutiert [8, 20-24]. Zudem konnten in läsionalen Hautproben und/oder Blasenflüssigkeit von Patient*innen mit EN die Zytokine Interleukin (IL)-6, Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF-alpha), Interferon gamma, IL-18 und Fas-Ligand nachgewiesen werden [18, 21, 25].

Auch dem Fas-Liganden (FasL, CD95L), einem Zelloberflächenmolekül, das nach Bindung an den Fas-Rezeptor (CD95, Apo-1) Apoptose induziert, wird eine Rolle in der Pathogenese von EN zugeschrieben [25-28].

Daneben konnte in der akuten Krankheitsphase auch eine starke Expression des CD40-Liganden (CD40L) nachgewiesen werden [12, 29-31], welcher über Signalwege zur Freisetzung von TNF-alpha, Stickstoffmonoxid (NO), IL-8 und Zelladhäsionsmolekülen (zum Beispiel Annexin) führt [31].

Weitere lösliche pro-apoptotische Moleküle, die mit der Pathogenese von EN assoziiert werden, sind IL-15, Perforin und Granzym B [25, 31-33].

2 Prävention (HLA-Diagnostik)

Das humane Leukozyten Antigen-System (HLA) spielt im Immunsystem eine wesentliche Rolle bei der Unterscheidung zwischen eigenen und fremden Zellen. Das HLA besteht aus einer Gruppe von

Zelloberflächenproteinen, die sich auf den Antigen-präsentierenden Zellen befinden [34]. Bedingt durch die Vielzahl verschiedener Allele und Haplotypen des HLA-Systems besteht zwischen Individuen eine hohe Variabilität hinsichtlich der Immunerkennung und -antwort.

Obwohl die genauen Mechanismen, die zur Entwicklung von EN führen, noch nicht vollständig bekannt sind, deuten genetische Untersuchungen auf eine mögliche Rolle bestimmter HLA-Allele hin, die für ethnische Faktoren und Arzneimittel spezifisch sind [35].

So konnten vor allem in genetisch homogenen Ethnien teils signifikante Zusammenhänge zwischen einem Wirkstoff und einem HLA-Allel gefunden werden. Carbamazepin-induzierte EN ist bei Han-chinesischen [36, 37] sowie südostasiatischen Patient*innen mit HLA-B*15:02 assoziiert [38], jedoch nicht bei europäischen [39]. Bei diesen konnte hingegen HLA-B*57:01 als relevantes Allel identifiziert werden [40]. Während bei Allopurinol-induzierter EN 100 % der han-chinesischen Patient*innen HLA-B*58:01 aufwiesen, konnte dies bei nur 55 % der europäischen Patient*innen bestätigt werden [41, 42].

Bei Europäer*innen mit HLA-B*38 trat EN unter Einnahme von Sulfamethoxazol verstärkt auf [42].

Angesichts der oben genannten Assoziationen hat die United States Food and Drug Administration (USFDA) ein HLA-B*15:02-Screening vor der Verordnung von Carbamazepin bei Patient*innen chinesischer und südostasiatischer Herkunft empfohlen [43]. In Hongkong und Taiwan konnte die Inzidenz Carbamazepin-induzierter Fälle durch die Einführung regulärer Screeningverfahren bereits erfolgreich gesenkt werden [44, 45].

Die Identifizierung von HLA-Allelen könnte eine wichtige Bedeutung für die klinische Praxis haben, jedoch nur unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Herkunft der Patient*innen. Eine genetische Testung dieser HLA-Allele vor der Verschreibung von Medikamenten mit bekannten Assoziationen zu EN kann dazu beitragen, gefährdete Personen zu identifizieren. Diese können in der Folge diese Medikamente meiden oder alternative Behandlungsmöglichkeiten nutzen [36].

3 Diagnostik und initiales Management

Seit 1990 werden im Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh) am Universitätsklinikum Freiburg alle hospitalisierten Erkrankungsfälle von EN in der Bundesrepublik Deutschland erfasst. Ärzt*innen, die Patient*innen mit EN behandeln, können bei Fragen jederzeit Kontakt mit dem dZh aufnehmen (E-Mail: dzh@uniklinik-freiburg.de, Telefon: 0761 270 67230) und erhalten Unterstützung bei der klinischen Diagnostik sowie der Therapie. Im Rahmen der Fallerrfassung ist das dZh bei der Identifikation der auslösenden Faktoren behilflich und stellt bei Bedarf einen entsprechenden Allergiepäss aus. Sollten nach der Akutphase der Erkrankung weitere Fragen auftauchen oder Folgeschäden bestehen, können sich Patient*innen und Ärzt*innen ebenfalls jederzeit an das dZh wenden.

3.1 BASISDIAGNOSTIK BEI VERDACHT AUF EN

Anamnese

Entscheidend für die Diagnosesicherung sind die Anamnese und der klinische Befund mit der Erhebung der zeitlichen Dynamik der Hautveränderungen und weiterer Symptome. Darüber hinaus besteht die Notwendigkeit einer kompletten Arzneimittelanamnese, die neben täglich verordneten Medikamenten auch sporadisch eingenommene Präparate umfassen soll. Dabei steht der Zeitraum der letzten vier Wochen im Vordergrund. In Einzelfällen kommen Medikamente (beispielsweise bei langer Halbwertszeit), deren Einnahme bis zu drei Monate zurückliegt, als Auslöser in Betracht [46].

Noch vor Ausbildung des Exanthems, Enanthems oder einer erosiven Schleimhautbeteiligung bestehen häufig unspezifische Allgemeinsymptome wie Fieber, Kopfschmerzen sowie ein allgemeines Krankheitsgefühl [46, 47].

Ein Fragebogen für Patient*innen mit den wichtigsten anamnestischen Fragen hinsichtlich klinischem Bild und möglichen Auslösern ist im Anhang (Tabelle 12.1: Anamnesebogen) zu finden. Als Hilfestellung zur besseren Einordnung der diagnostischen Sicherheit siehe Abbildung 3.1.

Klinische Präsentation

Das sich entwickelnde Exanthem zeigt eine rasante Dynamik, sodass es innerhalb eines Tages oder weniger Tage von ersten lokalisierten Hautrötungen zu einem generalisierten Befund mit Epidermolysen kommen kann. Parallel entwickelt sich fast immer eine Schleimhautablösung meist zeitgleich in mehreren Bereichen (Mund- und Genitalschleimhaut, Konjunktiven, Nasenschleimhaut, seltener der Trachea oder der Bronchien) [4]. Diese erosiven Schleimhautläsionen sind sehr schmerzhaft und typischerweise hämorrhagisch und führen je nach betroffener Lokalisation zu einer verminderten Nahrungsaufnahme bis hin zu gänzlicher Nahrungsverweigerung, zu Dysurie oder Photophobie. Die in der Folge entstehenden fibrinösen Beläge führen zu Verklebungen, die die Schmerzhaftigkeit weiter erhöhen und entsprechende Funktionen weiter einschränken. Schleimhautablösungen kommen sowohl bei SJS, SJS/TEN-Übergangsform als auch TEN vor, weshalb die verschiedenen Schweregrade von EN nicht aufgrund ihrer Schleimhautbeteiligung unterschieden werden können [4]. Vereinzelt (in weniger als 10 % aller Fälle) liegt keine hämorrhagisch-erosive Schleimhautbeteiligung vor [4].

Die Einzeleffloreszenzen der Haut sind gekennzeichnet durch erythematöse Makulae, zum Teil in Form von atypischen Kokarden, deren schießscheibenartiges Bild weniger deutlich zu erkennen ist als bei einem Erythema exsudativum multiforme. Mit steigendem Schweregrad konfluieren die Effloreszenzen zu flächigen Erythemen mit Zunahme des Ausmaßes der Epidermolyse.

Ein wichtiges klinisches Zeichen bei EN besteht darin, dass tangentialer Druck auf den Erythemen und den nicht-erythematösen Arealen zur Ablösung der Haut führt (positives Nikolski-I-Phänomen), aber auch, dass sich die Blasen durch Druck verschieben lassen (positives Nikolski-II-Phänomen) [48-50]. Als weiteres Differenzierungsmerkmal kann die Betrachtung des Blasengrundes hilfreich sein, welcher sich bei EN aufgrund der subepidermalen Ablösung feucht darstellt (feuchtes Nikolski-Phänomen). Demgegenüber steht das „trockene“ Nikolski-Phänomen, in dessen Fall sich zwar die Blase oberflächlich feucht zeigen kann, der Blasengrund aber trocken ist (zum Beispiel bei „staphylococcal scalded skin syndrome“ oder bei akuter generalisierter exanthematischer Pustulose) [48, 51, 52].

Körperliche Untersuchung bei Verdacht auf EN	
<p>Untersuchung der Haut</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von erythematösen, gegebenenfalls kokardenartigen Makulae • Nachweis von Epidermolysen • Prüfung der Nikolski-Zeichen (vor allem Nikolski I, dem Ablösen bisher nicht epidermolytischer Haut auf Schiebedruck, ist typischerweise positiv) <p>Untersuchung der Schleimhäute</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von Erosionen infolge von Epitheliolysen der Mundschleimhaut und Lippen, gegebenenfalls der oberen Atemwege, der Konjunktiven und der äußerlich sichtbaren Genitalschleimhäute • Organspezifische Diagnostik siehe Kapitel 4.2 	

Nr. 3.1	Konsensbasierte Empfehlung
	Bei Verdacht auf EN soll als Basisdiagnostik eine konventionelle Histologie erfolgen.

EK	Bei atypischer Präsentation/atypischem Zeitverlauf soll zusätzlich zur konventionellen Histologie immer eine direkte Immunfluoreszenz erfolgen.
	Bakterielle Abstriche auf Erreger und Resistenzen sowie ein orientierendes Routinelabor (Differentialblutbild, Leber- und Nierenwerte, Elektrolyte und CRP) sollen initial erfolgen.
	Während der Phase des schnellen Progresses der Hautveränderungen sollen die Patient*innen mehrmals täglich klinisch evaluiert werden. Die Krankheitsaktivität und -dynamik der Haut-/Schleimhautveränderungen sollte in der Akutphase 1x/Tag (oder entsprechend der Frequenz der Verbandswechsel) erfasst und fotodokumentiert werden.
	Starker Konsens

Scores und Hilfsmittel zur Erfassung der Krankheitsaktivität und Dynamik finden sich in Kapitel 3.5.1 und 3.5.2.

Der Krankheitsprozess verläuft in 3 Phasen: der Prodromalphase, der Phase der Epidermolyse und der Phase der Reepithelisierung. Die Dynamik der Ausbreitung der Hautablösung ist zu Beginn der epidermolytischen Phase in der Regel am größten und stagniert dann.

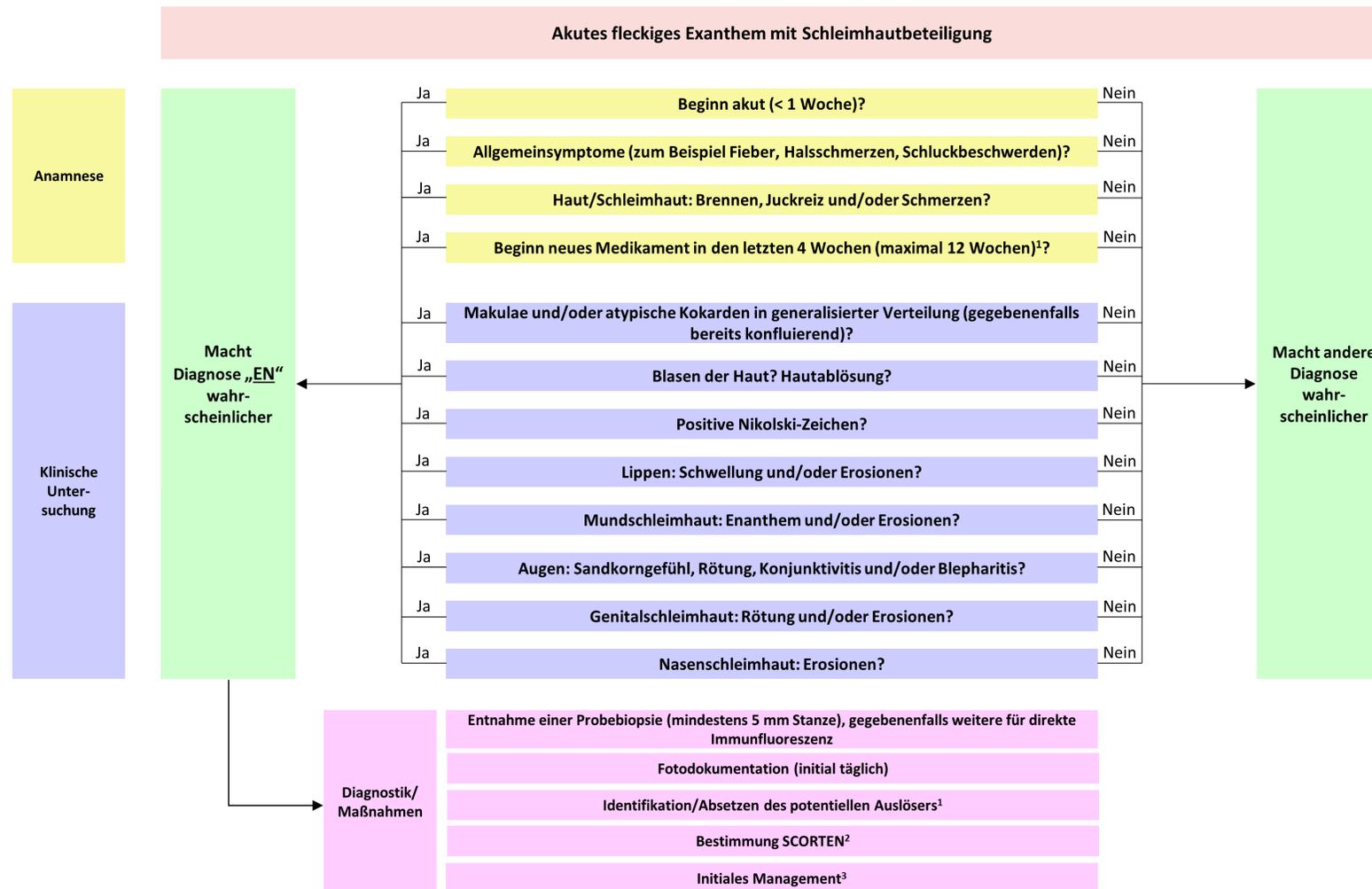


Abbildung 3.1: Checkliste zu Diagnosestellung und zu weiterführenden Maßnahmen.

¹Relevantes Zeitfenster von Beginn der Einnahme eines neuen Medikamentes bis zum Beginn der Reaktion: 4 Wochen (seltener bis zu 12 Wochen); siehe Kapitel 3.3.; ²Tabelle 12.4; ³ siehe Kapitel 3.4.(Hinweisbox): Checkliste initial einzuleitender Maßnahmen.

Laboruntersuchungen

Spezifische Laborparameter als diagnostische Marker von EN stehen nicht zur Verfügung.

Eine Erhöhung der Entzündungsparameter (einschließlich C-reaktivem Protein (CRP)) ist oftmals im Rahmen von EN zu beobachten, jedoch innerhalb einer Woche rückläufig. Initial sollte bei erhöhtem CRP, entsprechender Anamnese sowie klinischen Zeichen einer Infektion eine zielgerichtete Abklärung einer infektiösen Genese (beispielsweise (Para-)Influenza, Adenovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) erfolgen. Zum Ausschluss von Wundkolonialisierung und/oder -infektionen sollen initial diagnostische Abstriche betroffener Areale in verschiedenen Lokalisationen zum Nachweis oder Ausschluss einer Besiedelung mit Bakterien und Pilzen erfolgen (siehe Kapitel 4.2.9), wobei die Ergebnisse immer in Zusammenschau mit dem klinischen Befund evaluiert werden sollten. Zur weiteren Unterscheidung kann gegebenenfalls eine Gewebeentnahme mit entsprechender Färbung durchgeführt werden.

Weitere Diagnostik

Nr. 3.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur Abklärung eines parainfektösen Geschehens soll bei klinischen Infektzeichen und CRP-Erhöhung eine Infektfokusssuche bestehend aus Urinstatus und Röntgen-Thoraxaufnahme (gegebenenfalls Computertomographie-Thorax) erfolgen.
	Starker Konsens

Histologie

Es sollte möglichst bei allen Fällen von schweren Hautreaktionen bereits initial eine Probebiopsie zur konventionellen histologischen Aufarbeitung entnommen werden (Abbildung 3.2). Dabei kann - soweit ausreichend groß - die Hautprobe geteilt und anteilig der Schnellschnittdiagnostik mittels Kryopräparat zugeführt werden, welche eine rasche Differenzierung zwischen subepidermalen und intraepidermalen Spaltbildungen ermöglichen kann. Letztere kommt beim „staphylococcal scalded skin syndrome“ vor, das durch ein Staphylokokken-Exotoxin ausgelöst wird und früher auch staphylogenes Lyell-Syndrom genannt wurde [50, 52]. Falls eine Biopsie nicht durchgeführt werden kann, soll zumindest ein Blasendach gewonnen und mikroskopisch begutachtet werden, da bei sorgfältiger Entnahme die Spaltebene erkennbar ist.

In der Logistik des Probenversands und der Bearbeitung ist zu berücksichtigen, dass die Hautprobe als dringender sogenannter Eilt- oder cito-Fall markiert und eilig in das entsprechende histopathologische Labor übergeben/transportiert wird. Für das technische und ärztliche Personal des zuständigen dermatopathologischen oder pathologischen Labors muss erkennbar sein, wie die klinische Fragestellung lautet und dass Eile in der Befundung gegeben ist. Es gibt keine Empfehlungen zu histochemischen oder immunhistochemischen Zusatzfärbungen. Diese ergeben sich gegebenenfalls aus differentialdiagnostischen Erwägungen. Bei entzündlichen Dermatosen bietet sich die Durchführung einer PAS-Färbung an.

Bei EN zeigt die Histologie nekrotische Keratinozyten, die basal, aber auch in der gesamten Epidermis verteilt, zum Teil in größeren Clustern vorliegen, wodurch es zur subepidermalen Ablösung kommt. Aufgrund der Geschwindigkeit der Entwicklung bleibt die Hornschicht unverändert orthokeratotisch und korbgeflechtartig (in nicht-volarer Haut). Vor allem in Randbereichen der Epidermolyse zeigt die noch intakte Epidermis eine Vakuolisierung der Basalmembranzzone und häufig bereits einzelne Keratinozytennekrosen. In der oberen Dermis findet sich ein oftmals nur spärliches perivaskuläres, lymphozytäres Infiltrat, in dem auch einzelne eosinophile Granulozyten vorkommen können. Die Intensität des Infiltrats ist dabei jedoch kein ausschlaggebendes Kriterium, da das Entzündungsinfiltrat auch vom Zeitpunkt der Biopsieentnahme und gegebenenfalls bereits sekundären Veränderungen abhängt und auch eine ausgeprägtere lymphozytäre Entzündung nicht gegen EN spricht. Die histologischen Befunde sind nicht spezifisch für EN, sondern können auch für ein generalisiertes

bullöses fixes Arzneiexanthem (GBFAE), ein EEM (bei Probeentnahme aus der zentralen Blase einer Kokarde) oder ein toxisches Erythem nach Chemotherapie sprechen oder im Kontext von Stammzell- oder Knochenmarkstransplantation auch im Rahmen einer Graft-versus-Host-Reaktion vorliegen. Beim GBFAE finden sich jedoch gegebenenfalls zusätzlich Ansammlungen von Melanophagen in der oberen Dermis, und das Infiltrat ist häufiger auch durch eine interstitielle Verteilung von eosinophilen und neutrophilen Granulozyten charakterisiert [53].

Falls differenzialdiagnostisch autoimmunologische blasenbildende Dermatosen, wie zum Beispiel ein Pemphigus vulgaris, ein bullöses Pemphigoid oder eine IgA-lineare Dermatose erwogen werden, soll natives Gewebe aus einem erythematösen Areal ohne Epidermolyse zur Durchführung einer direkten Immunfluoreszenzuntersuchung entnommen werden [53].

Hilfestellungen zur Entnahme einer Probebiopsie

- Die Biopsie kann grundsätzlich an jeder Lokalisation durchgeführt werden. Aufgrund mechanischer Beanspruchung und/oder sekundärer Veränderungen sollten Beugen und volare Haut sowie Unterschenkel jedoch ausgespart werden. Wichtig ist zudem, die Hautprobe nicht zentral aus einer Blase zu entnehmen, sondern aus dem Übergangsbereich zwischen betroffener und nicht-betroffener Haut.
- Die Hautprobe sollte eine Mindestgröße von 5 mm nicht unterschreiten.
- Die Hautprobe für eine konventionelle Histologie sowie ein abgetrenntes Blasendach müssen in Formalin fixiert werden, während Proben für eine Autoimmundiagnostik mittels direkter Immunfluoreszenz bei unmittelbarer Überführung ins Labor nativ oder bei längeren Transportwegen in physiologischer NaCl-Lösung oder Michel-Medium gelagert werden müssen.
- Die Hautprobe sollte als dringender sogenannter Eilt- oder cito-Fall markiert und eilig in das entsprechende Labor transportiert werden. Für das Personal des zuständigen Labors muss die dringende klinische Fragestellung erkennbar sein.

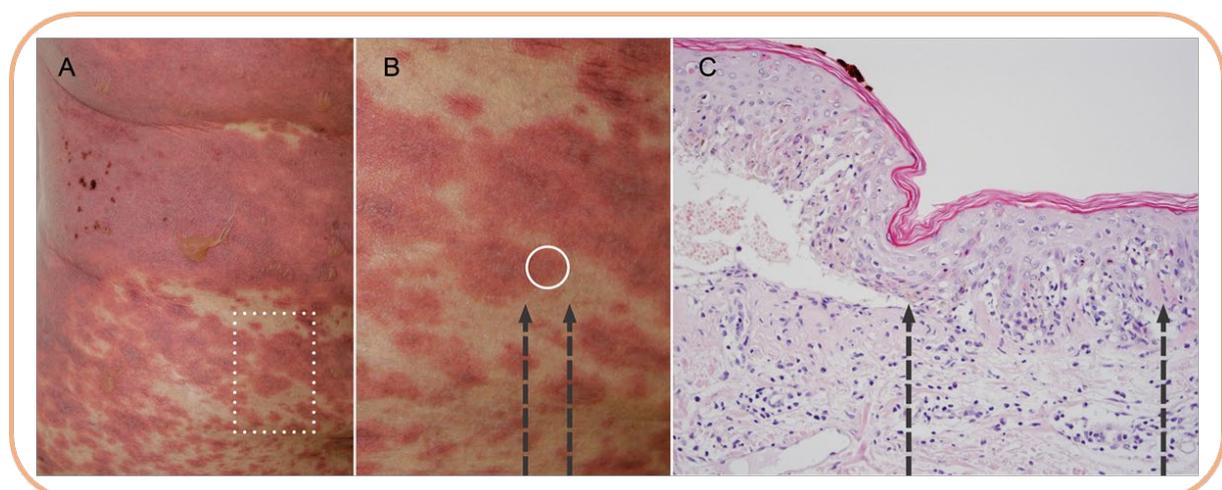


Abbildung 3.2: Schema zur Durchführung der Probebiopsie und Korrelation mit dem histologischen Befund. (A) Konfluierendes fleckiges Exanthem mit Blasenbildung, (B) der weiße Kreis markiert den geeigneten Bereich der Probeentnahme, welcher der erythematösen, nicht-epidermolytischen Haut im Grenzbereich des Übergangs von nicht-betroffener zu betroffener Haut entspricht. Areale mit Epidermisablösung sollten nicht biopsiert werden. (C) Korrelation des Biopsats mit dem histologischen Bild. Histologisch finden sich bei korrekt biopsiertem Areal (eingegrenzt durch die beiden Pfeile) im Fall einer EN zahlreiche nekrotische Keratinozyten in allen Epidermisschichten. Diese führen zur subepidermalen Ablösung (weiter links im Bild), ein Areal, welches jedoch nicht geeignet ist für die Biopsie, da das Blasendach sich in der Regel löst und in der Befundung nicht mehr vorliegt, was folglich die Beurteilung einschränkt.

3.2 DIFFERENTIALDIAGNOSEN

Mögliche Differentialdiagnosen sind von verschiedenen Faktoren wie Alter der Patient*innen, Dynamik der Entwicklung und Bestandsdauer der Effloreszenzen sowie dem Ausmaß der Reaktion (einzelne Blasen, fokale Epidermolyse versus großflächige Ablösung) abhängig (Tabelle 3.1).

Bei Kindern und Jugendlichen muss zu Beginn der Reaktion differentialdiagnostisch auch an ein Virusexanthem oder ein Kawasaki-Syndrom gedacht werden.

Bei Patient*innen, die sich klinisch mit Schleimhautmanifestationen ohne Hautbeteiligung präsentieren, kommen vor allem folgende Differentialdiagnosen in Betracht:

- Erythema exsudativum multiforme (EEM) der Schleimhäute (auch Fuchs-Syndrom genannt)
- Schleimhaut-Pemphigoid
- Fixes Arzneimittelexanthem der Schleimhäute
- Schwere Herpangina, akute Herpes-Gingivostomatitis oder schwere aphthöse Stomatitis

Tabelle 3.1: EN und wichtige Differentialdiagnosen.

(Differential)- Diagnose	Klinische Symptome	Histologische Merkmale	Sonstige Merkmale	Sicherung der Diagnose	Literatur
Epidermale Nekrolyse (EN)	<ul style="list-style-type: none"> • atypische flache Kokarden und erythematöse Makulae • epidermale Ablösung mit einzelstehenden und/oder konfluierenden Blasen • positive Nikolski-Zeichen I und II • hämorrhagisch-erosive Schleimhautläsionen 	<ul style="list-style-type: none"> • subepidermale Spaltbildung • basal oder in gesamter Epidermis nekrotische Keratinozyten • zumeist spärliches perivaskuläres, lymphozytäres Infiltrat 	<ul style="list-style-type: none"> • medikamenten- und/oder infektassoziiert • Inzidenz: circa 1-2 Fälle pro 1 Million Einwohner pro Jahr in Deutschland 	<ul style="list-style-type: none"> • klinisch und histologisch 	[46, 47]
Erythema exsudativum multiforme majus (EEMM)	<ul style="list-style-type: none"> • typische und/oder atypisch erhabene Kokarden • hämorrhagisch-erosive Schleimhautläsionen • typisches EEMM: in extremitätenbetonter Verteilung • untypisches EEMM: in stammbetonter oder generalisierter Verteilung 	<ul style="list-style-type: none"> • in der Akutphase gleiche Veränderung wie bei EN 	<ul style="list-style-type: none"> • Kinder und Jugendliche häufiger betroffen als Erwachsene • männliches Geschlecht häufiger betroffen • kann rezidivierend auftreten • infektassoziiert (Kinder/Jugendliche: Atemwegsinfekte; Erwachsene: Herpes simplex Eruptionen) 	<ul style="list-style-type: none"> • klinisch anhand der Effloreszenzen und deren Verteilungsmuster 	[5, 54-57]
Generalisiertes bullöses fixes Arzneiexanthem (GBFAE)	<ul style="list-style-type: none"> • ovale bis hühnereigroße livid-rote oder braune Flecke oder diffuses Erythem • epidermale Ablösung mit zentralen schlaffen Blasen • scharf demarkiert zur gesunden Haut (gegebenenfalls erst im Verlauf) • keine oder milde Schleimhautbeteiligung 	<ul style="list-style-type: none"> • in der Akutphase gleiche Veränderung wie bei EN • gegebenenfalls Eosinophile und Neutrophile interstitiell • gegebenenfalls Melanophagen in der oberen Dermis 	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene häufiger betroffen als Kinder und Jugendliche • kann wiederholt auftreten; gegebenenfalls mit jedem Rezidiv verstärkte Ausbreitung • medikamentenassoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • klinisch anhand der zur gesunden Haut gut abgrenzbaren Erytheme • Blasen überschreiten die Erytheme nicht • anamnestisch und durch Zeitverlauf 	[53, 56-58]

	(Mund, Genital, keine Augen)				
Erythema exsudativum multiforme-artiges Arzneiexanthem	<ul style="list-style-type: none"> • kokardenartige, gegebenenfalls makulopapulöse Effloreszenzen • keine oder kaum Blasenbildung (wenn, dann eher fokale Spannungsblasen; siehe unten) • keine (bis wenige) Schleimhauterosionen 	<ul style="list-style-type: none"> • vakuoläre Degeneration der epidermodermalen Junktionszone, einzelne nekrotische Keratinozyten, vor allem in basalen Epidermislagen • perivaskulär und interstitiell verteiltes, lymphozytäres Infiltrat 	<ul style="list-style-type: none"> • Daten zu Prävalenz und Inzidenz nicht vorliegend • meist medikamentenassoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • klinisch und histologisch 	[50, 52, 56, 57]
Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS)	<ul style="list-style-type: none"> • großflächige Rötung • sehr oberflächliche Epidermolysen („trockenes“ Nikolski-Phänomen) • keine Schleimhauterosionen, aber periorifizielle Hautablösung 	<ul style="list-style-type: none"> • sehr oberflächliche intraepidermale Spaltbildung aufgrund von Akantholyse im Stratum granulosum • kein Entzündungsinfiltrat 	<ul style="list-style-type: none"> • häufiger betroffene Altersgruppen: ≤ 12 Jahre und ≥ 54 Jahre • infektassoziiert (Exfoliatinproduzierende Stämme von <i>S. aureus</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • vor allem histologisch • gegebenenfalls Staphylokokken-Lysotypie 	[50, 52, 56]
Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)	<ul style="list-style-type: none"> • flächige Erytheme und/oder erythematöse Plaques mit konfluierenden stecknadelkopfgroßen Pusteln („trockenes“ Nikolski-Phänomen) • selten kokardenartige Effloreszenzen, vor allem an den Extremitäten • postpustulöse Schuppung, selten Spannungsblasen bei dermale Ödem • keine hämorrhagisch-erosive Schleimhautbeteiligung 	<ul style="list-style-type: none"> • intraepidermale und/oder subkorneale Pusteln • gegebenenfalls Ödem im Stratum papillare • dermale Ansammlung von Eosinophilen und Neutrophilen 	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene häufiger betroffen als Kinder und Jugendliche • weibliches Geschlecht etwas häufiger betroffen • zumeist medikamentenassoziiert, seltener infektassoziiert • Neutrophilie im peripheren Blut • Pustelausstrich steril 	<ul style="list-style-type: none"> • klinisch und histologisch • Zeitverlauf (schnellere Abheilung nach Elimination des Triggerfaktors) 	[51, 56, 59-61]
Spannungsblasen bei Ödembildung	<ul style="list-style-type: none"> • Blasen auf ödematöser, zum Teil geröteter Haut • keine hämorrhagisch-erosive Schleimhautbeteiligung 	<ul style="list-style-type: none"> • subepidermale Spaltbildung • Keratinozyten primär vital und nicht nekrotisch; sekundäre Nekrose nach Abhebung der Blasen 	<ul style="list-style-type: none"> • häufiger bei Herzinsuffizienz oder Multiorganversagen im Rahmen einer Sepsis 	<ul style="list-style-type: none"> • klinisch und histologisch 	[56]

Bullöses lichenoides Arzneiexanthem	<ul style="list-style-type: none"> • konfluierende polygonale, erythematöse, teils schuppige Papeln und Plaques; selten atypische flache Kokarden • epidermale Ablösung mit im Verlauf hinzukommenden einzelstehenden und/oder konfluierenden Blasen • selten Schleimhauterosionen 	<ul style="list-style-type: none"> • angedeutet lichenoid und vakuoläre Interface-Dermatitis mit nekrotischen Keratinozyten • subepidermale Spaltbildung • Epidermis akanthotisch, Hypergranulose, Hyperorthokeratose, teils fokale Parakeratosen 	<ul style="list-style-type: none"> • Daten zu Prävalenz und Inzidenz nicht vorliegend • medikamentenassoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • klinisch und histologisch • Zeitverlauf (langsame Entwicklung) 	[56, 62]
Hautnekrosen infolge disseminierter intravasaler Gerinnung oder Purpura fulminans	<ul style="list-style-type: none"> • dunkel-livide Erytheme und Nekrosen • kein fleckiges Exanthem, eher flammenartige Läsionen • keine typische Schleimhautbeteiligung 	<ul style="list-style-type: none"> • thrombosierte kleinste Gefäße • konsekutive Epidermisnekrose in Arealen der Gefäßokklusionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Daten zu Prävalenz und Inzidenz nicht vorliegend • verschiedene assoziierte Risikofaktoren, zum Beispiel Infektionen, Schock, chirurgische Eingriffe 	<ul style="list-style-type: none"> • klinisch und histologisch • labordiagnostisch 	[56]
Paraneoplastischer Pemphigus	<ul style="list-style-type: none"> • variables Exanthem • Blasen und Erosionen • hämorrhagisch-erosive Schleimhautbeteiligung 	<ul style="list-style-type: none"> • mehrere gleichzeitig vorliegende histologische Muster in einer Biopsie mit teils subepidermaler, teils intraepidermaler (akantholytischer) Spaltbildung, aber auch Zeichen einer lichenoiden Interface-Dermatitis und nekrotische Keratinozyten 	<ul style="list-style-type: none"> • Daten zu Prävalenz und Inzidenz nicht vorliegend (sehr selten) • tumorassoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> • klinisch, serologisch und histologisch • DIF: spezifische Befunde (aber oftmals negativ) • indirekte IF, ELISA: Nachweis von Serumantikörpern 	[56, 63]
Pemphigus vulgaris	<ul style="list-style-type: none"> • Erosionen und fragile, meistens schlafe oberflächliche Blasen • erosive Schleimhautbeteiligung 	<ul style="list-style-type: none"> • intraepidermale Spaltbildung mit Akantholyse 	<ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz: circa 2 Fälle pro 1 Million Einwohner pro Jahr in Zentraleuropa • Erkrankung des mittleren Alters 	<ul style="list-style-type: none"> • klinisch, serologisch und histologisch • DIF: spezifische Befunde • indirekte IF, ELISA: Nachweis von Serumantikörpern 	[56, 64]
Bullöses Pemphigoid	<ul style="list-style-type: none"> • polymorphes Bild mit erythematösen Flecken und Plaques sowie prallen Blasen und Krusten 	<ul style="list-style-type: none"> • subepidermale Spaltbildung • Keratinozyten primär vital und nicht nekrotisch 	<ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz: ca. 13 Fälle pro 1 Million Einwohner pro Jahr in Deutschland • Erkrankung des höheren 	<ul style="list-style-type: none"> • serologisch und histologisch • DIF: spezifische Befunde 	[56]

	<ul style="list-style-type: none"> eher keine Schleimhauterosionen 		Alters	<ul style="list-style-type: none"> indirekte IF, ELISA: Nachweis von Serumantikörpern Zeitverlauf (langsam progredient) 	
Lineare IgA-Dermatose	<ul style="list-style-type: none"> pralle Blasen, teils auf gerötetem Grund, teils auf normal imponierender Haut eher keine Schleimhautbeteiligung 	<ul style="list-style-type: none"> subepidermale Spaltbildung Keratinocyten primär vital und nicht nekrotisch häufig Neutrophile, weniger Eosinophile in der Dermis 	<ul style="list-style-type: none"> häufiger betroffene Altersgruppen: ≤ 5 Jahre und ≥ 60 Jahre idiopathisch, infekt- und medikamentenassoziiert 	<ul style="list-style-type: none"> serologisch und histologisch DIF: lineare IgA Ablagerungen Zeitverlauf (langsam progredient) 	[53, 56]
Bullöser Lupus erythematodes	<ul style="list-style-type: none"> polymorphes Bild mit erythematösen Flecken und Plaques Blasenbildung auf bestehenden Flecken selten Schleimhauterosionen 	<ul style="list-style-type: none"> zellarme Interface-Dermatitis mit kutanen, perivaskulären Infiltraten moderate Muzinablagerungen 	<ul style="list-style-type: none"> Erwachsene im mittleren Alter häufiger betroffen fast nur weibliches Geschlecht betroffen Ätiologie unbekannt (genetische Prädisposition im Kontext mit UV-Strahlung, Medikamenten und/oder Tumoren) 	<ul style="list-style-type: none"> klinisch und histologisch DIF: Lupusband ELISA: Nachweis von Serumantikörpern serologisch (ANA, ENA, dsDNA-Antikörper, Kollagen VII Antikörper) 	[56, 65]
Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)	<ul style="list-style-type: none"> makulo-papulöses Exanthem, gegebenenfalls mit Blasenbildung keine typischen Schleimhauterosionen 	<ul style="list-style-type: none"> in Abhängigkeit vom Schweregrad der akuten GvHD bei Grad 4 ähnliche Veränderungen wie bei EN 	<ul style="list-style-type: none"> nach allogener Stammzelltransplantation mit einer Prävalenz von 30-60 % 	<ul style="list-style-type: none"> klinisch anamnestisch histologisch 	[56, 66]
Phototoxische Reaktion	<ul style="list-style-type: none"> Erytheme mit nachfolgender Blasenbildung in sonnenexponierten Arealen keine Schleimhautbeteiligung 	<ul style="list-style-type: none"> subepidermale Spaltbildung Keratinocyten primär vital und nicht nekrotisch 	<ul style="list-style-type: none"> medikamentenassoziiert in Verbindung mit UV-Strahlung 	<ul style="list-style-type: none"> klinisch anamnestisch 	[56]
Verbrühung (Verbrennung Grad IIa)	<ul style="list-style-type: none"> Erytheme und Blasen nur in exponierten Arealen (Körperfalten und von Liftgurten abgedeckte Hautareale bei pflegebedürftigen Personen ausgespart) 	<ul style="list-style-type: none"> nekrotische Keratinocyten in äußersten (oberen) Epidermislagen basale Epidermis intakt Ödem im Stratum papillare 		<ul style="list-style-type: none"> klinisch anamnestisch 	[56]

Toxisches Erythem unter Chemotherapie (zum Beispiel Doxorubicin)	<ul style="list-style-type: none"> • umschriebene ödematöse und schmerzhafte Rötung, in schweren Fällen mit Epidermolyse vor allem in mechanisch beanspruchten Körperarealen wie Palmae, Plantae und Intertrigines • keine Schleimhauterosionen 	<ul style="list-style-type: none"> • nekrotische Keratinozyten in unterschiedlichen Epidermislagen • Schichtungsunregelmäßigkeiten der Keratinozyten, Kernpleomorphien, Mitosen 		<ul style="list-style-type: none"> • klinisch • anamnestisch • gegebenenfalls histologisch 	[67, 68]
Koma-Blasen	<ul style="list-style-type: none"> • blaurote, bis handtellergröße, sukkulente Infiltrate mit Blasen an Auflagestellen • kein fleckiges Exanthem • keine Schleimhautbeteiligung 	<ul style="list-style-type: none"> • subepidermale Spaltbildung • Keratinozyten primär vital und nicht nekrotisch 	<ul style="list-style-type: none"> • vor allem nach Barbituraten 	<ul style="list-style-type: none"> • klinisch und histologisch 	[56]

Klinische Bilder



Abbildung 3.3: Epidermale Nekrolyse (EN).

(A) Erythematöses Exanthem mit einzelstehenden und konfluierenden atypischen flachen Kokarden und Makulae sowie epidermale Ablösung mit einzelstehenden und konfluierenden Blasen; positive Nikolski-Zeichen I und II; (B) konjunktivale Injektion und Blepharitis; hämorrhagisch-erosive Schleimhautbeteiligung von (C) Nase und Lippen, (D) Genitale.

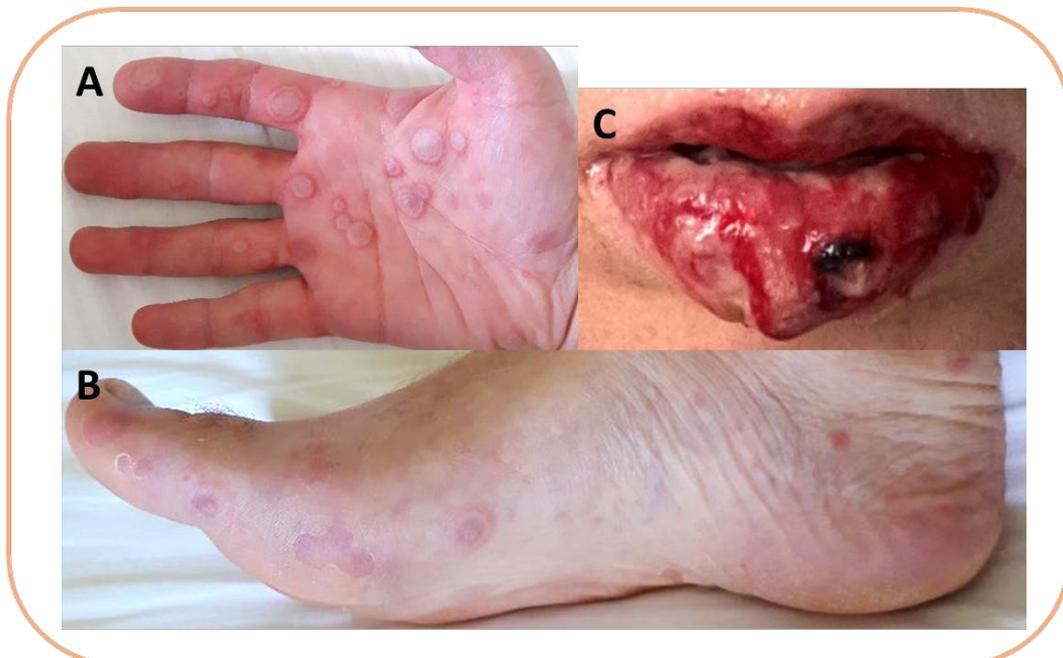


Abbildung 3.4: Erythema exsudativum multiforme majus (EEMM).

(A, B) Typische Kokarden mit trizonalem Aufbau (auch Schießscheibenläsionen genannt) und zentraler Blase; (C) hämorrhagisch-erosive Schleimhautbeteiligung wie bei EN.



Abbildung 3.5: Generalisiertes bullöses fixes Arzneimittelexanthem (GBFAE).

(A, B) Erythematöse Plaques, die zur gesunden Haut scharf demarkiert sind, mit schlaffer Blasenbildung und epidermaler Ablösung, die die Erythème nicht überschreitet. Keine oder milde Schleimhautbeteiligung von Mund und Genitale.



Abbildung 3.6: Bullöses lichenoides Arzneimittelexanthem.

(A) Konfluierende polygonale, erythemasquamöse Papeln und Plaques und/oder (B) Makulae und atypische flache Kokarden. Im Verlauf hinzukommende epidermale Ablösung mit einzelstehenden und/oder konfluierenden Blasen. Eine lichenoides Mukositis ist möglich, meist jedoch nur mit umschriebenen Erosionen.

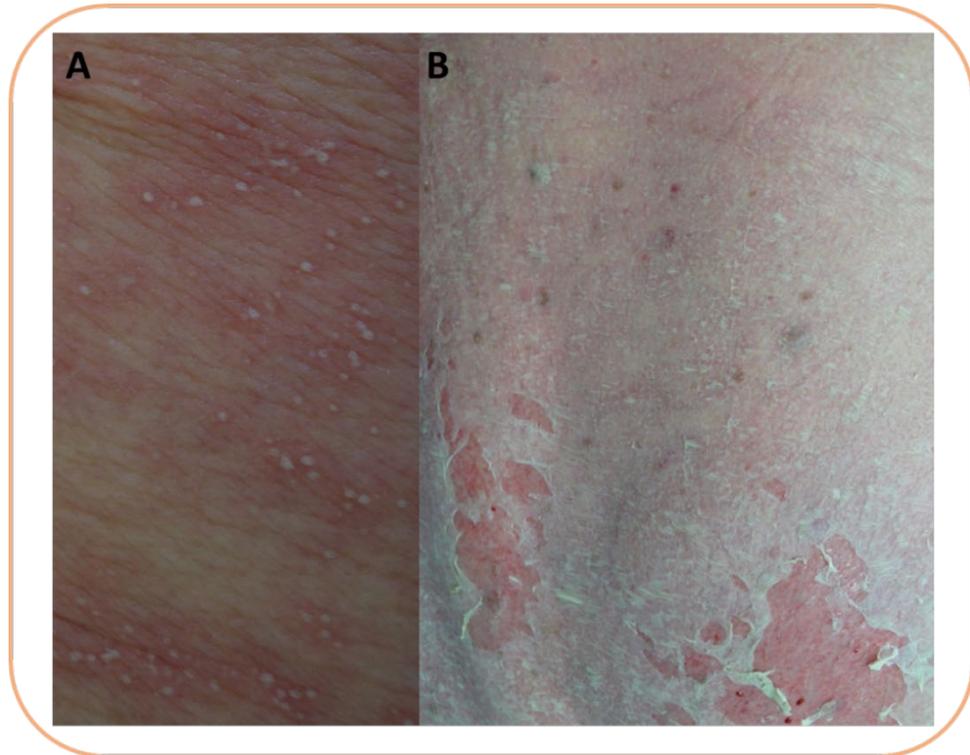


Abbildung 3.7: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP).
 Flächige Erytheme und/oder erythematöse Plaques mit (A) einzelstehenden stecknadelkopfgroßen Pusteln, welche (B) im Verlauf konfluieren und zur oberflächlichen Ablösung führen können („trockenes“ Nikolski-Phänomen). Die weitere Abheilung verläuft als postpustulöse Schuppung. Es liegt keine hämorrhagisch-erosive Schleimhautbeteiligung vor.



Abbildung 3.8: Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS).
 Es findet sich eine großflächige Rötung ohne Makulae mit einer sehr oberflächlichen Ablösung. Erosive Schleimhautläsionen fehlen, es kann jedoch eine periorifizielle epidermale Ablösung vorliegen.

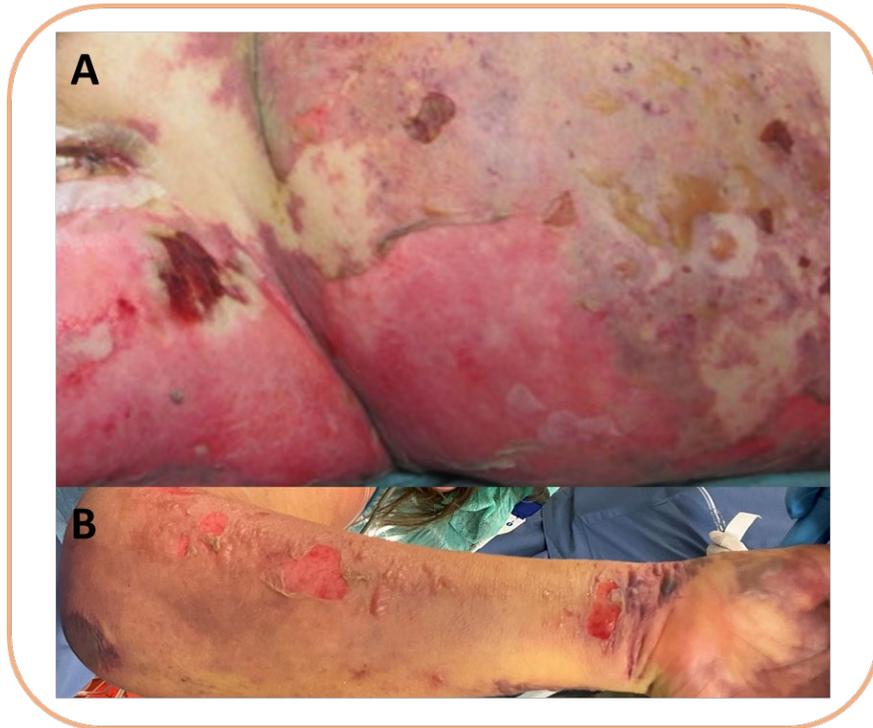


Abbildung 3.9: Blasen bei Sepsis/disseminierter intravasaler Gerinnung.

(A, B) Dunkel-livide Erytheme (keine Makulae) und Nekrosen mit Arealen von epidermaler Ablösung, die konfluieren können sowie Fehlen von Schleimhauterosionen.

3.3 IDENTIFIKATION/EINGRENZUNG DES AUSLÖSENDEN AGENS

EN wird in 65-85 % aller Fälle durch ein Arzneimittel ausgelöst, bei Kindern nur in circa einem Drittel der Fälle [5, 69-72]. In der Literatur werden mehr als 100 Arzneimittel mit EN in Verbindung gebracht. In großangelegten epidemiologischen Studien zeigte sich hingegen, dass etwa die Hälfte der Fälle durch Medikamente mit hohem Risiko (sogenannte „hochverdächtige“ Auslöser) und etwa zwei Drittel der Fälle durch Medikamente mit hohem und moderatem Risiko (sogenannte „hochverdächtige und „verdächtige“ Auslöser) erklärt werden können (Tabelle 3.2) [5, 73-78].

In Fällen mit nur einem neu eingenommenen Arzneimittel im relevanten Zeitfenster lässt sich der wahrscheinliche Auslöser scheinbar unkompliziert bestimmen. Dabei steht der Zeitraum der letzten vier Wochen im Vordergrund. In Einzelfällen kommen Medikamente (beispielsweise bei langer Halbwertszeit > 48 Stunden), deren Einnahmebeginn bis zu 12 Wochen zurückliegt, als Auslöser in Betracht; dies ist vor allem bei hochverdächtigen oder verdächtigen Wirkstoffen zu berücksichtigen. Allerdings ist zu bedenken, dass viele der in der Literatur beschriebenen medikamentösen Auslöser zur Behandlung von Prodromalsymptomen von EN eingenommen worden sein könnten. Daher ist die Erstellung eines Zeitstrahldiagramms auch in zunächst scheinbar eindeutigen Fällen zu empfehlen (Abbildung 3.10). Die klinischen Symptome in zeitlicher Abfolge werden dabei auf der X-Achse, die eingenommenen/applizierten Arzneimittel auf der Y-Achse dargestellt. In der Vergangenheit vertragene Arzneimittel, die bereits für mindestens fünf aufeinanderfolgende Tage, dann aber seit mindestens fünf Halbwertszeiten nicht mehr eingenommen wurden, können als Ursache ausgeschlossen werden. Dieser Umstand wurde ebenfalls im „ALgorithm of Drug causality in Epidermal Necrolysis“ (ALDEN) berücksichtigt, der zur retrospektiven Bewertung der Arzneimittelkausalität entwickelt wurde [79]. In der klinischen Praxis können die im ALDEN beschriebenen Parameter auch in der akuten Krankheitsphase zur Identifizierung des auslösenden Agens hilfreich sein.

Schwierigkeiten bei der Identifikation des auslösenden Agens ergeben sich gelegentlich durch den Umstand, dass bei medikamentös behandelten Infekten sowohl der Infekt selbst als auch die dagegen eingesetzten Medikamente (vor allem Antibiotika) ursächlich sein können. In Abbildung 12.1. findet

sich eine Vorlage für die Erstellung eines Zeitstrahls. Das Risiko von Wirkstoffen, eine EN auszulösen, ist in Tabelle 3.2 (“hoch“-/“verdächtige“ Wirkstoffe, „Wirkstoffe unter Beobachtung“ sowie „ohne Risiko“) aufgeführt. Wirkstoffe, die nicht in der Tabelle aufgeführt werden, haben ein bislang unbekanntes Risiko. Kann ein ursächliches Arzneimittel nicht identifiziert werden, sind andere mögliche ätiologische Faktoren in Betracht zu ziehen, insbesondere respiratorische Infekte [7, 69, 70, 80, 81]. Aber auch weitere Infektionskrankheiten oder eine Kombination von Infektionen und Arzneimitteln kommen als Auslöser in Frage [7, 69, 70, 79, 81-83].

Nr. 3.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Mögliche Auslöser (Identifikation siehe Box Hinweise zur Identifikation/Eingrenzung des auslösenden Agens) sollen abgesetzt werden.
	Arzneimittel, die kürzer als 4 oder länger als 28 Tage eingenommen wurden, können in der Regel weiter verabreicht werden. Medikamente aus der Gruppe der „verdächtigen“ oder „hochverdächtigen“ Auslöser sollen auch bei einem Beginn der Einnahme innerhalb der letzten 12 Wochen als mögliche Auslöser betrachtet und abgesetzt werden.
	Bei unklarem Auslöser sollen alle nicht zwingend indizierten Arzneimittel (siehe Hintergrundtext) abgesetzt werden.
	Andere Wirkstoffe aus der gleichen Substanzgruppe des wahrscheinlich ursächlichen Medikaments können verabreicht werden (für Ausnahmen siehe Hintergrundtext).
	Starker Konsens

Bei EN handelt es sich um eine substanzspezifische Reaktion, weshalb der ursächliche Wirkstoff in Zukunft gemieden werden muss. Andere Wirkstoffe aus der gleichen Substanzgruppe des wahrscheinlich ursächlichen Medikaments können verabreicht werden. In Einzelfällen ist jedoch auch die Meidung chemisch eng verwandter Substanzen sinnvoll, zum Beispiel bei Carbamazepin als Auslöser die Meidung von Oxcarbazepin. Bei Sulfamethoxazol (enthalten in Cotrimoxazol) als Auslöser sollten andere antibakterielle Sulfonamide wie Sulfadiazin und Sulfadoxin sowie Sulfasalazin gemieden werden, jedoch nicht sulfonhaltige Diuretika und Antidiabetika. Im Fall einer Auslösung durch Penicilline sollten Cephalosporine der 1. Generation (und umgekehrt) gemieden werden. Bei unklarem Auslöser empfiehlt es sich, alle nicht zwingend indizierten Arzneimittel, die im relevanten Zeitfenster neu angesetzt wurden, abzusetzen.

Abbildung 3.10: Beispiel eines ausgefüllten Zeitstrahldiagramms.

Relevantes Zeitfenster von Beginn der Einnahme eines neuen Medikamentes bis zum Beginn der Reaktion: 4 Wochen (seltener bis zu 12 Wochen). Eine Dokumentation über die letzten 4 Wochen ist in der Regel ausreichend.

Hinweise zur Identifikation/Eingrenzung des auslösenden Agens

- Bei Verdacht auf EN muss jedes potenziell auslösende Arzneimittel sofort abgesetzt werden.
- Erstellung eines Zeitstrahls für alle in den letzten 4 Wochen eingenommenen Arzneimittel unter Berücksichtigung folgender Aspekte:
 - Einnahmebeginn, Einnahmeende, Einnahmefrequenz inkl. etwaiger Medikationsfehler, frühere Einnahmen und deren Verträglichkeit (Abbildung 12.1)
 - einschließlich rezeptfreier und komplementärmedizinischer Therapien, gegebenenfalls unter Nutzung mehrerer Quellen (Patient*in und/oder Angehörige, betreuende Ärzt*innen, eventuell Apotheken)
- Zwischen der ersten Einnahme des Arzneimittels und dem Auftreten von EN liegt in der Regel eine Latenzzeit von 4-28 Tagen, in Einzelfällen kommen Medikamente (beispielsweise bei langer Halbwertszeit), deren Einnahmebeginn bis zu 12 Wochen zurückliegt, als Auslöser in Betracht.
- Medikamente, die weniger als 4 Tage unmittelbar vor Beginn der Reaktion eingenommen wurden, sind als Auslöser sehr unwahrscheinlich.
- Bei einer früheren Reaktion auf dasselbe Arzneimittel kann die Latenzzeit kürzer sein.
- Bewertung der Kausalität für jedes eingenommene Medikament (Tabelle 3.2).
- Berücksichtigung von pharmakokinetischen Parametern der Arzneimittel: Halbwertszeit des Arzneimittels, mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die zu höheren oder niedrigeren Arzneimittelkonzentrationen im Körper führen, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen.
- Detaillierte Anamnese zur vollständigen Erfassung aller medizinischen Probleme, insbesondere wiederkehrender Infekte oder maligner Erkrankungen.
- Kann keine der häufig EN auslösenden Ursachen identifiziert werden:
 - Abklärung von Risikofaktoren/Immunsuppression und weiterführende Diagnostik (breites infektiologisches Screeningverfahren, Tumorsuche)
 - Gegebenenfalls Re-evaluation der Arzneimittelanamnese, insbesondere im Hinblick auf Substanzgruppen von EN auslösenden Medikamenten

Tabelle 3.2: Wirkstoffe und deren Risiko, EN auszulösen.

Hochverdächtige Auslöser	Verdächtige Auslöser	Unter Beobachtung	Vermutlich kein erhöhtes Risiko
Allopurinol	Amifostin*	Aceclofenac	Acetylsalicylsäure
Carbamazepin	Amoxicillin	Acetylcystein	Alprazolam
Etoricoxib	Ampicillin	Aciclovir	Altizid*
Fosphenytoin*	Azithromycin	Ambroxol hydrochlorid	Amlodipin
Lamotrigin	Cefadroxil	Armodafinil*	Ascorbinsäure
Meloxicam	Cefixim	Beclomethason	Atenolol
Nevirapin	Ceftriaxon	Betametason	Bromazepam
Phenobarbital	Cefuroxim	Bromhexin	Buflomedil*
Phenytoin	Ciprofloxacin	Budenosid	Captopril
Piroxicam	Clarithromycin	Bumetanid*	Chlormadinon

Hochverdächtige Auslöser	Verdächtige Auslöser	Unter Beobachtung	Vermutlich kein erhöhtes Risiko
Primidon (Prodrug Phenobarbital)	Diclofenac	Carbocistein	Cisaprid*
Sulfadiazin	Doxycyclin	Cefaclor	Clobazam
Sulfadiazin-Silber (topisch)	Erythromycin	Cefalexin	Clorazepat
Sulfadoxin*	Levofloxacin	Cefazolin	Chrom(III)-chlorid
Sulfafurazol*/Sulfisoxazol*	Oxcarbazeplin	Cefepim	Dextropropoxyphen*
Sulfamethoxazol	Pefloxacin*	Cefotaxim	Digoxin
Sulfasalazin	Pipemidsäure*	Cefotiam*	Dikalium clorazepat
Tenoxicam*	Rifampicin	Cefpodoxim	Diosmin*
	Sertralin	Ceftazidim	Dipyridamol
		Ceftibuten*	Estradiol
		Celecoxib	Estradiol valerat
		Chlortetrazyklin	Ethinylestradiol
		Clindamycin	Fenofibrat
		Clobetasol	Fosinopril
		Cloxacillin	Glibenclamid
		Cortison	Hydrochlorothiazid
		Cortivasol/Cortivazol	Levonorgestrel
		Deflazacort	Levothyroxin
		Dexamethason	Lorazepam
		Esomeprazol	Lysin-Acetylsalicylat
		Ethambutol	Metformin
		Etodolac*	Molsidomin
		Etravirin	Natriumfluorid
		Febuxostat	Nicotinamid
		Flucloxacillin	Paroxetin
		Flumetason	Perindopril
		Fluticason	Pravastatin
		Hydrocortison	Retinol
		Imipenem	Riboflavin
		Isoniazid	Salbutamol
		Lansoprazol	Sotalol hydrochlorid
		Lenalidomid	Spironolacton
		Levetiracetam	Thiamin
		Lincomycin*	Trimetazidin*
		Loracarbeft*	Troxerutin
		Loratadin	Vitis vinifera
		Lymecyclin*	
		Meropenem	
		Metamizol	
		Methylprednisolon	
		Minocyclin	
		Modafinil	
		Montelukast	
		Moxifloxacin	
		Natriumvalproat	
		Nimesulid*	

Hochverdächtige Auslöser	Verdächtige Auslöser	Unter Beobachtung	Vermutlich kein erhöhtes Risiko
		Norfloxacin	
		Ofloxacin	
		Omeprazol	
		Oseltamivir	
		Oxacillin*	
		Oxytetracyclin	
		Pantoprazol	
		Parecoxib	
		Pembrolizumab	
		Phenazon	
		Phenoxymethylpenicillin	
		Piperacillin	
		Prednicarbat	
		Prednisolon	
		Prednison	
		Pristinamycin*	
		Pyrazinamid	
		Rabeprazol	
		Rifamycin	
		Rofecoxib*	
		Roxithromycin	
		Strontiumranelat*	
		Sucralfat	
		Sulfamethopyrazin*/ Sulfamethoxyipyrazin*	
		Sultamicillin	
		Telaprevir*	
		Telithromycin*	
		Terbinafin	
		Tetrazepam	
		Thiopental	
		Tigecyclin	
		Tramadol	
		Triamcinolon	
		Valdecoxib*	
		Valproat	
		Valproinsäure	
		Valpromid (Prodrug Valproinsäure)*	
		Vemurafenib	
		Xipamid	

*In Deutschland derzeit nicht zugelassen (Stand: 08/2023).

Quellen: [78, 84] Im Rahmen der umfangreichsten verfügbaren Analyse epidemiologischer Daten (Mockenhaupt et al., 2008) wurden die folgenden Kriterien zur Kategorisierung der Wahrscheinlichkeit eines Wirkstoffs, EN auszulösen, festgelegt.

Hochverdächtig: hohes Risiko für EN basierend auf Fall-Kontroll-Studien (unteres Konfidenzintervall des relativen Risikos (RR) > 3); verdächtig: Medikament mit definitivem, aber niedrigerem Risiko basierend auf Fall-Kontroll-Studien; unter Beobachtung: einige klare Fallberichte in der Vergangenheit, uneindeutige epidemiologische Ergebnisse [79]; Vermutlich kein erhöhtes Risiko: Medikamente in breiter Verwendung (Exposition in Kontroll-Gruppe > 1,5 %) ohne Assoziation in multivariater Analyse [78].

Weitere in der Tabelle aufgeführte Wirkstoffe wurden in fortlaufenden Prozessen identifiziert. Hierzu erfolgte eine jährliche Überprüfung von Publikationen in PubMed, von Fällen in der RegiSCAR-Datenbank sowie von Warnungen verschiedener Arzneimittelbehörden und

Pharmaunternehmen, welche durch die RegiSCAR-Gruppe auf Plausibilität geprüft und im Expertendiskurs bewertet wurden. Ein Wirkstoff wurde dann "unter Beobachtung" gestellt, wenn mindestens zwei eindeutige Fälle von EN mit diesem Wirkstoff als Auslöser identifiziert wurden. Konnten in der Folge weitere Fälle identifiziert werden, so erfolgte eine Hochstufung des Wirkstoffs in Abhängigkeit der oben genannten Kriterien. Nicht gelistete und neue Medikamente besitzen ein unbekanntes Risiko.

3.4 EINBINDUNG DER VERSCHIEDENEN FACHRICHTUNGEN

Patient*innen mit EN leiden zunächst unter erythematösen, im Verlauf oft großflächig-blasigen Hautveränderungen und erosiven Schleimhautläsionen. Die resultierende Defizienz der Hautbarriere bedingt Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts, ein erhöhtes Infektionsrisiko, immunologische Dysfunktionen und eine Dysregulation der Körpertemperatur.

Nr. 3.4	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Innerhalb von 24 Stunden soll bei Verdacht auf EN eine dermatologische Untersuchung erfolgen.
	Bei klinisch wahrscheinlicher Diagnose von EN soll innerhalb von 24 Stunden eine ophthalmologische Untersuchung erfolgen.
	Möglichst innerhalb von 48 Stunden, spätestens aber innerhalb der ersten Woche, sollte für alle Patient*innen zudem eine gynäkologische und/oder urologische Mitbeurteilung erfolgen.
	Abhängig von der Klinik sollten im Verlauf der akuten Behandlungsphase (gegebenenfalls wiederholte) konsiliarische Mitbeurteilungen durch folgende Fachdisziplinen erfolgen: Ernährungsmedizin, Gastroenterologie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Infektiologie, Nephrologie, Pneumologie.
	Klinisch stabilen und ansprechbaren Patient*innen soll eine psychotherapeutische Unterstützung angeboten werden.
	Patient*innen sollen bei Bedarf Physiotherapie erhalten.
	Patient*innen mit Schmerzen kann , unabhängig vom Schmerzniveau, ein schmerzmedizinisches Konsil angeboten werden.
	Bei einem Schmerzniveau $\geq 4/10$ der numerischen Ratingskala (NRS) trotz Ausschöpfung der im Bereich üblichen analgetischen Maßnahmen, soll ein schmerztherapeutisches Konsil erfolgen.
	Starker Konsens

Schleimhauterosionen betreffen in mehr als 60 % der Patient*innen die okuläre Schleimhaut mit möglichen Folgeerscheinungen wie Symblepharonbildung bis hin zur Erblindung. Aus diesen Gründen müssen alle Patient*innen mit EN frühzeitig dermatologisch und ophthalmologisch untersucht werden. In der gesamten akuten Behandlungsphase sind regelmäßige (alle 1-2 Tage) Reevaluationen des klinischen Befundes durch Dermatolog*innen und Ophthalmolog*innen zu empfehlen [70].

Bei EN ist abhängig von weiteren betroffenen Schleimhäuten oder vom Verdacht auf Organdysfunktionen eine multidisziplinäre Betreuung essentiell. Hierbei sind unter Berücksichtigung der Klinik und des Schweregrades Kolleg*innen der plastischen Chirurgie/Unfallchirurgie/Kinderchirurgie (mit angeschlossenen Schwerbrandverletzententrum) und Anästhesie/Intensivmedizin hinzuzuziehen. Bei Kindern und Jugendlichen sollten Pädiater*innen mit entsprechendem Schwerpunkt hinzugezogen werden.

Bei der Einbindung ist auch die Grunderkrankung der Patient*innen zu berücksichtigen. So erfordern beispielsweise onkologische Erkrankungen häufig eine Weiterbehandlung auch in der Zeit der akuten Phase von EN. Insbesondere für psychiatrisch vorerkrankte Patient*innen, deren Erkrankung durch

entsprechende Medikation ausgelöst wurde, ist eine frühzeitige psychiatrische Mitbeurteilung essentiell.

Allen Patient*innen (gegebenenfalls deren Angehörigen) soll weiterhin zur Bewältigung der oft großen mit der Erkrankung einhergehenden psychischen Belastungen eine psychotherapeutische Mitbetreuung angeboten werden, wenn die Patient*innen stabil und ansprechbar sind. Gegebenenfalls ist zusätzlich ein psychiatrisches Konsil zu veranlassen. Auch eine regelmäßige Behandlung durch Physiotherapeut*innen zur Mobilisierung soll erfolgen.

Eine tabellarische Übersicht zu Zeitpunkt und Mindesthäufigkeit der Konsile durch die eingebundenen Fachrichtungen (Tabelle 12.2).

Checkliste initial einzuleitender Maßnahmen (nach Diagnosestellung)

Die folgende Auflistung stellt eine Auswahl von Maßnahmen der S3-Leitlinie EN dar. Für weitere Details sowie den Vollumfang aller Empfehlungen siehe auch jeweils angeführte Kapitel.

Weitere Beratungsmöglichkeit durch das Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh) am Universitätsklinikum Freiburg möglich (E-Mail: dzh@uniklinik-freiburg.de; telefonisch: 0761 270 67230).

Allgemeine Maßnahmen

- Tägliche Inspektion der Haut und Schleimhäute
- Markierung der Grenzen des betroffenen Areals (Erythem versus gesunde Haut)
- Bestimmung der abgelösten Körperoberfläche (Kapitel 3.5.1)
- Fotodokumentation
- Erhebung von SCORTEN an Tag 1, 3, (5) (Tabelle 12.4)
- Prüfen der Indikation zur Verlegung auf die Intensivstation/ins Brandverletztzentrum (Kapitel 3.5.3)

Lokalmaßnahmen der Haut (Kapitel 4.2.1)

- Wundreinigung mit vorgewärmten antiseptischen Lösungen oder Gelen
- Lagerung auf aluminiumbedampften Vliesstoffen
- Bei geringflächiger epidermaler Ablösung: Epidermis in situ belassen, Blasen durch Punktion entlasten
- Bei großflächiger Hautablösung: ggf. vorsichtiges Abtragen
- Nicht-haftende, wirkstofffreie Silikondistanzgitter oder fetthaltige Netzgaze
- Diagnostische Abstriche in verschiedenen Lokalisationen (Kapitel 4.2.9)

Lokalmaßnahmen der Schleimhäute

Augen (Kapitel 4.2.3)

- Konsil innerhalb von 24 h
- Initiale Maßnahmen: konservierungsmittelfreie Benetzungsmittel und zur Nacht pflegende Augensalbe
- Hornhautexposition vermeiden (sedierte oder bewusstlose Patient*innen)

Lippen (Kapitel 4.2.2)

- Mehrmals täglich weißes Paraffin oder Dexpanthenol-haltige Salbe

Mund (Kapitel 4.2.2)

- Antiseptische Mundspüllösung (ohne Alkohol), Lokalanästhetika nach Bedarf
- Ggf. HNO-Konsil zur Abklärung pharyngealer und laryngealer Beteiligung

Genital (Kapitel 4.2.4)

- Konsil Gynäkologie/Urologie möglichst innerhalb von 48 h
- Legen eines Harnwegskatheters bei erosiver Beteiligung der Genitalschleimhaut/Miktionsbeschwerden
- Reinigung des urogenitalen Bereichs mit sterilem Wasser/physiologischer Kochsalzlösung, ggf. mit antiseptischer Lösung; schützende Basispflege (z.B. weiße Paraffinsalbe); Abdeckung erodierter Areale durch nicht-haftenden Verband

Systemische immunmodulierende Therapie (Kapitel 4.1)

- Einzelfallentscheidung nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung

Analgesie (Kapitel 4.2.8)

- Konsil Schmerzmedizin auf Patient*innenwunsch unabhängig vom Schmerzniveau und bei Schmerzniveau $\geq 4/10$ der numerischen Ratingskala (NRS) trotz Ausschöpfung der im Bereich üblichen analgetischen Maßnahmen möglichst innerhalb von 48 h

Antipyrese (Kapitel 4.2.8)

- Einsatz von nichtsteroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR) wie Ibuprofen, Metamizol oder Paracetamol nach Bedarf, sofern diese nicht als Auslöser in Frage kommen

Ernährung (Kapitel 4.2.10)

- Oral/enteral (über nasogastrale/-duodenale Sonde) ist parenteral vorzuziehen

Zusätzliche Maßnahmen

- Meldung an
 - Nationales Register Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh) (Meldungen werden integriert in die internationale RegiSCAR-Studie mit zentralisierter Probensammlung, bestehend seit 1990 mit vorliegendem Ethikvotum)
 - IRTEN, internationales Register und Probensammlung seit 2020 (Ethikvotum muss von meldenden Zentren eingeholt werden)
- Reevaluierung des auslösenden Agens und Sicherstellen des Absetzens

3.5 KRANKHEITSSCHWERE UND PROGNOSE

EN tritt mit unterschiedlichen Flächenausdehnungen, Folgeerkrankungen oder Komplikationen, das heißt in unterschiedlicher Krankheitsschwere, auf. In diesem Kapitel soll eine Orientierung zur Beurteilung der Krankheitsschwere über die fachdermatologische Evaluation und Behandlung hinaus erfolgen. Hierdurch soll zum einen die Relevanz zur intensivmedizinischen und „verbrennungschirurgischen“ Therapie und Versorgung verdeutlicht, zum anderen eine Entscheidungshilfe hinsichtlich Notwendigkeit und Zeitpunkt einer Verlegung in die Intensivereinheit eines (spezialisierten) Brandverletzententrums gegeben werden (für verfügbare Zentren siehe: <https://verbrennungsmedizin.de/brandverletzententren>).

3.5.1 Beurteilung der betroffenen Körperoberfläche

Da beim Krankheitsbild EN erythematöse makulöse, blasige und erosive Hautveränderungen in häufig disseminierter Verteilung und in unterschiedlichem zeitlichem Ausprägungs- beziehungsweise Abheilungsgrad vorliegen, ist eine Flächenbestimmung oftmals nur näherungsweise möglich.

Zur Beurteilung der von Epidermolyse betroffenen Körperoberfläche können die aus der Verbrennungsdiagnostik bekannten Kriterien der „Neuner-Regel“ nach Wallace und die „Handflächenregel“ angewendet werden (Abbildung 12.2). Letztere geht davon aus, dass die Handfläche einschließlich der Finger der jeweiligen (normalgewichtigen) Patient*innen etwa einem Prozent Körperoberfläche entspricht [70].

Kinder weisen erst ab einem Alter von 9 Jahren die Flächenproportionen eines Erwachsenen gemäß „Neuner-Regel“ auf (Abbildung 12.2) [85]. Zur Flächenbeurteilung bei Kindern unterschiedlicher Altersstufen und Flächenproportionen kann die Tabelle nach Lund&Browder (Tabelle 12.3) neben der auch hier gültigen Handflächenregel herangezogen werden [86].

Eine weitere, deutlich präzisere Möglichkeit der Flächenberechnung besteht mittels der anhand von Größe, Statur und Gewicht der Patient*innen programmunterstützt generierten 3-D-Dummies, auf die die betroffenen Regionen übertragen werden [87].

In diesem Zusammenhang verweisen wir auch auf die Leitlinien „Behandlung thermischer Verletzungen des Erwachsenen“ [88] und „Behandlung thermischer Verletzungen im Kindesalter (Verbrennung, Verbrühung)“ [89].

3.5.2 Prognoseabschätzung

Die Prognose von Patient*innen mit ausgedehnter Hautablösung hängt neben dem Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche wesentlich vom Alter und den bereits bestehenden Krankheiten ab. Die Letalität ist mit 13 % bei SJS, 43 % bei SJS/TEN-Übergangsform und 49 % bei TEN sehr hoch, bei Kindern jedoch deutlich niedriger als bei Erwachsenen (5,5 % bei 0-18 Jahren und 29,8 % bei >18 Jahren aggregiert für sämtliche Schweregrade) [90]. Umso wichtiger ist bei Kindern die Vermeidung von Folgeschäden.

Die Abschätzung der Letalität bei EN ist ein durch viele Einflussfaktoren erschwelter Vorgang. Verschiedene klinische und laborchemische Parameter, das Patient*innenalter und vorbestehende Grunderkrankungen sowie der Status und die Schwere der Grunderkrankung in Verbindung mit der betroffenen Körperoberfläche sollen Berücksichtigung finden.

Nr. 3.5	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Prognoseabschätzung unter Nutzung des SCORTEN (severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis) soll innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme sowie an Tag 3 und gegebenenfalls Tag 5 durchgeführt werden.
	Konsens

Bei Aufnahme der Patient*innen hat sich zur Abschätzung der Letalität bei EN der von Bastuji-Garin et al. eingeführte „Severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis“ (SCORTEN) bewährt. Darin wird auf Basis von sieben klinischen und biologischen Parametern das Sterberisiko prognostiziert [91]. Die einzelnen Bewertungsdomänen werden im SCORTEN mit jeweils einem Punkt gewichtet und deren Summe mit einer Sterblichkeitsstatistik assoziiert (Tabelle 12.4). Der Score sollte innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme sowie an Tag 3 durchgeführt werden. Einzelne Studien empfehlen eine Reevaluierung an Tag 5 [92, 93].

Trotz Nützlichkeit des genannten Scores sind aufgrund der Unschärfe immer eine individuelle Abschätzung und Therapieplanung angeraten und notwendig, da der Score für den frühen Krankheitsverlauf validiert ist und nicht die Krankheitsdynamik und den von vielen zusätzlichen Faktoren beeinflussten weiteren Behandlungsverlauf abbildet.

Die Todesursachen sind in der Regel Katheterinfektionen mit nachfolgender Sepsis, Urosepsis, Pneumonien, Lungen- und Multiorganversagen sowie nicht selten Komplikationen der Komorbiditäten [94].

Neueste Literatur beschreibt eine Ungenauigkeit des vorhandenen Scores und empfiehlt die Fläche der Epidermolyse, Alter und insbesondere Nebendiagnosen stärker zu berücksichtigen, da sie für die individuelle Prognose der Patient*innen von großer Bedeutung sind [95, 96]. Ähnlich den in der Verbrennungsmedizin verwendeten ABSI- oder Baux-Scores sind betroffene erosive Körperoberfläche und Lebensalter (und damit auch Nebenerkrankungen) der EN-Patient*innen ebenfalls hinsichtlich der Letalität/Prognose führende Faktoren. In beobachtenden Studien wurden weitere prognostische Faktoren erfasst, die in Tabelle 3.3 dargestellt sind und bei der Prognoseabschätzung hilfreich sein können.

Tabelle 3.3: Faktoren assoziiert mit höherer Wahrscheinlichkeit an EN zu versterben (modifiziert nach Gupta et al. [97]).

Parameter	Unterschiede hinsichtlich Prognose	Quellen
Alter	Höhere Inzidenz von Komorbiditäten sowie verzögerter Wundheilung und höheres Risiko von Komplikationen bei steigendem Lebensalter.	Sekula et al. (2013) [94]; Nägele et al. (2020) [90]
Geschlecht	Bislang keine signifikanten Unterschiede im Ausgang der Erkrankung erfasst.	Revuz et al. (1987) [98]
Vor- oder Begleiterkrankungen	Höheres Letalitätsrisiko - insbesondere bei schlecht oder gar nicht eingestellten Diabetes mellitus, systemischem Lupus erythematodes und onkologischen Erkrankungen, aber auch eingeschränkten Organfunktionen (kardial, renal, hepatisch, hämatologisch, gastrointestinal, pulmonal, neurologisch oder vaskulär).	Sekula et al. (2013) [94]
Metabolische Parameter	Hypo- oder Hyperglykämie, Hyponatriämie, Hypo- und Hyperkaliämie oder Hypomagnesiämie können den Krankheitsverlauf aggravieren.	-
Sepsis	Höheres Letalitätsrisiko - insbesondere bei bereits vorliegenden großflächig-blasigen Hautveränderungen. Dabei sind veränderte Immunologie, veränderte medikamentöse, metabolische oder hämodynamische Profile ebenfalls ausschlaggebend.	Ducic (2002) [99]
Infektionen (nosokomiale Infektionen, katheterassoziierte Urogenitaltrakt- oder	Höheres Letalitätsrisiko	Sekula et al. (2013) [94]

Blutstrominfektionen, beatmungsassoziierte Pneumonien)		
Ausmaß der Haut- und Schleimhautbeteiligung	Höheres Letalitätsrisiko mit zunehmender Haut- und Schleimhautbeteiligung	Sekula et al. (2013) [94]
Zeitpunkt der Diagnosestellung/Krankenhausaufnahme	Höheres Letalitäts- und Komplikationsrisiko bei späterer Diagnosestellung/Krankenhausaufnahme	Schulz (2000) [100]
Zeitpunkt des Absetzens des auslösenden Agens	Höheres Letalitäts- und Komplikationsrisiko mit späterem Absetzen des auslösenden Agens, zum Beispiel aufgrund immunsuppressiver Medikation oder opportunistischen Infektionen	Garcia-Doval et al. (2000) [101]

3.5.3 Kriterien für die Verlegung in ein Brandverletzzentrum/auf eine Intensivstation

Ausgedehnte Hautablösungen gehen mit einer immunologischen Barrierestörung, Dysfunktion der Thermoregulation und großen Flüssigkeitsverlusten bis hin zur hämodynamischen Instabilität einher. Ab einer betroffenen Körperoberfläche von 10 % bei Kindern besteht die Indikation zu einem standardisierten und hygienekonformen Verbandsmanagement in Verbindung mit der Möglichkeit intensivmedizinischer Überwachung und Behandlung. Bei Erwachsenen sollte dies ab 15 % Hautablösung ebenfalls erwogen werden. Eine solche Behandlung wird in regionalen Brandverletzzentren (BVZ) durchgeführt (vergleiche „Zentrumsindikationen“ für Schwerbrandverletzte in AWMF-Leitlinien zur Verbrennung) [88, 89]. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine zügige Verlegung in ein BVZ mit einer erhöhten Überlebensrate für die Patient*innen einhergehen kann [102-104].

Falls die Verlegung aus Gründen der ausgedehnten Wundversorgung erfolgt, ist immer auch die Grunderkrankung der Patient*innen sowie deren Immunstatus gegenüber der geforderten Wundversorgung in einem BVZ abzuwägen und im Vorfeld abzusprechen. In solchen Fällen sind Verlegungen in BVZs mit Anbindung an oder möglicherweise direkt in entsprechende Fachkliniken vorzuziehen (zum Beispiel immunsupprimierte Patient*innen).

Aufgrund der Häufigkeit von schwerer Augenbeteiligung bei EN sollte bei der Verlegung darauf geachtet werden, die augenärztliche Akutbehandlung sicherzustellen [105, 106].

Nr. 3.6	Konsensbasierte Empfehlung/Statement	
EK	betroffene Körperoberfläche (epidermale Ablösung)	Empfehlung zur Verlegung bei pädiatrischen Patient*innen mit EN
	< 10 %	Verlegung auf eine pädiatrische Intensivstation oder in ein Brandverletzzentrum kann erwogen werden
	≥ 10 %	Verlegung auf eine pädiatrische Intensivstation oder in ein Brandverletzzentrum soll erfolgen
	> 30 %	Verlegung in ein Brandverletzzentrum soll erfolgen
	Unabhängig von der Hautbeteiligung gelten EN-bedingte Organfunktionsstörungen als Aufnahmekriterien, sofern sie eine intensivmedizinische Behandlung erfordern.	

	Eine frühzeitige Kontaktaufnahme zur Intensivstation beziehungsweise zum Brandverletztzentrum sollte erfolgen , um die Indikation und den Zeitpunkt zur Verlegung gemeinsam festzulegen.
	Konsens

Nr. 3.7	Konsensbasierte Empfehlung/Statement	
EK	betroffene Körperoberfläche (epidermale Ablösung)	Empfehlung zur Verlegung bei erwachsenen Patient*innen mit EN
	< 15 %	Verlegung auf eine Intensivstation oder in ein Brandverletztzentrum soll nicht erfolgen
	≥ 15 %	Verlegung auf eine Intensivstation oder in ein Brandverletztzentrum kann erwogen werden
	> 30 %	Verlegung in ein Brandverletztzentrum soll erfolgen
	Unabhängig von der Hautbeteiligung gelten EN-bedingte Organfunktionsstörungen als Aufnahmekriterien, sofern sie eine intensivmedizinische Behandlung erfordern.	
	Eine frühzeitige Kontaktaufnahme zur Intensivstation beziehungsweise zum Brandverletztzentrum sollte erfolgen , um die Indikation und den Zeitpunkt zur Verlegung gemeinsam festzulegen.	
	Starker Konsens	

Bei großflächiger Hautbeteiligung bestehen in der Regel in den Verbrennungszentren bessere Versorgungsmöglichkeiten der Haut. Eine entsprechende Verlegung von einer Intensivstation in ein Verbrennungszentrum ist im Hinblick auf den Gesamtzustand des Patienten/der Patientin (Verlegungsfähigkeit) und des gemeinsam festgelegten Therapieziels abzuwägen. Transporte über größere Strecken werden von Patient*innen oftmals als sehr quälend empfunden. Insbesondere bei großer Entfernung sollte die Indikation zum Einsatz der luftgebundenen Verlegung großzügig gestellt werden.

Bei sehr langen Liegezeiten spielt auch die Nähe zu den Angehörigen eine wichtige Rolle für die psychische Situation der Patient*innen.

3.5.4 Erweiterte Diagnostik/Verlaufsdagnostik

Ergänzende Maßnahmen zur Prognoseabschätzung
<ul style="list-style-type: none"> Die Krankheitsaktivität beziehungsweise -dynamik der Hautveränderungen sollte durch Fotodokumentation mindestens alle 2 Tage im Rahmen der Verbandswechsel festgehalten werden. Um die Vergleichbarkeit der Fotodokumentation (etwa zur wissenschaftlichen Auswertung gesammelter Daten verschiedener Institutionen) zu gewährleisten, empfiehlt sich ein standardisiertes Vorgehen, zum Beispiel im Sinne von Tiedke (2014)[107]. Eine standardisierte Fotodokumentation der Lider und Augenoberfläche soll die Beurteilung von Veränderungen des Schweregrades der Augenbeteiligung und der Gefährdung des Sehvermögens durch das Pflegepersonal ermöglichen und eine optimale interdisziplinäre ärztliche Kommunikation gewährleisten.

- Auch Begleit- oder Grunderkrankungen sollen entsprechend laborchemisch und gegebenenfalls bildgebend diagnostisch evaluiert und in ihrem Verlauf abgebildet werden.
- Bei Verdacht auf eine Sepsis sollten die sepsisrelevanten Parameter zur Erhebung des Sequential Organ Failure Scores (SOFA-Score) bestimmt werden [108]. Bei Kindern empfiehlt sich die Nutzung einer altersspezifischen Fassung, dem sogenannten pSOFA [109].

3.6 KOMMUNIKATION MIT DEN PATIENT*INNEN

Neben der medizinischen Betreuung im engeren Sinne ist eine gute Kommunikationspraxis ein entscheidender Faktor für den Erfolg der Akutversorgung von EN. Diese stärkt die therapeutische Allianz zwischen Patient*innen und Behandler*innen und ist zur Steuerung der Therapie unerlässlich. Beispielsweise ermöglicht eine zugewandte, einfühlsame und ehrliche Kommunikation es, non-/paraverbale Signale und Kontextfaktoren bei der Interpretation subjektiver Äußerungen wie etwa Angaben zur Schmerzintensität zu berücksichtigen. Auch in der Folgezeit nach einer Sedierung profitieren Patient*innen von zwischenmenschlichem Austausch zur räumlichen und zeitlichen Reorientierung und Förderung sozialer Kontinuität. Entsprechend spielt Kommunikation eine wichtige Rolle in der Prophylaxe von Delir- und posttraumatischen Stresszuständen und hat somit auch über die Akutphase der Erkrankung hinaus eine große Bedeutung für Krankheitserleben und –bewältigung [110].

Im Rahmen der Erstellung der Leitlinie wurden 14 Interviews mit EN-Betroffenen und/oder ihren Angehörigen durchgeführt, die zur Erfassung unerkannter Bedürfnisse in der medizinischen Versorgung dienen sollten. Diese wurden mittels qualitativer Analysemethoden ausgewertet und bilden die Grundlage für die untenstehenden Praxishinweise.

Praxishinweise zur Patient*innenkommunikation

Folgende Bedürfnisse können bei EN stärker in den Vordergrund treten und sollten in der Kommunikation zwischen Betroffenen und Behandler*innen Beachtung finden:

Informationsbedürfnisse

- Bedürfnis nach klarer, ehrlicher und verständlicher Information zu
 - Ursache und Schweregrad der Erkrankung
 - Voraussichtlichem Krankheitsverlauf/Länge des Krankenhausaufenthalts
 - Therapieplanung (zum Beispiel Koordination interdisziplinärer Zusammenarbeit)
- Berücksichtigung des getrübteten Bewusstseinszustands (zum Beispiel nach Sedierung oder psychischem Trauma)

Affektive Bedürfnisse

- (Wieder-)Herstellung des Vertrauens in die medizinische Versorgung durch
 - Ausdrückliche Verantwortungsübernahme hinsichtlich der Akutbehandlung durch die Behandler*innen
 - Gemeinschaftliche Therapieplanung
 - Zugewandtes und zuversichtliches Gesprächsverhalten
 - Pflege des Kontakts zur Außenwelt, insbesondere zu engen Bezugspersonen einschließlich Anbahnung der Kontaktaufnahme zu (genesenen) Betroffenen
- Wahrung der Privatsphäre und persönlicher Belastungsgrenzen

Soziale Bedürfnisse

- Etablierung fester Ansprechpartner
- Erweiterte Besuchsrechte für Angehörige

- Anbahnung kontinuierlicher medizinischer Betreuung nach der Krankenhausentlassung

In der Versorgung von EN bestehen spezifische Herausforderungen, die sich aus Seltenheit und Fulminanz der Erkrankung ergeben. Da zahlreiche Differentialdiagnosen in Betracht kommen und seitens der meisten Behandler*innen wenig praktische Erfahrung mit EN besteht, wird die Diagnose anfangs nicht immer korrekt gestellt. Entsprechend haben Patient*innen mitunter bereits Fehldiagnosen erhalten, bevor die schwere Hautreaktion als solche erkannt wird. Außerdem wurde berichtet, dass von Erstbehandler*innen keine ausreichenden Vorkehrungsmaßnahmen für den Fall einer rapiden Verschlechterung getroffen wurden. Dies kann bei allen Beteiligten in Gefühlen der Überforderung münden, etwa wenn die Normalstation dem Betreuungsbedarf der Betroffenen nicht mehr gerecht werden kann. Hieraus ergibt sich bereits zu Beginn der Behandlung die Gefahr des Vertrauensverlusts. Hinzu kommen Schwierigkeiten, die Ursache der Erkrankung (zum Beispiel Pathomechanismus, Auslöser) und Verlaufserwartungen eindeutig benennen zu können. Einer tiefgreifenden Verunsicherung von Betroffenen und deren Angehörigen kann so nur bedingt mit klaren Aussagen begegnet werden [111-113]. Behandler*innen sollten diesen Umstand in ihrem Gesprächsverhalten berücksichtigen und Erklärungen zur Erkrankung wie auch zum zu erwartenden Verlauf in einfacher, patient*innengerechter Sprache, bei Bedarf wiederholt, geben. Zudem ist darauf zu achten, dass unrealistische oder beschönigende Aussagen das möglicherweise bereits belastete therapeutische Verhältnis gefährden könnten. Berücksichtigt werden sollten auch die kognitive Überforderung im Zuge eines fulminanten Krankheitsverlaufs sowie eine möglicherweise reduzierte Belastbarkeit und Aufnahmefähigkeit der Patient*innen durch zentral wirksame Schmerzmittel und nicht selten auftretende Schlafstörungen.

Weitere für EN spezifische Kommunikationsbedürfnisse bestehen im Rahmen der Koordination interdisziplinärer Zusammenarbeit. Da die Erkrankung zumeist verschiedene Organsysteme betrifft, gehört der regelmäßige Austausch mit Kolleg*innen verschiedener Fachrichtungen zum Versorgungsalltag. Häufig wechselnde Kontakte im Zuge der interdisziplinären Betreuung wie auch von dieser unabhängige Personalwechsel, beispielsweise innerhalb des Pflegeteams, können Patient*innen und Angehörige frustrieren, etwa wenn bereits gegebene Informationen mehrfach wiederholt werden müssen. Zur Minderung dieses Umstands wird die Etablierung fester Ansprechpartner und ausführlicher Behandlungsdokumentation empfohlen. Dies gilt sowohl auf Seite des Personals als auch auf Seite der Angehörigen, die sich bei ihren Besuchen abwechseln.

Aus der kritischen Situation der Patient*innen ergeben sich für deren Angehörige nicht nur emotionale Belastungen im Zusammenhang mit der akuten Lebensgefahr ihrer Nächsten, sondern auch eine oft als überfordernd empfundene Verantwortung. In einer qualitativen Studie unter Überlebenden intensivmedizinischer Notfälle wurde zudem von einer ausgeprägten Diskrepanz zwischen Angehörigen und Betroffenen im Erleben der Akutphase der Erkrankung berichtet [114]. So ist die bewusste Wahrnehmung der Lebensgefahr auf Seite der Betroffenen durch Sedierung oder das Krankheitsereignis selbst maßgeblich gedämpft, während Angehörige diese bei vollem Bewusstsein erfahren und auch lange Zeit nach dem Ereignis erinnern. Aus diesem Grund kann die Unterstützungsbereitschaft des Behandlungsteams und eine betont gemeinschaftliche Versorgung Angehörige entlasten und Gefühlen der Isolation entgegenwirken. Hierzu bedarf es eines möglichst ungehinderten Informationsflusses und wechselseitigen Vertrauens. Jedoch kann es auch bei optimaler Kommunikation durch das Behandlungsteam bei Betroffenen und Angehörigen zu sozialer Entfremdung bis hin zur Depression kommen, wenn durch den unerwartet ausgedehnten Krankenhausaufenthalt der Kontakt zur Alltagswelt weitestgehend abreißt. In diesem Zusammenhang kommt der Kommunikation mit der Außenwelt eine wichtige therapeutische Rolle zu. Aus diesem Grund sollten Familienmitgliedern und Freunden, möglichst auch auf der Intensivstation großzügige Besuchsrechte eingeräumt werden [110].

Übergangsmomente, wie die Verlegung auf die Intensiv- oder Brandverletztenstation, sind für die Betroffenen oftmals mit zusätzlicher Angst, Verwirrung und Unsicherheit verbunden. Dies gilt auch für die Rückverlegung auf die Normalstation, die zwar vordergründig eine Verbesserung der Verlaufsprognose bedeutet, zugleich aber mit neuen Herausforderungen verbunden ist. Den Betroffenen sollte daher ausreichend Zeit zugestanden werden, sich an die wechselnden Umstände zu gewöhnen. Hierbei kann ein zusätzliches Aufklärungsgespräch, in dem auf neu entstandene Fragen eingegangen wird, hilfreich sein. Auch die Krankenhausentlassung und Rückkehr in den Lebensalltag markieren einen wichtigen Übergangsmoment. Bevor Patient*innen diesen Schritt in Angriff nehmen, sollten auf Versorgerseite entsprechende Vorbereitungen getroffen werden.

4 Management von EN im akuten Stadium

4.1 SYSTEMISCHE THERAPIE - IMMUNMODULIEREND/IMMUNSUPPRESSIV

Verschiedene immunmodulierende Therapieoptionen werden für die Behandlung von EN verwendet, wobei deren Einsatz in der identifizierten Literatur kontrovers diskutiert wird. Im Rahmen der durchgeführten systematischen Recherche und Metaanalyse zeigte sich eine erhebliche methodische Heterogenität sowohl in Primärstudien als auch in Übersichtsarbeiten zu EN. Obwohl sich unsere Ergebnisse gegenüber Sensitivitätsanalysen als robust erweisen, stellen sie nur eine spezifische Einzelentscheidung hinsichtlich Datenanalyse und Einschlusskriterien der zugrundeliegenden Studien dar. Daher ist es notwendig, bei der Beurteilung der Beweissicherheit den breiteren Forschungskontext zu berücksichtigen. Zudem ist zu beachten, dass die gefundenen Studien in vielen Fällen ein hohes Risiko für systematische Verzerrungen aufweisen und somit nur geringes Vertrauen in die aggregierten Effektschätzer besteht. Der wahre Effekt könnte sich also substantiell vom geschätzten unterscheiden.

Aus Gründen einfacherer Lesbarkeit enthält die vorliegende Leitlinie lediglich eine verkürzte Darstellung der systematischen Evidenzaufarbeitung. Eine ausführliche Darstellung der Methoden und Ergebnisse, einschließlich der Evidenz- und GRADE Summary of Findings-Tabellen, findet sich im separat publizierten Leitlinienreport/Evidenzbericht.

4.1.1 Indikation für eine systemische immunmodulierende Therapie

Bei Aufnahme von Patient*innen mit EN ist die Reaktion oftmals noch im Anfangsstadium. Zu diesem Zeitpunkt ist nicht absehbar, welches Ausmaß die maximale Hautablösung einnehmen wird. Daher sollten bei der Entscheidung für eine systemische Therapie alle Patient*innen so behandelt werden, als ob sich potentiell eine TEN entwickeln würde.

Für gewisse Patient*innengruppen ist die Gabe einer bestimmten systemischen immunmodulierenden Therapie kontraindiziert. In den jeweiligen Kapiteln zu den systemischen Therapien sind diese Patient*innengruppen im Hintergrundtext beschrieben.

Nr. 4.1	Konsensbasiertes Statement
EK - Statement	SJS, SJS/TEN-Übergangsform und TEN unterscheiden sich nicht hinsichtlich der systemischen Therapie.
	Starker Konsens
Nr. 4.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ein unterschiedliches Vorgehen auf Grund des Geschlechtes der Patient*innen bei der Auswahl einer systemischen Therapie bei EN kann nicht empfohlen werden.

	<i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragenstellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i>
	Starker Konsens

Im Median beträgt die Latenz der Hautablösung vom Beginn der Reaktion bis zum Maximum acht Tage (Spannbreite 0-35 Tage) [94]. Der Beginn der Reaktion ist bei einem Drittel der Patient*innen durch das Auftreten von Schleimhautveränderungen gekennzeichnet, bei einem Drittel durch das Auftreten eines Exanthems und beim letzten Drittel durch das Vorliegen von unspezifischen Prodromalsymptomen. Diese können einem grippalen Infekt mit Fieber, Abgeschlagenheit, Kopf- und/oder Halsschmerzen ähneln und den Haut- und Schleimhautveränderungen ein bis drei Tage vorausgehen [3, 46].

Nr. 4.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Therapieeinleitung sollte umgehend nach Diagnosestellung erfolgen. Dabei sollen etwaige Komorbiditäten (siehe Hintergrundtext) bei der Therapieauswahl Berücksichtigung finden.
	Starker Konsens

Nr. 4.4	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn EN bereits mehrere Tage besteht und seit über 24 h kein Progress an der Haut (siehe Statement 4.5) oder den Schleimhäuten beobachtet wurde, dann sollte der zu erwartende Nutzen einer neu einzuleitenden systemischen Therapie kritisch geprüft werden.
	Starker Konsens

Nr. 4.5	Konsensbasiertes Statement
EK - Statement	Progress ist definiert als weitere Ausbreitung der Rötung, gegebenenfalls mit Blasenbildung/Hautablösung. Neue Blasenbildung auf/Ablösung von bereits geröteter Haut gelten nicht als Progress. Zur Bestimmung der Erythemausbreitung ist eine Markierung der Grenzen der Rötung mittels Hautmarker hilfreich; eine regelmäßige Fotodokumentation im Verlauf ist erforderlich.
	Starker Konsens

Betrachtet man nur das Exanthem, so schreitet dieses zumeist vier bis fünf Tage voran. In den wenigsten Fällen ist darüber hinaus mit einem Progress zu rechnen. Die Blasenbildung setzt zeitverzögert auf dem bereits bestehenden Exanthem ein und kann sich in der Folge, üblicherweise innerhalb von fünf bis sieben Tagen, auf die gesamten geröteten Areale ausdehnen [3, 46, 115]. Daher sollte der Einsatz einer systemischen Therapie nur dann erfolgen, wenn es in den letzten 24 h zu einem Progress des Exanthems/Erythems gekommen ist. Schreitet lediglich die Blasenbildung voran, ist der therapeutische Nutzen einer Systemtherapie fraglich.

Das Vorliegen von Multimorbidität und einer damit oftmals einhergehenden Polypharmazie verschlechtert nicht nur die Krankheitsprognose, sondern erschwert auch die Entscheidung, ob und welche systemischen Interventionen eingesetzt werden können. Mit steigender Anfälligkeit für eine Destabilisierung verschiedener Körpersysteme, möglichen Medikationsinteraktionen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen sinkt bei unklarem therapeutischen Nutzen die Indikation für

eine systemische Therapie. Hinweise zur Behandlung multimorbider Patient*innen gibt die S3-Leitlinie „Multimorbidität“ [116].

4.1.2 Monotherapie mit Kortikosteroiden

Wie genau Kortikosteroide bei EN wirken könnten, ist derzeit noch nicht geklärt, jedoch konnte in Studien eine Reduktion der Konzentration von proinflammatorischen Zytokinen wie IFN- γ , TNF- α und IL-6 demonstriert werden [117].

Nr. 4.6	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0 Starker Konsens	Ergänzend zur supportiven und organorientierten Therapie von EN kann eine systemische Monotherapie mit Kortikosteroiden erwogen werden.
GRADE	Vergleich von Kortikosteroiden (CS) versus andere Therapie (supportiv, Ciclosporin A (CsA), intravenösen Immunglobulinen (IVIg) oder Etanercept); Evidenz aus prospektiv oder retrospektiv vergleichenden Beobachtungsstudien und einer RCT; detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe <u>Evidenzbericht</u>
Sehr gering ($\oplus\circ\circ\circ$) bis moderat ($\oplus\oplus\circ$)	<u>Letalität:</u> CS versus supportiv: statistisch signifikanter Vorteil von CS (RR 0,5, 95%-KI: 0,26-0,96; 8 Beobachtungsstudien, N=202) CsA versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,45, 95%-KI: 0,11-1,82; 2 Beobachtungsstudien, N=62) IVIg versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,4, 95%-KI: 0,08-1,94; 2 Beobachtungsstudien, N=48) Etanercept versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,51, 95%-KI: 0,16-1,63; 1 RCT, N=91)
Sehr gering ($\oplus\circ\circ\circ$)	
Gering ($\oplus\oplus\circ\circ$)	<u>Schwerwiegende Komplikation – Auftreten von Sepsis:</u> CS versus supportiv: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,18, 95%-KI: 0,02-1,44; 2 Beobachtungsstudien, N=32) CsA versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,62, 95%-KI: 0,21-1,81; 3 Beobachtungsstudien, N=110) Etanercept versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,45, 95%-KI: 0,09-2,32; 1 Beobachtungsstudie, N=91)
Sehr gering ($\oplus\circ\circ\circ$)	
Moderat ($\oplus\oplus\oplus\circ$)	<u>Schwerwiegende Komplikation – Auftreten von Organversagen:</u> CS versus supportiv: statistisch signifikanter Vorteil von CS (RR 0,31, 95%-KI: 0,1-0,97; 4 Beobachtungsstudien, N=57)
Sehr gering ($\oplus\circ\circ\circ$)	
Gering ($\oplus\oplus\circ\circ$)	<u>Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1):</u> CsA versus supportiv: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 1,75, 95%-KI: 0,08-37,39; 1 Beobachtungsstudie, N=17)
Moderat ($\oplus\oplus\oplus\circ$)	
Sehr gering ($\oplus\circ\circ\circ$)	<u>Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 2):</u> CS versus supportiv: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 2,14, 95%-KI: 0,31-14,56; 2 Beobachtungsstudien, N=35)
Sehr gering ($\oplus\circ\circ\circ$)	
,Kritische Endpunkte', zu denen keine Daten vorlagen:	Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden, Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 1)
Weitere Ergebnisse:	Kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 2)(CS versus supportiv: 1 Beobachtungsstudie, N=15 (GRADE: sehr gering), der Krankenhausaufenthaltsdauer (CS versus supportiv: 4 Beobachtungsstudien, N=69)

	(GRADE: sehr gering); CsA versus CS: 3 Beobachtungsstudien, N=110 (GRADE: gering)) und der Reepithelisierungszeit (CsA versus CS: 3 Beobachtungsstudien, N=110 (GRADE: gering); Etanercept versus CS: 1 RCT, N=91 (GRADE: moderat)).
Bibliografie	Brand und Rohr 2000, Chatproedprai et al. 2018, Dicle et al. 2009, Kim et al. 2005, Koh et al. 2010, Léauté-Labrèze et al. 2000, Shah et al. 2021, Singh et al. 2013, Thakur et al. 2021, Torres-Navarro et al. 2020, Wang et al. 2018, Yip et al. 2005

Für die Anwendung von Kortikosteroiden zur Monotherapie wurden 12 vergleichende Beobachtungsstudien und eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) eingeschlossen [118-128].

Brand und Rohr werteten retrospektiv Daten von 12 Patient*innen eines Zentrums aus [118]. Chatproedprai et al. werteten retrospektiv Daten von 32 Patient*innen eines Zentrums aus [119]. Dicle et al. werteten retrospektiv Daten von 20 Patient*innen eines Zentrums aus [126]. Kim et al. werteten retrospektiv Daten von 35 Patient*innen eines Zentrums aus [124]. Koh et al. werteten retrospektiv Daten von 11 Patient*innen im Alter von < 18 Jahren eines Zentrums aus [123]. Léauté-Labrèze et al. werteten retrospektiv Daten von 15 Patient*innen eines Zentrums aus [125]. Shah et al. werteten retrospektiv Daten von 48 Patient*innen eines Zentrums aus [127]. Singh et al. werteten Daten von 17 Patient*innen eines Zentrums teils retrospektiv, teils prospektiv erfasst, aus [128]. Thakur et al. werteten retrospektiv Daten von 45 Patient*innen eines Zentrums aus [120]. Torres-Navarro et al. werteten retrospektiv Daten von 11 Patient*innen eines Zentrums aus [121]. Wang et al. werteten prospektiv Daten von 91 Patient*innen eines Zentrums aus [129]. Yip et al. werteten retrospektiv Daten von 24 Patient*innen eines Zentrums aus [122]. Die Ergebnisse der genannten Studien finden sich in den Summary of Findings-Tabellen (siehe Evidenzbericht) dargestellt.

Neben der supportiven Therapie stellt die Anwendung von Kortikosteroiden die häufigste systemische Therapieform bei EN dar. In der Literatur gibt es zahlreiche Fallberichte, Fallserien und zumeist retrospektive Beobachtungsstudien, welche sich methodisch und hinsichtlich der berichteten Interventionseffekte heterogen darstellen. In einem früheren systematischen Review zeigte sich ein Hinweis auf einen Vorteil von Kortikosteroiden gegenüber supportiver Therapie in Bezug auf die Letalität, jedoch ohne statistische Signifikanz (Zimmermann et al.: OR: 0,54, 95%-KI: 0,29-1,01 (Studienebene); OR: 0,78, 95%-KI: 0,45-1,35 (Patient*innenebene) [130]. Demgegenüber steht das Ergebnis eines Cochrane Reviews mit Metaanalyse, in welchem lediglich zwei prospektive Beobachtungsstudien eingeschlossen wurden (RR: 2,5, 95%-KI: 0,72-9,03) [131].

Empfohlene Dosis und Therapiedauer siehe Kapitel 4.1.10.

In folgenden ausgewählten klinischen Behandlungssituationen sollen systemische Kortikosteroide nicht oder nur in besonders begründeten Fällen eingesetzt werden und einer rein supportiven Therapie oder anderen systemischen Therapien der Vorzug gegeben werden:

- Sepsis (gegebenenfalls Hydrokortison zur Therapie des septischen Schocks nach intensivmedizinischer Entscheidung)
- nicht ausreichende Kontrolle eines vorbestehenden Diabetes mellitus
- schlecht kontrollierter arterieller Bluthochdruck

Zusammenfassung der Evidenz: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine Empfehlung für oder gegen eine Monotherapie mit Kortikosteroiden bei Patient*innen mit EN formulierbar ist. Die verfügbaren Daten beziehen sich fast ausschließlich auf die retrospektive Auswertung von Patient*innendaten. Die bestverfügbare Evidenz ergab sich bei der Betrachtung von (a) Letalität mit einem statistisch signifikanten Unterschied im relativen Risiko von Kortikosteroiden versus supportiver Therapie (RR 0,5, 95%-KI: 0,26-0,96)(GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer), (b) Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen – Organversagen mit einem statistisch signifikanten Unterschied im relativen Risiko von Kortikosteroiden versus supportiver Therapie (RR 0,31, 95%-KI: 0,1-0,97)(GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer). In diesem Vergleich wie auch in den anderen gefundenen Vergleichen ergaben sich für die untersuchten

Endpunkte keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede. Die Empfehlung beruht, neben den verfügbaren Daten, auf den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe.

4.1.3 Monotherapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg)

Der Einsatz von Immunglobulinen beruht auf der Annahme, dass Fas-blockierende Antikörper in humanen IVIg enthalten sind und diese die Fas-induzierte Apoptose der Keratinozyten blockieren [25].

Nr. 4.7	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0 Konsens	Eine systemische Monotherapie mit intravenösen Immunglobulinen (off-label) zur Behandlung von EN kann nicht abschließend beurteilt werden .
GRADE Sehr gering (⊕○○○) bis moderat (⊕⊕○○)	Vergleich von intravenösen Immunglobulinen (IVIg) versus andere Therapie (supportiv, Kortikosteroid (CS), Ciclosporin A (CsA), Etanercept); Evidenz aus prospektiv oder retrospektiv vergleichenden Beobachtungsstudien; detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe <u>Evidenzbericht</u> <u>Letalität:</u> IVIg versus supportiv: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 1,25, 95%-KI: 0,93-1,69; 10 Beobachtungsstudien, N=462) IVIg versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,4, 95%-KI: 0,08-1,94; 2 Beobachtungsstudien, N=48) CsA versus IVIg: statistisch signifikanter Vorteil von CsA (RR 0,18, 95%-KI: 0,05-0,58; 2 Beobachtungsstudien, N=91) Etanercept versus IVIg: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,12, 95%-KI: 0,01-2,1; 1 Beobachtungsstudie, N=14) <u>Schwerwiegende Komplikation – Auftreten von Sepsis:</u> IVIg versus supportiv: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 1,15, 95%-KI: 0,81-1,63; 2 Beobachtungsstudien, N=63) ‚Kritische Endpunkte‘, zu denen keine Daten vorlagen: Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden, Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1 + 2), Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 1) Weitere Ergebnisse: Kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Beatmungspflichtigkeit (IVIg versus supportiv: 1 Beobachtungsstudie, N=31 (GRADE: gering)) und der Krankenhausaufenthaltsdauer (IVIg versus supportiv: 3 Beobachtungsstudien, N=109 (GRADE: gering); CsA versus IVIg: 1 Beobachtungsstudie, N=54 (GRADE: gering)). Statistisch signifikant verlängerte Reepithelisierungszeit (IVIg versus supportiv: 1 Beobachtungsstudie, N= 45 (GRADE: gering)).
Bibliografie	Brown et al. 2004, Chan et al. 2019, Dreyer et al. 2021, Gonzalez-Herrada et al. 2017, Gravante et al. 2007, Imahara et al. 2006, Kim et al. 2005, Kirchhof et al. 2014, Marchitto et al. 2018, Paquet et al. 2006, Schneck et al. 2008, Shortt et al. 2004, Williams et al. 2021, Yip et al. 2005

Für die Anwendung von IVIg zur Monotherapie wurden 14 vergleichende Beobachtungsstudien eingeschlossen [122, 132-144].

Brown et al. werteten retrospektiv Daten von 45 Patient*innen eines Zentrums aus [143]. Chan et al. werteten retrospektiv Daten von 22 Patient*innen eines Zentrums aus [141]. Dreyer et al. werteten retrospektiv Daten von 14 Patient*innen eines Zentrums aus [132]. Gonzalez-Herrada et al. werteten Daten von 42 Patient*innen mit EN aus, die in 2 unterschiedlichen Zentren behandelt und zum Teil

retrospektiv, zum Teil prospektiv erfasst wurden [142]. Gravante et al. werteten retrospektiv Daten von 32 Patient*innen eines Zentrums aus [144]. Imahara et al. werteten retrospektiv Daten von 109 Patient*innen eines Zentrums aus [133]. Kim et al. werteten retrospektiv Daten von 35 Patient*innen eines Zentrums aus [134]. Kirchhof et al. werteten retrospektiv Daten von 54 Patient*innen eines Zentrums aus [135]. Marchitto et al. werteten retrospektiv Daten von 40 Patient*innen eines Zentrums aus [136]. Paquet et al. werteten Daten von 11 Patient*innen eines Zentrums aus [145]. Schneck et al. werteten retrospektiv Daten von 122 Patient*innen aus mehreren französischen Zentren und aus Deutschland (populationsbezogen) aus [138]. Shortt et al. werteten retrospektiv Daten von 32 Patient*innen eines Zentrums aus [139]. Williams et al. werteten retrospektiv Daten von 31 Patient*innen im Alter von < 18 Jahren eines Zentrums aus [140]. Yip et al. werteten retrospektiv Daten von 24 Patient*innen eines Zentrums aus [122]. Die Ergebnisse der genannten Studien finden sich in den Summary of Findings-Tabellen (siehe Evidenzbericht).

Die Effektivität der Monotherapie mit IVIG stellt sich unter Berücksichtigung der Gesamtheit vergleichender Studiendesigns hinsichtlich Methodik und berichteten Interventionseffekten heterogen dar. Ein Teil der Studien zeigte im Vergleich von IVIG zu anderen Therapien (supportiv, Kortikosteroide) Hinweise auf einen Vorteil, ein Teil der Studien Hinweise auf einen Nachteil hinsichtlich der Letalität [122, 136, 138-140, 143]. In der Metaanalyse blieben diese Hinweise jedoch ohne statistische Signifikanz.

Empfohlene Dosis und Therapiedauer siehe Kapitel 4.1.10.

In folgenden ausgewählten klinischen EN-Behandlungssituationen sollen IVIG nicht oder nur in besonders begründeten Fällen eingesetzt werden und einer rein supportiven Therapie oder anderen systemischen Therapien der Vorzug gegeben werden:

- Gabe erst nach Ausschluss eines IgA-Mangels beziehungsweise keine Gabe bei vorbekanntem IgA-Mangel
- Chronische Niereninsuffizienz Grad 3-4 sowie akutes Nierenversagen; hierbei handelt es sich um eine relative Kontraindikation, sodass IVIG nach Risiko-Nutzen-Abwägung verabreicht werden können, zum Beispiel mit reduzierter Infusionsrate oder Vermeidung von Sucrose-stabilisierenden Formulierungen. In der Arbeit von Bachot et al. traten bei Anwendung von IVIG vermehrt Komplikationen der Nierenfunktion auf, wobei dieser Sachverhalt von den Autor*innen auf Sucrose-stabilisierte Formulierungen zurückgeführt wurde [146].

Zusammenfassung der Evidenz: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine Empfehlung für oder gegen eine Monotherapie mit IVIG bei Patient*innen mit EN formulierbar ist. In Anbetracht fehlender statistisch signifikanter Effektschätzer, die auf einen Vorteil für eine IVIG-Monotherapie hindeuten, Hinweisen auf die Überlegenheit von CsA und supportiver Therapie versus IVIG (Letalität, Epithelisierungszeit) sowie einem signifikanten Vorteil von IVIG in Kombination mit Kortikosteroiden gegenüber IVIG allein (sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer, siehe Kapitel 4.1.7) gibt es keine systematisch validierte Grundlage für eine Empfehlung von IVIG als Monotherapie. Die verfügbaren Daten beziehen sich fast ausschließlich auf die retrospektive Auswertung von Patient*innendaten. Die bestverfügbare Evidenz ergab sich in der Betrachtung von (a) Letalität mit einem signifikanten Unterschied im relativen Risiko von Ciclosporin A versus IVIG (RR 0,18, 95%-KI: 0,05-0,58) (GRADE: moderates Vertrauen in den Effektschätzer), (b) Reepithelisierungszeit mit einem signifikanten Unterschied in der mittleren Differenz von IVIG versus supportiver Therapie (MD 5,4, 95%-KI: 0,57-10,23 Tage länger)(GRADE: geringes Vertrauen in den Effektschätzer). In diesem Vergleich wie auch in den anderen gefundenen Vergleichen ergaben sich für die untersuchten Endpunkte keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede.

Obwohl kein Hinweis auf einen Nutzen einer IVIG-Monotherapie gefunden wurde, woraus sich unter Umständen eine Empfehlung gegen eine IVIG-Monotherapie ableiten ließe, entschied sich die Leitlinienkommission gegen eine solche Empfehlung. Diese Entscheidung beruht sowohl auf den Erfahrungen der Kommissionsmitglieder hinsichtlich der Bedeutung von Dosis und Formulierung der

Präparate, welche in den inkludierten Studien berücksichtigt wurden, wie auch auf Grundlage innerhalb der Evidenzaufbereitung ausgeschlossener Studien.

4.1.4 Monotherapie mit Ciclosporin A

Der Calcineurininhibitor Ciclosporin A hemmt die Aktivierung von CD4+ und CD8+ T-Zellen und daraufhin die Freisetzung von zytotoxischen und zytolytischen Proteinen wie Granzym B, Perforin und Granulysin, welche an der Apoptose der Keratinozyten beteiigt sind [142, 147].

Nr. 4.8	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0 Starker Konsens	Ergänzend zur supportiven und organorientierten Therapie von EN kann eine systemische Monotherapie mit Ciclosporin A (off-label) erwogen werden.
GRADE	Vergleich von Ciclosporin A (CsA) versus andere Therapie (supportiv, Kortikosteroid (CS), intravenöse Immunglobuline (IVIg)); Evidenz aus
Sehr gering (⊕○○○) bis moderat (⊕⊕○○)	prospektiv oder retrospektiv vergleichenden Beobachtungsstudien; detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe Evidenzbericht
Gering (⊕⊕○○)	<u>Letalität:</u> CsA versus supportiv: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 1,5, 95%-KI: 0,27-8,46; 1 Beobachtungsstudie, N=74)
Gering (⊕⊕○○)	CsA versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,45, 95%-KI: 0,11-1,82; 2 Beobachtungsstudien, N=62)
Moderat (⊕⊕⊕○)	CsA versus IVIG: statistisch signifikanter Vorteil von CsA (RR 0,18, 95%-KI: 0,05-0,56; 2 Beobachtungsstudien, N=91)
Gering (⊕⊕○○)	<u>Schwerwiegende Komplikation – Auftreten von Sepsis:</u> CsA versus supportiv: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 1,37, 95%-KI: 0,62-3,03; 1 Beobachtungsstudie, N=74)
Gering (⊕⊕○○)	CsA versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,62, 95%-KI: 0,21-1,81; 3 Beobachtungsstudien, N=110)
Gering (⊕⊕○○)	<u>Schwerwiegende Komplikation – Auftreten von Organversagen:</u> CsA versus supportiv: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 9, 95%-KI: 0,5-161,44; 1 Beobachtungsstudie, N=74)
Gering (⊕⊕○○)	<u>Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1):</u> CsA versus supportiv: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 1,75, 95%-KI: 0,08-37,39; 1 Beobachtungsstudie, N=17)
‚Kritische Endpunkte‘, zu denen keine Daten vorlagen:	Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden, Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 2), Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 1)
Weitere Ergebnisse:	Kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltsdauer (CsA versus CS: 3 Beobachtungsstudien, N=110 (GRADE: sehr gering)) und der Reepithelisierungszeit (CsA versus CS: 3 Beobachtungsstudien, N=110 (GRADE: sehr gering)).
Bibliografie	Gonzalez-Herrada et al. 2017, Kirchhof et al. 2014, Poizeau et al. 2018, Shah et al. 2021, Singh et al. 2013, Thakur et al. 2021

Für die Anwendung von Ciclosporin A zur Monotherapie wurden sechs vergleichende Beobachtungsstudien eingeschlossen [120, 127, 128, 135, 142, 148].

Gonzalez-Herrada et al. werteten Daten von 42 Patient*innen mit EN aus, die in zwei unterschiedlichen Zentren behandelt und zum Teil retrospektiv, zum Teil prospektiv erfasst wurden [142]. Kirchhof et al.

werteten retrospektiv Daten von 54 Patient*innen eines Zentrums aus [135]. Poizeau et al. werteten unter Verwendung einer Propensity-score Analyse retrospektiv Daten von 64 Patient*innen eines Zentrums aus [148]. Im Rahmen einer Propensity-score Analyse ist es möglich, für bekannte und gemessene konfundierende Faktoren zu adjustieren [149]. Shah et al. werteten retrospektiv Daten von 48 Patient*innen eines Zentrums aus [127]. Singh et al. werteten Daten von 17 Patient*innen eines Zentrums teils retrospektiv, teils prospektiv erfasst, aus [128]. Thakur et al. werteten retrospektiv Daten von 45 Patient*innen eines Zentrums aus [120]. Die Ergebnisse der genannten Studien finden sich in den Summary of Findings-Tabellen (siehe Evidenzbericht).

In der identifizierten Literatur finden sich vergleichende Beobachtungsstudien, welche Ciclosporin A als Monotherapie einsetzten. Diese berichten über Hinweise, sowohl Vor- als auch Nachteile, hinsichtlich dessen therapeutischen Nutzens im Vergleich mit anderen Therapien, teils mit statistisch signifikanten Vorteilen [142], teils nicht-signifikanten Unterschieden [120, 128, 135]. Eine retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie kam in einer Propensity score-Analyse zu keinem signifikanten Unterschied in der Letalität zwischen Ciclosporin A und supportiver Therapie (HR 1,54 95%-KI:0,26-9,28), die Reepithelisierungszeit war im gepoolten Effektschätzer mit Ciclosporin A statistisch nicht-signifikant verkürzt (HR 0,75, 95%-KI: 0,48-1,18) und die Reepithelisierung der Schleimhaut schneller abgeschlossen (Tag 10 nach Beginn der Reaktion: HR 0,48, 95%-KI: 0,23-1,02) [148], ebenfalls ohne statistische Signifikanz. Innerhalb der Metanalyse ergab sich zusätzlich ein signifikanter Nachteil im Vergleich von Ciclosporin A gegenüber supportiver Therapie für den Endpunkt schwerwiegende Komplikationen: Auftreten von Sepsis. Da der gepoolte Effektschätzer die Schwelle der minimalen klinischen Bedeutsamkeit überschreitet (RR = 1,1) und ein hohes Potenzial für Messfehler bei diesem Endpunkt besteht, ist unklar, ob es einen bedeutsamen Effekt gibt.

In eingeschlossenen Studien wurden 3-5 mg Ciclosporin A pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag in unterschiedlichen Zeitintervallen verabreicht [120, 128, 142].

Empfohlene Dosis und Therapiedauer siehe Kapitel 4.1.10.

In folgenden ausgewählten klinischen Behandlungssituationen soll CsA nicht oder nur in besonders begründeten Fällen eingesetzt werden und einer rein supportiven Therapie oder anderen systemischen Therapien der Vorzug gegeben werden:

- Sepsis
- akutes Nierenversagen
- chronische Niereninsuffizienz Grad 3-4
- schlecht kontrollierter arterieller Bluthochdruck

Zusammenfassung der Evidenz: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine Empfehlung für oder gegen eine Monotherapie mit Ciclosporin A bei Patient*innen mit EN formulierbar ist. Die verfügbaren Daten beziehen sich fast ausschließlich auf die retrospektive Auswertung von Patient*innendaten. Die bestverfügbare Evidenz ergab sich in der Betrachtung der Letalität mit einem statistisch signifikanten Unterschied im relativen Risiko von Ciclosporin A versus IVIG (RR 0,18, 95%-KI: 0,05-0,58)(GRADE: moderates Vertrauen in den Effektschätzer). In diesem Vergleich wie auch in den anderen gefundenen Vergleichen ergaben sich für die untersuchten Endpunkte keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede. Die Empfehlung beruht neben den verfügbaren Daten auf den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe.

4.1.5 Monotherapie mit Etanercept

In Hautproben, Blasenflüssigkeit und im Serum von Patient*innen mit EN wurde eine erhöhte TNF- α -Konzentration nachgewiesen, weshalb die Hemmung von TNF- α als therapeutisches Ziel in klinischen Studien untersucht wurde [129, 150, 151].

Empfehlungsgrad 0 Konsens	Ergänzend zur supportiven und organorientierten Therapie von EN kann eine systemische Monotherapie mit Etanercept (off-label) erwogen werden.
GRADE Sehr gering (⊕○○○) bis moderat (⊕⊕○○)	Vergleich von Etanercept versus andere Therapie (supportiv, Kortikosteroid (CS), intravenöse Immunglobuline (IVIg)); Evidenz aus retrospektiv vergleichenden Beobachtungsstudien und einem RCT; detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe <u>Evidenzbericht</u>
Sehr gering (⊕○○○)	<u>Letalität:</u> Etanercept versus supportiv: statistisch signifikanter Vorteil (RR 0,32, 95%-KI: 0,11-0,93; 1 Beobachtungsstudie, N= 86)
Moderat (⊕⊕○○)	Etanercept versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,51, 95%-KI: 0,16-1,63; 1 RCT, N=91)
Gering (⊕⊕○○)	Etanercept versus IVIG: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,12, 95%-KI: 0,01-2,1; 1 Beobachtungsstudie, N=14)
Moderat (⊕⊕○○)	<u>Schwerwiegende Komplikation – Auftreten von Sepsis:</u> Etanercept versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,45, 95%-KI: 0,09-2,32; 1 RCT, N=91)
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorlagen: weitere Ergebnisse:	Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden, Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1 + 2), Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 1) Kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Reepithelisierungszeit (Etanercept versus CS: 1 RCT, N=91 (GRADE: moderat)).
Bibliografie	Dreyer et al. 2021, Wang et al. 2018

Für die Anwendung von Etanercept als Monotherapie wurden zwei vergleichende Beobachtungsstudien und eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) eingeschlossen [132].

Dreyer et al. werteten retrospektiv Daten von 14 Patient*innen eines Zentrums aus [132]. Wang et al. werteten prospektiv Daten von 91 Patient*innen eines Zentrums aus [129]. Die Ergebnisse der genannten Studien finden sich in den Summary of Findings-Tabellen (siehe Evidenzbericht).

In der RCT ergab sich im direkten Vergleich zwischen Etanercept und Kortikosteroiden keine statistisch signifikante Überlegenheit für Etanercept hinsichtlich des Endpunkts Letalität. Hingegen erreichte die im Vergleich zu den errechneten SCORTEN-Werten unter Etanercept reduzierte Letalität statistische Signifikanz, während innerhalb der mit Kortikosteroiden behandelten Kontrollgruppe keine solche Überlegenheit bestätigt werden konnte. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Kontrollgruppe überdurchschnittlich lange mit Kortikosteroiden behandelt wurde, was zu einer Verzögerung der Wundheilung geführt haben könnte. Zusätzlich konnte unter Etanercept eine Senkung der Konzentration von TNF- α und Granulysin im Serum und in der Blasenflüssigkeit erzielt werden. Ob die aufgetretenen schweren Nebenwirkungen wie Sepsis (2/48 Etanercept versus 4/43 CS) oder respiratorische Insuffizienz (3/48 versus 5/43) zu einer vorzeitigen Beendigung der Therapie führten, ist unklar. Beide Patient*innengruppen wurden zusätzlich mit einer historischen Kontrollgruppe, welche rein supportiv behandelt wurde, hinsichtlich der Letalität verglichen. Hier zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die mit Etanercept behandelten Patient*innen [129].

Empfohlene Dosis und Therapiedauer siehe Kapitel 4.1.10.

In folgenden ausgewählten klinischen Behandlungssituationen soll Etanercept nicht oder nur in besonders begründeten Fällen eingesetzt werden und einer rein supportiven Therapie oder anderen systemischen Therapien der Vorzug gegeben werden:

- Sepsis
- aktive Tuberkulose

Zusammenfassung der Evidenz: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine Empfehlung für oder gegen eine Monotherapie mit Etanercept bei Patient*innen mit EN formulierbar ist. Die verfügbaren Daten beziehen sich auf zwei vergleichende Beobachtungsstudien und eine RCT. Hinsichtlich der Letalität liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Etanercept versus supportiver Therapie (RR 0,32, 95%-KI: 0,11-0,93)(GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer) vor. In diesem Vergleich wie auch in den anderen gefundenen Vergleichen ergaben sich für die untersuchten Endpunkte keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede. Die Empfehlung beruht neben den verfügbaren Daten auf den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe.

4.1.6 Therapie mit Thalidomid

In Hautproben, Blasenflüssigkeit und im Serum von Patient*innen mit EN wurde eine erhöhte TNF- α -Konzentration nachgewiesen, weshalb TNF- α als therapeutisches Ziel erwogen wird [129, 150, 151].

Nr. 4.10	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A Starker Konsens	Eine Therapie mit Thalidomid soll nicht erfolgen.
GRADE Hoch ($\oplus\oplus\oplus\oplus$) Hoch ($\oplus\oplus\oplus\oplus$) ,Kritische Endpunkte', zu denen keine Daten vorlagen:	Vergleich von Thalidomid versus Placebo; Evidenz aus einer monozentrischen RCT; detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe <u>Evidenzbericht</u> Letalität: statistisch signifikanter Nachteil von Thalidomid versus Placebo (RR 2,78, 95%-KI: 1,04-7,4) Schwerwiegende Komplikation, Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden, Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1 + 2, Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 1)
Bibliografie	Wolkenstein et al. 1998

Für die Anwendung von Thalidomid als Monotherapie wurde eine RCT eingeschlossen [152].

In dieser Placebo-kontrollierten, randomisierten, doppelblinden Therapiestudie wurden insgesamt 22 Patient*innen mit EN eingeschlossen. Allerdings musste die Studie frühzeitig abgebrochen werden, da es zu einer erhöhten Sterberate in der Thalidomidgruppe kam. Paradoxerweise fanden sich bei den Patient*innen der Thalidomidgruppe erhöhte TNF- α -Werte im Serum [152]. Die Ergebnisse der genannten RCT finden sich in den Summary of Findings-Tabellen (siehe Evidenzbericht).

Zusammenfassung der Evidenz: Es liegt eine RCT vor, auf deren Grundlage eine Empfehlung gegen eine Therapie mit Thalidomid bei Patient*innen mit EN ausgesprochen werden kann.

4.1.7 Kombinationstherapien

Kombinationstherapien mit drei verschiedenen systemischen Therapien in mindestens einem Behandlungsarm wurden für die Analyse nicht berücksichtigt.

Kortikosteroid plus IVIG

Nr. 4.11	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad O Starker Konsens	Eine Kombinationstherapie von Kortikosteroiden parallel mit IVIG (off-label) zur Behandlung von EN kann nicht abschließend beurteilt werden .

GRADE	Vergleich der Kombinationstherapie Kortikosteroid (CS) plus intravenöse Immunglobuline (IVIg) versus andere Therapie (supportiv, CS, IVIg, Etanercept + CS); Evidenz aus prospektiv oder retrospektiv vergleichenden Beobachtungsstudien; detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe <u>Evidenzbericht</u>
Sehr gering (⊕○○○) bis gering (⊕⊕○○)	<u>Letalität:</u> CS + IVIg versus supportiv: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,62, 95%-KI: 0,3-1,24; 3 Beobachtungsstudien, N=165) CS + IVIg versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,73, 95%-KI: 0,46-1,18; 9 Beobachtungsstudien, N=548) CS + IVIg versus IVIg: statistisch signifikanter Vorteil (RR 0,46, 95%-KI: 0,22-0,96; 3 Beobachtungsstudien, N=136) Etanercept + CS versus CS + IVIg: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,28, 95%-KI: 0,0-6,58; 1 Beobachtungsstudie, N=46)
Sehr gering (⊕○○○)	
Gering (⊕⊕○○)	<u>Schwerwiegende Komplikation – Auftreten von Sepsis:</u> CS + IVIg versus supportiv: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,9, 95%-KI: 0,38-2,11; 1 Beobachtungsstudie, N=19)
Sehr gering (⊕○○○)	CS + IVIg versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,77, 95%-KI: 0,31-1,93; 3 Beobachtungsstudien, N=140)
Gering (⊕⊕○○)	CS + IVIg versus IVIg: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,85, 95%-KI: 0,42-1,72; 1 Beobachtungsstudie, N=32)
Sehr gering (⊕○○○)	<u>Schwerwiegende Komplikation – Auftreten von Organversagen:</u> CS + IVIg versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,69, 95%-KI: 0,29-1,66; 2 Beobachtungsstudien, N=75)
Gering (⊕⊕○○)	<u>Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1 + 2):</u> CS + IVIg versus IVIg: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,55, 95%-KI: 0,2-1,53; 1 Beobachtungsstudie, N=32)
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorlagen:	Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden, Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 1)
weitere Ergebnisse:	Kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Beatmungspflichtigkeit (CS + IVIg versus supportiv: 1 Beobachtungsstudie, N=19 (GRADE: gering); CS + IVIg versus IVIg: 1 Beobachtungsstudie, N=32 (GRADE: gering)). Statistisch signifikant verkürzte Krankenhausaufenthaltsdauer (CS + IVIg versus CS: 4 Beobachtungsstudien, N=261 (GRADE: sehr gering)). Statistisch signifikant verkürzte Reepithelisierungszeit (CS + IVIg versus CS: 1 Beobachtungsstudie, N=36 (GRADE: gering)).
Bibliografie	Chan et al. 2019, Hsieh et al. 2021, Jagadeesan et al. 2013, Schneck et al. 2008, Williams et al. 2021, Xiao et al. 2020, Yang et al. 2009, Yang et al. 2021, Yeong et al. 2011, Yun et al. 2008, Zhang et al. 2022, Zhu et al. 2012

Für die Anwendung von Kortikosteroiden plus IVIg als parallele oder sequentielle Kombinationstherapie wurden 12 vergleichende Beobachtungsstudien eingeschlossen [138, 140, 141, 153-161].

Chan et al. werteten retrospektiv Daten von 42 Patient*innen eines Zentrums aus [141]. Hsieh et al. werteten retrospektiv Daten von 40 Patient*innen eines Zentrums aus [153]. Jagadeesan et al. werteten prospektiv Daten von 36 Patient*innen eines Zentrums aus [160]. Schneck et al. werteten retrospektiv Daten von 281 Patient*innen aus mehreren französischen Zentren und aus Deutschland (populationsbezogen) aus [138]. Williams et al. werteten retrospektiv Daten von 44 Patient*innen im

Alter von < 18 Jahren eines Zentrums aus [140]. Xiao et al. werteten retrospektiv Daten von 15 Patient*innen eines Zentrums aus [154]. Yang et al. werteten retrospektiv Daten von 65 Patient*innen eines Zentrums aus [161]. Yang et al. werteten unter Verwendung einer Propensity-score Analyse retrospektiv Daten von 145 Patient*innen eines Zentrums aus [155]. Im Rahmen einer Propensity-score Analyse ist es möglich, für bekannte und gemessene konfundierende Faktoren zu adjustieren [149]. Yeong et al. werteten retrospektiv Daten von 14 Patient*innen eines Zentrums aus [156]. Yun et al. werteten retrospektiv Daten von 13 Patient*innen eines Zentrums aus [157]. Zhang et al. werteten retrospektiv Daten von 46 Patient*innen aus drei Zentren aus [158]. Zhu et al. werteten retrospektiv Daten von 61 Patient*innen eines Zentrums aus [159]. Die Ergebnisse der genannten Studien finden sich in den Summary of Findings-Tabellen (siehe Evidenzbericht).

In der identifizierten Literatur finden sich vergleichende Beobachtungsstudien, die einen positiven, aber nicht-signifikanten Effekt hinsichtlich der Letalität bei Anwendung der Kombinationstherapie von Kortikosteroiden plus IVIG vor allem im Vergleich zur Monotherapie mit Kortikosteroiden zeigten [155, 159, 160].

In den eingeschlossenen Beobachtungsstudien kamen IVIG in einer Dosis von 0,3-0,5 g/kg pro Tag für drei bis fünf Tage und Methylprednisolon von 1-1,5 mg/kg pro Tag als Pulstherapie für drei bis fünf Tage oder ausschleichend über maximal zwei Wochen [154, 155, 160, 161] zur Anwendung.

Empfohlene Dosis und Therapiedauer siehe Kapitel 4.1.10.

Die Einschränkungen für bestimmte Patient*innengruppen in der Therapie mit Kortikosteroiden und IVIG finden sich in den jeweiligen Kapiteln zur Monotherapie (Kapitel 4.1.2 und 4.1.3).

Zusammenfassung der Evidenz: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine Empfehlung für oder gegen eine Kombinationstherapie von Kortikosteroiden plus IVIG bei Patient*innen mit EN formulierbar ist. Die gefundene Evidenz lässt keine Rückschlüsse auf eine Überlegenheit des Effektes der Kombinationstherapie über den kumulativen Effekt der Monotherapien Kortikosteroid und IVIG zu. Die verfügbaren Daten beziehen sich fast ausschließlich auf die retrospektive Auswertung von Patient*innendaten. Die bestverfügbare Evidenz ergab sich in der Betrachtung von (a) Letalität mit einem statistisch signifikanten Unterschied im relativen Risiko von CS + IVIG versus IVIG (RR 0,46, 95%-KI: 0,22-0,96)(GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer), (b) Krankenhausaufenthaltsdauer mit einem statistisch signifikanten Unterschied in der mittleren Differenz von CS + IVIG versus CS (MD 4,31, 95%-KI: 7,97-0,64 Tage weniger)(GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer), (c) Reepithelisierungszeit mit einem statistisch signifikanten Unterschied in der mittleren Differenz von CS + IVIG versus CS (MD 2,93, 95%-KI: 4,4-1,46 Tage weniger)(GRADE: geringes Vertrauen in den Effektschätzer). In diesem Vergleich wie auch in den anderen gefundenen Vergleichen ergaben sich für die untersuchten Endpunkte keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede. Die Empfehlung beruht neben den verfügbaren Daten auf den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe.

In der einbezogenen Literatur wurden die Kombinationstherapien sowohl parallel als auch sequenziell durchgeführt. Die jeweiligen Vergleiche wurden als indirekte Evidenz eingeordnet und hinsichtlich ihrer Evidenzsicherheit entsprechend abgewertet. Da die Wirksamkeit einer Systemtherapie am ehesten in der frühen Akutphase zu erwarten ist, entschied sich die Leitliniengruppe für eine alleinige Empfehlung hinsichtlich einer parallelen Gabe der Systemtherapien.

Kortikosteroid plus Etanercept

Nr. 4.12	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0 Starker Konsens	Eine Kombinationstherapie von Kortikosteroiden parallel mit Etanercept (off-label) zur Behandlung von EN kann nicht abschließend beurteilt werden.

GRADE	Vergleich der Kombinationstherapie Kortikosteroid (CS) plus Etanercept versus andere Therapie (CS, CS + IVIG); Evidenz aus retrospektiven vergleichenden Beobachtungsstudien; detaillierte Studiencharakteristika und –Ergebnisse siehe <u>Evidenzbericht</u>
Sehr gering (⊕○○○) bis gering (⊕⊕○○)	<u>Letalität:</u> CS + Etanercept versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,69, 95%-KI: 0,01-32,12; 1 Beobachtungsstudie, N=25) CS + Etanercept versus CS + IVIG: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,28, 95%-KI: 0,01-6,58; 1 Beobachtungsstudie, N=46)
Gering (⊕⊕○○)	<u>Schwerwiegende Komplikation – Auftreten von Organversagen:</u> CS + Etanercept versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,67, 95%-KI: 0,17-2,67; 1 Beobachtungsstudie, N=25)
Sehr gering (⊕○○○)	
Gering (⊕⊕○○)	
,Kritische Endpunkte', zu denen keine Daten vorlagen:	Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden, Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1 + 2), Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 1)
weitere Ergebnisse:	Kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltsdauer (CS + Etanercept versus CS: 1 Beobachtungsstudie, N=25 (GRADE: gering)) und der Reepithelisierungszeit (CS + Etanercept versus CS: 1 Beobachtungsstudie, N=25 (GRADE: gering)).
Bibliografie	Ao et al. 2022, Zhang et al. 2022

Für die Anwendung von Kortikosteroiden plus Etanercept als parallele Kombinationstherapie wurden 2 vergleichende Beobachtungsstudien eingeschlossen [158, 162].

Ao et al. werteten retrospektiv Daten von 25 Patient*innen eines Zentrums aus [162]. Zhang et al. werteten retrospektiv Daten von 46 Patient*innen aus drei Zentren aus [158]. Die Ergebnisse der genannten Studien finden sich in den Summary of Findings-Tabellen (siehe Evidenzbericht).

Ao et al. beobachteten unter Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie mit Kortikosteroiden eine verkürzte Reepithelisierungszeit und Krankenhausaufenthaltsdauer sowie reduzierte Konzentrationen von IL-6, IL-15 und IL-18 im Serum von Patient*innen [162]. Zhang et al. beobachteten hinsichtlich der Letalität unter Gabe von Kortikosteroiden und Etanercept im Vergleich mit der Kombination von Kortikosteroiden und IVIG keinen statistisch signifikanten Unterschied [158].

Empfohlene Dosis und Therapiedauer siehe Kapitel 4.1.10.

Die Einschränkungen für bestimmte Patient*innengruppen in der Therapie mit Kortikosteroiden und Etanercept finden sich in den jeweiligen Kapiteln zur Monotherapie (Kapitel 4.1.2 und 4.1.5).

Zusammenfassung der Evidenz: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine Empfehlung für oder gegen eine Kombinationstherapie von Kortikosteroiden + Etanercept bei Patient*innen mit EN formulierbar ist. Die verfügbaren Daten beziehen sich ausschließlich auf zwei vergleichende Beobachtungsstudien. In den identifizierten Vergleichen ergaben sich für die untersuchten Endpunkte keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Empfehlung beruht vorwiegend auf den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe.

Kortikosteroid plus Ciclosporin A

Nr. 4.13	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Kombinationstherapie von Kortikosteroiden parallel mit Ciclosporin A (off-label) zur Behandlung von EN kann nicht abschließend beurteilt werden.
	Starker Konsens

Für eine Kombinationstherapie von Kortikosteroiden plus Ciclosporin A existieren in der Literatur wenige Fallberichte, bislang aber keine vergleichenden Beobachtungsstudien [163].

Empfohlene Dosis und Therapiedauer siehe Kapitel 4.1.10.

Die Einschränkungen für bestimmte Patient*innengruppen in der Therapie mit Kortikosteroiden und Ciclosporin A finden sich in den jeweiligen Kapiteln zur Monotherapie (Kapitel 4.1.2 und 4.1.4).

4.1.8 Systemische Therapie bei Patient*innen < 18 Jahren

Hinsichtlich der systemischen Therapie von EN bei Patient*innen < 18 Jahre wurden innerhalb der genannten systemischen Mono- wie auch Kombinationstherapien ausschließlich zu Kortikosteroiden und IVIG (jeweils als Monotherapie) subgruppenspezifische Ergebnisse berichtet [140]. Gültig bleiben die unter den jeweiligen Therapien genannten Einschränkungen für bestimmte Patient*innengruppen.

Empfohlene Dosis und Therapiedauer siehe Kapitel 4.1.10.

Nr. 4.14	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Kinder und Jugendliche sollen analog zu oben genannten Empfehlungen behandelt werden.
	<i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragenstellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i>
	Starker Konsens

4.1.9 Systemische Therapie in Schwangerschaft und Stillzeit

Nr. 4.15	Konsensbasierte Empfehlungen
EK	Die Indikation zur Gabe einer immunmodulierenden systemischen Therapie soll bei Vorliegen einer Schwangerschaft zurückhaltend und unter Berücksichtigung der vorangegangenen Empfehlungen gestellt werden .
	Während der Stillzeit können die Empfehlungen für Nichtstillende (unter Berücksichtigung etwaiger Kontraindikationen zur Stillzeit) analog angewendet werden.
	<i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragenstellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i>
	Starker Konsens

Zur Beurteilung eines möglichen schädlichen Einflusses der medikamentösen Therapien auf die Schwangerschaft sei auf die entsprechenden Fachinformationen und Datenbanken (zum Beispiel embryotox) verwiesen.

4.1.10 Dosierungen und Dauer von systemischen immunmodulierenden Therapien

Dosierungen und Anwendungsdauer orientieren sich neben den in der Literatur verfügbaren Daten auch an den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe. Bei Kindern und Jugendlichen sind die Dosierungen entsprechend an Alter und Körpergewicht anzupassen.

Kortikosteroid

- a) Pulstherapie i.v.: 250-500 mg Prednisolonäquivalent (gegebenenfalls bis zu 1 g)/Tag über drei Tage; bei Kindern 30 mg/kg Körpergewicht, maximal 1 g/Tag

- b) Alternative Therapie – niedrige bis mittlere Dosis: i.v. oder p.o. mit 0,5-2,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag Prednisolonäquivalent für fünf bis sieben Tage (gegebenenfalls Dosisreduktion je nach klinischem Befund) [120, 123, 126, 129].

IVIg (off-label)

- a) Gesamtdosis von 1,5-3 g/kg Körpergewicht für drei bis fünf Tage [144, 160, 164].

Ciclosporin A (off-label)

- a) 3-5 mg/kg Körpergewicht pro Tag für zehn Tage [120, 148, 165], eine orale Gabe ist zu favorisieren sowie eine Verteilung der Dosis auf 1-0-1
- b) Niedrigere Dosis bei vorliegender Niereninsuffizienz

Etanercept (off-label)

- a) 25 mg s.c. zweimal innerhalb einer Woche oder 50 mg s.c. als Einmalgabe [132, 162].
- b) 25 mg s.c. ≤ 65 kg Körpergewicht (zweimal innerhalb einer Woche) oder 50 mg s.c. bei Personen > 65 kg Körpergewicht (zweimal innerhalb einer Woche) [129].

4.2 SUPPORTIVE THERAPIE (EINSCHLIEßLICH ORGANSPEZIFISCHER DIAGNOSTIK)

4.2.1 Haut

Klinische Fragen bestehen im Zusammenhang mit der Wahl der mechanischen Wundbehandlung (Belassen des Blasendachs, chirurgische Hautabtragung) sowie der im Rahmen der Wundversorgung zu verwendenden Materialien.

Die Apoptose beziehungsweise Nekrose der Epidermis bei EN führt zu einer Ablösung der Oberhaut. Aufgrund der besonders fragilen Haut bei EN-Patient*innen ist eine achtsame Behandlung von großer Bedeutung. Dabei gilt es, Scherkräfte zu vermeiden, insbesondere bei Tätigkeiten an Patient*innen (zum Beispiel Verbandwechsel oder Lagerung), die im besten Fall durch spezialisierte Pflegenden, wie sie in Hautkliniken und auf Verbrennungsstationen arbeiten, durchgeführt werden sollten [166].

Die erosiven Hautareale sind anfällig für mikrobielle Kolonisationen und Infektionen. Neben einer Besiedlung durch die physiologisch vorhandene Hautflora können später auch gramnegative Stäbchen wie *Pseudomonas aeruginosa* Komplikationen verursachen [98, 167-169]. Infektionen beeinträchtigen die Reepithelisierung und können zur Sepsis führen, welche als Hauptursache für letale Krankheitsverläufe gilt [75].

Konservatives Management der Hautbeteiligung

Nr. 4.16	Konsensbasierte Empfehlungen
EK	Es soll eine regelmäßige antiseptische Wundbehandlung mit antiseptischen Lösungen und/oder Gelen erfolgen.
	Bei geringflächiger Hautablösung sollte die abgelöste Epidermis <i>in situ</i> belassen werden.
	Im Falle von Blasenbildung sollten diese durch Punktion entlastet werden.
	Wenn keine systemische Kortikosteroidtherapie erfolgt, kann eine topische Therapie mit einem Kortikosteroid (Klasse III/IV bei Erwachsenen, bei Kindern/Jugendlichen nur Klasse III) im Bereich von betroffenen, aber noch nicht erodierten Hautläsionen, für eine Höchstdauer von 5 Tagen erwogen werden.

	<i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragenstellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i>
	Starker Konsens

Nr. 4.17	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur Behandlung erodierter Stellen der Haut soll eine Lagerung auf aluminiumbedampften Vliesstoffen und die Anwendung wirkstofffreier, nicht-haftender Silikondistanzgitter oder fetthaltiger Netzgaze zur Wundabdeckung erfolgen.
	Starker Konsens

Zur Senkung des Infektionsrisikos sollen die Wunden mit einem Antiseptikum gereinigt werden. Antiseptika sollten erwärmt werden, um die Anwendung für die Patient*innen angenehmer zu gestalten. Üblicherweise kommen Polihexanid-haltige und Octenidin-haltige Lösungen und Gele (besonders bei nässenden Läsionen) in der Behandlung von EN zum Einsatz. Beide Wirkstoffe besitzen eine hohe Wirksamkeit, wobei Polihexanid im Vergleich zu Octenidin eine geringere Zytotoxizität aufweist [170, 171]. Bei einer Besiedlung mit gramnegativen Erregern sind hingegen Iod oder Kaliumpermanganat besser zur Wunddesinfektion geeignet, gefolgt von einer längeren „Trocknungsphase“ vor Anlage eines frischen Verbandes. Eine übliche Vorgehensweise zur lokal antiseptischen Behandlung ist:

- Durchführung in der Regel im Rahmen der Aufnahmedusche und/oder des regulären Verbandwechsels unter Sicherstellung einer adäquaten Analgesie/Analgesiedierung oder Narkose
- Durchtränken von großen Kompressen (idealerweise Vlieskompressen, die keine Fasern verlieren) oder Bauchtüchern mit vorgewärmter antiseptischer Lösung
- Auflegen dieser für circa 15 Minuten auf die Areale mit erodierter Haut
- Aufbringen gegebenenfalls weiterer Externa (siehe entsprechende Empfehlungen) beziehungsweise eines Verbandes (siehe entsprechende Empfehlungen)

Die Häufigkeit der topischen antiseptischen Behandlung orientiert sich in der Regel an der Häufigkeit der Verbandwechsel.

Unangemessener Einsatz von Antibiotika kann die Hautbesiedlung fördern, insbesondere durch opportunistische Infektionen wie durch *Candida albicans*. Topische Antibiotika und Antibiotika-haltige Wundwaschungen sind zu vermeiden [172].

Die zur Wundabdeckung verwendeten Verbände sollen locker fixiert werden, um Scherkräfte zu vermeiden.

Begünstigend für die Reepithelisierung wirken rückfettende Topika, die in der Akutphase den Flüssigkeitsverlust reduzieren und die Schutzfunktion der Haut unterstützen.

Chirurgisches Management der Hautbeteiligung

Mit zunehmender epidermaler Ablösung verliert die *in situ* belassene Epidermis ihre natürliche Schutzfunktion, sodass eine invasivere Form des Wundmanagements in Betracht zu ziehen ist. Dies gilt ebenfalls, wenn die konservative Behandlung versagt, wie im Fall einer klinischen Verschlechterung, bei verzögerter Wundheilung oder Wundumwandlung (Progression von oberflächlichem Hautverlust in einen tieferen Hautdefekt) beispielsweise im Rahmen eines Wundinfektes oder bei Durchblutungsstörungen der Haut (zum Beispiel im Rahmen einer Sepsis mit Katecholaminbedarf).

Nr. 4.18	Konsensbasierte Empfehlung
-----------------	-----------------------------------

EK	Bei großflächiger Hautablösung sollte eine vorsichtige Abtragung der abgelösten oder blasig veränderten Haut erwogen werden.
	<i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragenstellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i>
	Starker Konsens

Chirurgische Verfahren beinhalten die komplette Abtragung (Debridement) der abgelösten oder blasig veränderten Haut zum Beispiel mit feuchten Kompressen (Zug an den Wundrändern vermeiden) und anschließender Deckung durch überwiegend synthetische Epidermisersatzmaterialien.

In Abhängigkeit von der Tiefe des resultierenden Hautschadens und der entsprechend notwendigen chirurgischen Therapie wird die Möglichkeit der verstärkten Narbenbildung diskutiert, welche für alle Patient*innen, besonders aber in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe als mögliche Langzeitfolge mit kosmetischen und psychosozialen Auswirkungen von Bedeutung ist [173, 174].

Wundversorgung mit biologischen oder (bio)synthetischen Hautersatzmaterialien

Als Vorteile des epidermalen biologischen oder (bio)synthetischen Ersatzes gelten der geringere Flüssigkeitsverlust über die Wunden, die Senkung der Frequenz der Verbandwechsel (vor allem in späteren Behandlungsphasen) sowie deren einfachere und schmerzärmere Handhabung. Es existieren vereinzelte Fallberichte zur Behandlung von EN mit dem synthetischen Ersatzstoff Suprathel®, die trotz vergleichsweise hoher Kosten dessen Einsatz bei Kindern nahelegen [175, 176]. Da bei pädiatrischen Patient*innen eine erwartbare, jedoch derzeit nicht systematisch validierte Reduktion von Schmerzen und kosmetischen Folgeschäden deutlicher in den Vordergrund tritt, sollte das Lebensalter bei der Wahl des Hautersatzes berücksichtigt werden.

In der Behandlung von mit EN vergleichbaren oberflächlichen Verbrennungen finden derzeit neue Produkte wie Nanopolymere (Auftragung in Elektrosinningtechnik) oder xenogene (Omega-3-fettsäurereiche) Fischhaut zunehmend Anwendung.

Zur Beantwortung der Frage, ob und welche Epidermisersatzmaterialien zur Versorgung großflächiger oder therapierefraktärer Wunden eingesetzt werden sollten, erfolgte eine systematische Evidenzaufbereitung. Um relevante Materialien berücksichtigen zu können, für deren Effektivität in der Zielpopulation zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine direkte Evidenz bestand und um Informationen zu weiteren Endpunkten zu erhalten, wurden Ergebnisse eines bestehenden systematischen Reviews mit Verbrennungspatient*innen ausgewertet (siehe Evidenzbericht). Obwohl ausschließlich Verletzungen der Grade 1-2 in die Datenauswertung eingingen, welche in ihrem Schweregrad mit EN-Läsionen vergleichbar sind, bestehen wichtige pathophysiologische Unterschiede zwischen beiden Erkrankungen, etwa hinsichtlich der zeitlichen Dynamik der Gewebeheilung. Entsprechend wurden der Endpunkt Schmerz, als wichtiger Entscheidungsfaktor bei der Therapieauswahl, nicht aber gewebebezogene Endpunkte, in die Evidenzaufbereitung miteinbezogen.

Nr. 4.19	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad O Starker Konsens	Bei Erwachsenen kann eine Versorgung mit biologischen oder (bio)synthetischen Wundaufgaben im Anschluss an ein Wunddebridement zur Behandlung von EN erwogen werden .
B Starker Konsens	Bei Kindern und Jugendlichen sollte eine Versorgung mit biologischen oder (bio)synthetischen Wundaufgaben im Anschluss an ein Wunddebridement zur Behandlung von EN erwogen werden .
GRADE	Vergleich von biologischen/(bio)synthetischen Wundaufgaben (Schweine-Xenotransplantat oder Biobrane®) versus konventionelle Wundaufgabe

Sehr gering (⊕○○○) bis gering (⊕⊕○○)	(Paraffin-haltige Netzgaze sowie gegebenenfalls Silber-haltige Wundauflagen); Evidenz aus retrospektiv vergleichenden Beobachtungsstudien; detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe <u>Evidenzbericht</u>
Gering (⊕⊕○○)	<u>Letalität:</u> Biobrane® versus konventionelle Wundauflage: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,89, 95%-KI: 0,21-3,76; 1 Studie, N=14)
Sehr gering (⊕○○○)	Schweine-Xenotransplantat versus konventionelle Wundauflage: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 1, 95%-KI: 0,11-9,44; 1 Studie, N=24)
Gering (⊕⊕○○)	<u>Schwerwiegende Komplikation – Auftreten von Sepsis:</u> Biobrane® versus konventionelle Wundauflage: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,44, 95%-KI: 0,06-3,29; 1 Studie, N=14)
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorlagen:	Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden, Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1 + 2), Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 1)
Weitere Ergebnisse:	Kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltsdauer (Biobrane® versus konventionelle Wundauflage: 1 Beobachtungsstudie, N=14 (GRADE: gering); Schweine-Xenotransplantat versus konventionelle Wundauflage: 1 Beobachtungsstudie, N=24 (GRADE: sehr gering)). Statistisch signifikante Verkürzung der Reepithelisierungszeit (Biobrane® versus konventionelle Wundauflage: 1 Beobachtungsstudie, N=14 (GRADE: gering)). Statistisch signifikante Reduzierung des Schmerzes (Biobrane® versus konventionelle Wundauflagen: 1 Beobachtungsstudie, N=14 (GRADE: gering)).
Indirekte Ergebnisse:	Statistisch signifikante Reduzierung des Schmerzes (Biobrane® versus Silbersulfadiazin: 2 RCT, N=109 (GRADE: gering)).
Bibliografie	Boorboor et al. 2008, Young et al. 2016, Gerding et al. 1988, Gerding et al. 1990

Für die Anwendung von biologischen/(bio)synthetischen Wundauflagen wurden 2 vergleichende Beobachtungsstudien [177, 178] eingeschlossen. Boorboor et al. werteten retrospektiv Daten von 14 Patient*innen eines Zentrums aus [177]. Young et al. werteten retrospektiv Daten von 24 Patient*innen eines Zentrums aus [178].

Zusätzlich wurden Ergebnisse eines systematischen Reviews zur Effektivität der Wundversorgung bei Brandverletzten mit Wunden der Grade 1-2 als indirekte Evidenz für den Endpunkt Schmerz berücksichtigt [179]. Hierbei wurden von den Autor*innen 2 RCT eingeschlossen [180, 181]. Gerding et al. werteten prospektiv Daten von 47 Patient*innen (50 Wunden) eines Zentrums aus [181]. Gerding et al. werteten prospektiv Daten von 52 Patient*innen (56 Wunden) eines Zentrums aus [180]. Die Ergebnisse der genannten Studien finden sich in den Summary of Findings-Tabellen (siehe Evidenzbericht).

Es wurden 2 Studien identifiziert, auf deren Grundlage eine Einschätzung der therapeutischen Effektivität biologischer/biosynthetischer Wundauflagen bei EN Patient*innen vorgenommen werden konnte. Eingeschlossene Studien beinhalten Vergleiche zwischen dem mit Silikon und porzinem Kollagen beschichteten Nylongerüst (Biobrane®) sowie porzinem Xenotransplantat jeweils verglichen mit konventioneller Wundauflage einer Paraffin-haltiger Netzgaze. Biobrane® ist derzeit in Deutschland nur noch als Handschuh verfügbar.

Im Vergleich zwischen dem mit porzinem Kollagen beschichteten Nylongerüst (Biobrane®) und der konventionellen Wundauflage konnten mit Biobrane® eine statistisch signifikante Schmerzreduktion (kein statistisch signifikanter Zwischengruppenunterschied an Tag 1 der Behandlung) sowie eine statistisch signifikant verkürzte Reepithelisierungszeit erzielt werden [177].

Indirekte Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien mit Verbrennungspatient*innen deutet auf einen statistisch signifikanten Vorteil von Biobrane® gegenüber Silbersulfadiazin hin [179-181].

Eine eingeschlossene Studie zum Vergleich von porzinem Xenotransplantat mit konventionellen/Silber-haltigen Wundauflagen lieferte aufgrund fehlender statistischer Signifikanz sowie methodisch unzulässiger Endpunkterfassung keine Hinweise auf die Überlegenheit eines Produktes [178].

Zusammenfassung der Evidenz: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von biologischen oder (bio)synthetischen Wundauflagen bei Patient*innen mit EN formulierbar ist. Die verfügbaren Studien stützen sich fast ausschließlich auf die retrospektive Auswertung von Patient*innendaten sowie indirekter Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien. Die bestverfügbare Evidenz ergab sich in der Betrachtung der (a) Reepithelisierungszeit mit einem statistisch signifikanten Unterschied in der mittleren Differenz mit Biobrane® versus konventioneller Wundauflage (MD 3,5, 95%-KI: 0,62-6,38 Tage weniger)(GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer), (b) Schmerz mit einem statistisch signifikanten Unterschied im mittleren VAS (0=kein Schmerz, 10=unerträglicher Schmerz) an Tagen 3 (MD -3,3), 5 (MD -4,8), 7 (MD -3,7), 9 (MD -2,8) und 11 (MD -2,3)(kein statistisch signifikanter Unterschied an Tag 1 (MD-0,7))(GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer) mit Biobrane® versus konventioneller Wundauflagen, (c) Schmerz aus indirekter Evidenz mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen Biobrane® versus Silbersulfadiazin (MD 1,63, 95%-KI: 1,06-2,2 Punkte weniger auf VAS (1=kein Schmerz, 5=ernster/starker Schmerz)(GRADE: geringes Vertrauen in den Effektschätzer). In diesem Vergleich wie auch in den anderen gefundenen Vergleichen ergaben sich für die untersuchten Endpunkte keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede. Die Empfehlung beruht neben den verfügbaren Daten vorwiegend auf den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe.

Wundversorgung mit Silber-haltigen Produkten

Auch Silber-haltige Topika und Wundauflagen kommen in der Akutversorgung von EN zum Einsatz. Deren vermutete Wirksamkeit gründet sich auf antimikrobielle Eigenschaften von Silberionen und resultierenden Vorteilen für die Reepithelisierung. Abhängig von Größe und Menge der enthaltenen Silberpartikel wird auch eine pro- beziehungsweise antiinflammatorische Wirkung diskutiert, die einen Einfluss auf die Reepithelisierung haben könnte. Gegen eine Versorgung mit Silber-haltigen Produkten spricht zusätzlich eine erhöhte Absorptionsgefahr bei großflächiger Anwendung, deren klinische Bedeutung ebenfalls nicht abschließend geklärt ist [182]. Ausnahmen stellen hier allenfalls silberhaltige Polyurethanauflagen dar [183, 184].

Nr. 4.20	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad O Starker Konsens	Eine Wundversorgung mit Silber-haltigen Wundauflagen im Anschluss an ein Wunddebridement kann zur Behandlung von EN bei Erwachsenen erwogen werden.
B Starker Konsens	Eine Wundversorgung mit Silber-haltigen Wundauflagen im Anschluss an ein Wunddebridement sollte zur Behandlung von EN bei Kindern und Jugendlichen nicht erfolgen .
A Starker Konsens	Eine Wundversorgung mit Silbersulfadiazin soll nicht erfolgen.
GRADE Sehr gering (⊕○○○) bis gering (⊕⊕○○)	Vergleich von Silbersulfadiazin versus konventionelle Wundauflage (hydrokolloide oder Paraffin-haltige Wundauflagen) sowie von Aquacel® Ag versus Silbersulfadiazin; Evidenz aus retrospektiv vergleichenden Beobachtungsstudien; detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe <u>Evidenzbericht</u>

Gering (⊕⊕○○)	<u>Letalität:</u> Silbersulfadiazin versus konventionelle Wundauflage: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,72, 95%-KI: 0,31-1,67; 1 Studie, N=29)
Sehr gering (⊕○○○)	Aquacel® Ag versus Silbersulfadiazin: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,75, 95%-KI: 0,18-3,17; 1 Studie, N=20)
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorlagen:	Schwerwiegende Komplikation, Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden, Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1 + 2), Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 1)
weitere Ergebnisse:	Kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zur 95%-Reepithelisierung (Aquacel® Ag versus Silbersulfadiazin: 1 Studie, N=20 (GRADE: sehr gering)).
Indirekte Ergebnisse:	Statistisch signifikante Reduzierung des Schmerzes (hydrokolloide Wundauflagen versus Silbersulfadiazin: 1 RCT, N=42 (GRADE: sehr gering)).
Bibliografie	Das et al. 2014, Huang et al. 2014, Wasiak et al. 2013, Wyatt et al. 1990

Für die Anwendung von Silber-haltigen Produkten wurden 2 vergleichende Beobachtungsstudien eingeschlossen [185, 186]. Das et al. werteten retrospektiv Daten von 29 Patient*innen eines Zentrums aus [185]. Huang et al. werteten retrospektiv Daten von 20 Patient*innen eines Zentrums aus [186].

Zusätzlich wurden Ergebnisse eines systematischen Reviews zur Effektivität der Wundversorgung bei Brandverletzten mit 1-2-gradigen Wunden als indirekte Referenz für den Endpunkt Schmerz berücksichtigt [179]. Hierbei wurde von den Autoren eine RCT eingeschlossen [187]. Wyatt et al. werteten prospektiv Daten von 42 Patient*innen eines Zentrums aus [187]. Die Ergebnisse der genannten Studien finden sich in den Summary of Findings-Tabellen (siehe Evidenzbericht).

Es wurden zwei Studien identifiziert, auf deren Grundlage eine Einschätzung der therapeutischen Effektivität Silber-haltiger Produkte bei EN-Patient*innen vorgenommen werden konnte. Die eingeschlossenen Studien beinhalten Vergleiche von Silbersulfadiazin gegenüber konventionellen Wundauflagen sowie gegenüber der proprietären Silber-haltigen Wundauflage Aquacel® Ag. In keiner der beiden Studien konnten hinsichtlich der untersuchten Endpunkte Letalität und Reepithelisierungszeit statistisch signifikante Unterschiede festgestellt werden [185, 186].

Ogleich pathophysiologische Unterschiede zwischen EN und Verbrennungen bestehen, die besonders bei der Betrachtung gewebebezogener Endpunkte die Aussagesicherheit einschränken, gibt indirekte Evidenz aus der Untersuchung von Brandverletzten zusätzlichen Anlass zu einer Zurückhaltung in der Anwendung von Silbersulfadiazin. So berichten Barajas-Neva et al. im Vergleich mit Wundauflagen oder synthetischem Hautersatz statistisch signifikant höhere Infektionsraten unter lokaler antibakterieller Therapie mit Silbersulfadiazin [188]. Ebenfalls deutet eine randomisiert kontrollierte Studie mit Verbrennungspatient*innen auf einen statistisch signifikanten Nachteil von Silbersulfadiazin gegenüber hydrokolloiden Wundauflagen hinsichtlich des Endpunktes Schmerz hin [179-181].

Grundsätzlich sollte bei der Anwendung von Silber-haltigen Produkten eine Kontrolle verschiedener Laborparameter (Leukozyten, Leber- und Nierenwerte) durchgeführt werden. Auf die Gefahr einer systemischen Absorption bis hin zur Argyrose ist insbesondere bei großflächiger Anwendung zu achten. Zusätzlich kommt es bei der Anwendung von Silbersulfadiazin zur Schorfbildung auf Wunden, wodurch die Beurteilung der Wundsituation erschwert wird.

In folgenden ausgewählten klinischen Behandlungssituationen sollen Silber-haltige Produkte nicht oder nur in besonders begründeten Fällen eingesetzt werden (CAVE: Monitoring des Serum-Ag-Spiegels erforderlich):

- a. Keine Anwendung bei bekannter Unverträglichkeit gegenüber Silber- oder Sulfonamid-haltigen Substanzen (Silbersulfadiazin)

- b. Keine Anwendung von Silbersulfadiazin bei Verdacht auf Sulfamethoxazol oder Sulfasalazin als Auslöser von EN
- c. In Schwangerschaft und Stillzeit
- d. Bei Kindern und Jugendlichen
- e. Bei großflächiger epithelialer Ablösung

Zusammenfassung der Evidenz: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Silber-haltigen Produkten bei Patient*innen mit EN formulierbar ist. Die verfügbaren Daten beziehen sich fast ausschließlich auf die retrospektive Auswertung von Patient*innendaten sowie indirekte Evidenz aus einer randomisierten kontrollierten Studie. Die bestverfügbare Evidenz ergab sich in der Betrachtung von Schmerz aus indirekter Evidenz mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen Silbersulfadiazin versus hydrokolloiden Wundauflagen (MD 1,19, 95%-KI: 0,56-1,82 Punkte weniger auf der visuellen Analogskala (0=kein Schmerz, 10=unerträglicher Schmerz) (GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer). In diesem Vergleich wie auch in den anderen gefundenen Vergleichen ergaben sich für die untersuchten Endpunkte keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede. Die Empfehlung beruht neben den verfügbaren Daten vorwiegend auf den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe.

4.2.2 Lippen und Mundschleimhaut

Bei über 90 Prozent der Patient*innen mit EN besteht eine Schleimhautbeteiligung, die dem Hautausschlag vorausgehen oder folgen kann, wobei die Mundschleimhaut und die Lippen, die am häufigsten mitbeteiligten Schleimhäute darstellen [46, 98]. Die orale Beteiligung beginnt oftmals mit einem schmerzhaften Enanthem. In der Folge entwickeln sich schmerzhaft, hämorrhagische Erosionen, die mit grauweißen bis gelbbraunen Belägen/Membranen bedeckt sind. Neben der Mundschleimhaut können enoral die Zunge und der Gaumen mitbetroffen sein, in besonders schweren Einzelfällen auch Oropharynx, Larynx, das obere Ösophagusdrittel und der obere Respirationstrakt. Die Lippenbeteiligung ist durch festhaftende hämorrhagische Krusten gekennzeichnet [46, 189].

In der Akutphase kann es zu einer Schädigung der Speicheldrüsen kommen, weshalb in der Folge weniger Speichel gebildet wird. Von dieser Mundtrockenheit sind circa 40 % der Überlebenden betroffen [190, 191]. Zudem kann zu wenig wie auch in der Zusammensetzung veränderter Speichel zu Karies, Parodontitis oder Zahnfleischentzündungen führen [192]. In Einzelfällen können in der Folge Vernarbungen im Mundraum oder in den Mundwinkel entstehen, die Probleme bei der Öffnung des Mundes und somit bei der Nahrungsaufnahme, der Zahnpflege und beim Sprechen verursachen [193]. Bei erosiver Beteiligung der Zunge kann in der Folge eine Schädigung der Geschmacksknospen eintreten, die zu einer veränderten Empfindlichkeit gegenüber den verschiedenen Geschmacksrichtungen führt.

Eine tägliche Kontrolle von Lippen und Mundschleimhaut soll während der Akutphase erfolgen.

Nr. 4.21	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Auf die hämorrhagisch-erosiven Lippen soll mehrmals täglich weißes Paraffin oder Dexpanthenol-haltige Salbe aufgetragen werden.
	Bei einem stark erosivem Befund der Lippen sollten zusätzlich nicht-haftende Wundauflagen (zum Beispiel Silikondistanzgitter) aufgelegt werden.
	Antiseptische Mundspüllösungen (ohne Alkohol) sollen mehrmals täglich, in jedem Fall nach den Mahlzeiten, angewendet werden.

	Lokalanästhetika sollen nach Bedarf, in jedem Fall vor den Mahlzeiten, angewendet werden.
	Topische Kortikosteroide können als Therapie von EN auf den Lippen und der Mundschleimhaut für eine Höchstdauer von 5 Tagen erwogen werden, auf mögliche unerwünschten Arzneimittelwirkungen (zum Beispiel orale Candidose) ist zu achten.
	Starker Konsens

Die Lokalthherapie erfolgt rein supportiv und ist empirisch. In verschiedenen Zentren sind zum Teil unterschiedliche Vorgehensweisen üblich. So kommen neben weichem weißen Paraffin und Dexpanthenol-haltigen Salben auch reines weißes Bienenwachs oder lokalanästhetische Cremes mit einem hohen Fettgehalt zum Einsatz [70].

Ein Ablösen der aufgelagerten blutigen Krusten durch die Patient*innen selbst oder die Behandler*innen kann zu einer weiteren Verletzung der Lippen führen und ist zu vermeiden.

Zum Aufweichen und Lösen der Krusten eignen sich zweimal täglich fett-feuchte Umschläge, zum Beispiel Auftragen einer Fettsalbe und darüber Octenisept-getränkte weiche Vlieskompressen, da diese nicht haften und keine Fasern verlieren.

Ergänzend werden zur Mundspülung Salbeilösungen und Dexpanthenol-haltige Lösungen angewendet. Alternativ kann die Mundhygiene mit Hilfe von weichen Schwämmchen (zum Beispiel am Stiel) erfolgen, wobei zu starker Druck vermieden werden soll. Lokalanästhetika können bei kleineren Defekten (als Haftgele oder -pasten und bei flächigen Erosionen als Lösungen oder Sprays) zusätzlich vor den Mahlzeiten zur Anwendung kommen.

Hinweise bei intubierten Patient*innen
<ul style="list-style-type: none"> • Auflage einer nicht-haftenden Wundauflage um oder unter den Tubus, um ein Scheuern und eine damit einhergehende Schädigung tieferer Gewebeschichten zu vermeiden. • Mundhygiene mit Hilfe von antiseptischen Mundspüllösungen und weichen Schwämmchen (gegebenenfalls am Stiel), welche ohne starken Druck über die Wangeninnenseite, Zunge und Gaumen gestrichen werden. • Besondere Vorsicht beim Umlagern der Patient*innen hinsichtlich des Verletzungsrisikos der Mundschleimhaut/Lippen/Mundwinkel durch den Tubus. • Besondere Vorsicht beim Umlagern des Tubus im Rahmen der Mundpflege hinsichtlich des Verletzungsrisikos der Mundschleimhaut/Lippen/Mundwinkel durch den Positionswechsel. • Besonders vorsichtige Fixierung des Tubus, um eine weitere Schädigung der Mundschleimhaut/Lippen/Mundwinkel durch Verbandklebematerialien zu vermeiden.

Das Zähneputzen sollte mit weichen Zahnbürsten durchgeführt werden, wobei dies in der Akutphase seitens der Patient*innen oft schlecht toleriert wird. In diesen Fällen ist die oben beschriebene Mundhygiene zunächst ausreichend, jedoch sollte das Zähneputzen frühzeitig wieder aufgenommen werden.

Eine prophylaktische Gabe von Antimykotika oder antiviralen Substanzen ist nicht erforderlich. Sollte es im Verlauf zu einer sekundären Infektion kommen, ist Erreger-gerecht zu behandeln.

Für eine Abklärung hinsichtlich der Mitbeteiligung von Oropharynx, Larynx oder Ösophagus können Kolleg*innen aus der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde hinzugezogen werden.

Bei der oralen Nahrungsaufnahme kommt es sowohl aufgrund der hämorrhagisch-erosiven Lippen als auch durch großflächige Erosionen der Mundschleimhaut zu Schwierigkeiten.

Weiterführende Hinweise zur Ernährung finden sich in Kapitel 4.2.10.

4.2.3 Augen

Augenbeteiligung in der akuten Phase

Die Augen sind in der akuten Phase bei 50-81 % der Patient*innen mit EN beteiligt [106, 194]. Die akute okuläre Beteiligung verläuft zunächst unspezifisch. Es treten wenig charakteristische Beschwerden wie konjunktivale Rötung, verstärktes Tränen und Brennen der Augen auf. Bei den meisten Patient*innen kommt es innerhalb weniger Tage zu einer akuten Konjunktivitis mit ausgeprägter Schleimbildung, die den Hautsymptomen vorausgehen kann. Schon früh im Verlauf kommt es bei fast 50 % der Betroffenen zu einer Beteiligung der tarsalen Bindehaut und damit einhergehend zu einer Beteiligung der Lidkante mit einer Dysfunktion der Meibomdrüsen. Dadurch und durch eine Zerstörung der Becherzellen der Konjunktiva sowie der Ausführungsgänge der Tränendrüse entwickeln sich eine starke Veränderung des Tränenfilms und eine ausgeprägte Benetzungstörung. Zusätzlich kann es zur Bildung von (Pseudo-)Membranen kommen, welche die rasche Entstehung von Symblephara begünstigen. Durch ulzerierende Epitheldefekte an der Augenoberfläche, Epithelnekrosen an den Lidkanten und die schlechte Benetzungssituation besteht die Gefahr, dass im weiteren Verlauf rasch eine Beteiligung der Hornhaut mit Epitheldefekten und Ulzerationen bis hin zur Perforation entsteht. Dadurch wird das Sehvermögen der Betroffenen akut gefährdet. Ein weiteres Risiko stellt der inkomplette Lidschluss bei sedierten Patient*innen dar, welcher die Hornhaut exponiert lässt. Daher kommt präventiven Maßnahmen bereits in der akuten Phase der EN große Bedeutung für den langfristigen Erhalt der Sehfähigkeit und Lebensqualität zu.

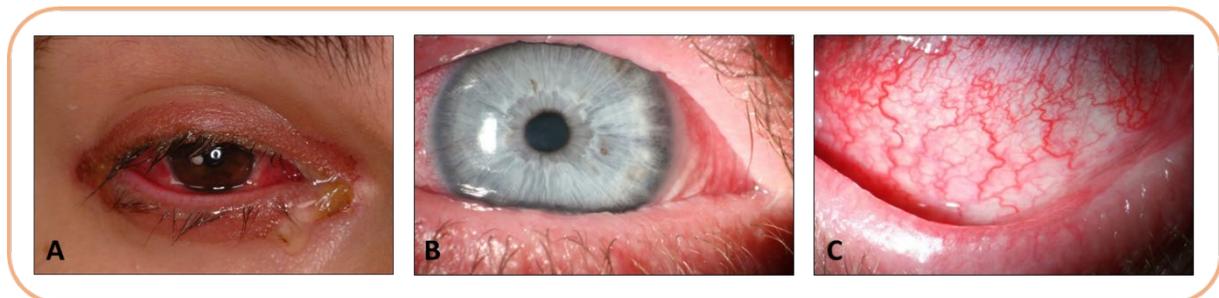


Abbildung 4.1: Akute (mittelschwere) Augenbeteiligung bei Epidermaler Nekrolyse.

(A) Purulente Konjunktivitis; ausgeprägte konjunktivale und tarsale Injektion (B) mit Blepharitis posterior sowie (C) Dysfunktion der Meibomdrüsen. [Aus: Chronopoulos A, Mockenhaupt M, Pleyer U (2021) Okuläre Beteiligung bei Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN). In: Pleyer U (Hrsg) Entzündliche Augenerkrankungen. 2. Auflage, Springer, Berlin, S 255-275, License Number: 5672960765275.]

Nr. 4.22	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Um schwerwiegende Folgen für das Sehvermögen der Betroffenen zu vermeiden, sollen innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme eine augenärztliche Untersuchung und die Einleitung geeigneter Maßnahmen erfolgen.
	Starker Konsens

Nr. 4.23	Konsensbasiertes Statement
EK - Statement	Bei Patient*innen, die sediert oder ohne Bewusstsein sind, ist darauf zu achten, eine Hornhautexposition zu vermeiden (CAVE: inkompletter Lidschluss; Uhrglasverband, Silikonklappe).
	Starker Konsens

Die Versorgung eines inkompletten Lidschlusses kann mittels Uhrglasverband oder Silikonklappe erfolgen. Letztere erfordert eine vergleichsweise geringflächigere Pflasterfixation und ist somit weniger belastend für die umgebende betroffene Haut [195].

Wird die Verdachtsdiagnose EN gestellt, sollte unverzüglich ein ophthalmologischer Ausgangsbefund erhoben werden. Weitere Untersuchungen erfolgen in der Regel alle zwei Tage beziehungsweise individuell je nach vorliegendem Befund. Von großer Bedeutung ist zudem geschultes Pflegepersonal, das mit der Dokumentation und Behandlung des Krankheitsbilds am Auge vertraut ist.

Diagnostik

Nr. 4.24	Konsensbasierte Empfehlung
EK	In der Akutphase der Erkrankung soll eine regelmäßige Untersuchung der Augenoberfläche mit Fluoreszein erfolgen (die Untersuchungsfrequenz ist dabei befundabhängig).
	Starker Konsens

Die Konjunktiva einschließlich des Fornix und der tarsalen Anteile müssen sorgfältig auf epitheliale Defekte und Membranen untersucht werden. Dies erfordert immer ein Ektropionieren der Augenlider. Die Untersuchung der Hornhaut und Bindehaut sollte augenärztlich mit Fluoreszein-Färbung und einer Handspaltlampe oder einem direkten Ophthalmoskop unter Vergrößerung und einer Lichtquelle mit kobaltblauem Filter durchgeführt werden, um Epitheldefekte und deren Ausdehnung zu quantifizieren. Besonderes Augenmerk sollte den Lidrändern gelten. Die genaue Dokumentation aller Defekte ist Voraussetzung für eine stadiengerechte Einstufung und Therapieeinleitung [196]. Um den Patient*innen Schmerzen zu ersparen, sollte bei nicht-sedierten Patient*innen für die Untersuchung zunächst eine lokale (unkonservierte) Tropfanästhesie gegeben werden.

Tabelle 4.1: Schweregrad der akuten Augenbeteiligung (modifiziert nach Gregory et al. [196]).

Lokalisation der Fluoreszeinfärbung	Mild	Moderat	Schwer	Sehr schwer
Lidkante	Keine Anfärbbarkeit	< 1/3 der Lidkante von mindestens 1 Lid	> 1/3 der Lidkante von mindestens 1 Lid	> 1/3 der Lidkante von mehr als 1 Lid
Hornhaut	Keine Anfärbbarkeit	Keratitis punctata	Umschriebene Erosio	Vollständige Erosio
Bindehaut (bulbär/palpebral)	Hyperämie, keine Anfärbbarkeit	Fluo +, < 1 cm im größten Durchmesser	Fluo +, > 1 cm im größten Durchmesser	Multiple Stellen Fluo +

Fluo + = sichtbare Fluoreszein-Färbung

Konservative Behandlung bei Augenbeteiligung

Wichtigstes Ziel aller hier aufgeführten Akutmaßnahmen ist die Vermeidung von Schäden/Vernarbungen der Augenoberfläche, die visusmindernde Folgen nach sich ziehen können.

Nr. 4.25	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur Pflege der okulären Oberfläche sollen unabhängig vom Schweregrad tagsüber 1-2 stündlich konservierungsmittelfreie Benetzungsmittel angewendet werden.
	Zur Nacht sollen pflegende Augensalben gegeben werden.

	Bei intakter Augenoberfläche sollte zusätzlich zur Basistherapie ein konservierungsmittelfreies topisches Steroid verwendet werden (zum Beispiel Prednisolon 1 % Augengel 2-4x täglich).
	Auf topische nichtsteroidale Antiphlogistika sollte aufgrund des Risikos neurotropher Störungen verzichtet werden.
	<i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragenstellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i>
	Starker Konsens

Es muss darauf hingewiesen werden, dass eine unkontrollierte Anwendung von lokalen Steroiden zu gravierenden unerwünschten Nebenwirkungen zum Beispiel zu erhöhtem Augendruck mit Sekundärglaukom (Steroidresponse), Katarakt, trophischen Störungen der Augenoberfläche und Infektanfälligkeit führen kann. Sollte eine topische anti-inflammatorische Therapie länger als 2-4 Wochen notwendig werden, empfiehlt sich, wenn möglich, eine Umstellung auf topische Calcineurin-Inhibitoren (zum Beispiel Ciclosporin A, Tacrolimus). Wenn damit keine ausreichende anti-inflammatorische Wirkung erzielt werden kann, können auch längerfristig topische Steroide unter regelmäßigen augenärztlichen Kontrollen gegeben werden (CAVE: Augendruckanstieg).

Eine ausgeprägte Sicca-Symptomatik ist die häufigste Spätkomplikation der EN, die infolge der Destruktion von Meibomdrüsen, Becherzellen und der Ausführungsgänge der Glandula lacrimalis auftritt. Die Erfahrung zeigt, dass bereits eine geringe Reduktion des okulären Oberflächenschadens den Langzeitverlauf und die Visusprognose der Patient*innen verbessern kann [197].

Nr. 4.26	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ein prophylaktischer Einsatz von Antibiotika-haltigen Augentropfen/-salben soll bei okulärer Beteiligung ohne Nachweis eines Epitheldefektes nicht erfolgen.
	Bei Epitheldefekten der Augenoberfläche soll durch eine lokale Antibiotikagabe in Form von konservierungsmittelfreien Augentropfen oder –salben einer Superinfektion vorgebeugt werden (zum Beispiel Chinolonpräparate: Levofloxacin, Ofloxacin, Moxifloxacin).
	Eine 3-4 x tägliche Gabe von Prednisolon-Augensalbe auf die Lidränder sollte bei moderater oder (sehr) schwerer Beteiligung der Lidkanten erfolgen.
	Bei einer Behandlungsbedürftigkeit von mehr als 2-4 Wochen sollte auf nichtsteroidale Creme/Salbe (zum Beispiel Tacrolimus, Pimecrolimus (off label)) umgestellt werden.
	<i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragenstellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i>
	Starker Konsens

Angewendet werden Chinolonpräparate wie Moxifloxacin oder Levofloxacin, die ein breites Wirkungsspektrum gegen grampositive und gramnegative Bakterien aufweisen und in konservierungsmittelfreier Formulierung verfügbar sind. Besteht der Verdacht auf eine Hornhautinfektion, die sich als Infiltrat mit vermindertem Hornhautstroma zeigt, ist eine mikrobielle Abstrichdiagnostik erforderlich. Bis zum Eingang eines Antibiogramms sollte eine intensive (stündliche) topische Breitbandantibiotikatherapie eingesetzt werden. Gemäß den Ergebnissen der mikrobiellen

Diagnostik ist die Therapie dann zu modifizieren [198, 199]. Dabei ist zu beachten, dass die mikrobielle Diagnostik ein breites Erregerspektrum (Bakterien, Viren und Pilze) berücksichtigen muss.

Aufgrund der unerwünschten Wirkungen von Glukokortikoiden am Auge sollte deren Anwendung auf maximal zwei Wochen begrenzt werden und unter ophthalmologischer Kontrolle erfolgen. Eine Umstellung auf Tacrolimus oder Pimecrolimus und deren Anwendung am Auge ist entgegen der Fachinformation möglich.

Nr. 4.27	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei ausgeprägter Mukusabsonderung und/oder Membranbildung sollte die Anwendung von mukolytisch wirksamen Wirkstoffen wie Acetylcystein-Augentropfen 5 % (off-label, NRF 15.33) erfolgen.
	<i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragenstellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i>
	Konsens

Nr. 4.28	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ein vorsichtiges Entfernen von Bindehautablagerungen oder Membranen mit NaCl 0,9 % und Watteträger oder Glasstäben kann erwogen werden (nach Entfernung von Membranen sind Blutungen nicht ungewöhnlich).
	Konsens

Nr. 4.29	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Epitheldefekten der Bindehaut sollte , um einer Symblepharonbildung vorzubeugen, frühzeitig das Einsetzen einer Amnion-ummantelten Illigschale (oder Amnionmembranaufgabe) erfolgen.
	Bei Nichtverfügbarkeit einer Amnionmembranaufgabe kann ein regelmäßiges Ausstreichen des Fornix mit einem Glasspatel erwogen werden.
	<i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragenstellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i>
	Konsens

Ein Wechsel der Amnion-ummantelten Illigschalen sollte alle 5-7 Tage erfolgen.

Operative Behandlung bei Augenbeteiligung

Nr. 4.30	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad	
A Starker Konsens	Bei persistierenden oder großflächigen Hornhautepitheldefekten soll eine Amnionmembran-ummantelten Illigschale eingesetzt werden oder eine Amnionmembranaufgabe erfolgen.
	Bei Nichtverfügbarkeit einer Amnionmembran-ummantelten Illigschale oder Amnionmembranaufgabe kann bei großflächigen Hornhautepitheldefekten eine Amnionmembrantransplantation erwogen werden.
O Starker Konsens	

GRADE Gering (⊕⊕○○) bis moderat (⊕⊕⊕○)	Vergleich von Amnionmembrantransplantation versus supportive Therapie; Evidenz aus einer retrospektiv vergleichenden Beobachtungsstudie und einer RCT; detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe <u>Evidenzbericht</u>
Gering (⊕⊕○○)	Sharma et al. 2016 <u>Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1):</u>
	<ul style="list-style-type: none"> • Hornhautperforationen/-ulzerationen/epitheliale Defekte: kein statistisch signifikanter Unterschied (Amnionmembrantransplantation (AMT): 1/25 Auge versus supportiv: 1/25 Auge, p=0,99; Nachbeobachtung: 6 Monate) • Limbusstammzellinsuffizienz: statistisch signifikanter Unterschied (AMT: 0/25 Augen versus supportiv: 6/25 Augen, p=0,03; Nachbeobachtung: 6 Monate) • Chronische Augentrockenheit (conjunctival congestion): statistisch signifikanter Unterschied (AMT: 1/25 Auge versus supportiv: 11/25 Augen, p=0,03; Nachbeobachtung: 6 Monate)
Gering (⊕⊕○○)	<u>Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 2):</u>
	<ul style="list-style-type: none"> • Entropium/Ektropium: kein statistisch signifikanter Unterschied (AMT: 0/25 Augen versus supportiv: 2/25 Augen, p=0,47; Nachbeobachtung: 6 Monate) • Trichiasis: statistisch signifikanter Unterschied (AMT: 0/25 Augen versus supportiv: 6/25 Augen, p=0,03; Nachbeobachtung: 6 Monate) • Symblepharon: kein statistisch signifikanter Unterschied (AMT: 0/25 Augen versus supportiv: 4/25 Augen, p=0,12; Nachbeobachtung: 6 Monate)
Moderat (⊕⊕⊕○)	Shanbhag et al. 2019 <u>Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1):</u>
	<ul style="list-style-type: none"> • Hornhautperforationen: statistisch signifikanter Vorteil für komplexes standardisiertes Behandlungsprotokoll inklusive AMT (Protokoll inklusive AMT: 0/78 Augen versus supportiv: 6/18 Augen, p=0,01; Nachbeobachtung: 4 Jahre) • Epitheliale Defekte: statistisch signifikanter Vorteil für komplexes standardisiertes Behandlungsprotokoll inklusive AMT (Protokoll inklusive AMT: 6/78 Augen versus supportiv: 11/18 Augen, p=<0,001; Nachbeobachtung: 4 Jahre) • Erblindung/Einschränkung der Lesefähigkeit (best-corrected visual acuity <20/200): statistisch signifikanter Vorteil für komplexes standardisiertes Behandlungsprotokoll inklusive AMT (Protokoll inklusive AMT: 2/78 Augen versus supportiv: 9/18 Augen, p=<0,001; Nachbeobachtung: 4 Jahre) • Limbusstammzellinsuffizienz/totale Limbusstammzelldefizienz: statistisch signifikanter Vorteil für komplexes standardisiertes Behandlungsprotokoll inklusive AMT (Protokoll inkl. AMT: 3/78 Augen versus supportiv: 12/18 Augen, p=<0,001; Nachbeobachtung: 4 Jahre) • Chronische Augentrockenheit (moderat und schwerwiegend): statistisch signifikanter Vorteil für komplexes standardisiertes Behandlungsprotokoll inklusive AMT (Protokoll inklusive AMT: 13/78 Augen versus supportiv: 14/18 Augen, p=0,002; Nachbeobachtung: 4 Jahre)
Moderat (⊕⊕⊕○)	<u>Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 2):</u>
	<ul style="list-style-type: none"> • Entropium: statistisch signifikanter Vorteil für komplexes standardisiertes Behandlungsprotokoll inkl. AMT (Protokoll inklusive AMT: 9/78 Augen versus supportiv: 8/18 Augen, p=0,02; Nachbeobachtung: 4 Jahre) • Ektropium: kein statistisch signifikanter Unterschied (Protokoll inklusive AMT: 2/78 Augen versus supportiv: 0/18 Augen, p=1; Nachbeobachtung: 4 Jahre) • Trichiasis/Distichiasis: statistisch signifikanter Vorteil für komplexes standardisiertes Behandlungsprotokoll inklusive AMT (Protokoll inklusive AMT: 29/78 Augen versus supportiv: 16/18 Augen, p=0,02; Nachbeobachtung: 4 Jahre)

	<ul style="list-style-type: none"> • Symblepharon: statistisch signifikanter Vorteil für komplexes standardisiertes Behandlungsprotokoll inklusive AMT (Protokoll inklusive AMT: 18/78 Augen versus supportiv: 13/18 Augen, p=0,02; Nachbeobachtung: 4 Jahre)
‚Kritische Endpunkte‘, zu denen keine Daten vorlagen:	Letalität, Schwerwiegende Komplikationen, Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden, Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 1)
Bibliografie	Shanbhag et al. 2019, Sharma et al. 2016

Für die Durchführung einer Amnionmembrantransplantation oder einer Amnion-ummantelten Illigschale in der Akutphase wurden eine RCT und eine vergleichende retrospektive Beobachtungsstudie eingeschlossen [200, 201].

Shanbhag et al. werteten retrospektiv Daten von 48 Patient*innen (96 Augen) eines Zentrums aus [200]. Verglichen wurden zwei Gruppen von Patient*innen, die unterschiedliche ophthalmologische Behandlungen in der Akutphase erhielten. In Gruppe 1 (9 Patient*innen, 10 Augen) kam lediglich eine topische Therapie mit Steroiden, Antibiotika und Tränenersatztropfen zur Anwendung, Gruppe 2 (39 Patient*innen, 78 Augen) erhielt neben der topischen Therapie eine schweregradabhängige Behandlung mit einer Amnionmembran als Transplantat oder Auflage (ProKera®). Beide Patient*innengruppen wurden über mehrere Jahre beobachtet, wobei die berichteten Daten sich auf einen Erhebungszeitraum von vier Jahren nach Akutbehandlung beziehen. Für die folgenden Endpunkte ergab sich ein signifikanter Vorteil für Gruppe 2: Hornhautperforationen, epitheliale Defekte, Erblindung/Einschränkung der Lesefähigkeit, Limbusstammzellinsuffizienz/totale Limbusstammzelldefizienz, chronische Augentrockenheit (moderat und schwerwiegend), Entropium, Trichiasis/Distichiasis und Symblepharon. Zusätzlich wurde die best-korrigierte Sehschärfe (BCVA) erfasst. Für diesen Endpunkt ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil bei $\geq 20/40$ (Protokoll inklusive AMT: 72/78 Augen versus supportiv: 6/18 Augen, $p < 0,001$) sowie bei $< 20/200$ (Protokoll inklusive AMT: 2/78 Augen versus supportiv: 9/18 Augen, $p < 0,001$) [200].

Sharma et al. werteten prospektiv Daten von 25 Patient*innen (50 Augen) eines Zentrums aus [201]. Den 50 Augen der Studienteilnehmer*innen wurden randomisiert unterschiedliche Behandlungsverfahren zugeordnet. Während 25 Augen eine Amnionmembrantransplantation (AMT) erhielten, beschränkte sich die Behandlung der verbleibenden Augen auf rein supportive Maßnahmen. In der unverblindeten RCT ergab sich dabei ein signifikanter Vorteil für die AMT für die folgenden Endpunkte: Limbusstammzellinsuffizienz, chronische Augentrockenheit (Chemosis), Entropium/Ektropium, Trichiasis. Zusätzlich wurden BCVA, Tränenfilmaufrißzeit (TBUT) und Schirmer-Test erfasst. Für den Endpunkt BCVA ergab sich ein signifikanter Vorteil für die AMT (AMT: 0.068 ± 0.10 logMAR-Einheiten versus supportive Therapie: 0.522 ± 0.52 logMAR Einheiten, $p=0.042$). Ebenfalls konnte ein signifikanter Vorteil mit AMT für die Endpunkte TBUT (AMT: 9.92 ± 4.1 versus supportive Therapie: 6.96 ± 4.5 Sekunden, $p=0.015$) und Schirmer-Test (AMT: 15.4 ± 6.3 versus supportive Therapie: 8.64 ± 5.4 mm, $p < 0.001$) beobachtet werden [201].

Die gefundene Evidenz bezieht sich zum einen auf die Amnionmembrantransplantation, zum anderen auf die Verwendung von Amnionmembranauflagen (ProKera®), jedoch nicht ausdrücklich auf die Verwendung von Amnionmembran-ummantelten Illigschalen. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe beruht der berichtete Vorteil in den Studien vornehmlich auf der Anwendung der Amnionmembran, sodass dem verwendeten Trägermaterial beziehungsweise der Art der Anwendung nur eine untergeordnete Bedeutung zukommt. Der spezifische Wirknachweis für die Amnionmembrantransplantation und die Amnionmembranauflage ohne Trägermaterial kann daher als indirekte Evidenz für die Amnionmembran-ummantelten Illigschalen gewertet werden. Aus Gründen der einfachen Umsetzung bei wahrscheinlich vergleichbarem Effekt entschied sich die Leitliniengruppe bevorzugt für die Amnionmembran als Auflage beziehungsweise Ummantelung (Illigschale oder ähnliches). Gegen die chirurgisch durchgeführte Amnionmembrantransplantation werden das Trauma des Eingriffes und die äußeren Voraussetzungen (mikrochirurgischer OP) angeführt.

Zusammenfassung der Evidenz: Es liegen zwei Studien vor, auf deren Grundlage eine Empfehlung für die Anwendung der Amnionmembran als Transplantat oder Auflage (Illigschale oder ähnliches) in der Akutphase bei Patient*innen mit großflächigen Horn- und Bindehautdefekten ausgesprochen werden kann. Die bestverfügbare Evidenz ergab sich in der Betrachtung des (a) Auftretens von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1) mit einem statistisch signifikanten Vorteil für die Anwendung der Amnionmembran (GRADE: geringes Vertrauen in den Effektschätzer), und (b) Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 2) mit einem statistisch signifikanten Vorteil für die Anwendung der Amnionmembran (GRADE: moderates Vertrauen in den Effektschätzer). Die Empfehlung beruht neben den verfügbaren Daten auf den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe.

Rolle systemischer Therapie auf okuläre Beteiligung

Hinsichtlich der systemischen Behandlung mit antiinflammatorischen Substanzen sei auf das Kapitel 4.1 verwiesen.

Verlaufskontrollen

Die Frequenz von Verlaufskontrollen und Nachuntersuchungen muss individuell festgelegt werden. Grundsätzlich sollen alle Patient*innen in der ersten Woche mindestens alle 48 Stunden durch eine ophthalmologisch geschulte Pflegekraft oder eine Augenärztin/einen Augenarzt kontrolliert werden, da Befunde schnell und ohne Vorankündigung sowie unabhängig vom Hautbefund voranschreiten können. Jegliche klinischen Zeichen einer Verschlechterung sind Grund zur Neubewertung.

4.2.4 Genitale

Eine urogenitale Beteiligung findet sich bei bis zu 70 % der EN-Patient*innen [70, 81, 202-205].

Charakteristisch für EN-Läsionen im Urogenitalbereich (Urethra, Skrotum, Penis, Vulva und Vagina) sind neben einer flächigen Rötung der Haut und/oder Schleimhaut, häufig Blasen und Erosionen [70, 81, 206, 207].

In der akuten Phase sollte der Urogenitalbereich bei allen Patient*innen gegebenenfalls unter konsiliarischer Mitbetreuung der Gynäkologie und/oder Urologie täglich untersucht werden, insbesondere um Komplikationen zu vermeiden.

Möglichst innerhalb von 48 Stunden, spätestens aber innerhalb der ersten Woche, sollte für alle Patient*innen zudem eine gynäkologische und/oder urologische Mitbeurteilung erfolgen.

Akute urogenitale Komplikationen bei Beteiligung der Urethra sind Dysurie, Hämaturie sowie Harnverhalt (Ischurie) [70, 81, 207, 208].

Akute vulvovaginale Manifestationen können sich als vulväre und vaginale Erosionen, Vaginitis und Blasenbildung im Bereich der Vulva, des Perineums oder der Vagina darstellen [205]. Vaginale Blutungen und pathologischer Fluor sowie Dyspareunie sind beschrieben [209, 210]. Genitale Erosionen können über einen Zeitraum von mehreren Wochen bestehen bleiben und anschließend mit Narbenbildung abheilen. Auf lange Sicht kann eine hohe Morbidität aufgrund von Urethra-Strikturen, vaginalen und vulvären Synechien, partiellem Vaginalverschluss, Hämatokolpos und daraus resultierenden Miktionsstörungen und sexuellen Einschränkungen sowie vaginaler Adenose entstehen [209, 211].

Frühzeitiges Erkennen und adäquate Therapie sind wichtig, um ernsthafte Folgen zu verhindern. Eine routinemäßige und frühzeitige gynäkologische Einbindung und eine standardisierte Therapie sind bislang aber nicht fest etabliert [209, 210, 212].

Bei männlichen Betroffenen ist das Auftreten von Synechien zwischen Glans penis und Präputium eine beschriebene Komplikation [70, 81, 206, 207, 213].

Reinigung und Pflege

Die Behandlung der urogenitalen Beteiligung beinhaltet empirische, primär supportive Maßnahmen [70, 81, 206, 207, 213].

Die topisch-pflegende Therapie erfolgt, um die Abheilung zu fördern und um Komplikationen (zum Beispiel Infektionen, Adhäsionen, Strikturen, Vernarbungen) zu vermeiden [70, 81, 204, 213, 214]. Zusätzlich sollte beim Verbandwechsel eine sanfte Reinigung des urogenitalen Bereichs zum Beispiel mit Octenidindihydrochlorid/Phenoxyethanol, sterilem Wasser oder verdünnter Chlorhexidinlösung durchgeführt werden.

Topische Kortikosteroide finden aufgrund ihrer antiinflammatorischen und abschwellenden Wirkung auch in der Behandlung der Genitalschleimhaut Anwendung. Diese sollte eine Zeitdauer von 5 Tagen nicht überschreiten, um das Auftreten von Sekundärinfektionen nicht unnötig zu begünstigen [203, 214].

Die Auflage eines nicht-haftenden Verbands erfolgt, um Adhäsionen zu verhindern und den Komfort zu erhöhen (Erosionen im Urogenitalbereich zeigen oft eine protrahierte Abheilung, nicht selten Narbenbildung) [70, 81, 213].

Nr. 4.31	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine sanfte Reinigung des urogenitalen Bereichs beim Verbandwechsel mit sterilem Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung sowie gegebenenfalls mit antiseptischen Lösungen soll erfolgen.
	Eine schützende Basispflege auf Haut/Schleimhaut (zum Beispiel weiße Paraffinsalbe) mehrmals täglich (bis zu alle 4 Stunden) soll aufgetragen werden.
	Ein flächiges Auftragen eines topischen Kortikosteroids (Klasse III/IV in Salben-/Creme-Grundlage) im Bereich von betroffenen Arealen, aber nicht erodierten urogenitalen Läsionen sollte für eine Höchstdauer von 5 Tagen erfolgen. Wenn die Schleimhautveränderungen nicht weiter progredient sind, soll die topische Therapie mit Kortikosteroiden nicht fortgeführt werden.
	Ein Abdecken von erodierten Arealen (Erosionen) der Haut/Schleimhaut im Urogenitalbereich durch Auflage eines nicht-haftenden Verbands (zum Beispiel Silikondistanzgitter, Fettgaze) soll erfolgen.
	Starker Konsens

Katheterisierung

Der Katheter wird gelegt, um urogenitale Reizungen zu verringern und um die Bildung von Strikturen in der Harnröhre sowie Harnröhrenverklebungen und -verengungen (Harnwegsobstruktion) zu verhindern. Darüber hinaus kann die Katheterisierung von Patient*innen Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie) verringern und die Überwachung (Flüssigkeitshaushalt, Ischurie, Hämaturie) ermöglichen.

Nr. 4.32	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patient*innen mit erosiver Beteiligung der Genitalschleimhaut oder Beschwerden beim Wasserlassen soll ein Harnwegskatheter (Foley-Katheter) gelegt werden.
	Die Entfernung des Foley-Katheters kann bei beginnender Stabilisierung des Haut-/Schleimhautbefundes im Urogenitalbereich (Reepithelisierung der Erosionen, Nikolski-Zeichen negativ) und nach erfolgreichem Entleerungsversuch erfolgen.
	Starker Konsens

Grundsätzlich sollten Katheterisierung und Katheterwechsel unter adäquater Analgesie erfolgen. Hierzu bietet sich ein Katheterwechsel im Rahmen des Verbandwechsels an, für den ebenfalls eine adäquate Analgesie zu fordern ist. Wenn die Verbandwechsel unter Sedierung/Narkose erfolgen, dann soll in diesem Rahmen auch die Einführung von Harnwegskathetern oder deren Wechseldurchgeführt werden. Zur Schmerzminimierung bei der Einführung wird in der Regel ein topisches Lokalanästhetikum (zum Beispiel Lidocain) angewendet [70, 81, 204-206, 215, 216]. Auch vor Entfernung des Katheters sind bedarfsgerechte analgetische Maßnahmen, auch im Sinne einer Analgosedierung, einzuleiten.

Infektionsprophylaxe

Während der akuten Phase von EN können Sekundärinfektionen im urogenitalen Bereich auftreten, insbesondere im Zusammenhang mit der Applikation von topischen Kortikosteroiden.

Nr. 4.33	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine regelmäßige klinische Untersuchung und gegebenenfalls Abstriche auf Sekundärinfektion während der akuten Phase sollen erfolgen.
	Bei Verdacht auf vaginale Candidose soll eine Abstrichdiagnostik (Mikroskopie und Kultur auf Candida spp.) erfolgen und bei positivem Befund eine antimykotische Behandlung eingeleitet werden.
	Starker Konsens

Spezifische Maßnahmen bei Beteiligung der männlichen Genitale

Eine bekannte Komplikation bei männlichen Patienten ist das Auftreten von Verwachsungen zwischen Glans penis und Präputium, denen durch mehrmals tägliches Zurückziehen der Vorhaut vorgebeugt werden soll [70, 81, 206, 207, 213].

Nr. 4.34	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur Vermeidung von penilen Synechien soll das Präputium mehrmals täglich zurückgezogen werden.
	Bei entstehenden penilen Synechien kann gegebenenfalls eine manuelle Lyse empfohlen werden.
	Starker Konsens

Bei Kindern, vor allem Säuglingen und Kleinkindern, besteht eine physiologische Phimose, weshalb auf das Zurückziehen des Präputiums in diesen Fällen verzichtet werden soll. Dies gilt ebenfalls bei Erwachsenen mit vorbestehender Phimose.

Spezifische Maßnahmen bei Beteiligung der weiblichen Genitale: *Vermeidung von Synechien intravaginal/intravulvär*

Nr. 4.35	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vaginalstents/-phantome sollten angewandt werden, um Synechien und Stenosen zu verhindern.
	Paraffin- oder silikonbenetzte Gaze oder Kompressen sollen angewandt werden, um Vulvasynechien zu verhindern.

	Topische Kortikosteroide (Klasse III/IV in Salben-/Creme-Grundlage) oder Prednisolon-Suppositorien können unter Verwendung von Applikatoren einmal täglich für maximal 5 Tage vaginal eingeführt werden, um vaginale Synechien zu verhindern.
	Erodierte Areale sollen ausgespart werden.
	<i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragenstellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i>
	Starker Konsens

Zur Senkung des Risikos vulvovaginaler Synechien können topische Kortikosteroide mittels Applikator oder Tampon, alternativ Prednisolon-Suppositorien, zweimal täglich vaginal eingeführt werden [209, 217, 218]. Alternativ können Gazerollen in einem Handschuh oder Ultraschallbezug verwendet werden [209, 218, 219]. Auf Grund der hohen Schmerzhaftigkeit sind eine schmerzarme Einführung, gegebenenfalls unter entsprechender Schmerzmedikation oder Sedierung, und eine optimal angepasste Größe des Stents/der Phantome, besonders bei Kindern und Jugendlichen, wichtig. Eine solche Maßnahme sollte nur im vollen Einvernehmen mit der Patientin erfolgen, sofern diese ansprechbar und nicht intubiert ist.

Spezifische Maßnahmen bei Beteiligung der weiblichen Genitale: Menstruelle Suppression

Nr. 4.36	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine menstruelle Suppression kann erwogen werden.
	Starker Konsens

Eine menstruelle Suppression kann aus Gründen der Hygiene erwogen werden. Neben einer Reduktion der Entzündungsreaktion im Bereich der Vulva und Vagina wird auch das Verhindern einer vaginalen Adenose und Endometriose diskutiert [219].

4.2.5 Respirationstrakt

Zur Therapie des Respirationstraktes bei Patient*innen mit EN ist keine systematische Recherche erfolgt. Alle Empfehlungen beruhen formell auf Expertenkonsens, die Empfehlungen der britischen Leitlinie „U.K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016“ wurde zur Orientierung verwendet [70, 81].

Nr. 4.37	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patient*innen mit EN sollten kritisch hinsichtlich einer möglichen pulmonalen oder trachealen Schleimhautbeteiligung evaluiert werden.
	Eine Bronchoskopie kann zur Beurteilung einer pulmonalen oder trachealen Beteiligung durchgeführt werden.
	Bei Hinweisen auf eine pulmonale Manifestation sollten die Patient*innen auf einer Intensivstation behandelt werden.
	Die Indikation zur Beatmung soll nach allgemeinen intensivmedizinischen Kriterien entschieden werden.
	Starker Konsens

Etwa 40 % der Patient*innen entwickeln akute pulmonale Komplikationen [220] und bei 25-37 % ergibt sich die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmungstherapie [168, 221]. Eine direkte Beteiligung

der Atemwege mit Schleimhauterosionen und pulmonaler Beteiligung kommt bei EN weniger häufig vor und korreliert nicht unbedingt mit der betroffenen Körperoberfläche. Sie kann jedoch als Ausdruck der Krankheitsschwere angesehen werden, ist prognostisch ungünstig und mit erhöhter Letalität assoziiert [70, 221].

Eine prospektive, nicht interventionelle Studie (narrativ ergänzt, nicht Bestandteil der systematischen Recherche) unter Einschluss von 41 Patient*innen untersuchte, ob in der akuten Behandlungsphase respiratorische Symptome und eine Hypoxämie präsent waren oder sich im weiteren Verlauf entwickelten [220]. Patient*innen ohne Hypoxämie in der akuten Behandlungsphase erlitten im Verlauf keine pulmonalen Komplikationen und wiesen eine geringe Letalität auf (15 %). Patient*innen mit frühen respiratorischen Symptomen wie Dyspnoe und erhöhter Atemfrequenz entwickelten im Verlauf nach zunächst unauffälliger Röntgenaufnahme des Thorax pulmonale Infiltrationen ohne Anhalt für Infektionen. Bei mehr als zwei Drittel dieser Patient*innen zeigte sich eine pulmonale Hypersekretion. Fiberoptisch ließ sich eine diffuse Ablösung der Bronchialschleimhaut infolge epithelialer Nekrosen nachweisen, die durch die Histologie als Epithelnekrose bestätigt wurde. In dieser Kohorte (insgesamt 10 Patient*innen) war bei 90 % der Patient*innen eine mechanische Beatmung erforderlich und die Letalität betrug 70 %. Die Abheilung der pulmonalen Läsionen bei den Überlebenden korrespondierte zeitlich mit der Regeneration der Haut. Eine dritte Patient*innengruppe ohne frühe pulmonale Manifestation erlitt im Verlauf sekundäre pulmonale Komplikationen (Pneumonie, Lungenödem infolge von Flüssigkeitsüberladung). Keine/r dieser Patient*innen wurde beatmet, die Prognose war gut. Aus den Ergebnissen der Studie sollte eine besondere Aufmerksamkeit hinsichtlich früher pulmonaler Manifestationen abgeleitet werden. Dazu gehören die klinische Beurteilung, die Durchführung von Blutgasanalysen und radiologischer Diagnostik sowie eine bronchoskopische Untersuchung.

In zwei retrospektiven Studien wurden Risikofaktoren für eine notwendige Beatmungstherapie ermittelt [168, 221]. Zu diesen zählten ein hohes Ausmaß an betroffener Körperoberfläche und die Progredienz nach Aufnahme, Schock und das Vorhandensein pulmonaler Infiltrate zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie ein Nierenversagen innerhalb von 72 Stunden nach Aufnahme [221]. Daneben waren metabolische Azidose mit Serumbikarbonat < 20 mmol/l, Harnstoff > 10 mmol/l, erhöhter SCORTEN, Leukozyten > 12 Gpt/l und Hämoglobin < 8 g/dl jeweils mit der Durchführung einer Beatmungstherapie assoziiert.

Für die Indikation zur Beatmung sind keine EN-spezifischen Kriterien bekannt, so dass hier nach allgemeinen intensivmedizinischen Kriterien (unter anderem Bewusstseinsminderung, hämodynamische Instabilität, Lungenversagen) entschieden werden sollte. Spezifische Aspekte der Beatmungstherapie werden in der S3-Leitlinie „Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen“ [222], der S3-Leitlinie „Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz“ [223], in der S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ [224], in der S2e-Leitlinie „Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen“ [225] sowie in der S2k-Leitlinie „Prolongiertes Weaning“ [226] dargestellt.

In internationalen Leitlinien wird die Durchführung einer Bronchoskopie sowohl zur Beurteilung einer pulmonalen Beteiligung, der Diagnosesicherung einer möglichen Infektion mit gezielter mikrobiologischer Diagnostik sowie auch therapeutischen Aspekten durch Beseitigung von Atemwegsobstruktionen durch nekrotische Schleimhaut empfohlen [70, 81, 220]. Abzuwägen ist eine mögliche weitere (mechanische) Schädigung der Bronchialschleimhaut im Rahmen der Prozedur.

Eine pulmonale Manifestation bei EN kann zu chronischen respiratorischen Störungen mit schlechter Prognose führen. Das Bild ist gekennzeichnet durch Bronchiektasen, chronische Bronchitis und Bronchiolitis obliterans [227, 228].

4.2.6 Weitere Schleimhäute

Neben den bereits aufgeführten Schleimhäuten (Augen, Mund, Genitale) können auch die Schleimhäute der Nase, seltener des Ösophagus (oberes Drittel), des Anus und des Rektums betroffen sein.

Eine Beteiligung der Nasenschleimhaut ist durch Trockenheit sowie das Auftreten von hämorrhagischen Erosionen gekennzeichnet. Diese können mit einer Dexpanthenol-haltigen Salbe behandelt werden.

Während im oberen Ösophagus und im Rektum/Anus Plattenepithel vorliegt, das bei EN direkt von der epithelialen Nekrose betroffen sein kann, sind andere Teile des Gastrointestinaltraktes wie Magen, Dünndarm und Kolon eher indirekt beteiligt. Hier liegt kein Plattenepithel vor und Blutungen, Diarrhoen und Distensionen scheinen eher sekundär aufzutreten. Eine pseudomembranöse Kolitis kann zum Beispiel bei länger bestehender parenteraler Ernährung von EN-Patient*innen auftreten und ist als Komplikation zu werten.

4.2.7 Lagerung und Thermoregulation

Zur Lagerung und Thermoregulation bei Patient*innen mit EN ist keine systematische Recherche erfolgt. Die Empfehlungen leiten sich größtenteils von der Behandlung intensivmedizinisch zu versorgender Verbrennungspatient*innen ab. Grundsätzlich wird daher auf die bestehenden S2k-Leitlinien „Behandlung thermischer Verletzungen des Erwachsenen“ und „Behandlung thermischer Verletzungen im Kindesalter (Verbrennung, Verbrühung)“ verwiesen [88, 89].

Zu einzelnen Aspekten der Lagerung und Thermoregulation von Patient*innen mit EN existieren etablierte Behandlungsprotokolle, welche in diesem Kapitel berücksichtigt wurden [81, 229]. Alle Empfehlungen basieren jedoch formell auf Expertenkonsens.

Nr. 4.38	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patient*innen mit ausgeprägter epidermaler Ablösung sollte eine Lagerung auf druckentlastenden Betten, beispielsweise Luftkissen-, Glaskugel- und Sandbetten erfolgen .
	Starker Konsens

In der Behandlung von Verbrennungspatient*innen ist eine Reduktion von Traktionskräften auf die empfindliche Haut etablierter Versorgungsstandard. Durch Verwendung aluminiumbedampfter Folie kann das Risiko für Anhaftungen der Wundoberfläche an das Lagerungsmaterial gesenkt werden (siehe evidenzbasierte Empfehlung Nr. 4.1).

Nr. 4.39	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Raumtemperatur soll an die Bedürfnisse der Patient*innen angepasst und eine Hypothermie vermieden werden.
	Eine Anwendung von konduktiven Verfahren, beispielsweise die Auflage von Wärmematten auf den Körper der Patient*innen, kann erwogen werden.
	Starker Konsens

Im Rahmen der supportiven Maßnahmen ist auf den Erhalt der physiologischen Körpertemperatur (Normothermie) zu achten. Insbesondere Verbandwechsel gehen infolge konvektivem Wärmeverlust mit einem hohen Risiko für eine Hypothermie einher. Dieses Risiko wird durch die notwendige Analgosedierung und die Narkotika-vermittelte Vasodilation und die damit verbundene Wärmeumverteilung verstärkt.

Um den Erhalt der physiologischen Körpertemperatur zu erreichen, können unterschiedliche Maßnahmen zum Wärmehalt kombiniert werden. Neben der Erhöhung der Raumtemperatur lassen

sich konduktive Verfahren anwenden. Dies beinhaltet das Auflegen spezieller Wärmematten auf den Körper der Patient*innen. Hierbei ist auf direkten Hautkontakt zwischen der Matte und dem Körper zu achten. Ein Aufliegen der Patient*innen auf den Matten sollte vermieden werden, da es in Folge zur Kompression des Gewebes, dadurch zu einer schlechteren Durchblutung und letztlich zu einer schlechteren Erwärmung des Körpers bei erhöhtem Verbrennungsrisiko kommt. Wassermattenanzüge und adhäsive Wassermatten wirken ebenfalls über Konduktion und können bei großer freiliegender Körperoberfläche genutzt werden. Dabei wird der Kontakt des Wärmetauschers zur Haut durch eine haftende Hydrogeloberfläche optimiert. Außerdem werden isolierende Maßnahmen, beispielsweise reflektierende Folien, im Vergleich zu erwärmten Baumwolldecken erprobt und als überlegen eingeschätzt, hierzu liegen aktuell noch keine ausreichenden Studiendaten vor [230].

Spüllösungen/Waschlösungen zur Wundreinigung sollten angewärmt werden, um ein Auskühlen während der Verbandswechsel zu reduzieren [231]. Es erscheint außerdem sinnvoll, die pflegerischen Versorgung der Patient*innen zu bündeln, um die Zeit der möglichen Auskühlung zu minimieren. Bei Patient*innenentransfers sollte eine Reduktion von Scherkräften angestrebt werden.

4.2.8 Analgesie

Zur Analgesie bei Patient*innen mit EN ist keine systematische Recherche erfolgt. Grundsätzlich wird auf die bestehende S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ verwiesen [232].

Nr. 4.40	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Analgesie von EN-Patient*innen sollte nach den allgemeinen Empfehlungen der Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen erfolgen (siehe S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“).
	Die Analgesie von EN-Patient*innen während der intensivmedizinischen Versorgung sollte nach den allgemeinen Empfehlungen für Intensivpatient*innen erfolgen (siehe S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“).
	Starker Konsens

Patient*innen sollen regelmäßig mit einem für ihre Altersgruppe und in Bezug auf ihren klinischen Zustand validierten Messinstrument hinsichtlich bestehender Schmerzen überwacht werden [233]. Hierbei kommt zumeist eine numerische Ratingskala (NRS) von 0-10 zum Einsatz [70, 234]. Wichtig ist die Abfrage zu definierten Zeitpunkten sowie vor und nach der Schmerzmittelgabe. Parallel ist es wichtig, die Patient*innen täglich zu fragen, ob eine ausreichende Linderung der Schmerzen erreicht wurde, um die Anpassung/Steigerung der Schmerztherapie zur ermöglichen. Bei fehlender Ansprechbarkeit muss auf eine Fremdeinschätzung durch die betreuende Pflegekraft oder Angehörige zurückgegriffen werden. Als validierter Fremdeinschätzungsscore kann die Behavioral Pain Scale (BPS beziehungsweise BPS-NI) empfohlen werden [110].

Nr. 4.41	Konsensbasiertes Statement
EK - Statement	EN ist eine substanzspezifische Reaktion. Es gibt keinen Grund bei klar identifiziertem Auslöser, Patient*innen weitere Medikamente, insbesondere notwendige Analgetika vorzuenthalten. (siehe Kapitel 3.3)
	Starker Konsens

Zur Analgesie kommen sowohl pharmakologische als auch nicht-pharmakologische Methoden zum Einsatz. Als Basisanalgesie werden Nicht-Opioide eingesetzt. Dabei sind Substanzen dann nicht

anzuwenden, wenn sie als Auslöser vermutet werden, die gesamte Substanzgruppe, beispielsweise der NSAR, muss in diesem Fall jedoch nicht gemieden werden (Kapitel 3.3).

Wenn die Diagnose EN noch nicht bestätigt wurde, ein generalisiertes bullöses fixes Arzneiexanthem (GBFAE) in Betracht gezogen wird und die auslösenden Faktoren noch nicht klar identifiziert wurden, sollte bis zur Klärung auf den Einsatz von Metamizol zur Schmerzbehandlung verzichtet werden, da dies der häufigste Auslöser von GBFAE in Deutschland ist [235].

In der 2. Stufe werden schwache (Tilidin, Tramadol) oder starke Opioide (Morphin, Hydromorphon) angewendet, welche bislang nicht als Auslöser beschrieben sind.

Ist eine enterale Schmerztherapie nicht möglich, sollen parenterale Applikationsformen gewählt werden. Je nach Patient*innenzustand können hierbei auch patient*innenkontrollierte Verfahren, zum Beispiel Pumpen zur Bolusgabe von Opioiden, verwendet werden. Letztere sind besonders hilfreich, wenn Verbandswechsel und Wundversorgungen geplant sind. Daneben sollten nicht-medikamentöse Verfahren wie beispielsweise Lagerung (Kapitel 4.2.7) eingesetzt werden und andere Fachdisziplinen in der Pflege und Psychotherapie (Kapitel 4.3) gerade bei langwierigen Verläufen hinzugezogen werden. Innerhalb der im Rahmen der Leitlinienentwicklung durchgeführten Interviews zur Identifikation unerfasster Patient*innenbedürfnisse wurde vermehrt auf eine teilweise unzureichende Schmerzmittelgabe und mangelnde Mitsprache bei der analgetischen Therapie hingewiesen. Um Patient*innen zu ermöglichen, Einfluss auf das Ausmaß der Schmerzmittelgabe zu nehmen, kann diesen das ausdrückliche Angebot eines schmerzmedizinischen Konsils, auch unabhängig vom Schmerzniveau, gemacht werden. Bei ausgeprägter, nicht-kontrollierter Schmerzsymptomatik (NRS ≥ 4) sollten jedoch immer Schmerzmediziner*innen hinzugezogen werden [232, 236, 237].

Für den Bereich der intensivmedizinischen Versorgung sind grundsätzliche Behandlungsvorgaben in der S3-Leitlinie „Analgesie- Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ (DAS Leitlinie) zusammengefasst [110]. Verbandswechsel und Wundversorgungen auf der Intensivstation können häufig unter Einsatz von Ketamin durchgeführt werden. Eine prozedurale Analgosedierung oder eine Allgemeinanästhesie erfordert geschultes Fachpersonal. Sie darf unter Berücksichtigung individueller patient*innenspezifischer Faktoren und Kontraindikationen nur dann durchgeführt werden, wenn qualifiziertes Personal, Material und Monitoring nach dem anerkannten Standard der wissenschaftlichen Fachgesellschaften und Berufsverbände verfügbar sind.

4.2.9 Antiinfektiöse Therapie

Neben den häufigeren Katheterinfektionen kann der Verlust der Epidermis und somit der Barrierefunktion zur Kolonisierung mit endogenen und exogenen Mikroorganismen führen. Durch Proliferation auf großflächigen erosiven Läsionen mit Exsudation und nekrotischem Material kann es zu Infektionen kommen, welche initial Dermis und Subkutis betreffen, jedoch bei Disseminierung auch als Bakteriämie und Sepsis (Nachweis über SOFA- oder pSOFA-Score) manifest werden können [108], [109]. *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* und gramnegative Enterobacterales stellen bei Auftreten von Infektionen die wichtigsten Pathogene dar [238].

Randomisierte kontrollierte Studien zur Klärung des Nutzens einer prophylaktischen Antibiotikatherapie liegen nicht vor. Aufgrund nicht vorhandener Evidenz für einen Nutzen bei gleichzeitig anzunehmenden unerwünschten Nebenwirkungen sowie Selektion resistenter Bakterien spricht sich die Leitliniengruppe gegen die Durchführung einer prophylaktischen Antibiotikatherapie aus. Ergänzend kann die S3-Leitlinie „Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge“ hinzugezogen werden [238].

Nr. 4.42	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad	Eine prophylaktische systemische Antibiotikatherapie soll in Abwesenheit klinischer Zeichen einer bakteriellen Superinfektion (progrediente Rötung,
A	

Starker Konsens	zunehmende oder putride Sekretion, auffällige Dynamik der Vital- oder Entzündungsparameter, Fieber) nicht verabreicht werden.
GRADE Sehr gering (⊕○○○)	Vergleich von prophylaktischer systemischer Antibiotikatherapie versus keine prophylaktische systemische Antibiotikatherapie; Evidenz aus retrospektiv vergleichender Beobachtungsstudie; detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe <u>Evidenzbericht</u>
Sehr gering (⊕○○○)	Letalität: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 1,74, 95%-KI: 0,04-84,03; 1 Beobachtungsstudie, N=50)
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorlagen:	Schwerwiegende Komplikation, Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden, Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1 + 2), Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 1)
Weitere Ergebnisse:	Statistisch signifikant verlängerte Krankenhausaufenthaltsdauer (1 Beobachtungsstudie, N=50 (GRADE: sehr gering)).
Bibliografie	Diao et al. 2020

Zur Bewertung der prophylaktischen systemischen Antibiotikatherapie wurde eine vergleichende Beobachtungsstudie eingeschlossen [169].

Diao et al. werteten retrospektiv Daten von 50 Patient*innen eines Zentrums aus [169]. In dieser Studie konnte hinsichtlich der Letalität kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich prophylaktische systemische Antibiotikatherapie versus keine prophylaktische systemische Antibiotikatherapie festgestellt werden. Die Patient*innen mit prophylaktischer systemischer Antibiotikatherapie wiesen eine statistisch signifikante verlängerte Krankenhausaufenthaltsdauer auf. Die Ergebnisse der genannten Studie finden sich in den Summary of Findings-Tabellen (siehe Evidenzbericht).

Zusammenfassung der Evidenz: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine Empfehlung für oder gegen eine prophylaktische systemische Antibiotikatherapie bei Patient*innen mit EN formulierbar ist. Die verfügbaren Daten beziehen sich ausschließlich auf die retrospektive Auswertung von Patient*innendaten. Die bestverfügbare Evidenz ergab sich in der Betrachtung der Krankenhausaufenthaltsdauer mit einem signifikanten Unterschied in der mittleren Differenz (MD 3,8, 95%-KI: 0,29-7,31 Tage länger)(GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer). Im untersuchten Endpunkt Letalität gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Empfehlung beruht neben den verfügbaren Daten auf den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe.

Isolationsmaßnahmen

Nr. 4.43	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die stationäre Versorgung auf einer Normalstation soll bei großflächigen EN-Manifestationen in Einzelzimmerisolierung, bei kleinflächigen Erosionen/Läsionen zumindest in Bettplatzisolierung, erfolgen.
	Starker Konsens

Generell ist aufgrund der erhöhten Gefahr für Superinfektionen besondere Sorgfalt bei der Behandlung von EN-Patient*innen geboten. Lange Schutzkittel, Handschuhe und gegebenenfalls Mund-Nasen-Schutz stellen hierbei geeignete Hygienemaßnahmen seitens des medizinischen und betreuenden Personals dar. Hierunter fällt ebenfalls die Anlage intravaskulärer Katheter, welche nach Möglichkeit in nicht-betroffenen Arealen der Haut gelegt werden sollen. Die Indikation für einen intravaskulären (insbesondere zentralvenösen) Katheter sollte täglich überprüft und der Katheter gegebenenfalls entfernt werden.

Maßnahmen zur Erregerbestimmung

Nr. 4.44	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Diagnostische Abstriche betroffener Areale in verschiedenen Lokalisationen zur Kultur auf Bakterien und Pilze sollen initial und im Anschluss je nach klinischem Befund/Verdacht auf eine beginnende Superinfektion (zum Beispiel Farbe der Krusten, Geruch, verzögerte Wundheilung, Größe der erodierten Oberfläche) erfolgen.
	Die Abnahme von Blutkulturen soll bei Verdacht auf eine systemische Infektion und vor Beginn einer Antibiotikatherapie erfolgen.
	Eine regelmäßige Überwachung der Vitalparameter, des Schmerzniveaus und der Entzündungsparameter auf Zeichen einer Sepsis soll erfolgen.
	Starker Konsens

Diagnostische Abstriche können bei der Detektion von Wundinfektionen eine Hilfestellung bieten, hinsichtlich deren optimaler Frequenz besteht jedoch derzeit noch Unklarheit.

Eine geringe bis moderate Erhöhung der Entzündungsparameter (inklusive CRP) ist oftmals im Rahmen von EN zu beobachten und stellt keine Indikation für eine systemische Antiinfektiva-Gabe dar. Hinweisend auf eine Infektion sind eine signifikante Zunahme der Entzündungsparameter im Vergleich zu den Vorwerten sowie das Auftreten (unspezifischer) klinischer Zeichen wie zunehmender und/oder putriden Sekretion, zunehmender Rötung, Schwellung, vermehrter Schmerzen oder Verwirrung sowie Fieber.

Therapie bei Anzeichen einer bakteriellen Infektion

Nr. 4.45	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine systemische Antibiotikatherapie soll nur bei manifesten Anzeichen einer bakteriellen Infektion, initial kalkuliert, dann Antibiotogramm-gerecht erfolgen.
	Starker Konsens

Unangemessener Einsatz von Antibiotika kann zu Resistenzentwicklung der endogenen Flora sowie zu Kolonisierung (und gegebenenfalls Infektion) mit nosokomialen Erregern beitragen beziehungsweise diese begünstigen, welche die Krankheitsprognose maßgeblich verschlechtern können.

Bei Verdacht auf Antiinfektiva/Antibiotika als Auslöser von EN, soll die entsprechende Substanz im Rahmen einer Therapie der bakteriellen/mykotischen Superinfektion nicht wiedereingesetzt werden. Die Auswahl der Reservesubstanz soll dabei unter Berücksichtigung eventuell nachgewiesener Erreger erfolgen.

4.2.10 Ernährung

Zur Ernährung bei Patient*innen mit EN ist keine systematische Recherche erfolgt. Die Empfehlungen leiten sich größtenteils von der Behandlung intensivmedizinisch zu versorgender Patient*innen ab. Grundsätzlich wird daher auf die bestehende S2k-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“ verwiesen, die in diesem Kapitel als Expertenkonsens adaptiert wurde [239]. Hierbei wurde der Empfehlungstext leichtgradig verändert oder ergänzt, um besonderen Gegebenheiten im Rahmen der EN-Behandlung (beispielsweise Berücksichtigung des Ausmaßes der Schleimhautbeteiligung, Ernährung bei Kindern und Jugendlichen) Rechnung zu tragen. Zusätzlich wurden Teile des Hintergrundtexts der Quellleitlinie als Kontextinformation in die Empfehlung überführt.

Nr. 4.46	Konsensbasierte Empfehlung
LL-Adaptation S2k-LL „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“	Wenn die Mundschleimhautbeteiligung beziehungsweise die Schmerzen es zulassen, soll eine orale Ernährung erfolgen. Wenn dieses nicht möglich ist, soll eine enterale Nahrungsaufnahme (zum Beispiel über eine nasogastrale oder nasoduodenale Sonde) erfolgen.
	Eine enterale Ernährungstherapie sollte bei Patient*innen, bei denen keine bedarfsdeckende orale Ernährung innerhalb der frühen Akutphase absehbar ist, innerhalb von etwa 24 h nach Aufnahme begonnen werden.
	Eine parenterale Ernährung soll erfolgen, wenn das Kalorien- und Proteinziel über die enterale Ernährung nicht oder nur unzureichend erreicht wird.
	Im Fall einer intestinalen Dysfunktion/Komplikationen des Gastrointestinaltraktes (zum Beispiel therapierefraktäre Diarrhö) oder schwerer Schleimhautbeteiligung des Ösophagus soll eine parenterale Ernährungstherapie durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Generell richtet sich die Ernährung im Rahmen der akuten EN-Versorgung, in Abhängigkeit vom Lebensalter der Betroffenen, nach den allgemeinen Empfehlungen für Intensivpatient*innen [239, 240].

Die Ernährung sollte das Kalorien- und Protein-/Aminosäureziel in der Akutphase und die individuelle metabolische Toleranz berücksichtigen [239]. Bei EN-Patient*innen wurde angenommen, dass es ähnlich wie bei Brandverletzten zur Ausbildung eines Hypermetabolismus kommt. Daraus wurde ein erhöhter Kalorien- und Proteinbedarf abgeleitet, wenn auch nicht in gleichem Maße wie für Brandverletzte. Diese Annahme stützt sich lediglich auf Fallberichte [241, 242]. Somit ist unklar, in welchem Ausmaß die metabolischen Veränderungen tatsächlich wirksam sind. Die Kalorienzufuhr und die Zusammensetzung der Makronährstoffe folgen daher den allgemeinen Empfehlungen für Intensivpatienten [239]. Ergänzend kann insbesondere hinsichtlich der Mikronutrition die S2k-Leitlinie zur Behandlung von thermischen Verletzungen bei Erwachsenen hinzugezogen werden [88]. Kinder und Jugendliche mit EN weisen im Vergleich zu Brandverletzten im gleichen Alter und mit vergleichbarem Ausmaß der erosiven Körperoberfläche einen um circa 25 % niedrigeren Energiebedarf auf [243].

Nr. 4.47	Konsensbasierte Empfehlung
LL-Adaptation	Zur Bestimmung des Energieumsatzes/kalorischen Ziels sollte die indirekte Kalorimetrie eingesetzt werden.

S2k-LL „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“

Wenn keine Kalorimetrie zur Verfügung steht, **sollte** in der Akutphase der Energieumsatz beziehungsweise das kalorische Ziel bei nicht adipösen kritisch kranken Patient*innen (Body Mass Index < 30 kg/m²) mit 24 kcal/kg aktuelles Körpergewicht/Tag geschätzt werden. Die Kalorienzufuhr **sollte** mit 75 % des gemessenen oder geschätzten Energieumsatzes (also des Kalorienziels) beginnen und **sollte** entsprechend der individuellen metabolischen Toleranz so gesteigert werden, dass bis zum Ende der Akutphase (4-7 Tage nach Beginn der kritischen Erkrankung) 100 % des Kalorienziels erreicht werden.

Adipöse Patient*innen (Body Mass Index ≥ 30 kg/m²) **sollten** mit einem hypokalorischen Konzept bei gleichzeitig hoher Proteinzufuhr ernährt werden. Das Kalorienziel **sollte** 60 % des gemessenen Energieumsatzes betragen. Alternativ **kann** das Kalorienziel (das heißt 60 % des Energieumsatzes) mit folgenden Formeln festgelegt werden: bei einem Body Mass Index zwischen 30-50 kg/m² mit 11-14 kcal/aktuelles Körpergewicht und Tag, bei einem Body Mass Index > 50 kg/m² mit 22-25 kcal/ideales Körpergewicht und Tag.

Bei kritisch kranken Kindern und Jugendlichen **kann** zur Abschätzung des Energiebedarfs folgende Formel verwendet werden:

$$(24,6 \times \text{Körpergewicht in kg}) + (\% \text{ Körperoberfläche} \times 4,1) + 940$$

Starker Konsens

Steht die indirekte Kalorimetrie in der klinischen Praxis nicht zur Verfügung, sollte pragmatisch der Energieumsatz (das kalorische Ziel) für die Akutphase bei nicht adipösen kritisch Kranken mit 24 kcal/kg Körpergewicht und Tag geschätzt werden, mit einer Steigerung bis auf 36 kcal/kg und Tag in der Rekonvaleszenz- beziehungsweise Rehabilitationsphase (adaptiert aus S2k-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“) [239].

Die aus dem Energieumsatz abgeleitete kalorische Zufuhr berücksichtigt nicht die endogene Energieproduktion im Rahmen der initialen Katabolie. Daher ist auch beim Einsatz von kalorimetrischen Verfahren die metabolische Verträglichkeit der exogenen Energiezufuhr zu beachten. Hinsichtlich der Mikronährstoffzufuhr existieren keine Untersuchungen bei EN-Patient*innen, so dass auch hier die Empfehlungen für Intensivpatient*innen gelten [239].

Für spezifische Fragestellungen zur Ernährung bestimmter Subgruppen, die hier nicht besprochen sind, verweisen wir auf die S2k-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“ [239].

Eine parenterale Ernährung wird häufig auch dann notwendig, wenn Patient*innen die Nahrungsaufnahme verweigern. Gründe für die Verweigerung der oralen Nahrungsaufnahmen sind vielfältig und können folgende Aspekte betreffen: schmerzhafte Nahrungsaufnahme und Schluckbeschwerden, Scham vor der Verrichtung des Stuhlgangs im Bett, Mangel an Personal, welches bei der Nahrungsaufnahme behilflich ist, mangelnde Berücksichtigung von Vorlieben und Abneigungen bei der Kostauswahl.

Praxishinweise zur Förderung der oralen Nahrungsaufnahme

Im klinischen Alltag haben sich folgende Vorgehensweisen bewährt, die jeweils auf die spezifischen Bedürfnisse der Patient*innen angepasst werden müssen:

- Adäquate Analgesie rechtzeitig vor der Nahrungsaufnahme
- Nahrungsaufnahme in Gesellschaft der Angehörigen ermöglichen
- Angenehme Atmosphäre fördern

- Ausreichend Zeit und Unterstützung bieten
- Patient*innen zur Nahrungsaufnahme motivieren
- Appetitanregende Gerüche oder Getränke nutzen
- Möglichkeit zum Nachwürzen schaffen
- Trinknahrung in süßen und herzhaften Geschmacksrichtungen anbieten
- Mehrere, kleine Mahlzeiten anbieten
- Geeignete Konsistenzen anbieten und ausprobieren
- Gekühlte Speisen anbieten
- Wunschkost über Klinikküche oder Angehörige ermöglichen
- Nach Bedarf interdisziplinäre Zusammenarbeit mit der Logopädie

4.2.11 Volumenersatztherapie

Zur Volumenersatztherapie bei Patient*innen mit EN ist keine systematische Recherche erfolgt. Grundsätzlich wird auf die bestehende S3-Leitlinie „Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen“ verwiesen, die im Kapitel als Expertenkonsens adaptiert wurde [244]. Hierbei wurde die Formulierung der Empfehlungen leichtgradig ergänzt, um EN-spezifische Gegebenheiten zu berücksichtigen und Limitationen, die im Hintergrundtext der Quelleitlinie erwähnt werden aufzuzeigen. Ergänzend können die S2k-Leitlinien zur „Behandlung thermischer Verletzungen des Erwachsenen“, „Behandlung thermischer Verletzungen im Kindesalter“ und „Intravenöse Infusionstherapie bei akut kranken Kindern jenseits der Neugeborenenperiode“ hinzugezogen werden [88, 89, 245].

Im Rahmen von EN kann es durch die großflächige Ablösung der Haut zu hohen Flüssigkeitsverlusten kommen. Die orale Flüssigkeitsaufnahme ist durch die Beteiligung der Lippen und Mundschleimhaut in der Regel eingeschränkt. Aus diesem Grund ist oftmals eine bedarfsadaptierte intravasale Flüssigkeitssubstitution erforderlich.

Praxishinweise	
<ul style="list-style-type: none"> • Periphere Venenzugänge, wenn möglich, in Arealen nicht betroffener Haut legen und in Abständen von 48-72 Stunden wechseln, bei Zeichen einer Infektion sofortiger Wechsel. • Fixierung der Katheter nicht mit selbstklebenden Verbänden oder Pflastern, sondern durch Wickel oder gegebenenfalls eine Naht. 	

Nr. 4.48	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei hämodynamischer Instabilität, die nach Einschätzung der Behandler eine differenzierte Volumen- Vasopressoren- oder Inotropikatherapie erfordert und/oder > 30 % der betroffenen Körperoberfläche betrifft, sollte die Anlage eines zentralvenösen Katheters zur Medikamentenapplikation, einer arteriellen Kanüle zur kontinuierlichen Blutdruckmessung und von Systemen zum erweiterten hämodynamischen Monitoring erfolgen .
Starker Konsens	

Nr. 4.49	Konsensbasierte Empfehlung
LL-Adaptation S3-LL „Volumen- therapie“	Die klinische Beurteilung des Volumenstatus (zum Beispiel Rekapillarisierungszeit, Passive Leg Raise Test, Hautturgor sowie Beurteilung der Schleimhäute) soll zur Steuerung der Volumentherapie

	im Kontext der apparativen Untersuchungen und unter Beachtung der methodeneigenen Limitationen durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Nr. 4.50	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine tägliche Überwachung der Volumenbilanz mittels Ein-/Ausführprotokoll zur Vermeidung von Hypo- und Hyperhydratation soll erfolgen.
	Eine individuelle Volumenersatztherapie bei Erwachsenen sollte mit dem Ziel einer Diurese von 0,5-1,0 ml/kg Körpergewicht/Stunde, Laktat < 2 mmol/l und arteriellem Mitteldruck +/- 65 mmHg erfolgen.
	Für Kinder sollen die entsprechenden altersabhängigen Richtwerte berücksichtigt werden.
	Starker Konsens

Wie allgemein bei der Versorgung von Intensivpatient*innen üblich, sollten dynamische vorlastabhängige Parameter, die auf eine Volumenreagibilität hinweisen, gegenüber statischen Parametern bevorzugt werden. Die Reaktion dieser gemessenen Parameter auf einen „Passive Leg Raise Test“ oder einen Volumenbolus kann zusätzliche Informationen über den Volumenbedarf liefern [244].

Die Volumenreagibilität soll bei Hinweis auf eine unzureichende Organperfusion (Oligurie, Hypotonie, erhöhtes Laktat) überprüft werden. Hierbei ist zu beachten, dass Laktatwerte oder auch andere Hinweise auf Störungen der Endorganperfusion neben einem Volumenmangel auch durch andere systemische oder regionale Faktoren des Sauerstoffangebotes wie zum Beispiel eine unzureichende Inotropie, unzureichende Perfusionsdrücke durch niedrigen peripheren Widerstand, oder eine extreme Anämie beeinflusst werden können. In einer retrospektiven Untersuchung von Shiga et al. wiesen die verstorbenen Patient*innen ein signifikant höheres Basendefizit auf [246].

Die Schädigung der Haut bei Patient*innen mit EN entspricht im betroffenen Areal einer 2a-gradigen Verbrennung. Dennoch ist regelhaft von einem geringeren Volumenbedarf als bei Brandverletzten auszugehen. Die primäre Kalkulation des Bedarfs anhand einer Formel, wie bei Patient*innen mit Brandverletzungen üblich, sollte daher nicht erfolgen. Der Volumenbedarf ist nicht vorhersehbar. Der Volumenersatz richtet sich streng nach den individuellen Bedürfnissen der Patient*innen. Formeln bergen die Gefahr einer Überinfusion. Ein zu aggressiver Volumenersatz führt gehäuft zu pulmonalen, intestinalen und generalisierten Ödemen und den hiermit einhergehenden bekannten Komplikationen [246] und soll deshalb vermieden werden.

Nr. 4.51	Konsensbasierte Empfehlung
LL-Adaptation S3-LL „Volumen-therapie“	Die Volumensubstitution sollte bei Patient*innen mit EN, kristalloid-basiert mit balancierter Vollelektrolytlösung erfolgen.
	Bei nicht ausreichender Therapie der Hypovolämie mit kristalloiden Lösungen können darüber hinaus Gelatine- oder Humanalbumin-basierte Lösungen zum Einsatz kommen.
	Starker Konsens

Zur Wahl der Infusionslösung für den Volumenersatz existieren in der gesichteten Literatur keine aussagekräftigen Studien für Patient*innen mit EN. Gemäß der S3-Leitlinie „Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen“ sollte bei Intensivpatient*innen eine balancierte Vollelektrolytlösung verwendet werden. Hierbei können Vollelektrolytlösungen mit Azetat oder Malat

statt Laktat zum Einsatz kommen, wobei die S2k-Leitlinie „Thermische Verletzungen im Kindesalter“ in den ersten 24 Stunden ausschließlich Ringer-Azetat zur Volumensubstitution empfiehlt [89, 244].

Bei Patient*innen, welche sich hämodynamisch durch die Gabe einer Vollelektrolytlösung nicht stabilisieren lassen, kann die Therapie in Anlehnung an die Leitlinie zur Behandlung von thermischen Verletzungen bei Erwachsenen [88] erfolgen. Gleiches gilt für die Gabe von Humanalbumin. Für den Einsatz von künstlichen kolloidalen Infusionslösungen bestehen zahlreiche Anwendungsbeschränkungen und Kontraindikationen, die zu beachten sind [89, 247].

4.2.12 Weitere unterstützende intensivmedizinische Maßnahmen

Zu weiteren unterstützenden intensivmedizinischen Maßnahmen bei Patient*innen mit EN ist keine systematische Recherche erfolgt.

Nr. 4.52	Konsensbasiertes Statement
EK - Statement	Zur supportiven Intensivtherapie von Patient*innen mit EN sind die vorhandenen evidenzbasierten oder konsensbasierten Leitlinien unter Beachtung individueller Indikationen und Kontraindikationen zugrunde zu legen.
	Starker Konsens

Untersuchungen zu supportiven Therapiemaßnahmen werden dadurch erschwert, dass häufig sehr heterogene, bereits vor der Manifestation von EN intensivmedizinisch behandlungsbedürftige Erkrankungen bestehen. Grundsätzlich sollen daher auch bei EN die allgemeingültigen evidenzbasierten intensivmedizinischen Behandlungsempfehlungen unter Beachtung individueller Indikationen und Kontraindikationen Anwendung finden.

Explizit verwiesen sei in diesem Zusammenhang auf häufige intensivmedizinische Problemfelder und die entsprechenden evidenzbasierten Leitlinien zur Therapie:

1. Delir: S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie)“ [110]
2. Respiratorische Insuffizienz: S3-Leitlinie „Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen“ [222], S3-Leitlinie „Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz“ [223], S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ [224], S2e-Leitlinie „Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen“ [225],
3. Weaning: S2k-Leitlinie „Prolongiertes weaning“ [226]
4. Thromboseprophylaxe: S3-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)“ [248]
5. Sepsis: S3-Leitlinie „Sepsis - Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge“ [238]

4.3 PSYCHOTHERAPEUTISCHE BEHANDLUNG IN DER AKUTPHASE

Nr. 4.53	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das Angebot zur Mitbehandlung sowie die psychologische Diagnostik sollte Patient*innen und bei Bedarf den Angehörigen frühzeitig in der Akutphase gemacht werden.
	<i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragenstellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i>
	Starker Konsens

Die Konfrontation mit einer plötzlichen schwerwiegenden, teils lebensbedrohlichen Erkrankung wie EN kann eine traumatisierende Erfahrung sein und mit den entsprechenden psychischen Reaktionen wie akuter Belastungsreaktion, Angst und depressiven Symptomen einhergehen [249, 250]. Hefez et al. (2019) berichten über eine erhöhte psychische Belastung im weiteren Verlauf bei den Patient*innen, die schon während des Akutaufenthaltes eine höhere psychische Belastung aufwiesen [249]. Als Besonderheit kommt bei EN hinzu, dass es bei Patient*innen aufgrund vielschichtiger Faktoren (zum Beispiel Auslösung der Erkrankung durch ein Medikament, traumatisierende Akutbehandlung, etwa bei Verbandswechseln) zu einem Vertrauensverlust in die medizinische Behandlung kommen kann [251].

In der Akutphase sind die Patient*innen starken Schmerzen am ganzen Körper ausgesetzt und in ihrer Möglichkeit zur Wahrnehmung und zur Interaktion mit der Umwelt stark eingeschränkt [252]. In der Regel sind die Reize im Zusammenhang mit der notwendigen Behandlung negativ (zum Beispiel Schmerzen bei Verbandswechseln und Mobilisation). Hinzu kommen die auf Intensivstationen, meist aus Hygienegründen vorherrschenden, restriktiven Besucherregelungen und die damit einhergehende soziale Isolierung der Patient*innen [253]. Allgemein ist bei einem intensivmedizinischen Aufenthalt von einem erhöhten Risiko für das Erleben eines vorübergehenden Delirs auszugehen [254], begünstigt durch Faktoren der sensorischen Deprivation und sozialen Isolation, gepaart mit starken Schmerzmitteln und Analgosedierung und einem veränderten Schlaf-Wach-Rhythmus [253]. O'Donnell et al. (2010) berichten zudem bei Patient*innen nach intensivmedizinischer Behandlung allgemein über ein erhöhtes Risiko für posttraumatische Belastungsstörungen [255].

Diagnostik

Nr. 4.54	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Diagnostik und Behandlung von psychischen Störungen bei Patient*innen mit EN soll entsprechend der jeweiligen Leitlinien erfolgen.
	In der Akutphase sollte bei der Diagnostik besonders auf die Differenzierung zwischen psychopathologischen Symptomen gegenüber körperlichen Begleiterscheinungen der Erkrankung und Belastungen durch das intensivmedizinische Umfeld geachtet werden.
	Konsens

Für die Diagnostik und Behandlung von psychischen Störungen können unter anderem folgende Leitlinien hinzugezogen werden: „Diagnostik und Behandlung von akuten Folgen psychischer Traumatisierung“ [256], „Posttraumatische Belastungsstörung“ [257], „Behandlung von Angststörungen“ [258] und „Unipolare Depression“ [259].

Besonderheiten der psychotherapeutischen Behandlung in der Akutphase

Eine individuelle Anpassung der psychotherapeutischen Behandlung an die spezifischen Bedürfnisse der Patient*innen muss oberste Priorität haben. Das Angebot zur Mitbehandlung und die psychologische Diagnostik sollten frühzeitig in der Akutphase gemacht werden, bei Bedarf auch engen Angehörigen. Dabei sollten Häufigkeit, Dauer und Intensität der Mitbehandlung von den Bedürfnissen, dem Heilverlauf und der Belastbarkeit der Patient*innen abhängig gemacht werden. Eine enge Abstimmung mit dem interdisziplinären Team sollte ebenfalls erfolgen. Psychotherapeutische Interventionen in dieser Phase haben die Reduktion traumabedingter psychischer Symptome und die Unterstützung im intensivmedizinischen Umfeld zum Ziel.

Praxishinweise zur psychotherapeutischen Behandlung
Im klinischen Alltag haben sich folgende Vorgehensweisen bewährt, die jeweils auf die spezifischen Bedürfnisse der Patient*innen angepasst werden müssen:

- Aktives Zugehen auf die Patient*innen (bei Bedarf Angebot zur Unterstützung auch an die Angehörigen)
- Edukation zu psychischen Reaktionen nach traumatischen Erfahrungen und bei Bedarf zu Delir
- Vermittlung von Strategien zur Schmerzbewältigung und zur Entspannung
- Vermittlung von Strategien im Umgang mit Ängsten
- Vermittlung von Strategien zur Erhaltung eines Schlafrhythmus unter erschwerten Bedingungen
- Vorbereitung für den ersten Blick auf den veränderten Körper
- Stabilisierung und Ressourcenaktivierung

In dieser Phase ist eine auf Verarbeitung des Traumas abzielende konfrontative Traumatherapie in der Regel nicht indiziert [256].

5 Management im postakuten Stadium

5.1 PATIENT*INNENINFORMATION

Eine Informationsbroschüre für Patient*innen findet sich im Anhang unter Abbildung 12.3.

5.2 ALLERGIEBESTÄTIGUNG UND ALLERGIEPASS

Allergietestung

Nr. 5.1	Konsensbasierte Empfehlung
LL-Adaptation S3-LL „Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen und Arzneimitteln“	Eine Epikutantestung bei Patient*innen mit arzneimittelinduzierter EN kann erwogen werden, wenn der Auslöser unklar ist und dadurch hilfreiche Informationen zur Auslöseridentifizierung gewonnen werden können.
	Ein oraler Provokationstest soll aufgrund des Risikos einer erneuten EN nicht durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Bei der Identifizierung oder Bestätigung des Auslösers bei einer Vielzahl von allergischen Spättypreaktionen, zum Beispiel bei makulo-papulösem Arzneimittelexanthem, fixem Arzneimittelexanthem oder bei akuter generalisierter exanthematischer Pustulose ist eine Epikutantestung in der Regel sicher und hilfreich (siehe S3-Leitlinie „Durchführung Epikutantestung“, leichtgradig verändert oder um EN-spezifische Aspekte ergänzt) [260]. Zur Identifizierung oder Bestätigung des ursächlichen Agens bei EN ist der Epikutantest aufgrund der geringen Sensitivität jedoch selten hilfreich (< 25 % korrekt positive Ergebnisse unter den durch das infragekommene Medikament ausgelösten Fällen und 0 % im Falle von Allopurinol oder dessen Metabolit Oxypurinol). Wie bei anderen Reaktionen, so kann auch bei EN ein negatives Testergebnis die Kausalität nicht ausschließen und führt bei Patient*innen und Angehörigen möglicherweise zu Verunsicherung [261, 262].

Bei rund 10 % der Patient*innen mit EN, die mit der Verdachtssubstanz reexponiert wurden, trat ein erneutes Ereignis von EN auf. Andere Patient*innen entwickelten unspezifische Beschwerden und/oder milde Exantheme [263]. Entsprechend ist ein Provokationstest bei EN kontraindiziert [264].

Ex vivo Tests könnten eine geeignete Alternative zur Identifizierung des Auslösers sein, jedoch finden sich diese Testverfahren bislang nicht in der Routinediagnostik. Eine aktuelle Zusammenfassung zeigt, dass die Spezifität dieser Tests (ELISpot: enzyme-linked immunosorbent spot; LTT: Lymphozytentransformationstest) zwar sehr hoch, die Sensitivität hingegen gering ist [265].

Somit ist eine ausführliche und detaillierte Anamnese aller im Vorfeld eingenommenen beziehungsweise angewendeten Medikamente unerlässlich und bildet die entscheidende Basis für die Kausalitätsbewertung in jedem Einzelfall von EN (siehe Kapitel 3.3).

Allergiepass

Nr. 5.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ein Allergiepass soll in den Fällen ausgestellt werden, in denen sich ein medikamentöser Auslöser bestimmen lässt.
	Starker Konsens

Es sollte zudem darauf geachtet werden, dass die klinische Diagnose/spezifische Reaktionsform im Allergiepass benannt ist.

Im Allergiepass sollen ausschließlich der auslösende Wirkstoff einschließlich der verschiedenen Handelsnamen sowie in Einzelfällen chemisch eng verwandte Wirkstoffe aufgeführt werden (Ausnahmen und weitere Informationen siehe Kapitel 3.3). Dabei soll jedoch auf eine generelle Nennung potentiell EN-auslösender Wirkstoffe verzichtet werden (siehe hierzu auch Kapitel 3.3). Bei entsprechender Kenntnis und Nutzen können auch tolerierte Alternativen in den Allergiepass aufgenommen werden [264]. Der Allergiepass ist ein ärztliches Dokument, Eintragungen durch Patient*innen sind deshalb nicht erwünscht [264].

5.3 REHABILITATION

Nr. 5.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei entsprechenden organspezifischen Erfordernissen und unter Berücksichtigung der psychosozialen Bedürfnisse sollte Patient*innen mit EN eine Rehabilitationsmaßnahme angeboten werden.
	Starker Konsens

Je nach Schweregrad der Reaktion und des Alters der Patient*innen können am Ende der Akutphase einer EN eine limitierte Aktivität und Beeinträchtigung der Teilhabe an einer Vielzahl von Bereichen vorliegen. Diese Beeinträchtigungen können im Rahmen einer Rehabilitation, zum Beispiel durch Physiotherapie, trainiert werden. Aktuell wird EN in den dermatologischen Rehabilitationszentren in Deutschland nicht abgebildet (siehe S1-Leitlinie Stationäre Dermatologische Rehabilitation). Bislang erhielten wenige Patient*innen eine postakute Rehabilitation in einem Rehabilitationszentrum für Brandverletzte. Für eine detaillierte Darstellung therapeutischer Erfordernisse innerhalb der Rehabilitation sei an dieser Stelle auf die Empfehlungen zur Rehabilitation Brandverletzter verwiesen (<https://verbrennungsmedizin.de/leitlinien-rehabilitation-brandverletzter>).

Aufgrund der Betroffenheit verschiedener Organsysteme und der besonderen psychosozialen Belastungssituation im Rahmen von EN, können sich für die Betroffenen unterschiedliche Behandlungsziele ergeben. Während für einige Betroffene die Verbesserung des Allgemeinzustands durch Anbahnung der Aktivitäten des täglichen Lebens im Vordergrund steht, ist für andere die psychische Krankheitsbewältigung und Aufarbeitung erlittener Traumata ein zentrales Bedürfnis.

Entsprechend ist darauf zu achten, dass sowohl der Betreuungsschwerpunkt der gewählten Einrichtung zum individuellen Behandlungsziel des/der Patient*in passt als auch darauf, dass sämtliche betroffene Organsysteme vor Ort behandelt werden können. Besonders die Möglichkeit einer Versorgung okulärer Manifestationen von EN kann zum Zeitpunkt der Rehabilitationsmaßnahme eine wichtige Rolle spielen und ist bei der Wahl der Rehabilitationseinrichtung unbedingt zu berücksichtigen. Auch die Entfernung der Einrichtung zum Wohnort Angehöriger und weiterer Bezugspersonen kann ein wichtiges Auswahlkriterium darstellen.

Rehabilitationsvoraussetzungen (modifiziert nach Konsensus-Statement "Empfehlungen zur Rehabilitation Brandverletzter")

Die Aufnahme einer Rehabilitationsmaßnahme sollte zu einem Zeitpunkt erfolgen, an dem folgende Kriterien erfüllt sind:

- Rehabilitationsbehandlungen können bei Patient*innen durchgeführt werden, bei denen die spezifische Behandlung der Haut im Rahmen der Akutbehandlung abgeschlossen und eine stabile Herz-Kreislauf-Situation gewährleistet ist.
- Für den Zeitraum der geplanten Rehabilitationsmaßnahme besteht kein chirurgischer Interventionsbedarf. Im Rahmen der Primärversorgung wurden die Hautverhältnisse so weit stabilisiert, dass multimodale Maßnahmen zur Unterstützung der Wundheilung eingeleitet werden können. Bei noch bestehenden kleinflächigen Hautdefekten wird unter konsequentem Wundmanagement kurz- bis mittelfristiges Abheilen erwartet.

5.4 WEITERFÜHRENDE AMBULANTE VERSORGUNG

5.4.1 Haut

Nach der Akutphase bestehen postinflammatorische Hyper- und Hypopigmentierungen, welche in der Regel innerhalb von Monaten bis Jahren verschwinden. Dieser Prozess ist abhängig vom Alter der Patient*innen und der Umsetzung eines konsequenten Sonnenschutzes. Gerade in den ersten 24 Monaten soll die Haut durch Vermeidung oder Abdeckung vor UV-Strahleneinwirkung geschützt werden.

Kommt es in der Akutphase zu einer Störung der Reepithelisierung (Wundinfektion, Ödembildung in der Dermis beispielsweise bei längerer Intubation) oder erfolgt ein zu aggressives chirurgisches Wunddebridement, können sich Narben bilden. In diesem Fall soll zur Prävention und Verringerung einer Narbenbildung frühzeitig eine Vorstellung in einer dermatologischen Einrichtung oder in einer Nachsorgesprechstunde eines Brandverletzententrums erfolgen, um ein Behandlungskonzept in Abhängigkeit von Heilungszustand, Narbentyp und betroffener Körperoberfläche zu erarbeiten (zum Beispiel Silikongel/Silikonauflagen, Kompressionskleidung, Microneedling, fraktionierter Laser oder vergleichbare Methoden) [88, 89, 232, 266].

Praxishinweise

- Eine dermatologische Vorstellung 3-6 Wochen nach der Akutphase ist zu empfehlen, gegebenenfalls eine weitere Vorstellung im ersten Jahr.
- Hautpflege mit Produkten ohne Konservierungsmittel, Duft- und Farbstoffe, Absetzen bei Auftreten von Irritationen.
- Konsequenter Sonnenschutz mit Kopfbedeckung, textilem Lichtschutz (z.B. Tragen langärmeliger Hemden) und Sonnencreme mit Lichtschutzfaktor 30, 50 oder höher (je nach Hauttyp und Befund), um Hyperpigmentierungen zu vermeiden.
- Bei Pruritus: Anpassung der Hautpflege, je nach Intensität Gabe eines oralen Antihistaminikums.

- Bei Milien: Urea-haltige Lokalthherapie (10 % oder mehr, je nach Lokalisation) oder gegebenenfalls topische Retinoide.
- Bei vermehrter Bildung melanozytärer Naevi: jährliche auflichtmikroskopische Untersuchung.
- Nägel: Pflege der periungualen Haut (um die nachwachsenden Nägel herum) mit Urea-haltiger Creme/Salbe.

Häufig kommt es bei EN-Patient*innen zu einem Ausfall der Finger- und Zehennägel (Onychomadese), wobei nicht immer alle Nägel betroffen sind. Der Nagelausfall geschieht in seltenen Fällen in der Akutphase, oftmals erst in der Folge, indem der abgelöste Nagel langsam herauswächst und dabei vom nachwachsenden Nagel vorgeschoben wird. In diesem Fall ist darauf zu achten, dass der Nagel kurzgehalten und mit Pflaster abgedeckt wird, um ein versehentliches Abreißen zu vermeiden. Bei den meisten Patient*innen wachsen die Nägel wieder nach, jedoch sind diese dann oftmals weicher, brüchiger und weisen vermehrt Längsrillen auf.

Vermehrter Haarausfall (telogenes Effluvium) kann bis zu 3-4 Monate nach der Akutphase einsetzen. Dabei kommt es meist nicht zu einer dauerhaften Schädigung des Haarwachstumszyklus, sodass die Haare normal nachwachsen. Bleibt das Haarwachstum jedoch aus, wird eine dermatologische Vorstellung zur Abklärung anderer Ursachen empfohlen.

5.4.2 Lippen und Mund

Bei manchen Patient*innen mit EN wurden orale und dentale Spätfolgen beobachtet. Dazu gehören Beschwerden wie Xerostomie, Zahnfleischentzündungen und Synechien, Karies und Parodontitis. Schwere Anomalien des Zahnwachstums (zum Beispiel Zahnagenesie, Wurzeldysmorphie, Wurzelbildungsabort, Mikrodontie) können bei Patient*innen auftreten, die in der Kindheit an EN erkrankten [267]. Es wird vermutet, dass die Hertwigsche Epithelscheide, welche die epitheliale Proliferationszone in einem sich entwickelnden Zahn darstellt, in der Akutphase von Apoptose betroffen ist, sodass es zu Fehlbildungen im Zahnwachstum bei Kindern und Jugendlichen kommen kann. Daher sollte eine zahnärztliche Abklärung vor allem bei Kindern erfolgen, die während des Zahnwachstums beziehungsweise der Zahnentwicklung EN erleiden, um weitere therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

In der Folge von EN kommt es bei einigen Betroffenen zu einem veränderten Geschmackempfinden. Im direkten Anschluss an den Krankenhausaufenthalt können stark säurehaltige Speisen zu einem verstärkten Brennen führen. Eine Anpassung der Nahrungszufuhr kann bei bestehender chronischer Veränderung des Geschmackssinns notwendig werden (zum Beispiel weniger Salz, Pfeffer oder ähnliches).

Praxishinweise

- Trockenheit der Lippen: Dexpanthenol-haltige Salbe.
- Mundtrockenheit (Xerostomie): symptomatische Maßnahmen wie ausreichendes Trinken, Speichelfluss anregen (Kaugummi, saure Bonbons), Panthenol-haltige Mundspülungen, gegebenenfalls Speichelersatzprodukte.
- Vermehrter Speichelfluss (Hypersalivation): Tabletten, Lutschtabletten oder Mundspülungen mit Salbei.

Zur Hemmung der Speichelsekretion kommen auch anticholinerge Muscarinrezeptor-Antagonisten wie Atropin zur Anwendung. Hierbei handelt es sich meist um eine off-label-use-Situation, die nur für Erwachsene, nicht für Kinder und Jugendliche eine Therapiemöglichkeit darstellt (S2k-Leitlinie Hypersalivation) [268].

5.4.3 Augen

Nachdem die akute Entzündung der Augenoberfläche abgeklungen ist, kann es durch die bereits entstandene Schädigung der Oberflächenstrukturen des Auges zu persistierenden Epitheldefekten und zu einer Ulzeration bis hin zur Keratomalazie kommen. Ohne entsprechend frühzeitig eingesetzte therapeutische Maßnahmen kommt es zu Vernarbung der Hornhaut, Keratinisierung von Horn- und Bindehaut sowie zu Symblephara und bei fortschreitender Schrumpfung der Bindehaut zu Narbentropium und Trichiasis. Diese Spätfolgen führen nicht selten zu einer starken Sehbeeinträchtigung bis hin zur Erblindung der Betroffenen. Selbst bei Einsatz aller zur Verfügung stehenden therapeutischen Maßnahmen kann es im Langzeitverlauf rezidivierend zu entzündlichen Prozessen an der Augenoberfläche kommen, die zu Hornhautinfiltration und -ulzeration führen und somit das Sehvermögen bedrohen [196, 269, 270].

Tabelle 5.1 führt die wichtigsten okulären Befunde bei chronischer Augenbeteiligung mit entsprechender Schweregradeinteilung auf. Zur Dokumentation des Schweregrades im Verlauf kann das Schema von Jain et al. (2016) verwendet werden.

Tabelle 5.1: Schweregrade der chronischen Augenbeteiligung nach Jain et al. [271].

Kategorie	Parameter	Parameter Wertung			
		0	1	2	3
Hornhaut	Verlust der Vogtschen Palisaden	Kein Verlust	Verlust von weniger als einer halben Zirkumferenz	Mehr als eine halbe Zirkumferenz	Vollständiger Verlust
	Epitheldefekt	Kein Defekt	< ¼ der Hornhautfläche	¼ bis ½ der Hornhautfläche	> ½ der Hornhautfläche
	Konjunktivalisierung	Keine	< ¼ der Hornhautfläche	¼ bis ½ der Hornhautfläche	> ½ der Hornhautfläche
	Vaskularisation	Keine	Periphere Hornhaut	Bis an den Pupillenrand	Über den Pupillenrand bis nach zentral
	Trübung	Irisdetails klar zu erkennen	Irisdetails partiell nicht zu erkennen	Irisdetails schlecht erkennbar bis an den Pupillenrand	Keine Irisdetails erkennbar
	Keratinisierung	Keine Keratinisierung	< ¼ der Hornhautfläche	¼ bis ½ der Hornhautfläche	> ½ der Hornhautfläche
	Schwere der Benetzungsstörung (KSP)*	A1D1	A1D2 oder A2D1	A1D3/A2D2/A3D1	A2D3/A3D2/A3D3
Bindehaut	Hyperämie	Keine	Mild	Mäßig	Ausgeprägt
	Symblephara	Keine	Nur konjunktivale Symblephara	< ½ der Hornhautfläche	> ½ der Hornhautfläche
Augenlid	Trichiasis	Keine	< ¼ der Lidkanten	¼ bis ½ der Lidkanten	> ½ der Lidkanten
	Beteiligung Haut-Schleimhaut-Übergang §	Normaler Übergang	Milde Irregularität	Mäßige Irregularität	Ausgeprägte Irregularität
	Beteiligung der Meibomdrüsen	Klares öliges Sekret	Gelblich-weißes Sekret	Dickflüssiges, käsiges Sekret	Kein Sekret exprimierbar
	Beteiligung der Tränenpunkte	Offene Tränenpünktchen	Tränenpünktchen beginnen zu vernarben (iatrogener Verschluss)	Narbiger Verschluss des oberen oder unteren Tränenpünktchens	Narbiger Verschluss beider Tränenpünktchen

KSP= Keratitis superficialis punctata. *Einteilung der Keratitis superficialis punctata anhand der Intensität und Fläche der Fluoreszeinfärbung (Anfärbbarkeit Fläche: A0 keine, A1 <1/3 der Hornhautfläche, A2 1/3 bis 2/3 der Hornhautfläche, A3 > 2/3 der Hornhautfläche. Anfärbbarkeit Intensität: D0 keine, D1 gering, D2 mäßig, D3 ausgeprägt, konfluierend. # Für die Einteilung

der Trichiasis werden Ober- und Unterlid gemeinsam gewertet. § Bei einer Keratinisierung der Lidkante wird der Parameter mit 3 bewertet. Nach [271].

Die Therapie der Augen in der Postakutphase richtet sich nach den vorherrschenden Befunden und Symptomen.

Praxishinweise in der postakuten Phase	
	<ul style="list-style-type: none"> • Unabhängig vom Schweregrad mindestens alle 2 Monate Vorstellung bei mit dem Beschwerdebild vertrauten Fachärzt*innen mit besonderem Augenmerk auf Lidrandveränderungen (CAVE: Keratinisierung) • Fortführung der Benetzungsmaßnahmen (konservierungsmittelfrei, abhängig vom Beschwerdebild), gegebenenfalls Punctum plugs • Anleitung zu selbst-durchzuführenden Maßnahmen, zum Beispiel Lidkantenpflege, Lidrandmassage, Hygienemaßnahmen, Raumluftbefeuchtung • Schutzmaßnahmen gegen physikalische Irritation: zum Beispiel Schutz-/Sonnenbrillen

Zur Versorgung des trockenen Auges sei auf die Leitlinie "Trockenes Auge" des Berufsverbands der Augenärzte (BVA) und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) verwiesen [272].

Nr. 5.4	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Abhängig vom Verlauf des Entzündungsgeschehens sollte eine Umstellung von Steroid-haltigen Präparaten hin zu nicht-steroidalen Präparaten vorzugsweise Calcineurininhibitoren (zum Beispiel Ciclosporin A- oder Tacrolimus-haltigen Augentropfen/Cremes (off-label)) erfolgen.
	Bei schwerer Oberflächenschädigung oder persistierenden/rezidivierenden/therapierefraktären Epitheldefekten sollte die Anwendung autologer oder allogener Serumaugentropfen erfolgen.
	Bei Vorliegen einer Trichiasis und/oder persistierendem Epitheldefekt sollte umgehend eine therapeutische Kontaktlinse oder Sklerallinse zur Reizminderung eingesetzt werden.
	Starker Konsens
Nr. 5.5	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen
EK Starker Konsens	Bei Vorliegen einer visusgefährdenden Trichiasis und/oder progredienten Keratinisierung der Lidkante sollte eine operative Lidkorrektur (Rücklagerung der vorderen Lidlamelle gegebenenfalls mit Mundschleimhauttransplantation) erfolgen.
	<i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragenstellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i>
Empfehlungsgrad 0 Starker Konsens	Die Befestigung des Mundschleimhauttransplantates kann außer durch Naht gegebenenfalls auch durch Fibrinkleber erfolgen.
GRADE Gering (⊕⊕○○)	Vergleich von Fibrinkleber-unterstützter Schleimhauttransplantation versus kontinuierliche 8-0 Polygalaktinnahnt-unterstützter Schleimhauttransplantation; Evidenz aus einer RCT; detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe <u>Evidenzbericht</u>

Gering (⊕⊕○○)	<u>Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Chronische Augentrockenheit: kein statistisch signifikanter Unterschied <ul style="list-style-type: none"> ○ Schirmer-1-Test: Fibrinkleber versus Polygalaktinnah, p=0,12, Nachbeobachtung: 24 Wochen, n=20 Patient*innen (40 Augen) ○ Tränenfilmaufrißzeit: Fibrinkleber versus Polygalaktinnah, p=0,4, Nachbeobachtung: 24 Wochen, n=20 Patient*innen (40 Augen)
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorliegen:	Letalität, Schwerwiegende Komplikationen, Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden, Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 1), Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 2)
Bibliografie	Pushker et al. 2020

Für die operative Befestigungsmethode des Schleimhauttransplantats wurde eine RCT eingeschlossen [273].

Pushker et al. werteten prospektiv Daten von 20 Patient*innen (40 Augen) eines Zentrums aus [273]. Den 40 Augen der Studienteilnehmer*innen mit moderater oder schwerer Keratinisierung der Lidkanten wurden randomisiert unterschiedliche Behandlungsverfahren zugeordnet. Die Schleimhauttransplantation erfolgte in 20 Augen Fibrinkleber-unterstützt (FG) mit 3 Einzelkopfnähten sowie in 20 Augen mit fortlaufender Polygalaktinnah (PS). In der unverblindeten RCT ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Zwischengruppenvergleich. In der PS-Gruppe kam es bei einem Auge zu einer Verschiebung des Transplantats aufgrund eines Nahtdefekts, während es in der FG-Gruppe zu keiner Verschiebung kam [273].

Zusammenfassung der Evidenz: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine Empfehlung für oder gegen eine bestimmte operative Befestigungsmethode im Rahmen einer Schleimhauttransplantation bei Patient*innen mit moderater oder schwerer Keratinisierung der Lidkanten formulierbar ist. Die verfügbaren Daten beziehen sich auf eine RCT. Hinsichtlich der untersuchten Endpunkte ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Empfehlung beruht neben den verfügbaren Daten auf den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe.

5.4.4 Genitale

Es erfolgte keine systematische Recherche nach Evidenz zur weiterführenden ambulanten Versorgung der Genitalschleimhaut von Patient*innen mit EN.

Praxishinweis
Patient*innen mit urogenitaler Beteiligung wird empfohlen, sich nach der Entlassung regelmäßig bei einem Facharzt/einer Fachärztin für Urologie sowie bei Beteiligung der weiblichen Geschlechtsorgane zusätzlich bei einem Facharzt/einer Fachärztin für Gynäkologie vorzustellen. Ist ausschließlich die äußerliche Genitalschleimhaut (Vulva, Penis) betroffen, kann eine fachärztlich dermatologische Vorstellung erfolgen.

Die Beteiligung der Urethra kann zu Harnwegsobstruktion, Harndrang, rezidivierenden Harnwegsinfektionen, Polyurie oder Dysurie führen. Durch Stenosen der Urethra oder periurethralen Vernarbungen kann es zu Harnstrahlanomalien kommen, die eine Urethrolyse erforderlich machen können. Feste Verwachsungen können eine Operation zur Wiederherstellung der urethralen Durchgängigkeit erfordern [70, 81, 205, 206, 213].

Bei einer Phimose sollte eine Zirkumzision diskutiert werden [70, 206, 207].

Regelmäßige gynäkologische Vorstellungen nach Entlassung aus dem stationären Aufenthalt sind notwendig, um subakute vulvovaginale Veränderungen und/oder Nebenwirkungen der Therapie zu erkennen und zu behandeln [218, 219].

Narbenbildung und Stenosen im vulvovaginalen Bereich können neben der Einschränkung der Vorsorgeuntersuchung und der sexuellen Aktivität zu Problemen bei Miktion und beim Abfluss des Menstruationsbluts führen. Eine frühzeitige Wiederaufnahme sexueller Aktivität beziehungsweise einer Therapie mit Vaginaldilatoren und die Einbindung der Physiotherapie kann hier von Vorteil sein [219].

Vulvovaginale Metaplasien und Neoplasien wurden unter anderem auf dem Boden einer vaginalen Adenose beschrieben. Eine Anbindung an eine Dysplasiesprechstunde sollte bei persistierenden Beschwerden und/ oder auffälligen Befunden erfolgen [219].

Die Anbindung an ein multidisziplinäres Team und die Generierung von Langzeit-Follow-Up-Daten hinsichtlich Schmerzen, sexueller Aktivität etc. in einem etablierten Programm führten bereits zu positiven Entwicklungen [209].

5.4.5 Psychotherapeutische Behandlung

Nr. 5.6	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad EK	<p>Eine ambulante psychotherapeutische Versorgung sollte, insbesondere bei Patient*innen, die in der Akutphase auf der Station eine hohe psychische Belastung aufwiesen, frühzeitig nach Krankenhausentlassung angeboten werden.</p> <p>Bei positivem Screening auf psychiatrische Komorbiditäten sollte den Patient*innen unmittelbar eine ambulante, gegebenenfalls auch stationäre psychiatrische Behandlung angeboten werden.</p> <p><i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragestellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i></p>
	Starker Konsens

Psychiatrische Komorbiditäten

Viele EN-Überlebende zeigen nach dem stationären Aufenthalt deutliche Symptome einer psychischen Belastung in Form von Depressionen, Angststörungen oder einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) [249, 274, 275]. In einer Studie wiesen mehr als die Hälfte der befragten EN-Patient*innen eine depressive Symptomatik auf, circa 43 % zeigten Anzeichen einer generalisierten Angststörung [275]. Rund 20-30 % der Patient*innen berichten sechs Monate nach der Akutphase oder im weiteren Verlauf über Symptome, die das Vorhandensein einer PTSD nahelegen, insbesondere dann, wenn die Betroffenen über eine hohe psychologische Belastung in der Akutphase berichteten [249, 274, 275]. Im Vergleich zu Kontrollpersonen aus der Allgemeinbevölkerung wiesen EN-Patient*innen neben Angststörungen, Depressionen und PTSD in einer Studie aus Taiwan ebenso ein leicht erhöhtes Risiko für andere psychiatrische Erkrankungen wie Schizophrenie und manische Störungen auf, wobei ausschließlich Patient*innen ohne zuvor dokumentierte psychiatrische Vorerkrankungen eingeschlossen wurden. Patient*innen mit SJS sind hierbei seltener betroffen als Patient*innen mit TEN [276].

Psychologische Diagnostik

Im Rahmen der Weiterbehandlung ist der regelmäßige Einsatz validierter Screeningverfahren wichtig, um die Entwicklung psychiatrischer Komorbiditäten frühzeitig zu erkennen und die Teilnahme an niederschweligen psychotherapeutischen Interventionen, wie etwa Entspannungsverfahren, achtsamkeitsbasierten Interventionen und/oder ambulanter gegebenenfalls auch stationärer Psychotherapie und/oder medikamentöser Therapie anzubahnen.

Praxishinweise zu geeigneten Screeningverfahren

Folgende Screeningverfahren zur Identifikation psychiatrischer Komorbiditäten eignen sich bei Patient*innen mit EN zur Erkennung von Anzeichen einer...

- Generalisierten Angststörung und/oder Depression: Gesundheitsfragebogen für Patient*innen (PHQ-4, [277, 278])
- Posttraumatischen Belastungsstörung: PTSD-Checkliste (PCL-5 [279, 280])
- Suizidalität: klinisch diagnostisches Interview durch entsprechende Fachgruppen

Gupta et al. (2017) empfehlen bei Patient*innen mit psychiatrischen Erkrankungen, die auf die Einnahme psychotroper Medikamente eine starke Reaktion der Haut zeigen, also auch EN-Patient*innen, unbedingt die Erfassung von Suizidalität [281]. Im Falle von auffälligen Werten hinsichtlich psychiatrischer Komorbiditäten/Suizidalität ist die Durchführung eines klinisch diagnostischen Interviews zur Sicherung der Diagnose durch entsprechende Fachgruppen (psychologische und ärztliche Psychotherapeut*innen und Psychiater*innen) indiziert.

Psychologische Interventionen

Effekte psychologischer Interventionen wurden bei Patient*innen mit EN bislang noch nicht untersucht [250]. Da Patient*innen mit Brandwunden ähnliche psychologische Folgeerscheinungen aufweisen wie EN-Patient*innen, schlagen O'Reilly et al. (2022) vor, psychotherapeutische Interventionen, die sich in der Behandlung von Patient*innen mit Brandwunden als effektiv erwiesen, auch bei EN-Patient*innen anzuwenden [250]. Allerdings ist zu beachten, dass EN-Patient*innen weniger Vertrauen in die medizinische Behandlung, insbesondere hinsichtlich medikamentöser psychiatrischer Mitbehandlung, haben können als Brandverletzte [251]. In ihrer systematischen Übersichtsarbeit fassten O'Reilly et al. (2022) 17 Studien zusammen, von denen sieben Effekte anerkannter psychotherapeutischer Interventionen (Entspannungsverfahren, Hypnose, kognitive Verhaltenstherapie (CBT)) bei Patient*innen mit Brandwunden untersuchten [250]. Hypnose und Entspannungsverfahren hatten schmerzreduzierende Effekte und verringerten zudem Angst vor Schmerzen. Hypnose wirkte sich positiv auf Angst- und Depressionswerte sowie auf die Schmerzqualität aus. Eine Machbarkeitsstudie zu CBT bei Patient*innen mit Brandwunden legt nahe, dass eine kurze CBT Effekte auf Symptome einer PTSD und Angst/Depression haben könnte [282]. Es fehlen bislang allerdings RCT zu Effekten von Entspannungs- und umfassenderen Stressbewältigungstrainings auf andere psychologische Variablen wie Angst, Depression, gesundheitsbezogene Lebensqualität und das Stresserleben bei EN-Patient*innen.

In den Patient*inneninterviews wurde mehrfach erwähnt, dass die behandelnden Psychotherapeut*innen den Schweregrad der Erkrankung und daraus folgend das Ausmaß der psychischen Belastung unterschätzten. Dies wurde von den Patient*innen darauf zurückgeführt, dass den Behandler*innen die Erkrankung aufgrund der Seltenheit nicht bekannt war und diese deshalb mit einer schweren allergischen Reaktion gleichgesetzt wurde. Daher ist es wünschenswert, dass sich Behandler*innen umfassend mit dem klinischen Bild der Erkrankung auseinandersetzen.

6 Qualitätsindikatoren/Implementierung

Qualitätsindikatoren sind krankheitsspezifische Messgrößen, die eine Beurteilung der Versorgungsqualität ermöglichen. Als Form indirekter Qualitätsmessung bilden sie wichtige Strukturen, Prozesse und Ergebnisse der Versorgung als Kennzahlen ab, anhand derer eine Unterscheidung zwischen guter und schlechter Qualität getroffen werden kann. So ist es mithilfe von Qualitätsindikatoren beispielsweise möglich, zu überprüfen, ob die Anzahl von Patient*innen mit EN innerhalb einer Einrichtung, die bestimmte leitliniengerechte Maßnahmen erhalten haben, einem angestrebten Referenzbereich entspricht.

Für die Festlegung der Qualitätsindikatoren wurde eine Arbeitsgruppe (AG QI) aus Mitgliedern der Leitlinienkommission zusammengestellt. Diese formulierte die endgültige Zusammenstellung der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der Leitlinienempfehlungen sowie den Ergebnissen einer Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport dargestellt.

Nach zwei Online-Vorabstimmungen einschließlich schriftlicher Bewertung der vorläufigen Qualitätsindikatoren hinsichtlich der Kriterien Bedeutung für das Versorgungssystem, Klarheit der Definitionen, Beeinflussbarkeit der Indikatoreausprägung, Risiko für Fehlsteuerung und Evidenz- und Konsensbasierung des Indikators sowie einer moderierten Konsensuskonferenz wurden 14 Indikatoren durch die AG QI angenommen.

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/weitere Informationen
EN 1: Basisdiagnostik bei Verdacht auf EN - Probebiopsie		
Zähler Patient*innen des Nenners, bei denen als Basisdiagnostik eine histologische Untersuchung erfolgt ist Nenner Patient*innen mit akuter EN	3.1: Bei Verdacht auf EN soll als Basisdiagnostik eine konventionelle Histologie erfolgen.	Konsensbasierte Empfehlung Qualitätsziel Möglichst häufige Durchführung zur Vermeidung von Fehldiagnosen
EN 2: Basisdiagnostik bei Verdacht auf EN – direkte Immunfluoreszenz		
Zähler Patient*innen des Nenners, bei denen eine direkte Immunfluoreszenz erfolgt ist Nenner Patient*innen mit akuter EN und atypischer Präsentation (fehlende Schleimhautbeteiligung) und/oder atypischer Zeitverlauf (Latenz zwischen Beginn Exanthem und Blasenbildung > 7 Tage)	3.1: Bei atypischer Präsentation/atypischem Zeitverlauf soll zusätzlich zur konventionellen Histologie immer eine direkte Immunfluoreszenz erfolgen.	Konsensbasierte Empfehlung Qualitätsziel Möglichst häufige Durchführung einer Immunfluoreszenz zur Vermeidung von Fehldiagnosen
EN 3: Basisdiagnostik bei Verdacht auf EN - Fotodokumentation		
Zähler Patient*innen des Nenners, deren Hautveränderungen mindestens 1x/Tag (oder entsprechend der Frequenz der Verbandwechsel) erfasst und fotodokumentiert wurde Nenner Patient*innen mit akuter EN	3.1: Während der Phase des schnellen Progresses der Hautveränderungen sollen die Patient*innen mehrmals täglich klinisch evaluiert werden. Die Krankheitsaktivität und -dynamik der Haut-/Schleimhautveränderungen sollte in der Akutphase 1x/Tag	Konsensbasierte Empfehlung Qualitätsziel Möglichst lückenlose Erfassung der Krankheitsaktivität und Dynamik der Hautveränderungen zur Gewährleistung einer bedarfsgerechten Therapie

	(oder entsprechend der Frequenz der Verbandswechsel) erfasst und fotodokumentiert werden.	
EN 4: Einbindung der verschiedenen Fachrichtungen - Ophthalmologie		
Zähler Patient*innen des Nenners, bei denen innerhalb von 24 Stunden eine ophthalmologische Untersuchung erfolgt ist Nenner Patient*innen mit klinisch wahrscheinlicher Diagnose von EN	3.4: Bei klinisch wahrscheinlicher Diagnose von EN soll innerhalb von 24 Stunden eine ophthalmologische Untersuchung erfolgen.	Konsensbasierte Empfehlung Qualitätsziel Möglichst frühzeitige Durchführung einer ophthalmologischen Untersuchung zur Gewährleistung einer bedarfsgerechten Therapie und Vermeidung von Folgeschäden
EN 5: Einbindung der verschiedenen Fachrichtungen – Gynäkologie/Urologie		
Zähler Patient*innen des Nenners, bei denen innerhalb von 48 Stunden eine gynäkologische und/oder urologische Mitbeurteilung erfolgt ist Nenner Patient*innen mit akuter EN	3.4: Möglichst innerhalb von 48 Stunden, spätestens aber innerhalb der ersten Woche, sollte für alle Patient*innen zudem eine gynäkologische und/oder urologische Mitbeurteilung erfolgen.	Konsensbasierte Empfehlung Qualitätsziel Möglichst häufige Durchführung einer gynäkologischen und/oder urologischen Mitbeurteilung Untersuchung zur Gewährleistung einer bedarfsgerechten Therapie und Vermeidung von Folgeschäden
EN 6: Einbindung der verschiedenen Fachrichtungen - Schmerzmedizin		
Zähler Patient*innen des Nenners, bei denen ein schmerztherapeutisches Konsil erfolgt ist Nenner Patient*innen mit akuter EN und einem Schmerzniveau $\geq 4/10$ der numerischen Ratingskala(NRS) trotz Ausschöpfung der im Bereich üblichen analgetischen Maßnahmen	3.4: Bei einem Schmerzniveau $\geq 4/10$ der numerischen Ratingskala (NRS) trotz Ausschöpfung der im Bereich üblichen analgetischen Maßnahmen, soll ein schmerztherapeutisches Konsil erfolgen.	Konsensbasierte Empfehlung Qualitätsziel Möglichst bedarfsgerechte Versorgung der Schmerzen in der Akutphase zur Minderung von akuten Belastungszuständen und Vermeidung von Folgebeschwerden
EN 7: Krankheitsschwere und Prognose		
Zähler	3.5: Eine Prognoseabschätzung unter Nutzung des SCORTEN	Konsensbasierte Empfehlung Qualitätsziel

<p>Patient*innen des Nenners, bei denen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme sowie an Tag 3 eine Prognosabschätzung unter Nutzung des SCORTEN (severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis) durchgeführt wurde</p> <p>Nenner Patient*innen mit akuter EN</p>	<p>(severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis) soll innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme sowie an Tag 3 und gegebenenfalls Tag 5 durchgeführt werden</p>	<p>Möglichst bedarfsgerechte Einschätzung der Behandlungsmaßnahmen inklusive einer gegebenenfalls notwendigen Verlegung.</p> <p>Möglichst lückenlose Erfassung der Krankheitsprognose zur Generierung wissenschaftlicher Daten</p>
---	---	--

EN 8: Supportive Therapie (einschließlich organspezifischer Diagnostik) - Augen

<p>Zähler Patient*innen des Nenners, bei denen eine regelmäßige (befundabhängig alle 1-3 Tage) Untersuchung der Augenoberfläche mit Fluoreszein erfolgt ist</p> <p>Nenner Patient*innen mit akuter EN und Augenbeteiligung</p>	<p>4.24: In der Akutphase der Erkrankung soll eine regelmäßige Untersuchung der Augenoberfläche mit Fluoreszein erfolgen (die Untersuchungsfrequenz ist dabei befundabhängig).</p>	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Qualitätsziel Möglichst regelmäßige Untersuchung der Augenoberfläche mit Fluoreszein zur Gewährleistung einer bedarfsgerechten Therapie</p>
--	--	---

EN 9: Supportive Therapie (einschließlich organspezifischer Diagnostik) - Augen

<p>Zähler Patient*innen des Nenners, bei denen tagsüber 1-2 stündlich konservierungsmittelfreie Benetzungsmittel angewendet wurden</p> <p>Nenner Patient*innen mit akuter EN und Augenbeteiligung</p>	<p>4.25: Zur Pflege der okulären Oberfläche sollen unabhängig vom Schweregrad tagsüber 1-2 stündlich konservierungsmittelfreie Benetzungsmittel angewendet werden.</p>	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Qualitätsziel Möglichst engmaschige Versorgung mit Benetzungsmitteln zur Vermeidung schwerwiegender Folgen für das Sehvermögen</p>
---	--	--

EN 10: Supportive Therapie (einschließlich organspezifischer Diagnostik) - Augen

<p>Zähler Patient*innen des Nenners, bei denen zur Nacht pflegende Augensalben angewendet wurden</p> <p>Nenner Patient*innen mit akuter EN und Augenbeteiligung</p>	<p>4.25: Zur Nacht sollen pflegende Augensalben gegeben werden.</p>	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Qualitätsziel Möglichst bedarfsgerechte Versorgung mit Augensalben zur Vermeidung schwerwiegender Folgen für das Sehvermögen</p>
---	---	--

EN 11: Supportive Therapie (einschließlich organspezifischer Diagnostik) - Augen

<p>Zähler Patient*innen des Nenners, bei denen eine Amnionmembran-</p>	<p>4.30: Bei persistierenden oder großflächigen Hornhautepitheldefekten soll</p>	<p>GRADE Gering (⊕⊕○○) bis moderat (⊕⊕⊕○)</p> <p>Qualitätsziel</p>
---	--	---

ummantelte Illigschale eingesetzt wurde oder eine Amnionmembranaufgabe erfolgte	eine Amnionmembran-ummantelten Illigschale eingesetzt werden oder eine Amnionmembranaufgabe erfolgen.	Möglichst häufiges Einsetzen einer Amnionmembran-ummantelten Illigschale oder Amnionmembranaufgabe zur Vermeidung schwerwiegender Folgen für das Sehvermögen
Nenner Patient*innen mit akuter EN und persistierenden oder großflächigen Hornhautepitheldefekten		

EN 12: Supportive Therapie (einschließlich organspezifischer Diagnostik) – Antiinfektiöse Therapie

Zähler Patient*innen des Nenners, bei denen keine prophylaktische Antibiotikatherapie erfolgt ist	4.42: Eine prophylaktische systemische Antibiotikatherapie soll in Abwesenheit klinischer Zeichen einer bakteriellen Superinfektion (progrediente Rötung, zunehmende oder putride Sekretion, auffällige Dynamik der Vital- oder Entzündungsparameter, Fieber) nicht verabreicht werden.	GRADE Sehr gering (⊕○○○)
Nenner Patient*innen mit akuter EN und <u>Abwesenheit</u> klinischer Zeichen einer bakteriellen Superinfektion (progrediente Rötung, zunehmende oder putride Sekretion, auffällige Dy-namik der Vital- oder Entzündungsparameter, Fieber)		Qualitätsziel Möglichst geringe Anzahl von Fehl- und Überversorgung zur Vermeidung von Antibiotika-induzierten Komplikationen

EN 13: Psychotherapeutische Behandlung in der Akutphase

Zähler Patient*innen des Nenners, bei denen der Bedarf für eine psychologische Unterstützung spätestens zum Ende des akutstationären Aufenthalts aktiv erfragt und mittels validierter Messinstrumente erhoben wurde	4.54: Die Diagnostik und Behandlung von psychischen Störungen bei Patient*innen mit EN soll entsprechend der jeweiligen Leitlinien erfolgen. 4.54: In der Akutphase sollte bei der Diagnostik besonders auf die Differenzierung zwischen psychopathologischen Symptomen gegenüber körperlichen Begleiterscheinungen der Erkrankung und Belastungen durch das intensivmedizinische Umfeld geachtet werden.	Konsensbasierte Empfehlung
Nenner Patient*innen mit akuter EN		Qualitätsziel Möglichst häufige psychotherapeutische Unterstützung bedürftiger Patient*innen zur Senkung des psychischen Leidensdrucks und zur Vermeidung psychischer Folgebeschwerden

Anmerkung zu EN 13: Validierte Messinstrumente mit definiertem Cut-Off sind zum Beispiel

- Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-4),
- Fragebogen zur Selbstbeurteilung von depressiven Symptomen und Angstsymptomen (HADS) und

- Selbstbeurteilungsinstrument zur Diagnostik der Posttraumatischen Belastungsstörung (PCL-5).

Bei geäußertem Wunsch des/der Patient*innen nach Unterstützung sollen bereits ein psychologisches Erstgespräch und die Bahnung einer ambulanten psychologischen Versorgung erfolgen.

EN 14: Allergietestung und Allergiepass

<p>Zähler Patient*innen des Nenners, denen ein Allergiepass ausgestellt wurde</p> <p>Nenner Patient*innen mit akuter EN, bei denen sich ein medikamentöser Auslöser bestimmen lässt</p>	<p>5.2: Ein Allergiepass soll in den Fällen ausgestellt werden, in denen sich ein medikamentöser Auslöser bestimmen lässt.</p>	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p>Qualitätsziel Möglichst häufige Ausstellung eines Allergiepasses zur Vermeidung von Rezidiven</p>
---	--	---

7 Limitationen der Leitlinie/Barrieren für die Implementierung

Limitationen ergaben sich insbesondere durch die mangelhafte Datenlage hinsichtlich therapeutischer Primärstudien. Aufgrund der vorgefundenen Evidenzlücken besteht innerhalb der Leitlinie ein Missverhältnis zwischen konsens- und evidenzbasierten Empfehlungen, welche sich zudem vorrangig auf Evidenz sehr geringer bis moderater Sicherheit in die berichteten Effektschätzer (bei moderatem bis sehr hohem Risiko für systematische Verzerrungen der überwiegenden Anzahl der Studien) beziehen.

Die zur Identifikation des auslösenden Agens definierten Substanzen mit hohem, moderatem oder keinem erhöhten Risiko basieren auf den Ergebnissen zweier großangelegter multinationaler Fall-Kontroll-Studien zur Risikobewertung von EN. Zudem wurden in der Literatur berichtete sowie im Rahmen des internationalen RegiSCAR-Projekts beobachtete eindeutige EN-Fälle im Zusammenhang mit neuen Medikamenten analysiert und gegebenenfalls in die entsprechenden Medikamentenliste aufgenommen. Allerdings ist dieser Analyseprozess nach 2017 nicht systematisch fortgeführt worden, so dass die Gefahr besteht, dass einzelne neue Arzneimittel mit einem Risiko für EN übersehen wurden.

Aufgrund des komplexen interdisziplinären Versorgungsbedarfs ergeben sich Barrieren für das Hinzuziehen der verschiedenen Fachrichtungen in der Akutphase. Je nach behandelnder Einrichtung kann diese nur verzögert erfolgen, sodass eine optimale Versorgung, etwa der okulären Beschwerden, nicht immer gewährleistet werden kann. Durch die ausdrückliche Empfehlung einer frühzeitigen Hinzuziehung der wichtigsten Fachrichtungen sowie deren Berücksichtigung bei der Erstellung der Qualitätsindikatoren könnte jedoch ein wirksamer Anreiz zur Umsetzung geschaffen werden. Die in der Leitlinie erarbeiteten Behandlungsvorgaben können auch im Rahmen der Etablierung zertifizierter Zentren zur Behandlung von EN als Referenzpunkte dienen.

Im Rahmen der Nachsorge ergibt sich ein weiteres Problem hinsichtlich der EN-spezifischen Fachkenntnisse der behandelnden Ärzt*innen, da regionale Expert*innen häufig nicht vorhanden sind. Durch eine breite Disseminierung der Leitlinieninhalte könnten jedoch die fachliche Kompetenz regionaler Behandler gefördert und mithilfe des Dokumentationszentrums schwerer Hautreaktionen

(dZh) möglicherweise Kontakte zu überregionalen Expert*innen angebahnt und der Aufbau eines Expert*innennetzwerkes gefördert werden.

Eine systematische Erfassung von Kosten und Nutzen der infragestehenden Behandlungsmodalitäten erfolgte nicht. Da sich für einige Modalitäten jedoch bedeutsame Unterschiede hinsichtlich ihrer Kosten-Nutzen-Bilanz ergeben, wurde innerhalb der Evidence-to-Decision-Tabellen (siehe Evidenzreport) dahingehend eine grobe Einschätzung vorgenommen. Beispielsweise ist aufgrund ihres off-label-Status eine Anwendung der immunmodulierenden Systemtherapien kritisch abzuwägen, da gegebenenfalls eine Kostenübernahme nicht erfolgt. Dieser Sachverhalt wurde in den Konsensuskonferenzen diskutiert und bei der Erstellung der Empfehlungen an gegebener Stelle berücksichtigt.

8 Forschungsbedarf

Im Rahmen der Evidenzaufbereitung und der inhaltlichen Diskussion ergaben sich mehrere Evidenzlücken. Um den Versorgungsstandard weiter zu optimieren und Limitationen der Leitlinie bei Aktualisierungen zu beheben, schlagen wir folgende Anknüpfungspunkte für zukünftige Forschungsaktivitäten vor:

1. Transparente/validierte diagnostische Kriterien zum Ausschluss von Differentialdiagnosen
 - Entwicklung von Schulungen/Fortbildungen zur Diagnosesicherung

2. Entwicklung von Berichtstandards für Primärstudien von Interventionen insbesondere hinsichtlich
 - Systemtherapie
 - Lokalthherapie Haut
 - Lokalthherapie Augen
 - Lokalthherapie Mund
 - Lokalthherapie Genitale
 - Psychotherapie

➔ Bericht möglichst auf Patient*innenebene, sonst in Form von disaggregierten Daten:

 - Kein gemeinsamer Bericht von EN und Differentialdiagnosen
 - Bericht von Endpunkten (beispielsweise Letalität, Reepithelisierungszeit) für jede Interventionsgruppe
 - Erhaltene Ko-interventionen
 - Dosis/Dauer erhaltener (Ko-)Interventionen
 - Beginn der Reaktion/Beginn der Therapie
 - Schweregrad für jede Interventionsgruppe

3. Bündelung von Ressourcen durch multizentrische, prospektive, vergleichende (Therapie-)Studien

4. Durchführung von Studien zur Erfassung von Beeinträchtigung der Lebensqualität und Langzeitfolgen
 - Studien mit langer Nachverfolgungszeit > 5 Jahre
 - Qualitative Studien zur Abbildung nicht erfasster Bedürfnisse, zum Beispiel direkte Beobachtung der (Akut-)Versorgung durch qualitativ Forschende (ethnographische Begleitung)

5. Zusammenarbeit auf europäischer/internationaler Ebene zur Entwicklung von Versorgungsstandards/Leitlinien
6. Standardisierung und überregionale Koordination der Sammlung von biologischen Proben (Gewebe, Blut, Blasenflüssigkeit) und deren Analyse
 - Identifikation/Klärung des Pathomechanismus
 - HLA-Assoziationen
7. Durchführung weiterer Fall-Kontroll Studien und systematische Erstellung validierter Risikoprofile von Wirkstoffen

9 Informationen zu dieser Leitlinie

9.1 PROJEKTDATEN

Tabelle 9.1: Projektdaten – Übersicht.

Titel der Leitlinie:	Diagnostik und Therapie der Epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse)
Art der Anmeldung:	<input checked="" type="checkbox"/> neue Leitlinie <input type="checkbox"/> Upgrade oder <input type="checkbox"/> Update von AWMF-Register-Nr.:
Geplante Klasse:	<input type="checkbox"/> S1 <input type="checkbox"/> S2e <input type="checkbox"/> S2k <input checked="" type="checkbox"/> S3
Gründe für die Themenwahl:	Beim Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und bei der Toxisch epidermalen Nekrolyse (TEN), die aufgrund von gleicher Pathogenese und Ätiologie als Epidermale Nekrolyse (EN) zusammengefaßt werden, handelt es sich um eine akute, schwere Überempfindlichkeitsreaktion. EN geht mit einer Ablösung der Haut und Schleimhäute sowie einer Letalität von 20-50 % einher und wird üblicherweise durch Medikamente oder Infektionen verursacht. Trotz der Schwere der Erkrankung und der Notwendigkeit eines strukturierten interdisziplinären Behandlungskonzeptes steht in Deutschland keine Leitlinie für EN zur Verfügung.
Zielorientierung der Leitlinie:	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion von Morbidität und Letalität von Epidermaler Nekrolyse (EN) durch Verbesserung von Diagnostik, Therapie und Anschlussversorgung entsprechend der Empfehlungen der Leitlinie. • Identifikation von weiterem Forschungsbedarf und Werkzeugen zur Messung der Qualität der Versorgung.
Anmeldung (Person):	Prof. Dr. med. Alexander Nast
Anmeldende Fachgesellschaft(en):	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften:	Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e.V. (DGPRÄC) Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI) Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie e.V. (DGKCH) Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP) Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e.V. (DGP) Deutsche Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin e.V. (DGPRM) Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)

	Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin e.V. (DGV) Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Deutschsprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie e.V. (DeGPT)
Beteiligung weiterer Fachgesellschaften oder Organisationen:	Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V., BVDD
Ansprechpartner (Leitliniensekretariat):	Martin Dittmann
Leitlinienkoordination (Name):	Ruben Heuer, Prof. Dr. Alexander Nast (methodische Koordination) Dr. Maren Paulmann, Prof. Dr. Maja Mockenhaupt (inhaltliche Koordination)
Versorgungsbereich	ambulant, stationär Diagnostik, Therapie, Rehabilitation primärärztliche Versorgung, spezialärztliche Versorgung
Patient*innenzielgruppe	Erwachsene, Kinder-/Jugendliche Patient*innen mit V.a. EN oder bestätigter Diagnose einer EN aller Altersgruppen
Adressaten der Leitlinie (Anwenderzielgruppe):	An der Diagnostik und Therapie von Patient*innen mit EN beteiligten ärztliche und nicht-ärztliche Gesundheitsdienstleister*innen aus den Fachgebieten Dermatologie, Allgemeinmedizin, Intensiv- und Verbrennungsmedizin, Augenheilkunde, Gynäkologie, Urologie, HNO, Schmerztherapie, Psychotraumatologie, Pflege, Ernährungsmedizin, Mikrobiologie, Hygiene, Plastische und Rekonstruktive Chirurgie, Kinderchirurgie, Chirurgie und Rehabilitation. Des weiteren Patient*innen und gegebenenfalls deren Eltern/Angehörige.
Methodik (Art der <i>evidence</i> -Basierung, Art der Konsensusfindung):	Die Leitlinienentwicklung erfolgte nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks zur Erstellung evidenz- und konsensbasierter S3-Leitlinien unter Einsatz der GRADE Methodik.
Ergänzende Informationen zum Projekt (vorhanden ja/nein, wenn ja: wo?):	Es ist keine national organisierte Patient*innenorganisation vorhanden. Es erfolgte eine Ermittlung der Patient*innenperspektive über eine Fokusgruppe und Einzelinterviews mit ehemaligen Betroffenen und ihren Angehörigen. Zusätzlich wurden Patientenvertreter*innen direkt eingebunden.

Die von der Deutschen Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin (DGPRM) mandatierte Person beteiligte sich nicht an der Leitlinienentwicklung. Zusätzlich wurden auch die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM), die Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), die deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM), die Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI), die Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM) und die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC) um ihre Beteiligung gebeten. Die angefragten Fachgesellschaften lehnten eine Teilnahme jedoch ab.

Tabelle 9.2 zeigt eine Übersicht über die an der Entwicklung der vorliegenden Leitlinie Beteiligten einschließlich der Rolle in der Leitlinienentwicklung, der benennenden Fachgesellschaft und der Fachrichtung beziehungsweise Institution. Interessenerklärungen der Leitlinienmitglieder sind in Tabelle 12.5 dargestellt.

Tabelle 9.2: Mitglieder der Expert*innenkommission und Methodengruppe.

Vertretung (Name)	Institut und Ort	Fachgesellschaft
Expert*innenkommission		
Prof. Dr. Thorsten Anneck*	Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum Köln-Merheim	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)
Prof. Dr. Björn Behr*	Universitätsklinik Plastische Chirurgie und Handchirurgie, Schwerbrandverletzentzentrum, Sarkomzentrum, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum	Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)

PD Dr. Dr. Katharina Boch (stellv.)*	Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
PD Dr. Anja M. Boos*	Klinik für Plastische Chirurgie, Hand- und Verbrennungschirurgie, Uniklinik RWTH Aachen	Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin (DGV)
Prof. Dr. Knut Brockow (stellv.)*	Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)
Prof. Dr. Lars E. French*	Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig- Maximilians-Universität München	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
PD Dr. Jochen Gille*	Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie, Klinikum St. Georg Leipzig	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)
Verena Gundlach*	Herzzentrum Niederrhein – Klinik für Herzchirurgie und herznahe Gefäßchirurgie, Helios Klinikum Krefeld	Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP)
Dr. Bernd Hartmann (stellv.)*	Zentrum für Schwerbrandverletzte mit Plastischer Chirurgie, BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin	Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)
Prof. Dr. Peter Höger*	Abt. Pädiatrische Dermatologie/Allergologie, Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift Hamburg	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
Prof. Dr. Silke C. Hofmann*	Zentrum für Dermatologie, Allergologie und Dermatochirurgie, Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Dr. Tobias Klein (stellv.)*	Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie und Kinderurologie, Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße, Kliniken der Stadt Köln	Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH)
Prof. Dr. Marcus Lehnhardt*	Universitätsklinik Plastische Chirurgie und Handchirurgie, Schwerbrandverletzententrum, Sarkomzentrum, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum	Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin (DGV)
Dr. Yvonne Liß (stellv.)*	Praxis Dr. Jana Filser, Mannheim	-
Prof. Dr. Philip Maier*	Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)
Prof. Dr. Dr. Philipp Mandel*	Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Frankfurt	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Dr. Nikos Marathovouniotis*	Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie und Kinderurologie, Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße, Kliniken der Stadt Köln	Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH)
Prof. Dr. Hans Mittelviehhaus (stellv.)*	Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)
Prof. Dr. Maja Mockenhaupt*	Klinik für Dermatologie und Venerologie, Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh), Universitätsklinikum Freiburg	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Prof. Dr. Uwe Pleyer*	Klinik für Augenheilkunde, Charité - Universitätsmedizin Berlin	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)
Prof. Dr. Katharina Rall*	Universitäts-Frauenklinik, Universitätsklinikum Tübingen	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Prof. Dr. Siegbert Rieg*	Klinik für Innere Medizin II – Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Freiburg	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)
Prof. Dr. Heike Rittner*	Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Zentrum für interdisziplinäre Schmerzmedizin, Universitätsklinikum Würzburg	Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.
Dr. Frank Sander*	Zentrum für Schwerbrandverletzte mit Plastischer Chirurgie, BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin	Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)

Stefan Schnitzler (stellv.)*	Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Uniklinik RWTH Aachen	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)
Dr. Christina Schut*	Institut für Medizinische Psychologie, Justus-Liebig-Universität Gießen	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Dr. Annette Stolle*	Forschungsbereich, BG Klinik Ludwigshafen	Deutschsprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie (DeGPT)
Dr. Artem Vorobyev*	Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck	Berufsverband der deutschen Dermatologen (BVDD)
Prof. Dr. Bettina Wedi*	Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)
Prof. Dr. Johannes Weiss (stellv.)*	Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Ulm	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Prof. Dr. Mirjana Ziemer*	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Leipzig	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Patient*innenvertretung		
Finnja Marlok*	Untermünkheim	
Maximilian Zepp*	Kaiserslautern	
Methodiker*innen		
Prof. Dr. Alexander Nast (methodischer Koordinator)	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin	-
Ruben Heuer (methodische Begleitung)	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin	-
Dr. Maren Paulmann (methodische Begleitung)	Klinik für Dermatologie und Venerologie, Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh), Universitätsklinikum Freiburg	-
Dr. medic. Marie Anne Pradeau (methodische Begleitung)	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin	-
Dr. Maria Kinberger (methodische Begleitung)	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin	-
* <i>stimmberechtigt</i>		

9.2 HINWEISE ZUR ANWENDUNG VON LEITLINIEN

Leitlinien stellen systematisch entwickelte Hilfen für klinisch relevante Beratungs- und Entscheidungssituationen dar. Während der Entwicklung einer Leitlinie kann nur eine beschränkte Auswahl standardisierter klinischer Situationen berücksichtigt werden. Empfehlungen klinischer Leitlinien haben keinen rechtlich verbindlichen Charakter; in spezifischen Situationen kann und muss unter Umständen von den hierin enthaltenen Empfehlungen abgewichen werden. Die Umsetzung von Empfehlungen einer Leitlinie in spezifischen klinischen Situationen muss stets unter Berücksichtigung sämtlicher individueller patient*innenrelevanter Gegebenheiten (z.B. Komorbiditäten, Komedikation, Kontraindikationen) geprüft werden.

Die Medizin ist als Wissenschaft ständigen Entwicklungen unterworfen. Nutzer der Leitlinie werden aufgefordert, sich über neue Erkenntnisse nach Veröffentlichung der Leitlinie zu informieren. Anwender dieser Leitlinie sind zudem angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Angaben sowie unter Berücksichtigung der Produktinformationen der Hersteller zu überprüfen, ob die gegebenen Empfehlungen hinsichtlich der Art der Durchführung von Interventionen, zu berücksichtigender Kontraindikationen, Arzneimittelinteraktionen etc. sowie hinsichtlich der Zulassungs- und Erstattungssituation vollständig und aktuell sind.

9.3 ERGÄNZENDE DOKUMENTE

- Leitlinienreport
- Evidenzbericht
- PowerPoint-Slideset zur Leitlinienimplementierung

Alle Dokumente finden Sie in aktueller Version auf dem Internetportal der AWMF.

9.4 GELTUNGSBEREICH, ANWENDERZIELGRUPPE UND ZIELE DER LEITLINIE

Die Empfehlungen der S3-Leitlinie gelten für alle Patient*innen mit Verdacht auf oder bestätigter Diagnose von EN aller Altersgruppen.

Die Leitlinie richtet sich an ärztliche und nicht-ärztliche Gesundheitsdienstleister*innen aus den Fachgebieten Dermatologie, Allgemeinmedizin, Intensiv- und Verbrennungsmedizin, Augenheilkunde, Gynäkologie, Urologie, HNO, Schmerztherapie, Psychotraumatologie, Pflege, Ernährungsmedizin, Mikrobiologie, Hygiene, Plastische und Rekonstruktive Chirurgie, Kinderchirurgie, Chirurgie und Rehabilitation, die an Diagnostik und Therapie von Patient*innen mit EN beteiligt sind. Des Weiteren adressiert sie Patient*innen und gegebenenfalls deren Eltern/Angehörige.

Darüber hinaus soll die Leitlinie Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern zur Orientierung dienen.

Ziel der Leitlinie ist die Reduktion der Morbidität und Letalität von EN durch eine verbesserte Diagnostik, Therapie und Anschlussversorgung entsprechend der Empfehlungen der Leitlinie. Ferner sollen weiterer Forschungsbedarf und Werkzeuge zur Messung der Qualität der Versorgung identifiziert werden.

9.5 BETEILIGUNG VON INTERESSEGRUPPEN

Im Rahmen der Stellung des Förderantrags wurden die zu beteiligenden Fachgesellschaften seitens der Steuergruppe mit dem Ziel einer Abdeckung sämtlicher versorgungsrelevanter Fachgruppen ausgewählt. Die ärztlichen und nicht-ärztlichen Vertreter wurden im Anschluss durch die ausgewählten Fachgesellschaften nominiert.

Eine Beteiligung bestehender Patient*innenorganisationen wurde angestrebt. Da jedoch keine solche Organisation für EN in Deutschland existiert, wurden Betroffene und deren Angehörige in teilstrukturierten Interviews und im Rahmen einer Fokusgruppendifkussion systematisch hinsichtlich ihrer Erfahrungen mit der medizinischen Versorgung befragt. Die mithilfe einer qualitativen Analyseverfahren ausgewerteten Daten flossen direkt in thematisch relevante Kapitel der Leitlinie ein. Zusätzlich konnten aus der Gruppe der Befragten zwei Patientenvertreter*innen gewonnen und aktiv über den gesamten Entstehungszeitraum an der Erstellung der Leitlinie beteiligt werden.

9.6 FINANZIERUNG

Das Leitliniengremium arbeitete ehrenamtlich. Die Entwicklung der Leitlinie wurde vom Innovationsausschuss beim Gemeinsamen Bundesausschuss finanziert. Es erfolgte keine Beeinflussung der Leitlinieninhalte.

9.7 UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN

Interessenkonflikte von allen an der Leitlinienentwicklung Beteiligten wurden über ein Online-Portal/AWMF-Formular erhoben. Eine Evaluation der Interessen hinsichtlich des Vorliegens von Interessenkonflikten erfolgte durch Prof. Dr. Alexander Nast nach den Vorgaben der AWMF. Prof. Dr. Nast und Ruben Heuer, MA, wurden durch den stellvertretenden Leiter der Kommission für Qualitätssicherung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft Prof. Dr. Tobias Weberschock bewertet. Eine vollständige Darstellung der Interessenkonflikte mit Themenbezug zur Leitlinie und der Bewertungen findet sich im Anhang.

Folgende Kriterien wurden zur Bewertung herangezogen:

- Kein: Keine Interessen, die als Interessenkonflikt bewertet wurden, d.h. es liegen keinerlei Sachverhalte vor oder diese haben keinen thematischen Bezug zur Leitlinie → Konsequenz: keine Einschränkungen
- Gering: Persönliche Honorare (Advisory-Tätigkeit oder Vortragshonorare) ≤ 1.500 €/Jahr (im Durchschnitt), Drittmittel für die Klinik/Institution unabhängig von der Höhe von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie → Konsequenz: kein federführendes Verfassen betreffender Kapitel
- Moderat: Persönliche Honorare (Advisory-Tätigkeit oder Vortragshonorare) ≤ 15.000 €/Jahr (im Durchschnitt) von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie, persönliche Honorare > 1.500 €/Jahr (im Durchschnitt) von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie → Konsequenz: Enthaltung bei betreffenden Abstimmungen, kein federführendes Verfassen betreffender Kapitel
- Hoch: Persönliche Honorare (Advisory-Tätigkeit oder Vortragshonorare) > 15.000 €/Jahr (im Durchschnitt) von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie, Eigentümerinteressen unabhängig von der Höhe von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie → Konsequenz: Ausschluss von Beratungen

10 Methodik

Für eine ausgiebige Beschreibung der Methodik sei auf den Leitlinienreport (online Supplement sowie auf www.awmf.org) verwiesen.

11 Referenzen

1. Kaminski-Hartenthaler A, Meerpohl JJ, Gartlehner G, Kien C, Langer G, Wipplinger J, Schunemann HJ. [GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes.* 2014; 108: 413-20.
2. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis (the scalded skin syndrome): a reappraisal. *Br J Dermatol.* 1979; 100: 69-86.
3. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1272-85.

4. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993; 129: 92-6.
5. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau J-C, International SCAR-Study Group. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 1019-24.
6. Grünwald P, Mockenhaupt M, Panzer R, Emmert S. Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse – Diagnostik und Therapie. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020; 18: 547-53.
7. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69: 173 e1-13; quiz 85-6.
8. Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revuz J, Roujeau JC. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 1996; 134: 710-4.
9. Nassif A, Bensussan A, Dorothee G, Mami-Chouaib F, Bachot N, Bagot M, Boumsell L, Roujeau JC. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2002; 118: 728-33.
10. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, Deniaud A, Moslehi H, Wolkenstein P, Bagot M, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114: 1209-15.
11. Miyauchi H, Hosokawa H, Akaeda T, Iba H, Asada Y. T-cell subsets in drug-induced toxic epidermal necrolysis. Possible pathogenic mechanism induced by CD8-positive T cells. *Arch Dermatol.* 1991; 127: 851-5.
12. Caproni M, Torchia D, Schincaglia E, Volpi W, Frezzolini A, Schena D, Marzano A, Quaglino P, De Simone C, Parodi A, Barletta E, Fabbri P. The CD40/CD40 ligand system is expressed in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. *Br J Dermatol.* 2006; 154: 319-24.
13. Saito N, Yoshioka N, Abe R, Qiao H, Fujita Y, Hoshina D, Suto A, Kase S, Kitaichi N, Ozaki M, Shimizu H. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis mouse model generated by using PBMCs and the skin of patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 434-41 e1-9.
14. Roujeau JC. Immune mechanisms in drug allergy. *Allergol Int.* 2006; 55: 27-33.
15. Le Cleach L, Delaire S, Boumsell L, Bagot M, Bourgault-Villada I, Bensussan A, Roujeau JC. Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors. *Clin Exp Immunol.* 2000; 119: 225-30.
16. Friedmann PS, Strickland I, Pirmohamed M, Park BK. Investigation of mechanisms in toxic epidermal necrolysis induced by carbamazepine. *Arch Dermatol.* 1994; 130: 598-604.
17. Villada G, Roujeau JC, Clerici T, Bourgault I, Revuz J. Immunopathology of toxic epidermal necrolysis. Keratinocytes, HLA-DR expression, Langerhans cells, and mononuclear cells: an immunopathologic study of five cases. *Arch Dermatol.* 1992; 128: 50-3.
18. Heng MC, Allen SG. Efficacy of cyclophosphamide in toxic epidermal necrolysis. Clinical and pathophysiologic aspects. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 25: 778-86.
19. Correia O, Delgado L, Ramos JP, Resende C, Torrinha JA. Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis. Further evidence of CD8+ lymphocyte involvement. *Arch Dermatol.* 1993; 129: 466-8.
20. Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, Chin SW, Chiou CC, Chu SC, Ho HC, Yang CH, Lu CF, Wu JY, Liao YD, Chen YT. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med.* 2008; 14: 1343-50.
21. Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, Bagot M, Lyonnet L, Michel L, Boumsell L, Bensussan A, Roujeau JC. Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2004; 123: 850-5.

22. Krensky AM, Clayberger C. Biology and clinical relevance of granulysin. *Tissue Antigens*. 2009; 73: 193-8.
23. Abe R, Yoshioka N, Murata J, Fujita Y, Shimizu H. Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson syndrome. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 514-5.
24. Heng YK, Lee HY, Roujeau JC. Epidermal necrolysis: 60 years of errors and advances. *Br J Dermatol*. 2015; 173: 1250-4.
25. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, Hunziker T, Saurat JH, Tschopp J, French LE. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*. 1998; 282: 490-3.
26. Wehrli P, Viard I, Bullani R, Tschopp J, French LE. Death receptors in cutaneous biology and disease. *J Invest Dermatol*. 2000; 115: 141-8.
27. Ito K, Hara H, Okada T, Shimojima H, Suzuki H. Toxic epidermal necrolysis treated with low-dose intravenous immunoglobulin: immunohistochemical study of Fas and Fas-ligand expression. *Clin Exp Dermatol*. 2004; 29: 679-80.
28. Viard-Leveugle I, Bullani RR, Meda P, Micheau O, Limat A, Saurat JH, Tschopp J, French LE. Intracellular localization of keratinocyte Fas ligand explains lack of cytolytic activity under physiological conditions. *J Biol Chem*. 2003; 278: 16183-8.
29. Caproni M, Antiga E, Parodi A, Schena D, Marzano A, Quaglino P, De Simone C, La Placa M, Volpi W, Del Bianco E, Fabbri P. Elevated circulating CD40 ligand in patients with erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. *Br J Dermatol*. 2006; 154: 1006-7.
30. Caproni M, Torchia D, Schincaglia E, Volpi W, Frezzolini A, Schena D, Marzano A, Quaglino P, De Simone C, Parodi A, Barletta E, Fabbri P. Expression of cytokines and chemokine receptors in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2006; 155: 722-8.
31. Viard-Leveugle I, Gaide O, Jankovic D, Feldmeyer L, Kerl K, Pickard C, Roques S, Friedmann PS, Contassot E, French LE. TNF-alpha and IFN-gamma are potential inducers of Fas-mediated keratinocyte apoptosis through activation of inducible nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2013; 133: 489-98.
32. Khalili B, Bahna SL. Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 97: 272-80; quiz 81-3, 320.
33. Su SC, Mockenhaupt M, Wolkenstein P, Dunant A, Le Gouvello S, Chen CB, Chosidow O, Valeyrie-Allanore L, Bellon T, Sekula P, Wang CW, Schumacher M, Kardaun SH, Hung SI, Roujeau JC, Chung WH. Interleukin-15 Is Associated with Severity and Mortality in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2017; 137: 1065-73.
34. Gibson A, Ogese M, Pirmohamed M. Genetic and nongenetic factors that may predispose individuals to allergic drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018; 18: 325-32.
35. White KD, Abe R, Ardern-Jones M, Beachkofsky T, Bouchard C, Carleton B, Chodosh J, Cibotti R, Davis R, Denny JC, Dodiuk-Gad RP, Ergen EN, Goldman JL, Holmes JH, Hung SI, Lacouture ME, Lehloenya RJ, Mallal S, Manolio TA, Micheletti RG, Mitchell CM, Mockenhaupt M, Ostrov DA, Pavlos R, Pirmohamed M, Pope E, Redwood A, Rosenbach M, Rosenblum MD, Roujeau JC, Saavedra AP, Saeed HN, Struwing JP, Sueki H, Sukasem C, Sung C, Trubiano JA, Weintraub J, Wheatley LM, Williams KB, Worley B, Chung WH, Shear NH, Phillips EJ. SJS/TEN 2017: Building Multidisciplinary Networks to Drive Science and Translation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6: 38-69.
36. Chung WH, Hung SI, Chen YT. Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007; 7: 317-23.
37. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, Wu JY, Chen YT. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 2004; 428: 486.
38. Khor AH, Lim KS, Tan CT, Wong SM, Ng CC. HLA-B*15:02 association with carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in an Indian population: a pooled-data analysis and meta-analysis. *Epilepsia*. 2014; 55: e120-4.

39. Lonjou C, Thomas L, Borot N, Ledger N, de Toma C, LeLouet H, Graf E, Schumacher M, Hovnanian A, Mockenhaupt M, Roujeau JC, RegiSCAR-Study Group. A marker for Stevens-Johnson syndrome ...: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J*. 2006; 6: 265-8.
40. Mockenhaupt M, Wang CW, Hung SI, Sekula P, Schmidt AH, Pan RY, Chen CB, Dunant A, Gouvello SL, Schumacher M, Valeyrie-Allanore L, Bellon T, Kardaun SH, Jan YS, Chung WH, Roujeau JC, Regi Sg. HLA-B*57:01 confers genetic susceptibility to carbamazepine-induced SJS/TEN in Europeans. *Allergy*. 2019; 74: 2227-30.
41. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, Lin YL, Lan JL, Yang LC, Hong HS, Chen MJ, Lai PC, Wu MS, Chu CY, Wang KH, Chen CH, Fann CS, Wu JY, Chen YT. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102: 4134-9.
42. Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, Naldi L, Bouwes-Bavinck JN, Sidoroff A, de Toma C, Schumacher M, Roujeau JC, Hovnanian A, Mockenhaupt M, Regi-SCAR Study Group. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics*. 2008; 18: 99-107.
43. Gunathilake KM, Wettasinghe KT, Dissanayake VH. A study of HLA-B *15:02 in a Sri Lankan population: Implications for pharmacogenomic testing. *Hum Immunol*. 2016; 77: 429-31.
44. Chang B-L, Liu J-R, Chang S-H, See L-C. Impact on carbamazepine usage and cutaneous adverse reactions before and after the reimbursement of HLA-B*1502 genotyping in Taiwan, 2000-2017: A nationwide longitudinal study. *Epilepsia*. 2023.
45. Chen Z, Liew D, Kwan P. Effects of a HLA-B*15:02 screening policy on antiepileptic drug use and severe skin reactions. *Neurology*. 2014; 83: 2077-84.
46. Mockenhaupt M, Roujeau J-C. Epidermal Necrolysis (Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis). In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS: *Fitzpatrick's Dermatology*, 9e. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2019.
47. Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol*. 1994; 102: 28S-30S.
48. Salopek T. Nikolsky's sign: is it 'dry' or is it 'wet'? *Br J Dermatol*. 1997; 136: 762-67.
49. Paulmann M, Mockenhaupt M. Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen: Klinik, Diagnostik, Ätiologie und Therapie. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015; 13: 625-45.
50. Mockenhaupt M. Severe cutaneous adverse drug reactions. In: Burgdorf WHC PG, Wolff HH, Landthaler M: *Braun-Falco's Dermatology: Heidelberg: Springer*, 2009.
51. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JNB, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol*. 2001; 28: 113-19.
52. Mockenhaupt M, Idzko M, Grosber M, Schöpf E, Norgauer J. Epidemiology of staphylococcal scalded skin syndrome in Germany. *J Invest Dermatol*. 2005; 124: 700-3.
53. Ziemer M, Mockenhaupt M. Severe Drug-Induced Skin Reactions: Clinical Pattern, Diagnostics and Therapy. In: Uday K: *Skin Biopsy*. Rijeka: IntechOpen, 2011: Ch. 6.
54. Kechichian E, Ingen-Housz-Oro S, Sbidian E, Hemery F, Bernier C, Fite C, Delaunay J, Staumont-Salle D, Toukal F, Dupin N, Abasq C, Samimi M, Picard C, Hebert V, Prost C, Monfort JB, Milpied B, Wolkenstein P, Chosidow O. A large epidemiological study of erythema multiforme in France, with emphasis on treatment choices. *Br J Dermatol*. 2018; 179: 1009-11.
55. Roujeau J-C, Mockenhaupt M. Erythema Multiforme. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS: *Fitzpatrick's Dermatology*, 9e. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2019.
56. Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Springer-Verlag, 2018.
57. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, Caubet JC, Spiewak R, Torres MJ, Mortz CG. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019; 74: 14-27.
58. Paulmann M, Mockenhaupt M. Schwere Hautreaktionen: klinisches Bild, Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese und Therapie. *Allergo Journal Int*. 2019; 28: 16-34.

59. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, Naldi L, Mockenhaupt M, Fagot JP, Roujeau JC. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol.* 2007; 157: 989-96.
60. Halevy S, Kardaun SH, Davidovici B, Wechsler J, EuroSCAR, RegiSCAR. The spectrum of histopathological features in acute generalized exanthematous pustulosis: a study of 102 cases. *Br J Dermatol.* 2010; 163: 1245-52.
61. Peermohamed S, Haber RM. Acute generalized exanthematous pustulosis simulating toxic epidermal necrolysis: a case report and review of the literature. *Arch Dermatol.* 2011; 147: 697-701.
62. Ziemer M, Fries V, Paulmann M, Mockenhaupt M. Epidermale Nekrolyse im Zusammenhang mit immunonkologischen Medikamenten, Kinaseinhibitoren sowie Biologika. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022; 20: 777-87.
63. Antiga E, Bech R, Maglie R, Genovese G, Borradori L, Bockle B, Caproni M, Caux F, Chandran NS, Corra A, D'Amore F, Daneshpazhooh M, De D, Didona D, Dmochowski M, Drenovska K, Ehrchen J, Feliciani C, Goebeler M, Groves R, Gunther C, Handa S, Hofmann SC, Horvath B, Ioannidis D, Jedlickova H, Kowalewski C, Kridin K, Joly P, Lim YL, Marinovic B, Maverakis E, Meijer J, Patsatsi A, Pincelli C, Prost C, Setterfield J, Sprecher E, Skiljevic D, Tasanen K, Uzun S, Van Beek N, Vassileva S, Vorobyev A, Vujic I, Wang G, Wang M, Wozniak K, Yayli S, Zambruno G, Hashimoto T, Schmidt E, Mascaro JM, Jr., Marzano AV. S2k guidelines on the management of paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023; 37: 1118-34.
64. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beissert S, Bergman R, Bernard P, Borradori L, Caproni M, Caux F, Cianchini G, Daneshpazhooh M, De D, Dmochowski M, Drenovska K, Ehrchen J, Feliciani C, Goebeler M, Groves R, Guenther C, Hofmann S, Ioannides D, Kowalewski C, Ludwig R, Lim YL, Marinovic B, Marzano AV, Mascaro JM, Jr., Mimouni D, Murrell DF, Pincelli C, Squarcioni CP, Sardy M, Setterfield J, Sprecher E, Vassileva S, Wozniak K, Yayli S, Zambruno G, Zillikens D, Hertl M, Schmidt E. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34: 1900-13.
65. Ziemer M, Kardaun SH, Liss Y, Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with lupus erythematosus: a descriptive study of 17 cases from a national registry and review of the literature. *Br J Dermatol.* 2012; 166: 575-600.
66. Hung YT, Chen YW, Huang Y, Lin YJ, Chen CB, Chung WH. Acute graft-versus-host disease presenting as Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2023; 88: 792-801.
67. Bologna JL, Cooper DL, Glusac EJ. Toxic erythema of chemotherapy: a useful clinical term. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59: 524-9.
68. Sibaud V. [Toxic erythema of chemotherapy]. *Ann Dermatol Venereol.* 2015; 142: 81-4.
69. Maverakis E, Wang EA, Shinkai K, Mahasirimongkol S, Margolis DJ, Avigan M, Chung WH, Goldman J, La Grenade L, Pirmohamed M, Shear NH, Tassaeeyakul W, Hoetzenecker W, Klaewsongkram J, Rerkpattanapipat T, Manuyakorn W, Yasuda SU, Sharon VR, Sukhov A, Micheletti R, Struewing J, French LE, Cheng MY. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Standard Reporting and Evaluation Guidelines: Results of a National Institutes of Health Working Group. *JAMA Dermatol.* 2017; 153: 587-92.
70. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JKG, Setterfield J, Bunker CB, Ardern-Jones MR, Watson KMT, Wong GAE, Philippidou M, Vercueil A, Martin RV, Williams G, Shah M, Brown D, Williams P, Mohd Mustapa MF, Smith CH. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016; 69: 736-41.
71. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Flahault A, Kelly JP, Martin E, Kaufman DW, Maison P. Medications as risk factors of stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: A pooled analysis. *Pediatrics.* 2009; 123(2): e297-e304.

72. Krüger D, Paulmann M, Mockenhaupt M. Stevens-Johnson-Syndrom/Toxisch epidermale Nekrolyse im Kindes- und Jugendalter: Häufigkeit, Ausprägung und Auslöser. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019; 17: 69-70.
73. Guillaume JC, Roujeau JC, Revuz J, Penso D, Touraine R. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Arch Dermatol.* 1987; 123: 1166-70.
74. Correia O, Chosidow O, Saiag P, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Evolving pattern of drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Dermatology.* 1993; 186: 32-7.
75. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, Penso D, Flechet ML, Girre JP. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch Dermatol.* 1990; 126: 37-42.
76. Schöpf E, Stühmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. *Arch Dermatol.* 1991; 127: 839-42.
77. Kubo H, Irie A, Inagaki F, Hoshi M. Melibiosylceramide as the sole ceramide dihexoside from the eggs of the sea urchin, *Anthocidaris crassispina*. *J Biochem.* 1988; 104: 755-60.
78. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bavinck JNB, Sidoroff A, Schneck J, Roujeau J-C, Flahault A. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2007; 128: 35-44.
79. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, Haustein UF, Vieluf D, Roujeau JC, Le Louet H. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 88: 60-8.
80. Yetiv JZ, Bianchine JR, Owen JA, Jr. Etiologic factors of the Stevens-Johnson syndrome. *South Med J.* 1980; 73: 599-602.
81. Seminario-Vidal L, Kroshinsky D, Malachowski SJ, Sun J, Markova A, Beachkofsky TM, Kaffenberger BH, Ergen EN, Mauskar M, Bridges A, Calhoun C, Cardones AR, Chen ST, Chodosh J, Cotliar J, Davis MDP, DeNiro KL, Dominguez AR, Eljure-Téllez J, Femia A, Fox LP, Guda A, Mitchell C, Mostaghimi A, Ortega-Loayza AG, Owen C, Pasioka H, Rahnama-Moghadam S, Saeed HN, Saunderson RB, Shanbhag S, Sharon VR, Strowd L, Venkatesh S, Wanat KA, Wetter DA, Worswick S, Micheletti RG. Society of Dermatology Hospitalists supportive care guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82: 1553-67.
82. Millar BC, Bell JB, Montes A, Millar JL, Maitland JA, Treleaven J, Viner C, Gore M, McElwain TJ. Colony stimulating activity in the serum of patients with multiple myeloma is enhanced by interleukin 3: a possible role for interleukin 3 after high dose melphalan and autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Br J Haematol.* 1990; 75: 366-72.
83. Liew YCC, Choo KJL, Oh CC, Pang SM, Yeo YW, Lee HY. Mycoplasma-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Case-control analysis of a cohort managed in a specialized center. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 86: 811-17.
84. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, Auquier A, Bastuji-Garin S, Correia O, Locati F, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *New Engl J Med.* 1995; 333: 1600-7.
85. Berry MG, Evison D, Roberts AH. The influence of body mass index on burn surface area estimated from the area of the hand. *Burns.* 2001; 27: 591-4.
86. Lund CC, Browder NC. The estimation of area of burns. *Surg Gynecol Obstet.* 1944; 79: 352-58.
87. Giretzlehner M, Kamolz L-P. The Future of Wound Documentation: Three-Dimensional, Evidence-Based, Intuitive, and Thorough. *Handbook of Burns Volume 2: Reconstruction and Rehabilitation.* 2020: 79-85.
88. Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin e.V. (DGV). S2k-Leitlinie Behandlung thermischer Verletzungen des Erwachsenen, Version 7.0. 2021; AWMF-Registernummer: 044 - 001.
89. Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie e.V. (DGKCH). S2k-Leitlinie Thermische Verletzungen im Kindesalter (Verbrennung, Verbrühung), Behandlung, Version 2.0. 2015; AWMF-Registernummer: 006-128.

90. Nägele D, Sekula P, Paulmann M, Mockenhaupt M. Incidence of Epidermal Necrolysis: Results of the German Registry. *J Invest Dermatol.* 2020; 140: 2525-27.
91. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000; 115: 149-53.
92. Bansal S, Garg VK, Sardana K, Sarkar R. A clinicotherapeutic analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with an emphasis on the predictive value and accuracy of SCORe of Toxic Epidermal Necrolysis. *Int J Dermatol.* 2015; 54: e18-26.
93. Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, Roujeau JC, Revuz J. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2006; 126: 272-6.
94. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, Kardaun S, Sidoroff A, Liss Y, Schumacher M, Roujeau JC. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2013; 133(5): 1197-204.
95. von Wild T, Stollwerck PL, Namdar T, Stang FH, Mailander P, Siemers F. Are Multimorbidities Underestimated in Scoring Systems of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Like in SCORTEN? *Eplasty.* 2012; 12: e35.
96. Torres-Navarro I, Briz-Redon A, Botella-Casas G, Sahuquillo-Torralba A, Calle-Andrino A, de Unamuno-Bustos B, Piqueras-Garcia J, Roca Gines J, Magdaleno Tapial J, Alegre de Miquel V, Botella-Estrada R. Accuracy of SCORTEN and ABCD-10 to predict mortality and the influence of renal function in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol.* 2020; 47: 1182-86.
97. Gupta LK, Martin AM, Agarwal N, D'Souza P, Das S, Kumar R, Pande S, Das NK, Kumaresan M, Kumar P, Garg A, Singh S. Guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: An Indian perspective. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016; 82: 603-25.
98. Revuz J, Penso D, Roujeau JC, Guillaume JC, Payne CR, Wechsler J, Touraine R. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol.* 1987; 123: 1160-5.
99. Ducic I, Shalom A, Rising W, Nagamoto K, Munster AM. Outcome of patients with toxic epidermal necrolysis syndrome revisited. *Plast Reconstr Surg.* 2002; 110: 768-73.
100. Schulz JT, Sheridan RL, Ryan CM, Mackool BT, Tompkins RG. A 10-year experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil.* 2000; 21.
101. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol.* 2000; 136(3): 323-27.
102. McGee T, Munster A. Toxic epidermal necrolysis syndrome: mortality rate reduced with early referral to regional burn center. *Plast Reconstr Surg.* 1998; 102: 1018-22.
103. Palmieri TL, Greenhalgh DG, Saffle JR, Spence RJ, Peck MD, Jeng JC, Mazingo DW, Yowler CJ, Sheridan RL, Ahrenholz DH, Caruso DM, Foster KN, Kagan RJ, Voigt DW, Purdue GF, Hunt JL, Wolf S, Molitor F. A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in U.S. burn centers at the end of the twentieth century. *J Burn Care Rehabil.* 2002; 23: 87-96.
104. Mahar PD, Wasiak J, Hii B, Cleland H, Watters DA, Gin D, Spinks AB. A systematic review of the management and outcome of toxic epidermal necrolysis treated in burns centres. *Burns.* 2014; 40: 1245-54.
105. Chronopoulos A, Mockenhaupt M, Pleyer U. Okuläre Beteiligung bei Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermaler Nekrolyse. *Der Ophthalmologe.* 2021; 118: 519-32.
106. Chang YS, Huang FC, Tseng SH, Hsu CK, Ho CL, Sheu HM. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes, and management. *Cornea.* 2007; 26: 123-9.
107. Tiedke BE. Fotodokumentation in der Wundversorgung. *Kinderkrankenschwester.* 2013; 32: 377-8.
108. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 707-10.

109. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr.* 2017; 171: e172352.
110. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI), (DIVI) DIVI-uNeV. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie), Version 5.0. 2021; AWMF-Registernummer: 001/012.
111. Butt TF, Cox AR, Lewis H, Ferner RE. Patient Experiences of Serious Adverse Drug Reactions and Their Attitudes to Medicines: A Qualitative Study of Survivors of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the UK. *Drug Saf.* 2011; 34: 319-28.
112. O'Reilly P, Whelan B, Ramsay B, Kennedy C, Meskeel P, Coffey A, Wilson DM, Fortune DG, Ryan S. Patients', family members' and healthcare practitioners' experiences of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a qualitative descriptive study using emotional touchpoints. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021; 35.
113. O'Reilly P, Kennedy C, Meskeel P, Coffey A, Delaunois I, Dore L, Howard S, Ramsay B, Scanlon C, Wilson DM, Whelan B, Ryan S. The psychological impact of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis on patients' lives: a Critically Appraised Topic*. *Br J Dermatol.* 2020; 183: 452-61.
114. Page P, Simpson A, Reynolds L. Constructing a grounded theory of critical illness survivorship: The dualistic worlds of survivors and family members. *J Clin Nurs.* 2019; 28: 603-14.
115. Bachot N, Roujeau J-C. Physiopathology and treatment of severe drug eruptions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001; 1: 293-98.
116. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM). S3-Leitlinie Multimorbidität - Living Guideline, Version 2.1. 2023; AWMF-Registernummer: 053 - 047.
117. Hirahara K, Kano Y, Sato Y, Horie C, Okazaki A, Ishida T, Aoyama Y, Shiohara T. Methylprednisolone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: clinical evaluation and analysis of biomarkers. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69: 496-8.
118. Brand R, Rohr JB. Toxic epidermal necrolysis in Western Australia. *Australas J Dermatol.* 2000; 41: 31-3.
119. Chatproedprai S, Wutticharoenwong V, Tempark T, Wananukul S. Clinical Features and Treatment Outcomes among Children with Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A 20-Year Study in a Tertiary Referral Hospital. *Dermatol Res Pract.* 2018; 2018.
120. Thakur V, Vinay K, Kumar S, Choudhary R, Kumar A, Parsad D, Kumaran MS. Factors Predicting the Outcome of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A 5-Year Retrospective Study. *Indian Dermatol Online J.* 2021; 12: 258-65.
121. Torres-Navarro I, Briz-Redon A, Botella-Casas G, Sahuquillo-Torrallba A, Calle-Andrino A, de Unamuno-Bustos B, Piqueras-Garcia J, Roca Gines J, Magdaleno Tapial J, Alegre de Miquel V, Botella-Estrada R. Accuracy of SCORTEN and ABCD-10 to predict mortality and the influence of renal function in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Journal of Dermatology.* 2020; 47: 1182-86.
122. Yip LW, Thong BY, Tan AW, Khin LW, Chng HH, Heng WJ. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a study of ocular benefits. *Eye.* 2005; 19: 846-53.
123. Koh MJ, Tay YK. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Asian children. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62: 54-60.
124. Kim KJ, Lee DP, Suh HS, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Toxic epidermal necrolysis: analysis of clinical course and SCORTEN-based comparison of mortality rate and treatment modalities in Korean patients. *Acta Derm Venereol.* 2005; 85: 497-502.
125. Léauté-Labrèze C, Lamireau T, Chawki D, Maleville J, Taieb A. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child.* 2000; 83: 347-52.
126. Dicle O, Yilmaz E, Alpsoy E. Stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective evaluation. [Turkish]. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol.* 2009; 43(1): 15-20.
127. Shah R, Chen ST, Kroshinsky D. Use of cyclosporine for the treatment of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 2021; 85: 512-13.

128. Singh GK, Chatterjee M, Verma R. Cyclosporine in Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis and retrospective comparison with systemic corticosteroid. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013; 79: 686-92.
129. Wang CW, Yang LY, Chen CB, Ho HC, Hung SI, Yang CH, Chang CJ, Su SC, Hui RC, Chin SW, Huang LF, Lin YY, Chang WY, Fan WL, Yang CY, Ho JC, Chang YC, Lu CW, Chung WH, the Taiwan Severe Cutaneous Adverse Reaction C. Randomized, controlled trial of TNF-alpha antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. *J Clin Invest.* 2018; 128: 985-96.
130. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, Mockenhaupt M. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017; 153: 514-22.
131. Jacobsen A, Olabi B, Langley A, Beecker J, Mutter E, Shelley A, Worley B, Ramsay T, Saavedra A, Parker R. Systemic interventions for treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS/TEN overlap syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022.
132. Dreyer SD, Torres J, Stoddard M, Leavitt E, Sutton A, Aleshin M, Crew A, Worswick S. Efficacy of Etanercept in the Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Cutis.* 2021; 107: E22-E28.
133. Imahara SD, Holmes JH, Heimbach DM, Engrav LE, Honari S, Klein MB, Gibran NS. SCORTEN overestimates mortality in the setting of a standardized treatment protocol. *Journal of Burn Care & Research.* 2006; 27: 270-5.
134. Kim KJ, Lee DP, Suh HS, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Toxic epidermal necrolysis: analysis of clinical course and SCORTEN-based comparison of mortality rate and treatment modalities in Korean patients. *Acta Dermato-Venereologica.* 2005; 85: 497-502.
135. Kirchoff MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2014; 71: 941-7.
136. Marchitto MC, Sung S, Doong J, Chien AL. Toxic epidermal necrolysis: a review of 20 years of data. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology.* 2018; 32: e263-e64.
137. Paquet P, Kaveri S, Jacob E, Pirson J, Quatresooz P, Pierard GE. Skin immunoglobulin deposition following intravenous immunoglobulin therapy in toxic epidermal necrolysis. *Experimental Dermatology.* 2006; 15: 381-6.
138. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2008; 58: 33-40.
139. Shortt R, Gomez M, Mittman N, Cartotto R. Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis. *Journal of Burn Care & Rehabilitation.* 2004; 25: 246-55.
140. Williams V, Reddy M, Bansal A, Baranwal AK, Nallasamy K, Angurana SK, Handa S, Ram J, Jayashree M, Singhi S. Intensive care needs and long-term outcome of pediatric toxic epidermal necrolysis - A 10-year experience. *International Journal of Dermatology.* 2021; 60: 44-52.
141. Chan L, Cook DK. A 10-year retrospective cohort study of the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in a New South Wales state referral hospital from 2006 to 2016. *Int J Dermatol.* 2019; 58: 1141-47.
142. Gonzalez-Herrada C, Rodriguez-Martin S, Cachafeiro L, Lerma V, Gonzalez O, Lorente JA, Rodriguez-Miguel A, Gonzalez-Ramos J, Roustan G, Ramirez E, Bellon T, de Abajo FJ, Group PITMW. Cyclosporine Use in Epidermal Necrolysis Is Associated with an Important Mortality Reduction: Evidence from Three Different Approaches. *J Invest Dermatol.* 2017; 137: 2092-100.
143. Brown KM, Silver GM, Halerz M, Walaszek P, Sandroni A, Gamelli RL. Toxic epidermal necrolysis: does immunoglobulin make a difference? *J Burn Care Rehabil.* 2004; 25: 81-8.
144. Gravante G, Delogu D, Marianetti M, Trombetta M, Esposito G, Montone A. Toxic epidermal necrolysis and Steven Johnson syndrome: 11-years experience and outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2007; 11: 119-27.

145. Paquet P, Kaveri S, Jacob E, Pirson J, Quatresooz P, Pierard GE. Skin immunoglobulin deposition following intravenous immunoglobulin therapy in toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol*. 2006; 15: 381-6.
146. Bachot N, Revuz J, Roujeau J-C. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol*. 2003; 139: 33-36.
147. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, Ortonne N, Maitre B, Revuz J, Bagot M, Roujeau JC. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2010; 163: 847-53.
148. Poizeau F, Gaudin O, Le Cleach L, Duong TA, Hua C, Hotz C, Ingen-Housz-Oro S, Sbidian E, Zehou O, Colin A, de Prost N, Lebrun-Vignes B, Chosidow O, Wolkenstein P, Fardet L. Cyclosporine for Epidermal Necrolysis: Absence of Beneficial Effect in a Retrospective Cohort of 174 Patients-Exposed/Unexposed and Propensity Score-Matched Analyses. *J Invest Dermatol*. 2018; 138: 1293-300.
149. Kuss O, Blettner M, Borgermann J. Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. *Dtsch Arztebl Int*. 2016; 113: 597-603.
150. de Araujo E, Dessirier V, Lapree G, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Stathopoulos EN, Bagot M, Bensussan A, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Tsapis A. Death ligand TRAIL, secreted by CD1a+ and CD14+ cells in blister fluids, is involved in killing keratinocytes in toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol*. 2011; 20: 107-12.
151. Posadas SJ, Padiá A, Torres MJ, Mayorga C, Leyva L, Sanchez E, Alvarez J, Romano A, Juarez C, Blanca M. Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B, and Fas-L to be related to disease severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 155-61.
152. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, Duguet C, Boudeau S, Vaillant L, Maignan M, Schuhmacher MH, Milpied B, Pilorget A, Bocquet H, Brun-Buisson C, Revuz J. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet*. 1998; 352: 1586-9.
153. Hsieh MH, Watanabe T, Aihara M. Recent Dermatological Treatments for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Japan. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 636924.
154. Xiao Y, Wang G. Clinical analysis of severe drug eruption treated with hemoperfusion and continuous renal replacement therapy combined. *Journal of the Dermatology Nurses' Association Conference: 24th World Congress of Dermatology Milan Italy*. 2020; 12.
155. Yang L, Shou YH, Li F, Zhu XH, Yang YS, Xu JH. Intravenous Immunoglobulin Combined With Corticosteroids for the Treatment of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A Propensity-Matched Retrospective Study in China. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 750173.
156. Yeong EK, Lee CH, Hu FC, M ZW. Serum bicarbonate as a marker to predict mortality in toxic epidermal necrolysis. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2011; 26: 250-4.
157. Yun SJ, Choi MS, Piao MS, Lee JB, Kim SJ, Won YH, Lee SC. Serum lactate dehydrogenase is a novel marker for the evaluation of disease severity in the early stage of toxic epidermal necrolysis. *Dermatology*. 2008; 217(3): 254-59.
158. Zhang J, Lu CW, Chen CB, Wang CW, Chen WT, Cheng B, Ji C, Chung WH. Evaluation of Combination Therapy With Etanercept and Systemic Corticosteroids for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Multicenter Observational Study. *The Journal of Allergy & Clinical Immunology in Practice*. 2022; 10: 1295-304.e6.
159. Zhu QY, Ma L, Luo XQ, Huang HY. Toxic epidermal necrolysis: performance of SCORTEN and the score-based comparison of the efficacy of corticosteroid therapy and intravenous immunoglobulin combined therapy in China. *Journal of Burn Care & Research*. 2012; 33: e295-308.
160. Jagadeesan S, Sobhanakumari K, Sadanandan S, Ravindran S, Divakaran M, Skaria L, Kurien G. Low dose intravenous immunoglobulins and steroids in toxic epidermal necrolysis: A prospective comparative open-labelled study of 36 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013; 79(4): 506-11.
161. Yang Y, Xu J, Li F, Zhu X. Combination therapy of intravenous immunoglobulin and corticosteroid in the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a retrospective comparative study in China. *Int J Dermatol*. 2009; 48: 1122-8.

162. Ao S, Gao X, Zhan J, Ai L, Li M, Su H, Tang X, Chu C, Han J, Wang F. Inhibition of tumor necrosis factor improves conventional steroid therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a cohort of patients. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 86: 1236-45.
163. Sullivan JR, Watson A. Lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis treated with intravenous cyclosporin: a discussion of pathogenesis and immunosuppressive management. *Australas J Dermatol.* 1996; 37: 208-12.
164. Paquet P, Kaveri S, Jacob E, Pirson J, Quatresooz P, Pierard G. Skin immunoglobulin deposition following intravenous immunoglobulin therapy in toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol.* 2006; 15: 381-86.
165. Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71: 941-7.
166. Dorafshar AH, Dickie SR, Cohn AB, Aycock JK, O'Connor A, Tung A, Gottlieb LJ. Antishear therapy for toxic epidermal necrolysis: An alternative treatment approach. *Plast Reconstr Surg.* 2008; 122(1): 154-60.
167. Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol.* 1990; 23: 1039-58.
168. De Prost N, Ingen-Housz-Oro S, Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Legrand P, Wolkenstein P, Brochard L, Brun-Buisson C, Roujeau JC. Bacteremia in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Epidemiology, risk factors, and predictive value of skin cultures. *Medicine.* 2010; 89(1): 28-36.
169. Diao M, Thapa C, Ran X, Ran Y, Lv X. A retrospective analysis of infections and antibiotic treatment in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatolog Treat.* 2020; 31: 61-65.
170. Kramer A, Dissemond J, Kim S, Willy C, Mayer D, Papke R, Tuchmann F, Assadian O. Consensus on wound antisepsis: update 2018. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018; 31: 28-58.
171. Wiegand C, Abel M, Ruth P, Hipler UC. HaCaT keratinocytes in co-culture with *Staphylococcus aureus* can be protected from bacterial damage by polihexanide. *Wound Repair Regen.* 2009; 17: 730-38.
172. World Health Organization. Prevention and management of wound infection: guidance from WHO's Department of Violence and Injury Prevention and Disability and the Department of Essential Health Technologies. 2008.
173. Haber J, Hopman W, Gomez M, Cartotto R. Late outcomes in adult survivors of toxic epidermal necrolysis after treatment in a burn center. *J Burn Care Rehabil.* 2005; 26: 33-41.
174. Sheridan RL, Schulz JT, Ryan CM, Schnitzer JJ, Lawlor D, Driscoll DN, Donelan MB, Tompkins RG. Long-term consequences of toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics.* 2002; 109: 74-8.
175. Pfuertscheller K, Zobel G, Roedl S, Trop M. Use of Suprathel dressing in a young infant with TEN. *Pediatr Dermatol.* 2008; 25: 541-3.
176. Lindford AJ, Kaartinen IS, Virolainen S, Vuola J. Comparison of Suprathel(R) and allograft skin in the treatment of a severe case of toxic epidermal necrolysis. *Burns.* 2011; 37: e67-72.
177. Boorboor P, Vogt PM, Bechara FG, Alkandari Q, Aust M, Gohritz A, Spies M. Toxic epidermal necrolysis: use of Biobrane or skin coverage reduces pain, improves mobilisation and decreases infection in elderly patients. *Burns.* 2008; 34: 487-92.
178. Young JB, Gondek SP, Troche M, Summitt JB, Rae L, Thayer WP, Kahn SA. The use of porcine xenografts in patients with toxic epidermal necrolysis. *Burns.* 2016; 42(8): 1728-33.
179. Wasiak J, Cleland H, Campbell F, Spinks A. Dressings for superficial and partial thickness burns. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2013: CD002106.
180. Gerding RL, Emerman CL, Efron D, Lukens T, Imbembo AL, Fratianne RB. Outpatient management of partial-thickness burns: Biobrane versus 1% silver sulfadiazine. *Ann Emerg Med.* 1990; 19: 121-4.
181. Gerding RL, Imbembo AL, Fratianne RB. Biosynthetic skin substitute vs. 1% silver sulfadiazine for treatment of inpatient partial-thickness thermal burns. *J Trauma.* 1988; 28: 1265-9.

182. Grade S, Eberhard J, Wagener P, Winkel A, Sajti CL, Barcikowski S, Stiesch M. Therapeutic Window of Ligand-Free Silver Nanoparticles in Agar-Embedded and Colloidal State: In Vitro Bactericidal Effects and Cytotoxicity. *Advanced Engineering Materials*. 2012; 14: B231-B39.
183. Cutting K, White R, Edmonds M. The safety and efficacy of dressings with silver – addressing clinical concerns. *Int Wound J*. 2007; 4: 177-84.
184. Rayman G, Rayman A, Baker NR, Jurgevicene N, Dargis V, Sulcaite R, Pantelejeva O, Harding KG, Price P, Lohmann M, Thomsen JK, Gad P, Gottrup F. Sustained silver-releasing dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. *Br J Nurs*. 2005; 14: 109-14.
185. Das KK, Khondokar S, Rahman A, Chakraborty A. Unidentified drugs in traditional medications causing toxic epidermal necrolysis: A developing country experience. *Int J Dermatol*. 2014; 53(4): 510-15.
186. Huang SH, Lin CH, Chang KP, Wu SH, Lin SD, Lai CS, Ou SF, Lee SS. Clinical evaluation comparing the efficacy of aquacel Ag with vaseline gauze versus 1% silver sulfadiazine cream in toxic epidermal necrolysis. *Adv Skin Wound Care*. 2014; 27: 210-5.
187. Wyatt D, McGowan DN, Najarian MP. Comparison of a hydrocolloid dressing and silver sulfadiazine cream in the outpatient management of second-degree burns. *J Trauma*. 1990; 30: 857-65.
188. Barajas-Nava LA, Lopez-Alcalde J, Roque i Figuls M, Sola I, Bonfill Cosp X. Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013: CD008738.
189. Dodiuk-Gad RP, Chung WH, Valeyrie-Allanore L, Shear NH. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2015; 16: 475-93.
190. Roujeau JC, Phlippoteau C, Koso M, Wechsler J, Andre C, Binaghi M, Revuz J, Touraine R. Sjogren-like syndrome after drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Lancet*. 1985; 1: 609-11.
191. Olteanu C, Shear NH, Chew HF, Hashimoto R, Alhusayen R, Whyte-Croasdaile S, Finkelstein Y, Burnett M, Ziv M, Sade S, Jeschke MG, Dodiuk-Gad RP. Severe Physical Complications among Survivors of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Drug Saf*. 2018; 41: 277-84.
192. Hellwig E, Klimek J, Attin T. Einführung in die Zahnerhaltung: Prüfungswissen Kariologie, Endodontologie und Parodontologie; mit 60 Tabellen. Deutscher Ärzteverlag, 2009.
193. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Mastin C, Boros AL. Toxic epidermal necrolysis with a rare long-term oral complication requiring surgical intervention. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 105: e29-33.
194. Power WJ, Ghoraishi M, Merayo-Llodes J, Neves RA, Foster CS. Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology*. 1995; 102: 1669-76.
195. Mittelviehhaus H. Fazialisparese. Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, https://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/07_kliniken/augen/pdf/FazialisSkript.pdf, 2006.
196. Gregory DG. New Grading System and Treatment Guidelines for the Acute Ocular Manifestations of Stevens-Johnson Syndrome. *Ophthalmology*. 2016; 123: 1653-58.
197. Sotozono C, Ueta M, Nakatani E, Kitami A, Watanabe H, Sueki H, Iijima M, Aihara M, Ikezawa Z, Aihara Y, Kano Y, Shiohara T, Tohyama M, Shirakata Y, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S, Hashimoto K, Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse R. Predictive Factors Associated With Acute Ocular Involvement in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Am J Ophthalmol*. 2015; 160: 228-37 e2.
198. Bagga B, Motukupally SR, Mohamed A. Microbial keratitis in Stevens-Johnson syndrome: Clinical and microbiological profile. *Ocul Surf*. 2018; 16: 454-57.
199. Sharma N, Venugopal R, Singhal D, Maharana PK, Sangwan S, Satpathy G. Microbial Keratitis in Stevens-Johnson Syndrome: A Prospective Study. *Cornea*. 2019; 38: 938-42.
200. Shanbhag SS, Rashad R, Chodosh J, Saeed HN. Long-Term Effect of a Treatment Protocol for Acute Ocular Involvement in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *Am J Ophthalmol*. 2019; 208: 331-41.

201. Sharma N, Thenarasun SA, Kaur M, Pushker N, Khanna N, Agarwal T, Vajpayee RB. Adjuvant Role of Amniotic Membrane Transplantation in Acute Ocular Stevens-Johnson Syndrome: A Randomized Control Trial. *Ophthalmology*. 2016; 123: 484-91.
202. Meneux E, Paniel BJ, Pouget F, Revuz J, Roujeau JC, Wolkenstein P. Vulvovaginal sequelae in toxic epidermal necrolysis. *J Reprod Med*. 1997; 42: 153-6.
203. Meneux E, Wolkenstein P, Haddad B, Roujeau JC, Revuz J, Paniel BJ. Vulvovaginal involvement in toxic epidermal necrolysis: a retrospective study of 40 cases. *Obstet Gynecol*. 1998; 91: 283-7.
204. Van Batavia JP, Chu DI, Long CJ, Jen M, Canning DA, Weiss DA. Genitourinary involvement and management in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Pediatr Urol*. 2017; 13: 490 e1-90 e7.
205. O'Brien KF, Bradley SE, Mitchell CM, Cardis MA, Mauskar MM, Pasiaka HB. Vulvovaginal manifestations in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Prevention and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2021; 85: 523-28.
206. Petukhova TA, Maverakis E, Ho B, Sharon VR. Urogynecologic complications in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Presentation of a case and recommendations for management. *JAAD Case Rep*. 2016; 2: 202-5.
207. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018; 54: 147-76.
208. Chantaphakul H, Sanon T, Klaewsongkram J. Clinical characteristics and treatment outcome of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Exp Ther Med*. 2015; 10: 519-24.
209. DenAdel MA, Hendrickson SE, Fuchs E. Stevens Johnson Syndrome: Past, Present, and Future Directions Gynecologic Manifestations and Management in SJS/TEN. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 874445.
210. Jackson L, Shields J, Gaddam N, Meinhardt S, Hanco G, Mauskar M, Florian-Rodriguez M. 59: Management and gynecologic sequelae of vulvovaginal involvement in Stevens-Johnson syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 222: S810-S11.
211. Hollingsworth J, Park SU, Bhagavathi V, Green A, Philips N. Stevens-Johnson syndrome with vulvar involvement: A case report and literature review. *Case Rep Womens Health*. 2022; 34: e00404.
212. Crowder CA, Jeney SES, Kraus CN, Bernal N, Lane F. Vulvovaginal involvement in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: management and techniques used to reduce gynecologic sequelae. *Int J Dermatol*. 2022; 61: 158-63.
213. Lee HY, Walsh SA, Creamer D. Long-term complications of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN): the spectrum of chronic problems in patients who survive an episode of SJS/TEN necessitates multidisciplinary follow-up. *Br J Dermatol*. 2017; 177: 924-35.
214. Kaser DJ, Reichman DE, Laufer MR. Prevention of vulvovaginal sequelae in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Rev Obstet Gynecol*. 2011; 4: 81-5.
215. Woolum JA, Bailey AM, Baum RA, Metts EL. A Review of the Management of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Adv Emerg Nurs J*. 2019; 41: 56-64.
216. Hanson LM, Bettencourt AP. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Guide for Nurses. *AACN Adv Crit Care*. 2020; 31: 281-95.
217. Saxby HM, Pasquarelli L, Rudny M. A new concept in after-hours medical attention. *Med J Aust*. 1972; 1: 443-5.
218. Shanbhag SS, Chodosh J, Fathy C, Goverman J, Mitchell C, Saeed HN. Multidisciplinary care in Stevens-Johnson syndrome. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020; 11: 2040622319894469.
219. Magone MT, Maiberger M, Clayton J, Pasiaka H. Vulvovaginal and ocular involvement and treatment in female patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A review. *Int J Womens Dermatol*. 2021; 7: 520-28.
220. Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, Lange F, Fleury-Feith J, Delclaux C, Roupie E, Revuz J, Roujeau JC. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med*. 1997; 23: 1237-44.

221. Beck A, Cooney R, Gamelli RL, Mosier MJ. Predicting Mechanical Ventilation and Mortality: Early and Late Indicators in Steven-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *J Burn Care Res.* 2016; 37: e47-55.
222. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP). S3-Leitlinie Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen, Version 1.0. 2022; AWMF-Registernummer: 020 - 021.
223. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP). S3-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz, Version 3.3. 2022; AWMF-Registernummer: 020 - 004: 719-56.
224. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI). S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz, Version 1.0. 2017; AWMF-Registernummer: 001 - 021.
225. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). S2e-Leitlinie Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen. 2015; AWMF-Registernummer: 001 - 015.
226. Schönhofer B, Geiseler J, Dellweg D, Fuchs H, Moerer O, Weber-Carstens S, Westhoff M, Windisch W, Hirschfeld-Araujo J, Janssens U. Prolongiertes weaning. *Pneumologie.* 2019; 73: 723-814.
227. Kamada N, Kinoshita K, Togawa Y, Kobayashi T, Matsubara H, Kohno M, Igari H, Kuriyama T, Nakamura M, Hirasawa H, Shinkai H. Chronic pulmonary complications associated with toxic epidermal necrolysis: report of a severe case with anti-Ro/SS-A and a review of the published work. *J Dermatol.* 2006; 33: 616-22.
228. Seccombe EL, Ardern-Jones M, Walker W, Austin S, Taibjee S, Williams S, Hossain P, Shenoy D, Fityan A. Bronchiolitis obliterans as a long-term sequela of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Clin Exp Dermatol.* 2019; 44: 897-902.
229. Ingen-Housz-Oro S, Duong TA, Bensaid B, Bellon N, de Prost N, Lu D, Lebrun-Vignes B, Gueudry J, Bequignon E, Zaghbib K, Royer G, Colin A, Do-Pham G, Bodemer C, Ortonne N, Barbaud A, Fardet L, Chosidow O, Wolkenstein P, French National Reference Center for Toxic Bullous D. Epidermal necrolysis French national diagnosis and care protocol (PNDS; protocole national de diagnostic et de soins). *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13: 56.
230. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI). S3 Leitlinie Vermeidung von perioperativer Hypothermie, Version 2.0. 2019; AWMF-Registernummer: 001-018.
231. Brauer A, Perl T, Quintel M. [Perioperative thermal management]. *Anaesthesist.* 2006; 55: 1321-39; quiz 40.
232. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). S3-Leitlinie Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen AWMF. 2021; AWMF-Registernummer: 001-025.
233. Bruggen MC, Le ST, Walsh S, Toussi A, de Prost N, Ranki A, Didona B, Colin A, Horvath B, Brezinova E, Milpied B, Moss C, Bodemer C, Meyersburg D, Salavastru C, Tiplica GS, Howard E, Bequignon E, Bouwes Bavinck JN, Newman J, Gueudry J, Nageli M, Zaghbib K, Pallesen K, Bygum A, Joly P, Wolkenstein P, Chua SL, Le Floch R, Shear NH, Chu CY, Hama N, Abe R, Chung WH, Shiohara T, Ardern-Jones M, Romanelli P, Phillips EJ, Stern RS, Cotliar J, Micheletti RG, Brassard A, Schulz JT, Dodiuk-Gad RP, Dominguez AR, Paller AS, Seminario-Vidal L, Mostaghimi A, Noe MH, Worswick S, Tartar D, Sheridan R, Kaffenberger BH, Shinkai K, Maverakis E, French LE, Ingen-Housz-Oro S. Supportive care in the acute phase of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an international, multidisciplinary Delphi-based consensus. *Br J Dermatol.* 2021; 185: 616-26.
234. Chanques G, Viel E, Constantin JM, Jung B, de Lattre S, Carr J, Cisse M, Lefrant JY, Jaber S. The measurement of pain in intensive care unit: comparison of 5 self-report intensity scales. *Pain.* 2010; 151: 711-21.
235. Trautmann A, Brockow K, Stoevesandt J. Metamizole-induced reactions as a paradigm of drug hypersensitivity: Non-allergic reactions, anaphylaxis, and delayed-type allergy. *Clin Exp Allergy.* 2020; 50: 1103-06.

236. Dittmann D, Meissner W. Schmerz erfassung, Schmerzdokumentation, Qualitätsprüfung. In: Freys SM, Pogatzki-Zahn E: Akutschmerztherapie in der operativen Medizin: Walter de Gruyter GmbH & Co KG, 2021.
237. Maier C, Nestler N, Richter H, Hardinghaus W, Pogatzki-Zahn E, Zenz M, Osterbrink J. The quality of pain management in German hospitals. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107: 607-14.
238. Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG). S3-Leitlinie Sepsis–Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge, Version 3.1. 2018; AWMF-Registernummer: 079–001.
239. Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM). S2k-Leitlinie Klinische Ernährung in der Intensivmedizin, Version 2.0. 2018; AWMF-Registernummer: 073-004.
240. Jochum F, Krohn K, Kohl M, Loui A, Nomayo A, Koletzko B. Parenterale Ernährung in der Kinder- und Jugendmedizin. *Aktuel Ernährungsmed.* 2014; 39: 233-55.
241. Coss-Bu JA, Jefferson LS, Levy ML, Walding D, David Y, Klish WJ. Nutrition requirements in patients with toxic epidermal necrolysis. *Nutr Clin Pract.* 1997; 12: 81-4.
242. Lacy JA. Toxic epidermal necrolysis. *Nutr Clin Pract.* 1991; 6: 18-20.
243. Mayes T, Gottschlich M, Khoury J, Warner P, Kagan R. Energy requirements of pediatric patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nutr Clin Pract.* 2008; 23: 547-50.
244. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. AWMF. 2014; AWMF-Registernummer: 001-020.
245. Schützle H, Rellensmann G, Hoffmann F, Müller N, Lehner M, Sümpelmann R, Röher K, Brenner S. AWMF-S2k-Leitlinie „Intravenöse Infusionstherapie bei akut kranken Kindern jenseits der Neugeborenenperiode“. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2023; 171: 1023-29.
246. Shiga S, Cartotto R. What are the fluid requirements in toxic epidermal necrolysis? *J Burn Care Res.* 2010; 31: 100-4.
247. Rosenberger P, Kaisers U. S3-Leitlinie Volumentherapie. *Anaesthesist.* 2015; 64.
248. Encke, Haas, Sauerland, Abholz, Beckmann, Bode, Bootz, Diener, Eggeling, Gerlach. Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). *Vasa.* 2009; 38: 1-131.
249. Hefez L, Zaghbib K, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, Allain M, Duong TA, Colin A, Bellivier F, Romano H, de Prost N, Chazelas K, Chosidow O, Wolkenstein P, Ingen-Housz-Oro S. Post-traumatic stress disorder in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: prevalence and risk factors. A prospective study of 31 patients. *Br J Dermatol.* 2019; 180: 1206-13.
250. O'Reilly P, Meskell P, Whelan B, Kennedy C, Ramsay B, Coffey A, Fortune DG, Walsh S, Ingen-Housz-Oro S, Bunker CB, Wilson DM, Delaunois I, Dore L, Howard S, Ryan S. Psychotherapeutic interventions for burns patients and the potential use with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis patients: A systematic integrative review. *PLoS One.* 2022; 17: e0270424.
251. Butt TF, Cox AR, Lewis H, Ferner RE. Patient experiences of serious adverse drug reactions and their attitudes to medicines: a qualitative study of survivors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the UK. *Drug Saf.* 2011; 34: 319-28.
252. Kuijper EC, French LE, Tensen CP, Vermeer MH, Bouwes Bavinck JN. Clinical and pathogenic aspects of the severe cutaneous adverse reaction epidermal necrolysis (EN). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34: 1957-71.
253. Wenham T, Pittard A. Intensive care unit environment. *BJA Educ.* 2009; 9: 178-83.
254. Agarwal V, O'Neill PJ, Cotton BA, Pun BT, Haney S, Thompson J, Kassebaum N, Shintani A, Guy J, Ely EW, Pandharipande P. Prevalence and risk factors for development of delirium in burn intensive care unit patients. *J Burn Care Res.* 2010; 31: 706-15.
255. O'Donnell ML, Creamer M, Holmes AC, Ellen S, McFarlane AC, Judson R, Silove D, Bryant RA. Posttraumatic stress disorder after injury: does admission to intensive care unit increase risk? *J Trauma.* 2010; 69: 627-32.
256. Deutschsprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie e.V. (DeGPT). S2k-Leitlinie Diagnostik und Behandlung von akuten Folgen psychischer Traumatisierung, Version 2.0. 2019; AWMF-Registernummer: 051-027.

257. Deutschsprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie e.V. (DeGPT). S3-Leitlinie Posttraumatische Belastungsstörung. 2019; AWMF-Registernummer: 155 - 001.
258. Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM). S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen: Version 2.0. 2021; AWMF-Registernummer: 051 - 028.
259. NVL-Programm von BÄK, KBV, AWMF. S3-Leitlinie Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, Version 3.2. 2017; AWMF-Registernummer: nvl - 005.
260. Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG). S3-Leitlinie Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen und Arzneimitteln, Version 3.0. 2019; AWMF-Registernummer 013 - 018.
261. Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, Grange A, Amarger S, Girardin P, Guinneau MT, Truchetet F, Lasek A, Waton J, Toxidermies group of the French Society of D. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol.* 2013; 168: 555-62.
262. Wolkenstein P, Chosidow O, Flechet ML, Robbiola O, Paul M, Dume L, Revuz J, Roujeau JC. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis.* 1996; 35: 234-6.
263. Kauppinen K. Cutaneous reactions to drugs with special reference to severe bullous mucocutaneous eruptions and sulphonamides. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1972; 68: 1-89.
264. Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e.V. (DGAKI). S2k-Leitlinie Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel, Allergologische Diagnostik, Version 2.0. 2023; AWMF-Registernummer 061 - 021.
265. Copaescu AM, Trubiano JA. In vitro/ex vivo assays for severe cutaneous drug reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2023; 152: 39-41.
266. Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG). S2k-Leitlinie Lasertherapie der Haut, Version 1.0. 2022; AWMF-Registernummer: 013 - 095.
267. Gaultier F, Rochefort J, Landru MM, Allanore L, Naveau A, Roujeau JC, Gogly B. Severe and unrecognized dental abnormalities after drug-induced epidermal necrolysis. *Arch Dermatol.* 2009; 145: 1332-3.
268. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC). S2k-Leitlinie Hypersalivation, Version 2.0. 2018; AWMF-Registernummer: 017-075.
269. Sotozono C, Ang LP, Koizumi N, Higashihara H, Ueta M, Inatomi T, Yokoi N, Kaido M, Dogru M, Shimazaki J, Tsubota K, Yamada M, Kinoshita S. New grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology.* 2007; 114: 1294-302.
270. De Rojas MV, Dart JK, Saw VP. The natural history of Stevens Johnson syndrome: patterns of chronic ocular disease and the role of systemic immunosuppressive therapy. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91: 1048-53.
271. Jain R, Sharma N, Basu S, Iyer G, Ueta M, Sotozono C, Kannabiran C, Rathi VM, Gupta N, Kinoshita S, Gomes JA, Chodosh J, Sangwan VS. Stevens-Johnson syndrome: The role of an ophthalmologist. *Surv Ophthalmol.* 2016; 61: 369-99.
272. Berufsverband der Augenärzte (BVA) und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Leitlinie Trockenes Auge 2019.
273. Pushker N, Gorimanipalli B, Sharma N, Kashyap S, Bajaj MS. Mucous membrane grafting (fibrin glue vs. suture) for lid margin pathologies in Stevens-Johnson syndrome: randomized comparative study. *Eye (Basingstoke).* 2021; 35(7): 1985-92.
274. Dodiuk-Gad RP, Olteanu C, Feinstein A, Hashimoto R, Alhusayen R, Whyte-Croasdaile S, Finkelstein Y, Burnett M, Sade S, Cartotto R, Jeschke M, Shear NH. Major psychological complications and decreased health-related quality of life among survivors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 2016; 175: 422-4.
275. Hoffman M, Chansky PB, Bashyam AR, Boettler MA, Challa N, Dominguez A, Estupinan B, Gupta R, Hennessy K, Huckell SN, Hylwa-Deufel S, Karikari NA, Keller JJ, Kroshinsky D, Kullberg SA, Lake E, Lee KJ, Martinez E, Michels K, Mostaghimi A, Murphy W, Nutan F, Osler M, Pahalyants V, Patel T, Seminario-

- Vidal L, Strowd LC, Trinidad J, Vaudreuil A, Voller LM, Micheletti RG. Long-term Physical and Psychological Outcomes of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *JAMA Dermatol.* 2021; 157: 712-15.
276. Chiang CP, Hung CT, Chen YH, Chen CY, Soong CY, Liu SW, Liu HL, Ma J, Chung CH, Tsao CH, Sun CA, Chien WC, Wang WM. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with increased risk of developing psychiatric disorders: A retrospective population-based cohort study in Taiwan. *J Dermatol.* 2022; 49: 979-87.
277. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Lowe B. An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4. *Psychosomatics.* 2009; 50: 613-21.
278. Lowe B, Wahl I, Rose M, Spitzer C, Glaesmer H, Wingenfeld K, Schneider A, Brahler E. A 4-item measure of depression and anxiety: validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population. *J Affect Disord.* 2010; 122: 86-95.
279. Blevins CA, Weathers FW, Davis MT, Witte TK, Domino JL. The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): Development and Initial Psychometric Evaluation. *J Trauma Stress.* 2015; 28: 489-98.
280. Krüger-Gottschalk A, Knaevelsrud C, Rau H, Dyer A, Schafer I, Schellong J, Ehring T. The German version of the Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): psychometric properties and diagnostic utility. *BMC Psychiatry.* 2017; 17: 379.
281. Gupta MA, Pur DR, Vujcic B, Gupta AK. Suicidal behaviors in the dermatology patient. *Clin Dermatol.* 2017; 35: 302-11.
282. Fauerbach JA, Gehrke AK, Mason ST, Gould NF, Milner SM, Caffrey J. Cognitive Behavioral Treatment for Acute Posttrauma Distress: A Randomized, Controlled Proof-of-Concept Study Among Hospitalized Adults With Burns. *Arch Phys Med Rehabil.* 2020; 101: S16-S25.

12 Anhang

Tabelle 12.1: Anamnesebogen.

1) Hatten Sie vor Beginn der Haut- und/oder Schleimhautveränderungen folgende Beschwerden:

Fieber	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Halsschmerzen	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Kopfschmerzen	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
allgemeines Krankheitsgefühl	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

2) Wann haben Sie die ersten Haut- und/oder Schleimhautveränderungen bemerkt?

Hautveränderungen	
Schleimhautveränderungen (Beschwerden im Mund, an den Augen oder Genitalien)	

3) Haben Sie (Schleimhaut-)Beschwerden bei folgenden Tätigkeiten:

Essen/Trinken	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Schlucken	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Sehen	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Wasserlassen	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

4) Haben Sie folgende Beschwerden in den Augen:

Juckreiz/Brennen	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Gereizte/gerötete Augen	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Fremdkörpergefühl	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

5) Welche Medikamente haben Sie in den letzten 4 (bis 12) Wochen neu eingenommen?

Medikament	Früher eingenommen?	Vertragen?
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

6) Welche Medikamente nehmen Sie (regelmäßig) seit längerem ein?

Medikament	In den letzten 4 Wochen umgestellt?
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

7) Gibt es weitere Medikamente, die Sie in den letzten 4 (bis 12) Wochen, gegebenenfalls auch nur einmalig, eingenommen haben, wie etwa:

Schmerzmittel z.B. bei Kopfschmerzen, orthopädischen Rücken – oder anderen Gelenk- oder Muskelbeschwerden, Regelschmerzen, Stimmungsaufheller, rezeptfreie Medikamente, pflanzliche/homöopathische Mittel, Arzneitees oder ähnliches?

Medikament	Früher eingenommen?	Wann eingenommen?	Vertragen?
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

8) Wurden Ihnen in den letzten 4 (bis 12) Wochen Medikamente verabreicht (z.B. bei einer OP, beim Zahnarzt, im Rahmen einer Untersuchung – Koloskopie (Darmspiegelung), Kontrastmittel o.ä.)?

Eingriff oder Art des Medikaments	Medikamente verabreicht?	Wann verabreicht?
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	

9) Hatten Sie in den letzten 4 Wochen Symptome eines Infektes oder sonstige Beeinträchtigungen der Gesundheit (Atemwege, Magen-Darm-Trakt, Harnwege (z.B. Brennen beim Wasserlassen), Haut (z.B. Herpes simplex) oder andere Organsysteme)?

Art des Infekts/der Beeinträchtigung	Eingenommene Medikamente

10) Besteht bei Ihnen ein Risiko/Hinweis auf eine sexuell übertragbare Infektion (z.B. Brennen beim Wasserlassen, glasiger oder eitriger Ausfluss, wechselnde Sexualkontakte)?

Ja Nein

Abbildung 12.1: Zeitstrahl

Relevantes Zeitfenster von Beginn der Einnahme eines neuen Medikamentes bis zum Beginn der Reaktion: 4-28 Tage (seltener bis zu 12 Wochen).

Tabelle 12.2: Zeitpunkt und Mindesthäufigkeit der Konsile durch die eingebundenen Fachrichtungen.

Fachrichtung	Ziel des Konsils	Erste Vorstellung	Mindesthäufigkeit der Folgekonsile
Dermatologie	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosesicherung • Allgemeines Management • Identifikation Auslöser 	Innerhalb von 24 h	1 x wöchentlich, zusätzlich einmalig vor Entlassung
Ophthalmologie	<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Augenbeteiligung mittels Spaltlampe • Untersuchung Lidkanten, Hornhaut, Bindehaut mittels Fluoreszeinfärbung • Spezifische Therapieempfehlung 	Innerhalb von 24 h	Schweregradabhängig <ul style="list-style-type: none"> • Mild: 1x wöchentlich, zusätzlich einmalig vor Entlassung • Moderat/schwer/sehr schwer: alle 48 h
Gynäkologie/ Urologie	<ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung von Genitalschleimhaut und Urethra zur Vermeidung von Synechien • Gegebenenfalls Katheterisierung • Gegebenenfalls Bougierung 	Möglichst innerhalb von 48 h , spätestens innerhalb der ersten Woche	Symptomabhängig <ul style="list-style-type: none"> • Bei Symptomatik: täglich • Ohne Symptomatik: zusätzlich einmalig vor Entlassung
Psychotherapie/ Psychiatrie	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostik und Behandlung akuter Traumatisierungen, posttraumatischer Belastungsstörungen, Angststörungen und unipolarer Depression 	Möglichst innerhalb von 24 h Sonst: sobald Patient*in klinisch stabil und ansprechbar	Symptomabhängig
Physiotherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Durchführung von Maßnahmen zur Mobilisierung und Thromboseprophylaxe 	Sobald Patient*in klinisch stabil und ansprechbar	Täglich
Fachrichtung	Ziel des Konsils	Erste Vorstellung	Mindesthäufigkeit
Schmerzmedizin	<ul style="list-style-type: none"> • Erfassung des Schmerzniveaus • Einleitung analgetischer Maßnahmen unter Berücksichtigung des Risikos einer Traumatisierung 	Bei Erfüllung folgender Kriterien möglichst innerhalb von 48 h , spätestens innerhalb der ersten Woche <ul style="list-style-type: none"> • Auf Patient*innenwunsch unabhängig vom Schmerzniveau • Bei Schmerzniveau $\geq 4/10$ auf numerischer Ratingskala (NRS) trotz Ausschöpfung der im Bereich 	Bedarfs-/symptomabhängig

		üblichen analgetischen Maßnahmen	
Plastische Chirurgie/Unfallchirurgie/Kinderchirurgie	Abhängig von der Klinik	Abhängig von der Klinik	Bedarfs-/symptomabhängig
Pädiatrie			
Anästhesie/Intensivmedizin			
Ernährungsmedizin			
Pneumologie			
Nephrologie			
Infektiologie			
Gastroenterologie			
HNO			

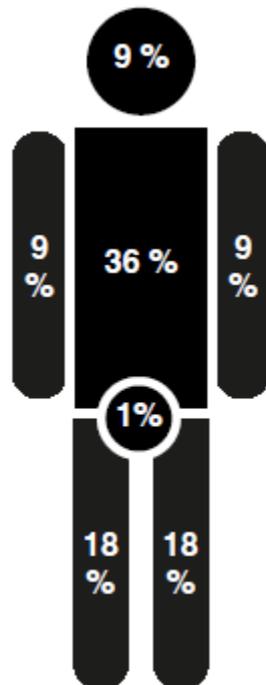


Abbildung 12.2: Neuner-Regel nach Wallace [88].

Der Kopf mit Hals und die oberen Extremitäten umfassen jeweils 9 %, der komplette Rumpf 36 %, die unteren Extremitäten jeweils 18 % und das Genitale 1 % der Körperoberfläche [88].

Tabelle 12.3: Lund-Browder-Tabelle zur Ermittlung der Ausdehnung der betroffenen Körperoberfläche in Abhängigkeit vom Lebensalter des Patienten.

Körperteil	Ausdehnung (% Körperoberfläche)							
	1. Lebensjahr	1-4 Jahre	5-9 Jahre	10-14 Jahre	> 14 Jahre	Erwachsene	Exanthem/ Erythem	Blasen/ Erosionen
Kopf	19	17	13	11	9	7		
Hals	2	2	2	2	2	2		
Rumpf anterior	13	13	13	13	13	13		
Rumpf posterior	13	13	13	13	13	13		
Oberarm rechts	4	4	4	4	4	4		
Unterarm rechts	3	3	3	3	3	3		
Hand rechts	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5		
Oberarm links	4	4	4	4	4	4		
Unterarm links	3	3	3	3	3	3		
Hand links	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5		
Genitale	1	1	1	1	1	1		
Gesäßhälfte rechts	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5		
Gesäßhälfte links	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5		
Oberschenkel rechts	5,5	6,5	8	8,5	9	9,5		
Unterschenkel rechts	5	5	5,5	6	6,5	7		
Fuß rechts	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5		
Oberschenkel links	5,5	6,5	8	8,5	9	9,5		
Unterschenkel links	5	5	5,5	6	6,5	7		
Fuß links	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5		
						Total		

Tabelle 12.4: Severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis (SCORTEN) zur Berechnung des individuellen Sterberisikos [modifiziert nach Bastuji-Garin [91]].

Kriterium	Punkte	SCORTEN	Letalität [%]
Alter (> 40 Jahre)	1	0	1,2
Tachykardie (> 120/min)	1	1	3,9
Neoplasie	1	2	12,2
Hautablösung bei Aufnahme (> 10 %)	1	3	32,4
Serum Harnstoff (> 10 mmol/l)	1	4	62,2
Serum Bikarbonat (< 20 mmol/l)	1	5	85
Blutzucker (> 14 mmol/l)	1	6	95,1
		7	98,5

Information für Patient*innen:

Stevens-Johnson-Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse (EN, auch SJS/TEN)

Was ist EN?

Epidermale Nekrolyse (EN) ist eine seltene Erkrankung, die die Haut und Schleimhaut betrifft. Die Erkrankung stellt immer einen Notfall dar und wird im Krankenhaus behandelt, da eine Lebensgefahr für die Betroffenen bestehen kann. Sie ist gekennzeichnet durch die Bildung von Blasen an Haut und Schleimhäuten, wobei vor allem Mund, Lippen, Augen und die Geschlechtsorgane betroffen sein können. Das Ausmaß der betroffenen Hautareale bestimmt die genaue Krankheitsbezeichnung. Der Oberbegriff epidermale Nekrolyse bezieht sich auf alle Schweregrade, während Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) eine Hautablösung < 10 % und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) > 30 % bezeichnet. Bei Ablösung zwischen 10-30 % spricht man von SJS/TEN-Übergangsform. Obere Hautschichten (Epidermis) lösen sich dabei von tiefliegenden Schichten, die so freigelegt werden und ihren natürlichen Schutz verlieren. Die Behandlung der Erkrankung und Abheilung der Wundflächen kann einige Wochen dauern und auch nach der Krankenhausentlassung weitere ärztliche Betreuung erfordern.

Wodurch wird EN ausgelöst?

In den meisten Fällen wird EN durch die Einnahme eines Medikaments ausgelöst. Seltener lässt sich die Erkrankung auf eine Infektion zurückführen, wobei diese Ursache, mit der Hälfte aller Fälle, bei Kindern deutlich häufiger vorkommt. Was genau bei EN im Körper passiert, ist nicht abschließend geklärt. Es ist allerdings in Studien beobachtet worden, dass jeweils bestimmte genetische Faktoren das Auftreten der Erkrankung bei Einnahme eines bestimmten Medikamentes begünstigen, die sich jedoch nur bei einigen wenigen Ethnien nachweisen ließen. Es gibt bislang keinen Hinweis, dass bei Familienmitgliedern von Betroffenen die Gefahr einer solchen Reaktion besteht.

Welche Symptome müssen vorliegen, um die Diagnose EN zu stellen?

Die Diagnosestellung bei EN ist sehr herausfordernd, da es einige Hautreaktionen gibt, die zunächst ein ähnliches Erscheinungsbild zeigen. Für die Sicherung der Diagnose ist es nötig, die genaue Form der Hautbeteiligung durch Sichtbefund und mikroskopische Untersuchung einer kleinen Hautprobe zu bestimmen. Zusätzlich müssen die eingenommenen Medikamente und durchgemachten Infektionen erfasst und die Entwicklung der Symptome berücksichtigt werden. Zu den typischen Symptomen bei EN zählen rote, oftmals juckende oder brennende

Flecke der Haut, die sich im Verlauf über den gesamten Körper ausbreiten können und auf denen Blasen entstehen. Sind Schleimhäute mitbetroffen, kann sich dies durch gerötete oder brennende Augen, geschwollene Lippen, Schmerzen beim Essen und Trinken sowie Schmerzen beim Wasserlassen bemerkbar machen.

Wie wird EN behandelt?

EN wird immer in einem Krankenhaus, manchmal auch auf einer Intensivstation oder in einem Zentrum für Brandverletzte behandelt. Dabei arbeiten verschiedene medizinische Fachgruppen eng miteinander zusammen. Zunächst ist der wichtigste Schritt, das auslösende Medikament zu identifizieren und abzusetzen, das möglicherweise die Erkrankung ausgelöst hat. Falls ein Infektgeschehen die Reaktion hervorgerufen hat, so sollte dieses entsprechend behandelt werden. Zusätzlich werden die Veränderungen von Haut und Schleimhäuten symptomatisch mit örtlichen Maßnahmen behandelt, die zur Vermeidung einer Infektion und der Verbesserung der Abheilung dienen sollen. Obwohl nicht abschließend geklärt ist, ob die Einnahme bestimmter medikamentöser Therapien den Heilungsverlauf begünstigt, wird in der Hoffnung auf eine bessere Abheilung und schnellere Genesung häufig eine solche Therapie angewandt.

Welcher Verlauf ist zu erwarten und welche Langzeitfolgen können entstehen?

Da der Verlauf der Erkrankung immer auch von begleitenden Faktoren abhängig ist, etwa Lebensalter und bestehenden Krankheiten der Betroffenen, ist es nicht immer möglich, hierzu eine genaue Voraussage zu machen. Eine stärkere Beteiligung der Haut und Schleimhaut erfordert aber in der Regel einen längeren Krankenhausaufenthalt. Außerdem ist es möglich, dass Langzeitfolgen entstehen können, welche häufig zu Beginn nicht abschätzbar sind. Langzeitfolgen betreffen in vielen Fällen Haut und Nägel, die Augen und gelegentlich auch die Geschlechtsorgane. Die Stärke dieser Beschwerden variiert dabei von Person zu Person und in einigen Fällen entwickeln sich keinerlei Langzeitfolgen.

Was ist nach dem Krankenhausaufenthalt zu beachten?

Neben den im Krankenhaus entwickelten Folgebeschwerden können auch nach Entlassung weitere Beschwerden hinzukommen. Deshalb ist es wichtig, sich frühzeitig bei (spezialisierten) Fachärzt*innen vorzustellen, um Vorsorgemaßnahmen ergreifen zu können. Üblicherweise sind folgende Fachrichtungen in die Nachsorge von EN eingebunden:

- Dermatologie

Abbildung 12.3: Informationsbroschüre für Patient*innen.

- Augenheilkunde
- Gynäkologie/Urologie
- Psychotherapie

Bitte halten Sie Ihre Termine bei den jeweiligen Fachärzt*innen unbedingt ein, folgen Sie deren Anweisungen und trauen Sie sich auch, nach praktischen Hinweisen für den Alltag zu fragen.

Wurde Ihnen kein Allergiepass mitgegeben, in dem das auslösende Medikament vermerkt wurde, obwohl Ihre Reaktion durch ein Medikament ausgelöst wurde, so fragen Sie hierzu Ihren Hautfacharzt/Ihre Hautfachärztin. Ihren Allergiepass sollten Sie immer bei sich führen und immer dann unaufgefordert vorzeigen, wenn Ihnen ein Medikament verordnet/verabreicht werden soll.

Auch wenn es Ihnen schwerfällt, versuchen Sie keine Angst vor der Einnahme neuer Medikamente oder vor Impfungen zu haben. EN ist eine Reaktion, die nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip abläuft. Das heißt, dass ausschließlich der auslösende Wirkstoff oder chemisch sehr eng verwandte Substanzen die Reaktion auslösen können und deshalb gemieden werden müssen. Alle anderen Medikamente führen bei Ihnen nicht zu EN.

Wer kann Sie in der Folgezeit unterstützen?

EN kann für Betroffene und ihre Angehörigen eine große emotionale Belastung darstellen.

Viele, die die Reaktion erlebt haben, wünschen sich deshalb Kontakt zu anderen Betroffenen. Derzeit gibt es in Deutschland noch keine Patient*innenorganisation. Es stehen jedoch bereits einzelne kleinere Gruppen von Betroffenen und/oder deren Eltern im Austausch miteinander, zu denen der Kontakt durch das Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh) vermittelt werden kann.

Auch für die generelle Beratung zur Erkrankung, zu möglichen Folgeschäden und deren Behandlung sowie für die Anbindung an Fachärzt*innen kann das Zentrum jederzeit kontaktiert werden:

Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh)

Klinik für Dermatologie und Venerologie

Universitätsklinikum Freiburg

Hauptstr. 7 · 79104 Freiburg

Telefon: +49 761 270-67230

Telefax: +49 761 270-68340

dzh@uniklinik-freiburg.de Die vorliegende Informationsbroschüre wurde auf Grundlage der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse)“, AWMF-Register-Nr.: 013-103, 2022 unter Beteiligung relevanter medizinischer Fachgesellschaften und Patientenvertreter*innen erstellt. Für die Langfassung der Leitlinie sowie Angaben zum Erstellungsprozess inklusive des Managements von Interessenkonflikten und Abstimmung mit der Leitliniengruppe siehe <https://www.awmf.org/>

Tabelle 12.5: Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten.

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Annecke, Thorsten	Landgericht Trier	Keine	FomF Deutschland, medizinische Fortbildungen, Anästhesiologie-Forschung und Fortbildung e.V., CSL Behring	Elsevier-Verlag	Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand, ZIM), Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (ZIM-Förderung), Anästhesiologie-Forschung und Fortbildung e.V., Corpuls Deutschland, CytoSorbents	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Mitglied: Berufsverband Deutscher Anästhesisten (BDA), Mitglied: Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Mitglied: European Society of Anesthesiology, Mitglied: European Society of Intensive Care Medicine, Mitglied: International Association of Trauma and Surgical Intensive Care, Wissenschaftliche Tätigkeit: Themenkomplex Schock, Intensivmedizin, Ischämie/Reperfusion, Klinische Tätigkeit: Klinische Anästhesiologie und Intensivmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Keine, Persönliche Beziehung: Keine	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Behr, Björn	Nein	Nein	Uni Essen 1x/Jahr Mikrochirurgie kurs	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mandatsträger S3-Leitlinie Hypospadie (abgeschlossen)	kein Thema (keine), keine
PD Dr. Dr. Boch, Katharina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
PD Dr. Boos, Anja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Brockow, Knut	Phadia (ThermoFisher), Astra Zeneca, Biomarin	Blueprint	Vortrag Qualitätszirkel Allergologen Augsburg, Novartis, Synlab Allergiediagnostik, Phadia Austria, Bencard	Nein	Novartis, Allakos, LEO Pharma, Blueprint	Nein	Mitglied: European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), Mitglied (wissenschaftlicher Beirat): Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB), Mitglied (Vorstand): Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie (AGATE), Wissenschaftliche Tätigkeit: Allergologie, Klinische Tätigkeit: Allergologie, Dermatologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nein, Persönliche Beziehung: Nein	kein Thema (keine), keine
Dittmann, Martin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. French, Lars	Galderma, Janssen, LEO Pharma, Eli Lilly, Almirall, Union Therapeutics, Regeneron, Novartis, Amgen, Abbvie, UCB, Biotest, AC-Immune and InflaRx.	Nein	Nein	Nein	LEO Pharma	Nein	Mitglied: International League of Dermatological Societies (ILDS), Wissenschaftliche Tätigkeit: Research on adverse cutaneous drug reactions including SJS/TEN, Wissenschaftliche Tätigkeit: Founding member of the International Registry for Toxic Epidermal Necrolysis (www.irten.org)	Systemtherapie (gering), keine Leitungsfunktion
PD Dr. Gille, Jochen	Nein	Nein	CLS Behring, Hattersheim	Nein	Nein	Nein	Mitglied (Beirat für Intensivmedizin): Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin (DGV), Wissenschaftliche Tätigkeit:	Systemtherapie (gering), keine Leitungsfunktionen

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Intensivtherapie bei Brandverletzten (Schwerpunkt: Infektion, Schocktherapie), Klinische Tätigkeit: Intensivtherapie bei Brandverletzten, Klinische Tätigkeit: Transplantationsbeauftragter des Klinikums	
Gundlach, Verena	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP), Klinische Tätigkeit: Intensivpflege Herzchirurgie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Erarbeitung des schulinternen Curriculums im Rahmen der Generalistik	kein Thema (keine), keine
Dr. Hartmann, Bernd	DIZG	Nein	Juzo	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC), Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin (DGV), Wissenschaftliche Tätigkeit: Wundbehandlung, Verbrennungsmedizin, Narbenbehandlung Hautkulturtechnik, Sprühtransplantation von Hautzellen, Klinische Tätigkeit: Behandlung schwerer Verbrennungen, Leitung Brandverletztzentrum Rekonstruktive Chirurgie	Therapie Haut (akut, ambulant) (moderat), keine Leitungsfunktion; Stimmhaltung
Heuer, Ruben	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied (Gründungsmitglied): Arbeitsgemeinschaft Nachhaltigkeit in der Dermatologie, Mitglied: Netzwerk	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Evidenzbasierte Medizin, wissenschaftliche Tätigkeit: Division of Evidence-Based Medicine, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité- Universitätsmedizin Berlin, Schwerpunkt Patient*innenrepräsentation, erkenntnistheoretische / metaphysische Modelle der klinischen Medizin, quantitative und qualitative sozialwissenschaftliche Methoden, Planetary Health	
Prof. Dr. Hofmann, Silke	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied (Präsidiumsmitglied): Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Mitglied (beratend): AG Nachhaltigkeit in der Dermatologie (AGN) der DDG, Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF), Mitglied: Arbeitsgruppe „Autoimmunbullöse Dermatosen“ im Rahmen der ADF, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), Mitglied: Ärzteverband deutscher Allergologen (AEDA), Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Berufsdermatologie (ABD), Mitglied: Dermatologische Wissenschafts- und Fortbildungsakademie Nordrhein-Westfalen (DWFA), Mitglied: European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Mitglied: Israelisch-	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							deutsche Dermatologische Gesellschaft, Klinische Tätigkeit: Autoimmundermatosen, Allergologie	
Prof. Dr. Höger, Peter	Nein	Sebapharma, Novartis, Golin	Infectopharm, Novartis	Nein	Lilly, Novartis, AbbVie	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Mitglied: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Mitglied: European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Mitglied: European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EACCI), Mitglied: European Society of Paediatric Dermatology (ESPD), Mitglied: American Academy of Dermatology (AAD), Mitglied: Society of Pediatric Dermatology (SPD, US), Wissenschaftliche Tätigkeit: Pädiatrische Dermatologie, Klinische Tätigkeit: Pädiatrie und Pädiatrische Dermatologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Update Pädiatrie	kein Thema (keine), keine
Dr. Kinberger, Maria	Unfallkasse Berlin, Polizei Berlin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Dr. Klein, Tobias	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH), Vertreter Fortbildungsforum - Management in der KCH, Wissenschaftliche Tätigkeit: Verbrennungsmedizin Das brandverletzte Kind (Notfall + Rettungsmedizin volume 22,	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							pages313-321 (2019)) Das brandverletzte Kind (pädiatrische praxis 96, 1-14 (2021)), Klinische Tätigkeit: S2k-Leitlinie Medikamentensicherheit bei Kindernotfällen (2021)	
Prof. Dr. Lehnhardt, Marcus	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Nein, Wissenschaftliche Tätigkeit: Nein, Klinische Tätigkeit: Nein, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nein, Persönliche Beziehung: Nein	kein Thema (keine), keine
Dr. Liß, Yvonne	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Maier, Philip	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Mitglied (Sprecher der Sektion für Gewebetransplantation und Biotechnologie): Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Mitglied: Berufsverband der Augenärzte (BVA), Mitglied: European Eye Bank Association (EEBA) Vice president 2019 - 2021 President 2022 - 2025, Wissenschaftliche Tätigkeit: Schwerpunkt vordere Augenabschnitt (Hornhauttransplantation, Augenoberfläche, Iris, Linse), Klinische Tätigkeit: Schwerpunkt vordere Augenabschnitt (Hornhauttransplantation, Augenoberfläche, Iris, Linse), Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Keine, Persönliche Beziehung: Keine	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Dr. Mandel, Philipp	Astellas, Janssen, AZ, MSD, Bayer, Orion, Amgen, Ipsen	Astellas, Janssen, AZ, MSD, Bayer, Orion, Amgen, Ipsen	Astellas, Janssen, AZ, MSD, Bayer, Orion, Amgen, Ipsen	Nein	Guardant Health	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Dr. Marathovouniotis, Nikos	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Marlok, Finnja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Mittelviehhaus, Hans	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte (BVA), European Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery (ESOPRS), Wissenschaftliche Tätigkeit: Plastisch Rekonstruktive Ophthalmochirurgie, Klinische Tätigkeit: Plastisch Rekonstruktive Ophthalmochirurgie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA) Fortbildungskurse Augenklinik Universitätsklinikum Freiburg, Persönliche Beziehung: Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Mockenhaupt, Maja	Böhringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, Biogen, Janssen	Pfizer, USA	DERFO-Facharztkurs, Galderma Symposium Stockholm und Galderma Symposium	Nein	Verträge zwischen Universitätsklinikum Freiburg und verschiedenen Firmen	Nein	Mitglied: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI), Mitglied: European Society for Dermatological Research (ESDR),	Diagnostik (gering), keine Leitungsfunktionen (Diagnostik); zur Wahrung der fachlichen Unabhängigkeit im Rahmen der inhaltlichen Koordination wurde Prof. Mockenhaupt ein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Kolding, SIMID Verona , RG-Fortbildungsveranstaltungen, Klinikum Mannheim und Klinikum Karlsruhe, Paul-Ehrlich-Institut (PEI)				<p>Mitglied Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI); European Society for Dermatological Research (ESDR); International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE);</p> <p>Leiterin des Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh) und Koordinatorin des internationalen RegiSCAR-Projekts;</p> <p>Wissenschaftliche Tätigkeit betreffend verschiedene Aspekte von schweren Hautreaktionen incl. EN, AGEP, DRESS, GBFAE und EEMM;</p> <p>Geschäftsführende Oberärztin mit tägliche klinischen Aufgaben im Bereich der konservativen und operativen, ambulanten und stationären Dermatologie sowie in Forschung und Lehre.</p> <p>, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Dermatologische Fortbildungsgesellschaft (DERFO)-Facharztkurs; Atrium-postmarketing Pharmakovigilanzkurs (Dansk Lægemiddel Information A/S);</p> <p>>> Beteiligung, aber nicht in</p>	Peer zur Seite gestellt (Paulmann)

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							leitender/federtführender Position	
Prof. Dr. Nast, Alexander	IQWIG	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) - Leitlinienbeauftragter European Dermatology Forum (EDF) European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitlinienentwicklung, Evidenzbasierte Medizin, Klinische Tätigkeit: Allgemeine Dermatologie, Narben	kein Thema (keine), keine
Dr. Paulmann, Maren	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Epidemiologie, Ätiologie, Genetik und Therapie von schweren Hautreaktionen (SJS/TEN, GBFDE, EEMM, DRESS, AGEP)	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Pleyer, Uwe	Abbvie	Sprecher der Sektion: Uveitis/DOG, Vorstandsmitglied: Deutsche UVEITIS Arbeitsgemeinschaft DUAG e.V..	Nein	Nein	Nein	Patentanmeldung -EP19732357.9 - PCT/EP2019/0664 19	Mitglied (Sprecher Sektion Uveitis): Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Mitglied (Vorstand): Deutsche Uveitis Arbeitsgemeinschaft (DUAG), Mitglied (Gründungsmitglied): International Ocular Inflammation Society (IOIS), Mitglied: Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), European Association for Vision and Eye Research (EVER), Wissenschaftliche Tätigkeit: Uveitis, intraokulare Entzündungen; Infektiologie, Klinische Tätigkeit: Leiter der Sprechstunde: Tertiärzentrum für	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							entzündliche Augenerkrankungen	
Dr. medic. Pradeau, Marie Anne	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Rall, Katharina	Nein	Nein	Merck Serono	Nein	BMG, multizentrische Studie, Storz Medizinprodukte	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: AWMF-Registernummer 015/052 Leitlinienklasse S2k, Weibliche Genitale Fehlbildungen, 2020, Wissenschaftliche Tätigkeit: - Optimierung der Diagnostik, Therapie und Versorgung bei weiblichen genitalen Fehlbildungen - Ursachen weiblicher genitaler Fehlbildungen, Klinische Tätigkeit: - Diagnostik und Therapie weiblicher genitale Fehlbildungen - Kinderschutz - Endokrinologie und Reproduktionsmedizin	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Rieg, Siegbert	Nein	Nein	Pfizer, Falk Foundation	MedUpdate GmbH	Nein	Nein	Mitglied (Beirat des Vorstands): Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), Mitglied: European Society of Clinical Microbiology and Infections Diseases (ESCMID), Mitglied: Infectious Diseases Society of America (IDSA)/ESCMID-Panel zur Erstellung der Leitlinie 'S. aureus bacteremia', Wissenschaftliche Tätigkeit: Blutstrominfektionen, COVID-19, sexuell-übertragbare Infektionen, Infektionen bei Asplenie, Antibiotic Stewardship, Versorgungsforschung, Klinische	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Tätigkeit: Gesamtes Spektrum der klinischen Infektionsmedizin	
Prof. Dr. Rittner, Heike	Nein	Nein	Nein	Leitlinie Kreuzschmerz	Deutsche Forschungsgemeinschaft, Algix Studie Medikament chronische post Schmerzen	Nein	Mitglied: Deutsche Schmerzgesellschaft (DGSS), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Mitglied: International Association for the Study of Pain (IASP)	kein Thema (keine), keine
Dr. Sander, Frank	MediWound	Essity/BSN	Artcline	Nein	Nein	Nein	Nein	Therapie Haut (akut) (moderat), keine Leitungsfunktionen; Stimmenthaltung
Schnitzler, Stefan	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Mitglied: Keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: Keine, Klinische Tätigkeit: Keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Keine, Persönliche Beziehung: Keine	kein Thema (keine), keine
Dr. Schut, Christina	für Mahana Therapeutics, USA	NA	UKM Münster , Psoriasis Selbsthilfe AG, Novartis	NA	UKGM	NA	Mitglied: European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDAP), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP), Mitglied (Vorstandsmitglied): AkPsychDerm der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), Wissenschaftliche Tätigkeit: Biopsychosoziale Moderatoren von akutem und chronischem Pruritus; Epidemiologie psychischer Erkrankungen bei Patient:innen mit dermatologischen	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Erkrankungen; Effekte psychologischer Interventionen auf Pruritus und psychologische Variablen bei Patient:innen mit dermatologischen Erkrankungen, Klinische Tätigkeit: nein, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	
Dr. Stolle, Annette	Nein	Nein	Nein	Nein	Evaluation eines ICF orientierten Behandlungskonzept thermische Verletzungen, Moderne Optimierte Diagnostik periphere Nervenverletzungen	Nein	Mitglied: Deutsche Psychotherapeuten Vereinigung (DPtV), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Psychologie, Mitglied: Deutsche Schmerzgesellschaft (DGSS), Mitglied: Deutschsprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie (DeGPT), Wissenschaftliche Tätigkeit: Chronische Schmerzen, Psychische Folgen schwerer Verletzungen, Klinische Tätigkeit: Traumafolgestörungen, chronische Schmerzen	kein Thema (keine), keine
Dr. Vorobyev, Artem	Nein	Nein	Nein	Nein	Uni Bonn	Nein	Mitglied: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF), Mitglied: European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Wissenschaftliche Tätigkeit: Blasenbildende Autoimmundermatosen, Autoimmunität, Immunologie, Mikrobiom, Klinische Tätigkeit: Blasenbildende	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Autoimmundermatosen	
Prof. Dr. Wedi, Bettina	Nein	Novartis Pharma, ALK Scherax, Takeda, CSL Behring, Biocryst	Novartis Pharma, Takeda, Bencard, CSL Behring, Netzwerk entz. Dermatosen Hannover e. V., DGAKI e.V., Ärztekammer Niedersachsen, Thermo Fisher Scientific, Uni Marburg, Marburger Allergiesymposium, Vortrag Deutscher Pneumologenkongress (digital), Vortrag Mindener Dermatologenabend, Vortrag Universitätshautklinik Dresden, ALK-Scherax Norddeutscher Allergie-Roundtable, Streamed UP Derma-Life, Allergiekolloq	Nein	Novartis, BfARM und Institut für Humangenetik Uni Bonn, Takeda, Sanofi Aventis GmbH	Nein	Mitglied (LL-Beauftragte, erweiterter Vorstand, Sektionssprecherin Dermatologie): Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), Mitglied: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF), Mitglied: European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Angioödem, Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Wissenschaftliche Tätigkeit: Urtikaria, Angioödem, HAE, Insektengiftallergie, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Placebo, allergische Rhinitis, in-vitro-Allergiediagnostik, allergische Entzündung, Eosinophile, Basophile, Klinische Tätigkeit: Urtikaria, Angioödem, HAE, Insektengiftallergie, Spezifische Immuntherapie, Arzneimittelüberempfindlichkeit, allergische Rhinitis, in-vitro-Allergiediagnostik, alle entzündlichen Hauterkrankungen (Neurodermitis, Psoriasis, Kollagenosen, bullöse Autoimmundermatosen etc.), Fototherapie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Organisation,	Systemtherapie (moderat), keine Leitungsfunktion, Stimmenthaltung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			uium Borstel, WebUp Experten-Forum Allergologie, Cogitando Fortbildungen				wissenschaftliche Leitung, teils eigene Vorträge CAC-Zirkel 6x pro Jahr, Interdisziplinäres Allergiesymposium jährlich Programm Deutscher Allergiekongress (Programmkomitee, Sektion Dermatologie), Persönliche Beziehung: Nein	
Prof. Dr. Weiss, Johannes	Sozialgerichte, Landgerichte, Berufsgenossenschaften	Boehringer Ingelheim, LEO Pharma, AbbVie Deutschland	Novartis Pharma, Lilly Deutschland, Janssen-Cilag, ALK-Abello Arzneimittel, AbbVie Deutschland	Nein	Novartis Pharma	Nein	Mitglied (Gutachter im Verzeichnis): Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Mitglied: Arbeitsgemeinschaft für Berufsdermatologie (ABD), Mitglied: European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), Wissenschaftliche Tätigkeit: Atopisches Ekzem, Kontaktallergie, Psoriasis, Klinische Tätigkeit: Entzündliche Dermatosen, Allergologie, Allg. Dermatologie	kein Thema (keine), keine
Zepp, Max	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof Dr. Ziemer, Mirjana	Nein	BMS, Sanofi, MSD, Sunpharma, Novartis	BMS, Sanofi, MSD, Sunpharma, Novartis, Takeda	Nein	Nein	Nein	Dermatoonkologie, Dermatohistologie, Extrakorporale Photophorese und klinische Studieneinheit; Mitglied: Deutsche Dermatologischen Gesellschaft (DGG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie	Systemtherapie (gering); keine Leitungsfunktionen (Systemtherapie)

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							(ADO), Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Histologie (ADH)	

S3-Leitlinie

Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse) – Leitlinienreport

AWMF-Register-Nr.: 013-103

ICD-10 Code: L51.1, L51.20, L51.21

Schlagworte: Leitlinie, Diagnostik, Therapie, epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, Lyell-Syndrom, Arzneimittelreaktion

Heuer R*, Paulmann M* et al., S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse) – Teil 1: Diagnostik, initiales Management und immunmodulierende Systemtherapie (2024) J Dtsch Dermatol Ges (in print)

Paulmann M*, Heuer R* et al., S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse) – Teil 2: Supportive Therapie von EN im akuten und postakuten Stadium (2024) J Dtsch Dermatol Ges (in print)

Stand: 16/09/2024 (Version 1.1)

Gültig bis: 31/12/2027

Leitlinienkoordination:

Dr. Maren Paulmann, Prof. Dr. Mockenhaupt (inhaltliche Koordination)
Ruben Heuer, MA, Prof. Dr. Alexander Nast (methodische Koordination)

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21002 gefördert.

Inhalt

Inhalt	2
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungen	3
1. Informationen zu dieser Leitlinie und dem vorliegenden Leitlinienreport	4
2. Bedarf, Adressaten und Ziele der Leitlinie	7
3. Auswahl der Schlüsselfragen und relevanten Endpunkte.....	8
4. Inhaltliche Gliederung der Leitlinie und Einteilung von Arbeitsgruppen	9
5. Evidenzaufbereitung	11
6. Generierung von Empfehlungen/Konsensuskonferenzen	19
7. Empfehlungsstärken und Wortwahl	19
8. Begutachtung der Leitlinie.....	20
9. Pilotierung, Evaluierung und Implementierung.....	21
10. Interessenkonflikterklärungen.....	55
11. Referenzen.....	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mitglieder der Expert*innenkommission und Methodengruppe	5
Tabelle 2: Wichtige patient*innenrelevante Endpunkte	9
Tabelle 3: Gliederung der Leitlinie und Einteilung von Arbeitsgruppen	10
Tabelle 4: PICO-Frage immunmodulierende/immunsuppressive systemische Therapie	14
Tabelle 5: PICO-Frage topische Therapie/plastisch-chirurgische Intervention der Haut (Debridement, Salben und Wundverbände).....	15
Tabelle 6: PICO-Frage topische Therapie/plastisch-chirurgische Intervention der Haut (Hautersatz). 15	
Tabelle 7: PICO-Frage: lokale Therapie der Augen (Akutphase)	16
Tabelle 8: PICO-Frage lokale Therapie der Augen (Postakutphase).....	16
Tabelle 9: PICO-Frage Bougierung der Vagina	16
Tabelle 10: PICO-Frage psychotherapeutische Behandlung/Mitbehandlung.....	17
Tabelle 11: Empfehlungsstärken – Wortwahl und Interpretation (modifiziert nach Kaminski- Hartenthaler et al. (24)).	19
Tabelle 12: Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten.....	55

Abkürzungen

AGREE II	<i>Appraisal of guidelines for research and evaluation II</i>
AMSTAR 2	<i>A measurement tool to assess systematic reviews</i>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
EN	Epidermale Nekrolyse
GRADE	<i>Grading of recommendations, assessment, development, and evaluations</i>
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
PICO	Patient*in/Population, Intervention, Vergleichsgruppe, Endpunkt (<i>patient/population, intervention, comparison, outcome</i>)
NRSI	Nicht-randomisierte Interventionsstudie
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SCORTEN	<i>Severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis</i>
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
TEN	Toxisch epidermale Nekrolyse
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α

1. Informationen zu dieser Leitlinie und dem vorliegenden Leitlinienreport

Der hier vorliegende **Leitlinienreport** beinhaltet eine ausführliche Darstellung der **Methodik der Leitlinienerstellung**, des **Umgangs mit Interessenkonflikten** und der **Methodik der systematischen Evidenzaufbereitung**.

Die **Ergebnisse der Evidenzaufbereitung** finden sich im separat veröffentlichten **Evidenzbericht**. Die **klinisch und praktisch relevanten Inhalte der Leitlinie (Empfehlungen und Begründung für die Empfehlungen)** finden sich in der **Langfassung der Leitlinie**.

Alle genannten Leitliniendokumente sind auf den Seiten der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) verfügbar:
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-103.html>

Vorgeschlagene Zitierweise: Federführende und beteiligte Fachgesellschaften, S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse), Leitlinienreport 1.0, AWMF, AWMF-Registernummer 013-103, 2022

1.1. Initiierung und Vorsitz der Leitlinie

Das vorliegende Leitlinienprojekt wurde von Herrn Prof. Dr. Alexander Nast initiiert, federführende medizinische Fachgesellschaft ist die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG).

Prof. Dr. Alexander Nast (Initiierung, Vorsitz)

Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Prof. Dr. Maja Mockenhaupt

Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh), Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Freiburg

Prof. Dr. Lars E. French

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum der Universität München (KUM/LMU)

Prof. Dr. Björn Behr

Klinik für Plastische Chirurgie und Schwerbrandverletzte, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum

Die methodische Koordination und Durchführung der Leitlinienentwicklung erfolgte durch das an der Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin angesiedelte Leitliniensekretariat (Ruben Heuer, MA; Prof. Dr. Alexander Nast) und dem Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Freiburg (Dr. Maren Paulmann; Prof. Dr. Maja Mockenhaupt).

Ruben Heuer, MA

Prof. Dr. Alexander Nast

Division of Evidence-Based Medicine (dEBM)
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel.: +49 30 450 518313
Fax.: +49 30 450 518977
E-Mail: debm01@charite.de

Dr. Maren Paulmann

Prof. Dr. Maja Mockenhaupt

Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh)
Klinik für Dermatologie und Venerologie
Universitätsklinikum Freiburg

Evidenz- und konsensbasierte (S3) Leitlinie
 „Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale
 Nekrolyse)“ (AWMF Reg.-Nr. 013-103) - Leitlinienreport

Hauptstr. 7 · 79104 Freiburg
 Telefon: +49 761 270-67230
 Telefax: +49 761 270-68340
 E-Mail: dzh@uniklinik-freiburg.de

Die gesamte methodische und klinische Koordination der Leitlinienentwicklung erfolgte am Leitliniensekretariat (dEBM) und dem Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh). Dies umfasste unter anderem die finale Erstellung und Zusammenstellung der Leitliniendokumente, die Unterstützung der Arbeitsgruppen bei der Erstellung und redaktionelle Überarbeitung von Entwürfen für Empfehlungen und Hintergrundtexte, die Erstellung des **Evidenzberichts** (unter anderem systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur, Erstellung von Evidenztabellen, narrative Zusammenfassungen) und die Durchführung des internen und externen Begutachtungsprozesses.

1.2. Leitlinienkommission

Mitglieder der Leitlinienkommission wurden von den an der Leitlinienentwicklung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen benannt. Die folgende tabellarische Übersicht (Tabelle 1) zeigt die beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen sowie die jeweils zu ihrer Vertretung mandatierten Personen.

Tabelle 1: Mitglieder der Expert*innenkommission und Methodengruppe.

Vertretung (Name)	Institut und Ort	Fachgesellschaft
Expert*innenkommission		
Prof. Dr. Thorsten Anneck* [*]	Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum Köln-Merheim	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGA)
Prof. Dr. Björn Behr* [*]	Universitätsklinik Plastische Chirurgie und Handchirurgie, Schwerbrandverletzentrum, Sarkomzentrum, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum	Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)
PD Dr. Dr. Katharina Boch (stellv.)* [*]	Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
PD Dr. Anja M. Boos* [*]	Klinik für Plastische Chirurgie, Hand- und Verbrennungschirurgie, Uniklinik RWTH Aachen	Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin (DGV)
Prof. Dr. Knut Brockow (stellv.)* [*]	Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)
Prof. Dr. Lars E. French* [*]	Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität München	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
PD Dr. Jochen Gille* [*]	Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie, Klinikum St. Georg Leipzig	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGA)
Verena Gundlach* [*]	Herzzentrum Niederrhein – Klinik für Herzchirurgie und herznahe Gefäßchirurgie, Helios Klinikum Krefeld	Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP)
Dr. Bernd Hartmann (stellv.)* [*]	Zentrum für Schwerbrandverletzte mit Plastischer Chirurgie, BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin	Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)
Prof. Dr. Peter Höger* [*]	Abt. Pädiatrische Dermatologie/Allergologie, Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift Hamburg	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
Prof. Dr. Silke C. Hofmann* [*]	Zentrum für Dermatologie, Allergologie und Dermatochirurgie, Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Dr. Tobias Klein (stellv.)* [*]	Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie und Kinderurologie, Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße, Kliniken der Stadt Köln	Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH)
Prof. Dr. Marcus Lehnhardt* [*]	Universitätsklinik Plastische Chirurgie und Handchirurgie, Schwerbrandverletzentrum, Sarkomzentrum, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum	Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin (DGV)
Dr. Yvonne Liß (stellv.)* [*]	Praxis Dr. Jana Filser, Mannheim	-
Prof. Dr. Philip Maier* [*]	Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)
Prof. Dr. Dr. Philipp Mandel* [*]	Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Frankfurt	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Dr. Nicos Marathovouniotis* [*]	Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie und Kinderurologie, Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße, Kliniken der Stadt Köln	Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH)
Prof. Dr. Hans Mittelviehhaus (stellv.)* [*]	Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)
Prof. Dr. Maja Mockenhaupt* [*]	Klinik für Dermatologie und Venerologie, Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh), Universitätsklinikum Freiburg	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Prof. Dr. Uwe Pleyer* [*]	Klinik für Augenheilkunde, Charité - Universitätsmedizin Berlin; Berlin Institute of Health at Charité – Universitätsmedizin Berlin	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)
Prof. Dr. Katharina Rall* [*]	Department für Frauengesundheit, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Prof. Dr. Siegbert Rieg* [*]	Klinik für Innere Medizin II – Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Freiburg	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)
Prof. Dr. Heike Rittner* [*]	Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Zentrum für interdisziplinäre Schmerzmedizin, Würzburg.	Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.

Evidenz- und konsensbasierte (S3) Leitlinie
„Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse)“ (AWMF Reg.-Nr. 013-103) - Leitlinienreport

Dr. Frank Sander*	Zentrum für Schwerbrandverletzte mit Plastischer Chirurgie, BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin	Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)
Stefan Schnitzler (stellv.)*	Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Uniklinik RWTH Aachen	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)
Dr. Christina Schut*	Institut für Medizinische Psychologie, Justus-Liebig-Universität Gießen	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Dr. Annette Stolle*	Forschungsbereich, BG Klinik Ludwigshafen	Deutschsprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie (DeGPT)
Dr. Artem Vorobyev*	Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck	Berufsverband der deutschen Dermatologen (BVDD)
Prof. Dr. Bettina Wedi*	Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)
Prof. Dr. Johannes Weiss (stellv.)*	Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Ulm	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Prof. Dr. Mirjana Ziemer*	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Leipzig	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Patient*innenvertretung		
Finnja Marlok*	-	
Maximilian Zepp*	-	
Methodiker*innen		
Prof. Dr. Alexander Nast (methodischer Koordinator)	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin	-
Ruben Heuer (methodische Begleitung)	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin	-
Dr. Maren Paulmann (methodische Begleitung)	Klinik für Dermatologie und Venerologie, Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh), Universitätsklinikum Freiburg	-
Dr. Maria Kinberger	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin	-
Dr. Marie Pradeau (methodische Begleitung)	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin	-
* stimmberechtigt		

Die von der Deutschen Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin (DGPRM) mandatierte Person beteiligte sich nicht an der Leitlinienentwicklung. Zusätzlich wurden auch die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM), die Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM), die Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI), die Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM) und die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC) um ihre Beteiligung gebeten. Die angefragten Fachgesellschaften lehnten eine Teilnahme jedoch ab.

1.3. Beteiligung von Interessengruppen

Im Rahmen der Stellung des Förderantrags wurden die zu beteiligenden Fachgesellschaften seitens der Steuergruppe mit dem Ziel einer Abdeckung sämtlicher versorgungsrelevanter Fachgruppen ausgewählt. Die ärztlichen und nicht-ärztlichen Vertreter wurden im Anschluss durch die ausgewählten Fachgesellschaften nominiert.

Eine Beteiligung bestehender Patient*innenorganisationen wurde angestrebt. Da jedoch keine entsprechende Organisation für EN identifiziert werden konnte, wurden Betroffene und deren Angehörige in teilstrukturierten Interviews und einer Fokusgruppendifferenzierung systematisch hinsichtlich ihrer Erfahrungen im Rahmen der medizinischen Versorgung befragt. Die mithilfe einer qualitativen Analyseverfahren ausgewerteten Daten, deren separate Publikation in einem Fachjournal geplant ist, flossen direkt in thematisch relevante Kapitel der Leitlinie ein. Zusätzlich konnten aus der Gruppe der Befragten 2 Patientenvertreter*innen gewonnen und aktiv über den gesamten Entstehungszeitraum an der Erstellung der Leitlinie beteiligt werden.

1.4. Finanzierung

Das Leitliniengremium arbeitete ehrenamtlich. Die Entwicklung der Leitlinie wurde vom Innovationsausschuss beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21002 finanziert. Es erfolgte keine Beeinflussung der Leitlinieninhalte.

1.5. Umgang mit Interessenkonflikten

Interessenkonflikte von allen an der Leitlinienentwicklung Beteiligten wurden über ein Online-Portal/AWMF-Formular erhoben. Eine Evaluation der Interessen hinsichtlich des Vorliegens von Interessenkonflikten erfolgte durch Prof. Dr. Alexander Nast nach den Vorgaben der AWMF. Prof. Dr. Nast und Ruben Heuer, MA wurde durch den stellvertretenden Leiter

Evidenz- und konsensbasierte (S3) Leitlinie
„Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale
Nekrolyse)“ (AWMF Reg.-Nr. 013-103) - Leitlinienreport

der Kommission für Qualitätssicherung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft Prof. Dr. Tobias Weberschock bewertet. Eine vollständige Darstellung der Interessenkonflikte mit Themenbezug zur Leitlinie und der Bewertungen findet sich im Anhang.

Folgende Kriterien wurden zur Bewertung herangezogen:

- **Kein:** Keine Interessen, die als Interessenkonflikt bewertet wurden, d.h. es liegen keinerlei Sachverhalte vor oder diese haben keinen thematischen Bezug zur Leitlinie → Konsequenz: keine Einschränkungen
- **Gering:** Persönliche Honorare (Advisory-Tätigkeit oder Vortragshonorare) ≤ 1.500 €/Jahr (im Durchschnitt), Drittmittel für die Klinik/Institution unabhängig von der Höhe von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie → Konsequenz: kein federführendes Verfassen betreffender Kapitel
- **Moderat:** Persönliche Honorare (Advisory-Tätigkeit oder Vortragshonorare) ≤ 15.000 €/Jahr (im Durchschnitt) von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie, Persönliche Honorare > 1500 €/Jahr (im Durchschnitt) von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie → Konsequenz: Enthaltung bei betreffenden Abstimmungen, kein federführendes Verfassen betreffender Kapitel
- **Hoch:** Persönliche Honorare (Advisory-Tätigkeit oder Vortragshonorare) > 15.000 €/Jahr (im Durchschnitt) von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie, Eigentümerinteressen unabhängig von der Höhe von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie → Konsequenz: Ausschluss von Beratungen

1.6. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Diese Leitlinie hat eine Gültigkeit bis 31.12.2027. Bei dringendem Änderungsbedarf aufgrund relevanter neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse werden diese gegebenenfalls gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat (E-Mail: debm01@charite.de) adressiert werden. Über die Notwendigkeit der Neubearbeitung der einzelnen Abschnitte im Rahmen eines Updates der Literatur entscheidet die Expert*innengruppe.

1.7. Verwertungsrechte

Die Verwertungsrechte der Leitlinie liegen bei der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG).

2. Bedarf, Adressaten und Ziele der Leitlinie

2.1. Bedarf

Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) sind akute, schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, bei denen es zur Ablösung der Haut bzw. der Schleimhäute kommt. Sie entsprechen einer Krankheitsentität von verschiedener Ausprägung aber gleicher Ätiologie und Pathogenese, die als epidermale Nekrolyse (EN) bezeichnet wird. Bei SJS sind bis zu 10 % der Körperoberfläche von Blasenbildung und Hautablösung betroffen, bei TEN über 30 %. Bei 10-30 % abgelöster Haut wird von SJS/TEN-Übergangsform gesprochen. Die Leitlinie behandelt alle drei Schweregrade, zusammenfassend hier als EN bezeichnet (1). In Deutschland wurde die Inzidenz von EN von 1 Fall pro 1 Million Einwohner kürzlich bestätigt (2). EN kann in allen Altersgruppen auftreten, wobei die Inzidenz in höherem Alter auf Grund der Häufigkeit von Medikamenteneinnahmen ansteigt. Die Angaben zur Letalität in Deutschland liegen bei 13 % für SJS, bei 42 % für die Übergangsform und bei 49 % für TEN (2). Bei den Überlebenden kommt es oftmals zu Folgeschäden (zum Beispiel der Sehfunktion, der Sexualfunktion, der Psyche) mit mitunter massiver Einschränkung der Lebensqualität (3-10).

Mit dem Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh) unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Maja Mockenhaupt existiert in Deutschland ein Kompetenzzentrum für schwere Hautreaktionen, in dem klinische Krankheitsverläufe in Form eines Registers erfasst werden, aber auch direkte fallbezogene Beratung bei Verdacht auf EN hinsichtlich Diagnostik und Therapie erfolgt. Der niedrigen Inzidenz von EN steht eine hohe Anzahl von Verdachtsfällen bei Patient*innen mit Blasenbildung gegenüber, welche sich in der hohen Anzahl der Beratungsanfragen (Stand 12/2020: 514/Jahr) an das dZh widerspiegeln. In den Registerdaten des dZh zeigt sich eine ausgeprägte Heterogenität in der Versorgung. In einigen Zentren werden zunehmend immunomodulatorische Systemtherapien eingesetzt, in anderen dagegen wird rein supportiv behandelt. Auch in Hinblick auf die Lokaltherapie gibt es große Unterschiede, die nicht nur durch die etablierten Behandlungsroutinen der behandelnden Abteilungen (Dermatologie, internistische Intensivmedizin, verbrennungschirurgische Intensivmedizin, Pädiatrie) erklärt werden können. Beim vor allem in der Verbrennungschirurgie durchgeführten Wunddebridement und der nachfolgenden Wundversorgung zeigen sich zwischen verschiedenen Zentren wesentliche Unterschiede in der Häufigkeit und Durchführung dieser Maßnahme. Zudem finden sich Mängel in Hinblick auf die rechtzeitige Einbindung aller relevanten Fachdisziplinen (8). Bei Frauen unterbleibt oftmals die indizierte gynäkologische Untersuchung und spezifische Mitbehandlung. Ebenso findet die indizierte augenfachärztliche Untersuchung und psychologische Unterstützung der Patient*innen nicht immer regelrecht statt (11). Durch mangelnde Beachtung und Behandlung aller Manifestationsorte entstehen oftmals hohe Morbiditäten und Folgebehandlungskosten.

Trotz der Schwere der Erkrankung mit hohem Sterberisiko steht in Deutschland keine Leitlinie für EN zur Verfügung. Viele Behandler sehen sich mit der Frage konfrontiert, wie die Evidenzlage und der Stellenwert neuer Therapieoptionen (zum Beispiel TNF- α Antagonisten) bezogen auf EN ist und wo Impulse für die klinische Forschung bei einer so seltenen, aber extrem schweren Krankheit gesetzt werden sollen (12). Insbesondere die Vielzahl der zu beteiligenden Fachgesellschaften, das Bestehen unterschiedlicher „Schulen“ und die Seltenheit der Erkrankung sind wesentliche Barrieren für die Erstellung einer Leitlinie und stellen eine Besonderheit dieses Krankheitsbildes dar. Mit Hilfe der Förderung durch den Innovationsfonds soll diesem nun mit strukturierter Aufbereitung der Evidenz unter Verwendung der GRADE Methodik und der transparenten Darstellung der Entscheidungsfindung in Form von „Evidence-to-Decision Frameworks“ und der Konsentierung im formalen Konsensusverfahren im Rahmen einer S3-Leitlinie begegnet werden.

2.2. Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an Dermatologen, Intensiv- und Verbrennungsmediziner, Kinder- und Jugendmediziner, Ophthalmologen, Gynäkologen, Urologen, Schmerzmediziner, Psychotherapeuten, Pflegepersonal sowie alle an der Versorgung von EN beteiligten ärztlichen und nicht-ärztlichen Fachgruppen. Darüber hinaus sollen Betroffene und deren Angehörige Informationen zur medizinischen Versorgung der Erkrankung in der Akut- und Postakutphase erhalten.

2.3. Ziele

Zur Erreichung des übergeordneten Ziels der Verbesserung des Managements von EN-Patient*innen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, Akut- und Postakutphase wurden folgende Teilziele definiert:

- Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit bei klinischem Verdacht auf EN unter Berücksichtigung von Differentialdiagnosen und gegebenenfalls Vermeidung des Auftretens der Erkrankung
- Klärung von Verlegungskriterien sowie Festlegung der zu beteiligenden Fachgruppen
- Verbesserung des Managements in Akut- und Postakutphase unter Einbeziehung immunmodulatorischer/immunsuppressiver Therapien sowie lokaler Therapien der beteiligten Organsysteme
- Entwicklung von Qualitätsindikatoren und Implementierungsmaßnahmen

3. Auswahl der Schlüsselfragen und relevanten Endpunkte

Die zu beantwortenden Leitlinienfragen wurden von den methodischen Koordinatoren der Leitlinie vorbereitend erarbeitet. Zur Identifikation besonders relevanter Fragestellungen für die Patient*innenversorgung erfolgte in diesem Zusammenhang eine systematische Auswertung der Beratungsanfragen an das Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen für das Zeitfenster 2017-2021. Hieraus gingen sowohl evidenzbasiert- als auch konsensbasiert zu beantwortende Fragen hervor. Die erstellten Entwürfe dienten der Leitlinienkommission als Grundlage für die Anpassung und Konsentierung der Leitlinienfragen im Rahmen der Auftaktkonferenz am 05.09.2022. Ein möglichst hoher Anteil evidenzbasierter Fragen wurde angestrebt. Da für bestimmte, bislang unzureichend wissenschaftlich untersuchte Fragestellungen angenommen wurde, dass eine systematische Evidenzaufbereitung absehbar zu keinem zufriedenstellenden Ergebnis kommen würde, beschloss die Leitlinienkommission die Beantwortung einiger Fragen im Expert*innenkonsens. Zu Beginn der Auftaktkonferenz wurde den Teilnehmenden ein ausführlicher Überblick über die Methodik und Bedeutung der einzelnen Schritte der Leitlinienentwicklung gegeben. Der folgende Abschnitt beschreibt die in der Auftaktkonferenz im Konsensverfahren festgelegten Leitlinienfragen sowie die Erfassung der patient*innenrelevanten Endpunkte (Moderation: Prof. Dr. Alexander Nast).

3.1. Schlüsselfragen

3.2. Evidenzbasierte Fragen:

- Welche immunmodulierende/immunsuppressive Systemtherapie wird im akuten Stadium empfohlen?
- Welche topische Therapie/plastisch-chirurgische Intervention der Haut wird empfohlen?
- Welche lokale Therapie/Intervention der Augen wird empfohlen?
- Wird eine Bougierung der Vagina in jedem Fall empfohlen?
- Wie soll die Analgesie erfolgen? (Leitlinienadaptierung S3-Leitlinie)
- Wann und in welcher Form wird eine psychotherapeutische Behandlung/Mitbehandlung während der Akutphase/Postakutphase empfohlen?
- Wird eine prophylaktische Therapie mit einem Antibiotikum empfohlen?
- Wie soll die Volumenersatztherapie erfolgen? (Leitlinienadaptierung S3-Leitlinie)
- Welche Maßnahmen werden zur Thermoregulation/Vermeidung einer Hypothermie empfohlen (Leitlinienadaptierung S3-Leitlinie)?

Evidenz- und konsensbasierte (S3) Leitlinie
 „Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale
 Nekrolyse)“ (AWMF Reg.-Nr. 013-103) - Leitlinienreport

- Welche weiteren Maßnahmen/andere Medikamente (zum Beispiel Antikoagulation) werden empfohlen (Leitlinienadaptierung S3-Leitlinie)?

3.3. Konsensusbasierte Fragen:

- Wann muss ich an die Diagnose EN denken und wie grenze ich sie gegenüber anderen Erkrankungen ab?
- Welche Fachrichtungen sollen zur Mitbeurteilung bei Patient*innen mit (Verdacht auf) EN eingebunden werden?
- Wie soll das auslösende Agens identifiziert werden (Zusammenstellung vorhandener Informationen zu Auslösern und zeitlichen Verläufen, methodische Qualität der identifizierten Tools)?
- Welche Tools zur Prognoseabschätzung/Entscheidungsfindung bezüglich der Verlegung werden empfohlen?
- Welche Kriterien zur Prognoseabschätzung/Entscheidungsfindung bezüglich der Verlegung werden empfohlen?
- Wie soll das Wundmanagement erfolgen/welche Wundauflagen sollen genutzt werden?
- Welche Therapie der Mundschleimhaut/anderer Schleimhäute wird empfohlen?
- Welche Inhalte sollen im Informationsmaterial für Patient*innen abgedeckt werden?
- Wird eine Rehabilitationsmaßnahme empfohlen?
- Welche Qualitätsindikatoren sollen eingesetzt/Implementierungsmaßnahmen durchgeführt werden?

3.4. Endpunkte

Um bei der Erstellung der Leitlinienempfehlungen patient*innenrelevante Endpunkte zu berücksichtigen, wurde innerhalb der Leitlinienkommission eine Online-Abstimmung zur Priorisierung der Endpunkte durchgeführt. Die Auswahl der zu gewichtenden Endpunkte wurde aus der britischen EN-Leitlinie übernommen (13). Zusätzlich wurden einzelne Endpunkte unter Rücksprache mit relevanten Expert*innen weiter ausdifferenziert (Aussehen von Folgeschäden der Augen und anderen Organsystemen). Im Sinne der Empfehlungen der Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)-Methodik (14) wurde den 13 vorausgewählten Endpunkten jeweils ein Punktwert von 1-9 zugedient, bei dem 1 der geringsten und 9 der höchsten Wichtigkeit entsprach. Die endgültige Bewertung der einzelnen Endpunkte ergab sich aus dem Median der Abstimmungsergebnisse und ist in Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 2: Wichtige patient*innenrelevante Endpunkte

Endpunkt	Median	Wichtigkeit
Überleben/(krankheitsspezifische) Letalität	9	Kritisch
Auftreten schwerwiegender Komplikationen	9	Kritisch
Auftreten chronischer Schmerzen	6	Wichtig
Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden	7	Kritisch
Psychische Gesundheit	6	Wichtig
Zeit bis zur Rückkehr zur Schule/Arbeit	5	Wichtig
Dauer des Krankenhausaufenthalts	4	Wichtig
Reepithelisierungszeit (Zeit bis zur Abheilung der Hautläsionen)	5	Wichtig
Tage mit Beatmung/Beatmungspflichtigkeit	6	Wichtig
Auftreten von Folgeschäden der Augen, Gruppe 1 (Erblindung, Einschränkung der Lesefähigkeit, Hornhautperforationen/- ulzerationen/epitheliale Defekte, Limbusstammzellinsuffizienz, chronische Augentrockenheit)	8	Kritisch
Auftreten von Folgeschäden der Augen, Gruppe 2 (Entropium/Ektropium, Trichiasis, Symblepharon)	7	Kritisch
Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme, Gruppe 1 (der Verdauungsorgane: Ulzerationen, Perforationen, Strikturen; des Urogenitalsystems: urethrale Strikturen, Vaginalstenose; des respiratorischen Systems: akutes Atemnotsyndrom (ARDS), Bronchiolitis, Bronchiektasen, chronisch obstruktive pulmonale Dysfunktion (COPD))	7	Kritisch
Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme, Gruppe 2 (der Haut: Vernarbung, Nagelverlust, postinflammatorische Hypo- und/oder Hyperpigmentierung; des Urogenitalsystems: Phimosen)	6	Wichtig

* Farbige Zeilen entsprechen Endpunkten von kritischer Relevanz für Patient*innen

4. Inhaltliche Gliederung der Leitlinie und Einteilung von Arbeitsgruppen

Im Rahmen der Auftaktkonferenz wurde die inhaltliche Gliederung der Langfassung der Leitlinie besprochen und entsprechend der thematischen Abschnitte Arbeitsgruppen gebildet. Die Arbeitsgruppen waren für die konsensbasierten Abschnitte der Leitlinie, für die Erstellung von Entwürfen für Empfehlungen und die Hintergrundtexte verantwortlich. Hierfür

Evidenz- und konsensbasierte (S3) Leitlinie
 „Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale
 Nekrolyse)“ (AWMF Reg.-Nr. 013-103) - Leitlinienreport

erhielten die Arbeitsgruppen von der methodischen Leitlinienkoordination themenrelevante Studien, systematische Reviews und Leitlinien, die während der orientierenden Recherchen durch die Koordinatoren der Leitlinie identifiziert wurden. Für die Zusammensetzung der Arbeitsgruppen wurden die individuelle Expertise, individuelle Präferenzen und Interessenkonflikte berücksichtigt. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Gliederung der Leitlinie und die Einteilung der Arbeitsgruppen.

Tabelle 3: Gliederung der Leitlinie und Einteilung von Arbeitsgruppen

Abschnitte der Langfassung der Leitlinie	Autor*innen, Arbeitsgruppe (Leitung fettgedruckt)
<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Einleitung <ul style="list-style-type: none"> ○ Klassifikation ○ Pathophysiologie 	French , Boch, Heuer, Paulmann
Prävention (HLA-Diagnostik)	Pradeau , Paulmann
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostik und initiales Management <ul style="list-style-type: none"> ○ Basisdiagnostik bei Verdacht auf EN ○ Differentialdiagnosen 	Ziemer , Mockenhaupt, Vorobyev, Paulmann, Pleyer
<ul style="list-style-type: none"> ○ Identifikation/Eingrenzung des Auslösers 	Boch , Mockenhaupt, Heuer, Paulmann
<ul style="list-style-type: none"> ○ Einbindung der verschiedenen Fachrichtungen 	Behr, Hofmann , Maier, Rall, Schut, Stolle, Marathovouniotis/Klein, Rittner, Gille, Marlok, Zepp, Boos, Pleyer, Mittelviehhaus, Höger, Mandel
<ul style="list-style-type: none"> ○ Krankheitsschwere/Prognose <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beurteilung der betroffenen Körperoberfläche ▪ Prognoseabschätzung ▪ Kriterien für die Verlegung in ein Brandverletzenzentrum/auf eine Intensivstation ▪ Erweiterte Diagnostik/Verlaufsdagnostik 	Sander, Hartmann , Marathovouniotis/Klein, Paulmann
<ul style="list-style-type: none"> ○ Kommunikation mit den Patient*innen 	Heuer , Schut, Stolle, Marlok, Zepp, Gundlach
<ul style="list-style-type: none"> • Management von EN im akuten Stadium <ul style="list-style-type: none"> ○ Supportive Therapie (einschließlich organspezifischer Diagnostik) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Haut 	Behr, Hofmann , Marathovounitis, Klein, Lehnhardt, Boos, Sander, Rittner, Mockenhaupt, Boch, Ziemer, Vorobyev, Gundlach, Weiss, Hartmann, Höger, French
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lippen und Mundschleimhaut 	Mockenhaupt , Gundlach
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Augen 	Pleyer , Maier, Mittelviehhaus, Gundlach (beratend)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Genitalschleimhaut 	Mandel, Rall , Gundlach (beratend)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Respirationstrakt 	Schnitzler , Gille, Gundlach
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Weitere Schleimhäute 	Paulmann , Heuer
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lagerung und Thermoregulation 	Boos , Schnitzler, Gundlach
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analgesie 	Annecke, Rittner , Gille
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiinfektiöse Therapie 	Rieg , Annecke, Boch, Vorobyev, Höger, Boos, Hofmann, Ziemer, Weiss
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ernährung 	Gille , Annecke, Marathovounitis/Klein (beratend), Höger
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Volumenersatztherapie 	Lehnhardt, Schnitzler , Gille, Annecke, Gundlach (beratend)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Weitere unterstützende intensivmedizinische Maßnahmen 	Annecke, Schnitzler , Gundlach
<ul style="list-style-type: none"> ○ Systemische Therapie <ul style="list-style-type: none"> ▪ Indikation für eine systemische Therapie ▪ Monotherapie mit Kortikosteroiden ▪ Monotherapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg) ▪ Monotherapie mit Ciclosporin A ▪ Monotherapie mit Etanercept ▪ Therapie mit Thalidomid ▪ Kombinationstherapien ▪ Systemische Therapie bei Patient*innen < 18 Jahren ▪ Systemische Therapie bei Schwangerschaft und Stillzeit 	Mockenhaupt , Vorobyev, Rittner, Lehnhardt, Boos, Sander, Annecke, Schnitzler, Rieg, Hartmann, Höger, French, Behr

▪ Dosierungen und Dauer von systemischen Therapien	
○ Psychotherapeutische Behandlung in der Akutphase	Schut, Stolle , Marlok, Zepp, Gundlach
• Management im postakuten Stadium	Heuer , Marlok, Zepp, Paulmann, Gundlach (beratend)
○ Patient*inneninformation	
○ Allergietestung und Allergiepass	Mockenhaupt , Paulmann
○ Rehabilitation	Paulmann, Stolle , Heuer, Marlok, Zepp, Pleyer
○ Weiterführende ambulante Versorgung	
▪ Haut	Mockenhaupt, Boos
▪ Lippen und Mund	Paulmann, Mockenhaupt
▪ Augen	Pleyer, Mittelviefhaus, Maier
▪ Genital	Mandel, Rall
▪ Psychotherapeutische Behandlung	Schut, Stolle , Marlok, Zepp, Ziegenthaler
• Qualitätsindikatoren/Implementierung	Heuer, Paulmann, Mockenhaupt, Ziemer, Gille, Sander, Pleyer, Marlok, Pradeau, Rittner

5. Evidenzaufbereitung

In Vorbereitung der Auftaktkonferenz wurde zunächst eine orientierende Recherche nach vorliegenden Leitlinien und systematischen Reviews durchgeführt. Im Anschluss erfolgte eine systematische Recherche sowie eine Bewertung der Leitlinien mittels AGREE II und der systematischen Reviews mittels AMSTAR 2 durch die Koordinatoren der Leitlinie (Heuer, Paulmann) (15, 16). Da die von der Leitlinienkommission festgelegten evidenzbasierten Fragen in den bestehenden Leitlinien und systematischen Reviews nur unzureichend abgebildet waren oder diese ein hohes Risiko für systematische Verzerrungen aufwiesen, wurde eine eigenständige de-novo Evidenzaufbereitung durchgeführt, deren methodisches Vorgehen im Folgenden beschrieben wird. Als methodische Basis diente dabei die Online-Version des Cochrane-Handbuchs (17).

5.1. Literaturrecherche

Die Recherche nach vorliegenden Leitlinien und systematischen Reviews erfolgte am 11., 12. und 16.11.2020 orientierend in Pubmed und systematisch in MEDLINE und Embase am 07.07.2022. Am 22.09.2022 wurde in den Datenbanken MEDLINE und Embase eine Suche nach Primärstudien durchgeführt, die am 03.05.2023 durch eine erneute Suche aktualisiert wurde. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der daraus resultierenden eingeschränkten Datenlage/Anzahl an Datenbankeinträgen wurden sämtliche evidenzbasierten Fragen in einer Suchstrategie zusammengeführt. Zusätzlich wurde auf Grundlage der Suchstrategie eines bestehenden systematischen Reviews für den Themenbereich psychotherapeutische Behandlung/Mitbehandlung (akut und postakut) am 13.01.2023 eine Suche in MEDLINE und Embase durchgeführt, in der jedoch keine relevanten Studien identifiziert werden konnten.

Für sämtliche PICOs wurde eine einzelne Suchstrategie unter Anpassung der Suchstrategie eines bestehenden systematischen Reviews für den Themenbereich immunmodulierender Systemtherapien entwickelt (18). Einige Suchbegriffe wurden in Anlehnung an ein weiteres systematisches Review modifiziert, um sicherzustellen, dass alle relevanten Studien und Therapieformen identifiziert werden (19). Eine detaillierte Suchstrategie für die verwendeten Datenbanken findet sich im separat veröffentlichten **Evidenzbericht**. Zur Überprüfung der Sensitivität unserer Suchstrategie verglichen wir die von uns gefundenen Einträge mit den ein- und ausgeschlossenen Studien in vorhergehenden systematischen Reviews sowie denen der britischen pädiatrischen EN-Leitlinie (18-20).

5.2. Studienauswahl

Die Auswahl der in den systematischen Reviews einzuschließenden Studien erfolgte auf Grundlage vorformulierter PICO-Fragen (siehe Tabellen 4-10), die im Rahmen der Auftaktkonferenz seitens der Fachexpert*innen formuliert und anschließend konsentiert wurden. Für sämtliche systematischen Reviews wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Studientypen: Randomisierte kontrollierte Studien (RCT), nicht-randomisierte Interventionsstudien (NRSI)
- mindestens 5 Patient*innen pro Interventionsarm
- ausschließlich Studien mit Vergleichsgruppe (kontrollierte Studien)

Als Ausschlusskriterien galten:

- Studien ohne Peer-Review (etwa Konferenzabstracts)
- Unzureichend beschriebene Diagnose/Fälle von EN-Differentialdiagnosen in Stichprobe eingeschlossen

Zusätzliche Ausschlusskriterien ergaben sich im Zuge der Pilotierung der Datenextraktionstabelle. So wurden wiederholt ausgeprägte Unterschiede, unter anderem hinsichtlich der demographischen Zusammensetzung der verglichenen

Evidenz- und konsensbasierte (S3) Leitlinie
„Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale
Nekrolyse)“ (AWMF Reg.-Nr. 013-103) - Leitlinienreport

Interventionsgruppen, festgestellt. Da hiervon auch prognostische Patient*innencharakteristika betroffen waren (mittleres Alter, mittlere betroffene Körperoberfläche, mittlere erwartete Letalität laut SCORTEN), d.h. bereits vor Therapieeinleitung Unterschiede in den beobachteten Endpunkten erwartbar waren, entschied sich die Methodikerguppe (Heuer, Paulmann), Studien mit klinisch signifikanten Zwischengruppenunterschieden von der weiteren Berücksichtigung auszuschließen. Hierfür wurden folgende Schwellenwerte festgelegt: Unterschied mittleres Alter > 15 Jahre, Unterschied mittlere betroffene Körperoberfläche > 15 % und Unterschied mittlere erwartete Letalität laut SCORTEN > 30 %. Für den finalen Ausschluss war zusätzlich statistische Signifikanz ($p < 0,05$) des Zwischengruppenunterschieds im Rahmen angemessener Hypothesentests (parametrische Tests für aggregierte Effektschätzer, nicht-parametrische Tests für Patient*innendaten) erforderlich.

Im Rahmen des Screenings wurden verschiedene Studien identifiziert, in denen Therapien untersucht wurden, die für die deutsche Versorgungspraxis derzeit eine untergeordnete Rolle spielen (Plasmapherese sowie kombinierte Systemtherapien mit mehr als zwei verabreichten Medikamenten). Die Berücksichtigung dieser Therapien wurde innerhalb der zweiten Konsensuskonferenz zur Abstimmung gebracht, wobei sich das Leitliniengremium aus Gründen mangelnder Relevanz gegen die Berücksichtigung entschied.

Eine schematische Darstellung des Screening-Prozesses im Sinne der PRISMA Vorgaben (21) findet sich in Abbildung 1.

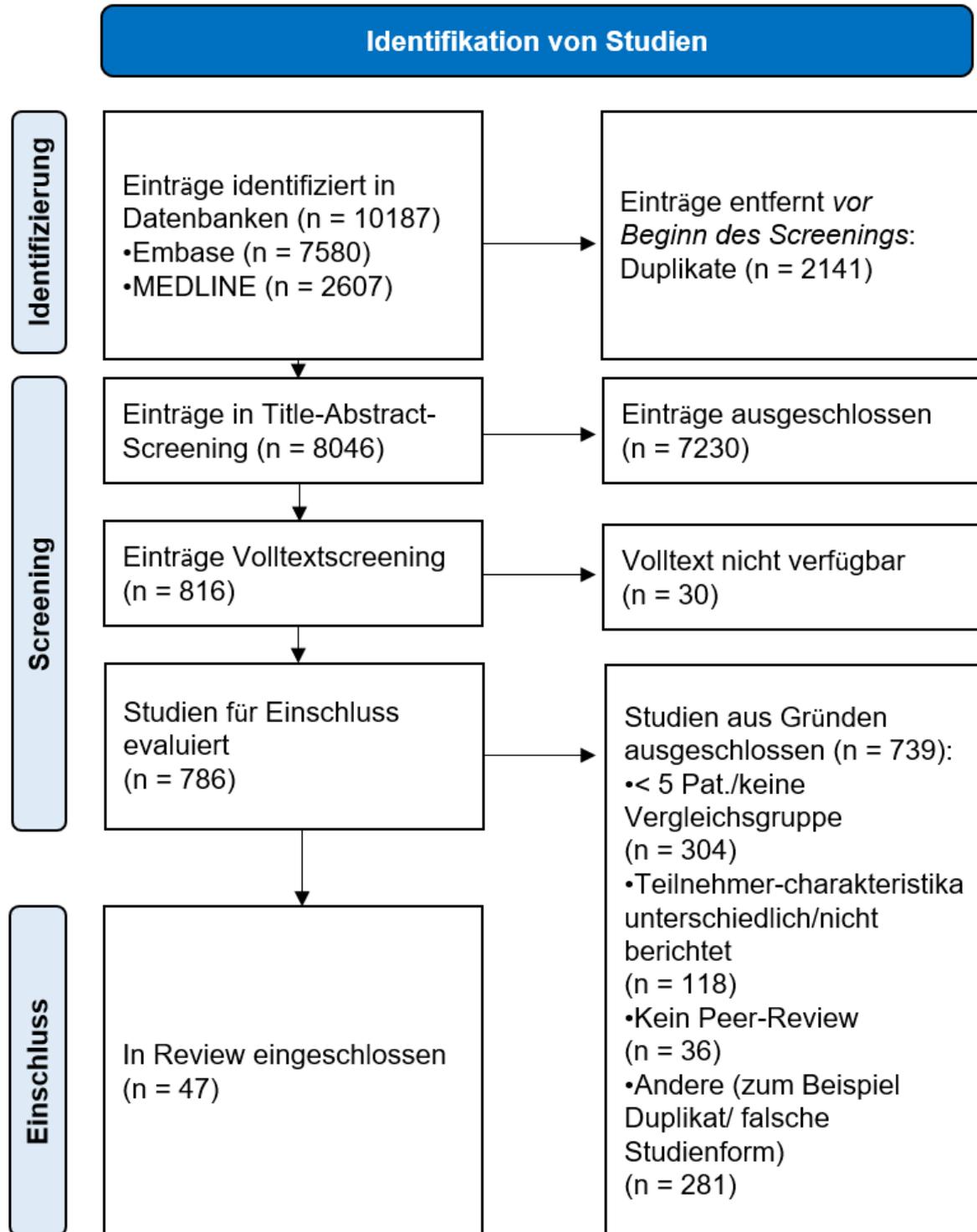


Abbildung 1: PRISMA-Flowchart

5.3. Evidenzbasierte Fragestellungen

Tabelle 4: PICO-Frage immunmodulierende/immunsuppressive systemische Therapie

Population und Subpopulation	Intervention	Kontrollintervention bzw. Goldstandard	Outcome
Patient*innen mit EN und Progress (Exanthem) in den letzten 24h	<ul style="list-style-type: none"> - Glukokortikoid - Ciclosporin A - IVIG - Etanercept - Andere 	<ul style="list-style-type: none"> - Supportive Therapie - Andere der genannten Interventionen 	Letalität, Morbidität, Reepithelisierungszeit, Dauer des Krankenhausaufenthalts, Folgeschäden, Lebensqualität
gegebenenfalls Patient*innen < 18 Jahre mit EN und Progress (Exanthem) in den letzten 24h			
gegebenenfalls Schwangere mit EN und Progress (Exanthem) in den letzten 24h			
Patient*innen mit EN (Postakutphase)			

Anmerkungen:

- Falls in der Literatur verfügbar, zusätzlich Stratifizierung nach Geschlecht, Alter, Grunderkrankung/Komorbidität: Niereninsuffizienz, Sepsis, onkologischen Grunderkrankungen, Manifestationsform, Dauer der Therapie

Evidenz- und konsensbasierte (S3) Leitlinie
 „Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale
 Nekrolyse)“ (AWMF Reg.-Nr. 013-103) - Leitlinienreport

Tabelle 5: PICO-Frage topische Therapie/plastisch-chirurgische Intervention der Haut (Debridement, Salben und Wundverbände)

Population und Subpopulation	Intervention	Kontrollintervention bzw. Goldstandard	Outcome
Patient*innen mit EN	Debridement (Bürstendebridement/ Blasendachabtragung)	Belassen der Blasen	Reepithelisierungszeit, Dauer des Krankenhausaufenthalts, Folgeschäden
	Antiseptika plus steroidhaltige Salben	Antiseptika allein	
	silberhaltige Wundverbände	Wundverbände ohne Silber	

Anmerkungen:

- Falls in der Literatur verfügbar, zusätzlich Stratifizierung nach Alter, Zeitpunkt akut/Abheilung, Ausdehnung/Tiefe, Lokalisation
- Eine Adaptierung der Leitlinie „Behandlung thermischer Verletzungen des Erwachsenen“ (DGV) wurde erwogen

Tabelle 6: PICO-Frage topische Therapie/plastisch-chirurgische Intervention der Haut (Hautersatz)

Population und Subpopulation	Intervention	Kontrollintervention bzw. Goldstandard	Outcome
Patient*innen mit EN	Biosynthetischer Hautersatz Suprathel, Epicite, (Biobrane)	-	Reepithelisierungszeit, Dauer des Krankenhausaufenthalts, Folgeschäden
	Biologischer Hautersatz Amnionmembran, Allograft, Xenograft		

Anmerkungen:

- Falls in der Literatur verfügbar, zusätzlich Stratifizierung nach Alter, Zeitpunkt akut/Abheilung, Ausdehnung/Tiefe, Lokalisation
- Eine Adaptierung der Leitlinien „Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris/foiaceus und des bullösen Pemphigoids“ und „Behandlung thermischer Verletzungen des Erwachsenen“ (DGV) wurde erwogen.

Evidenz- und konsensbasierte (S3) Leitlinie
 „Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale
 Nekrolyse)“ (AWMF Reg.-Nr. 013-103) - Leitlinienreport

Tabelle 7: PICO-Frage: lokale Therapie der Augen (Akutphase)

Population und Subpopulation	Intervention	Kontrollintervention bzw. Goldstandard	Outcome
Patient*innen mit EN in Akutphase	Tränenersatztropfen ohne Konservierungsmittel plus Prednisolon-Augentropfen oder CiclosporinA-Augentropfen	Tränenersatztropfen	Morbidity, Folgeschäden, Lebensqualität
	Antibiotika-haltige Augentropfen	keine	
	Illig-Schalen und/oder Amnionmembrantransplantation	Standard	
	Acetylcystein-Gel oder autologe Serumentropfen	Tränenersatztropfen mit Steroid oder CsA	

Anmerkungen:

- Falls in der Literatur verfügbar, zusätzlich Stratifizierung nach Zeitpunkt akut/Abheilung, Hornhautepitheldefekten, Bindehautablagerungen/Membranen
- Eine ursprünglich geplante Adaptierung der Leitlinie „Okuläre Graft-versus-Host Erkrankung“ (BVA/DOH) wurde seitens der Fachexperten als dem Gegenstand nicht angemessen beurteilt und wurde entsprechend verworfen.

Tabelle 8: PICO-Frage lokale Therapie der Augen (Postakutphase)

Population und Subpopulation	Intervention	Kontrollintervention bzw. Goldstandard	Outcome
Patient*innen mit EN und Folgeschäden an den Augen (Postakutphase)	chirurgische Maßnahmen (Eingriffe an den Augenlidern, Keratoplastik, Keratoprothese)	-	Morbidity, Folgeschäden, Lebensqualität
	All-trans-Retinolsäure Augentropfen	Tränenersatztropfen	

Anmerkungen:

- Falls in der Literatur verfügbar, zusätzlich Stratifizierung nach Zeitpunkt akut/Abheilung, Hornhautepitheldefekten, Bindehautablagerungen/Membranen

Tabelle 9: PICO-Frage Bougierung der Vagina

Population und Subpopulation	Intervention	Kontrollintervention bzw. Goldstandard	Outcome

Weibliche Patientinnen mit EN und erosiver Beteiligung der Genitalschleimhaut (Ausprägung/Indikation)	Bougierung Vagina	-	Morbidität, Folgeschäden, Lebensqualität
---	-------------------	---	--

Anmerkungen:

- Falls in der Literatur verfügbar, zusätzlich Stratifizierung nach Alter, Ausprägung

Tabelle 10: PICO-Frage psychotherapeutische Behandlung/Mitbehandlung

Population und Subpopulation	Intervention	Kontrollintervention bzw. Goldstandard	Outcome
Patient*innen mit EN (Akutphase)	psychotherapeutische Behandlung/Mitbehandlung	-	Folgeschäden, Lebensqualität
Patient*innen mit EN (Postakutphase)			

Anmerkungen:

- Eine Adaptierung der Leitlinie „Posttraumatische Belastungsstörung“ (DeGPT) wurde erwogen.

5.4. Konsensbasierte Fragestellungen

Für die vom Leitliniengremium als konsensbasiert zu beantwortenden beschlossenen Fragestellungen erfolgte keine systematische Evidenzaufarbeitung. Den Autor*innen wurden jedoch seitens der Leitlinienkoordinatoren identifizierte Studien und Übersichtsartikel zur Verfügung gestellt. Hierzu wurden Artikel gesammelt, die im Rahmen der systematischen Literatursuche gefunden wurden, auch wenn diese die Einschlusskriterien der systematischen Reviews nicht erfüllten. Zusätzlich wurden Studien vom Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen bereitgestellt, die im Zusammenhang mit der Erstellung eigener wissenschaftlichen Publikationen archiviert wurden.

5.5. Datengewinnung

Die Datenextraktion erfolgte unabhängig voneinander durch zwei Koordinatoren der Leitlinie (Heuer, Paulmann) unter Verwendung einer standardisierten Excel-Tabelle. Bei Auftreten von Unstimmigkeiten wurden diese durch Diskussion geklärt.

Unter Berücksichtigung aller innerhalb durch die Leitlinienkommission als wichtig (Punktwert von 4-6) oder kritisch (Punktwert von 7-9) bewerteten Endpunkte wurden folgende Daten extrahiert:

- Studieninformationen: Jahr, Studienperiode, Titel, Autor(*innen), Studiendesign, Land, Studiensetting, Interventionen, Teilnehmermerkmale (Ein- und Ausschlusskriterien, Anzahl der eingeschlossenen Teilnehmer*innen, Alter, Geschlecht, Schweregrad, Dauer der Erkrankung vor Erhalt der Intervention, Komorbidität)
- Ergebnisse: Anzahl der randomisierten und analysierten Teilnehmer*innen, Abbrüche, Abweichungen vom Protokoll, Zeit bis Follow-up, Überleben/(krankheitsspezifische) Letalität, Auftreten schwerwiegender Komplikationen, Auftreten chronischer Schmerzen, Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden, Psychische Gesundheit, Zeit bis zur Rückkehr in die Schule/zur Arbeit, Dauer des Krankenhausaufenthalts, Reepithelisierungszeit (Zeit bis zur Abheilung der Hautläsionen), Tage mit Beatmung/Beatmungspflichtigkeit, Auftreten von Folgeschäden der Augen - Gruppe 1 (Erblindung, Einschränkung der Lesefähigkeit, Hornhautperforationen/-ulcerationen/epitheliale Defekte, Limbusstammzellinsuffizienz, chronische Augentrockenheit), Auftreten von Folgeschäden der Augen - Gruppe 2 (Entropium/Ektropium, Trichiasis, Symblepharon), Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme - Gruppe 1 (Verdauungsorgane: Ulzerationen, Perforationen, Strikturen des Urogenitalsystems: urethrale Strikturen, Vaginalstenose des respiratorischen Systems: ARDS, Bronchiolitis, Bronchiektasen, COPD), Auftreten von Folgeschäden

anderer Organsysteme - Gruppe 2 (der Haut: Vernarbung, Nagelverlust, postinflammatorische Hypo- und/oder Hyperpigmentierung des Urogenitalsystems: Phimosen)

- Bewertung des Verzerrungsrisikos

5.6. Bias-Risiko

Für die Bewertung des Verzerrungsrisikos wurden das Risk of Bias Tool 2.0 für randomisierte, kontrollierte Studien (22) und das ROBINS-I Tool für nicht-randomisierte Interventionsstudien verwendet (23). Eine Auflistung der Ergebnisse der Bewertung findet sich im separat veröffentlichten **Evidenzbericht**.

5.7. Charakteristika eingeschlossener Studien

Eine Auflistung der Charakteristika in die systematischen Reviews eingeschlossener Studien findet sich im separat veröffentlichten **Evidenzbericht**.

5.8. Ausgeschlossene Studien (Volltext-Screening)

Eine Auflistung der im Rahmen des Volltextscreenings der systematischen Reviews ausgeschlossener Studien findet sich im separat veröffentlichten **Evidenzbericht**.

5.9. Synthese der Ergebnisse

Wenn möglich, wurden Meta-Analysen der Daten durchgeführt, um einen gepoolten Effektschätzer zu berechnen. Der Berechnung wurden apriori Random-Effects-Modelle zugrunde gelegt, da auf Grundlage der hohen methodischen Heterogenität und unterschiedlichen Versorgungspraxen (beispielsweise hinsichtlich supportiver Therapie) von unterschiedlichen realen Effekten ausgegangen wurde. Zur Berechnung der Zwischen-Studien-Varianz τ^2 wurde die Restricted Maximum Likelihood-Methode angewendet. Im Falle erheblicher statistischer Heterogenität ($I^2 \geq 70$) wurden keine gepoolten Effektschätzer berechnet und die Gründe für die Heterogenität diskutiert. Die Berechnung gepoolter Effektschätzer erfolgte auf Grundlage von auf Studienebene aggregierter Daten. Wenn ausschließlich Daten auf Patient*innenebene verfügbar waren, wurden diese von uns aggregiert und im weiteren Verlauf die berechneten Effektschätzer verwendet. Dichotome Endpunkte wurden als relatives Risiko und kontinuierliche Endpunkte mit Hilfe von Mittelwertunterschieden (Mean Differences) jeweils einer Skala pro Endpunkt unter Angabe von 95 %-Konfidenzintervallen berichtet. Entsprechend war keine Datentransformation (etwa Standardisierung der Mittelwertunterschiede) notwendig.

Zur Validierung der Robustheit der gepoolten Effektschätzer wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierbei wurden die gepoolten Effektschätzer unter Anpassung folgende Parameter geprüft: Cut-off für klinische Signifikanz der Baseline-Zwischengruppenunterschiede (α -Wert), Ausschluss von Studien mit hohem Risk of Bias, Ausschluss von Studien ohne Todesfällen in einem der Interventionsarme, Methode zur Berechnung des τ^2 -Schätzers.

Zur Abschätzung des Publikationsbias wurden Funnel Plots erstellt und visuell bezüglich vorhandener Asymmetrie und numerisch mittels statistische Hypothesentests (Egger's Test) ausgewertet.

Um eine transparente Ableitung von Empfehlungen aus der aufbereiteten Evidenz zu ermöglichen, wurden durch die Koordinatoren der Leitlinie (Heuer, Paulmann) Summary of findings-Tabellen und modifizierte Evidence-to-Decision Frameworks im Sinne der GRADE-Methode erstellt (14, 24). Zu diesem Zweck erfolgte eine Bewertung des Vertrauens in den Effektschätzer für jeden Endpunkt mit vorliegenden Daten unter Berücksichtigung von Risk of Bias, Präzision, Konsistenz, Direktheit und Publikationsbias.

5.10. Ergebnisse der Evidenzauflistung

Die Ergebnisse der Evidenzauflistung finden sich im separat veröffentlichten **Evidenzbericht**.

5.11. Methodik der Befragungen von Patient*innen und Angehörigen

Mit dem Ziel der Erschließung bislang unbekannter oder unterrepräsentierter Bedürfnisse von Patient*innen wurde eine systematische Befragung mit 14 Teilnehmenden durchgeführt und mit qualitativen Analysemethoden ausgewertet. Hierzu wurde ein Datenschutzkonzept erstellt und die Zustimmung der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin eingeholt. Die Befragung erfolgte auf ausdrückliche schriftliche Zustimmung der Teilnehmenden.

Im Sinne der Grounded-Theory-Methode erfolgte die Teilnehmergeinnung selektiv auf der Grundlage entstehender Erkenntnisinteressen. Die Datenerhebung und Auswertung des generierten Textmaterials fanden parallel statt, so dass gewonnene Erkenntnisse in die Befragung weiterer Teilnehmenden berücksichtigt werden konnten.

Die Datenerhebung wurde von einem Leitlinienkoordinator (Heuer) durchgeführt und erfolgte mittels teilstrukturierter, leitfadengestützter Interviews. Es wurden sowohl Betroffene als auch deren Angehörige eingeschlossen. Im Interviewleitfaden gelistete Fragen dienten zur Anregung unabhängiger Erfahrungsberichte und Stellungnahmen und bilden das Erkenntnisinteresse des Forschungsteams vor Studienbeginn ab. Da sich im Verlauf der Befragung neue Themenschwerpunkte und Forschungsfragen ergaben, die durch die jeweiligen Interviews angestoßen wurden, erfolgten im weiteren Verlauf Anpassungen des Leitfadens.

Die Gesprächsinhalte wurden von einem Leitlinienkoordinator (Heuer) transkribiert und im Sinne der Grounded-Theory-Methode unter Benutzung einer geeigneten Software für qualitative Inhaltsanalysen kodiert. Abschließend wurden die identifizierten Codes thematisch zusammengefasst und in Form graphischer Schemata und Tabellen berichtet. Die Ergebnisse der Befragung finden sich im separat veröffentlichten **Evidenzbericht**.

6. Generierung von Empfehlungen/Konsensuskonferenzen

Die Vorschläge der Empfehlungen und Kernaussagen wurden im Rahmen von drei Konsensuskonferenzen am 26.07., 06.09 und 17.10.2023 im Sinne des nominalen Gruppenprozesses konsentiert. Bereits vorab wurden in einer Online-Vorabstimmung für die Empfehlungen abgestimmt. Dieses Vorgehen diente der vorbereitenden Auseinandersetzung mit den Inhalten der Empfehlungen und der Offenlegung von Dissens hinsichtlich spezifischer Empfehlungen und somit vermehrtem Diskussionsbedarf. Darüber hinaus wurden hierbei bereits alternative Formulierungen und/oder Empfehlungsstärken gesammelt. Der strukturierte Konsensfindungsprozess wurde durch Prof. Dr. Alexander Nast moderiert und von Ruben Heuer, MA technisch und protokollarisch begleitet. Beide Personen hatten dabei lediglich die methodische Koordination inne, sodass keine inhaltliche Beeinflussung durch die Moderation erfolgte. Nach Präsentation der zu konsentierenden Empfehlungen wurde von den Gruppenmitgliedern die aus den Arbeitsgruppen stammenden Entwürfe unter Beachtung der aufbereiteten Evidenz und den darin abgebildeten Abwägungen hinsichtlich Nutzen und Schaden sowie zu erwartenden Kosten diskutiert. Auch Aspekte der Umsetzbarkeit wurden innerhalb der Diskussion berücksichtigt. Abweichende Vorschläge wurden notiert. Es folgten die Schritte Diskussion, falls nötig eine Vorherabstimmung mit anschließender weiterer Debatte sowie darauffolgend die endgültige Abstimmung. Jedes Mitglied der Expertengruppe hatte jeweils eine Stimme. Bei Abstimmung der Therapieempfehlungen wurden den Experten, die moderate Interessenskonflikte erklärt hatten, das Stimmrecht entzogen. Es wurde generell ein starker Konsens (> 95 % Zustimmung) angestrebt. Wenn dieser auch nach Diskussion nicht erreicht werden konnte, erfolgte eine Verabschiedung mit Konsens (> 75 % Zustimmung). 61 Empfehlungen konnten mit „starkem Konsens“ verabschiedet werden, 7 Empfehlungen mit „Konsens“. Die entsprechenden Konsensstärken wurden dokumentiert. Insgesamt wurden 68 Empfehlungen generiert. Diese beinhalteten 13 Evidenz-, 50 Konsensbasierte (hiervon 13 mit erfolgter Literaturrecherche ohne identifizierte Evidenz) sowie 5 Statements; 5 der Empfehlungen wurden von bestehenden Leitlinien adaptiert/adoptiert.

Vor dem Hintergrund methodischer Einschränkungen im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung seltener Erkrankungen konnte ein angestrebter Anteil $\geq 50\%$ evidenzbasierter Empfehlungen aufgrund fehlender Studienergebnisse nicht eingehalten werden.

7. Empfehlungsstärken und Wortwahl

Eine Darstellung der Wortwahl und Hinweise zur Interpretation der Empfehlungsstärken ist in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Empfehlungsstärken – Wortwahl und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et al. (24)).

Empfehlungsstärke	Wortwahl	Interpretation
<u>Starke</u> Empfehlung für eine Vorgehensweise	„... soll ...“	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden. Kliniker*innen müssen sich weniger Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit den Patient*innen nehmen. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.
<u>Schwache</u> Empfehlung für eine Vorgehensweise	“... sollte ...“	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden. Kliniker*innen und andere Anbieter von Gesundheitsleistungen müssen mehr Zeit aufwenden, um sicherzustellen, dass die Wahl des Verfahrens mitsamt den möglicherweise verbundenen Konsequenzen die Werte und Präferenzen individueller Patient*innen widerspiegelt. Entscheidungsprozesse im Gesundheitssystem erfordern eine tiefgehende Diskussion und die Einbeziehung vieler Stakeholder.

Evidenz- und konsensbasierte (S3) Leitlinie
 „Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale
 Nekrolyse)“ (AWMF Reg.-Nr. 013-103) - Leitlinienreport

Keine Empfehlung bezüglich einer Vorgehensweise	„... kann ...“	Zur Zeit kann eine Empfehlung für oder gegen eine bestimmte Vorgehensweise aufgrund bestimmter Gegebenheiten nicht getroffen werden (zum Beispiel keine verfügbare Evidenz, unklares oder ungünstiges Nutzen-/Risiko-Verhältnis, etc.)
Schwache Empfehlung gegen eine Vorgehensweise	“... sollte nicht ...“	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden.
Starke Empfehlung gegen eine Vorgehensweise	“... soll nicht ...“	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden.

8. Begutachtung der Leitlinie

Vor Veröffentlichung der Konsultationsfassung wurde die Leitlinie zunächst einem internen Begutachtungsprozess unterzogen. Die innerhalb der Expert*innen- und Methodengruppe durchgeführte Begutachtung erfolgte nach der Konsensuskonferenz und beinhaltete die Prüfung der finalisierten Empfehlungen und des gesamten Leitliniendokuments.

Nach Erstellung der finalisierten Konsultationsfassung erfolgte die externe Begutachtung der Leitlinie (17.11.2023 – 17.12.2023). Hierzu wurden die Leitliniendokumente allen beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und Interessengruppen zur Kommentierung zur Verfügung gestellt (Konsultation durch Peers).

Während der externen Begutachtung aufkommende Kommentare zur Leitlinie wurden durch die Koordinatoren individuell gesichtet und der Umgang mit den jeweiligen Kommentaren diskutiert. Aus diesem Prozess resultierende Vorschläge wurden als tabellarische Übersicht mitsamt einer entsprechend überarbeiteten Fassung des Leitlinientextes mit markierten Änderungen und Korrekturen per E-Mail allen Mitgliedern der Leitlinienkommission zugänglich gemacht. Innerhalb einer Frist konnten die Mitglieder der Leitlinienkommission Einwände gegenüber den Vorschlägen zum Umgang mit den Kommentaren äußern. Es erfolgte eine Verabschiedung der finalen Version durch die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften.

Kommentare aus der Begutachtungsphase und die jeweiligen Veränderungen des Leitliniendokuments sind in folgender Tabelle aufgeführt:

#	Fachgesellschaft / Organisation	Dokument	Anpassungsvorschlag und Antwort/Anpassung
1	a Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), 2+2-Kommission	Leitliniendokument	<p>1) Genderaspekte: Ich denke, ein initialer Hinweis am Beginn der Leitlinie in der Art oder ähnlich: „Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Leitlinie das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Leitlinie verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter“... wäre angemessen und völlig ausreichend und würde die Lesbarkeit des Dokumentes erhöhen. Zumal dann auch die vielen kleinen Gender-Ungenauigkeiten im Dokument irrelevant würden...</p> <p>Antwort/Anpassung: Das Gendersternche wurde gewählt, um eine alle Geschlechter über ein binäres Geschlechterverständnis hinaus miteinzubeziehen um die Leitlinie so inklusiv wie möglich zu halten. Durch Markierung mit dem Gendersternchen sollen zudem diskriminierende Sprachkonventionen graphisch sichtbar gemacht und überschrieben werden. Ein einmaliger Hinweis darauf, dass unter Beibehaltung bestehender Sprachkonventionen bereits alle Geschlechter angesprochen werden, erscheint zur Erreichung dieser Ziele unzureichend.</p> <p>2) S. 5 und 6: Tabellen- und Abbildungsverzeichnisverzeichnis: Hier stehen hinter den meisten Aufzählungen am Ende Satzzeichen, Punkte. Diese sollten an dieser Stelle entfernt werden.</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung im oben genannten Sinne erfolgt.</p> <p>3) S.9: „schießscheibenartige Einzeleffloreszenzen (atypische Kokarden)“: was ist unter atypischen Kokarden zu verstehen?</p> <p>Antwort/Anpassung: Ergänzung vorgenommen: "Charakteristisch für das Krankheitsbild ist ein ausgedehntes Exanthem aus Makulae und/oder schießscheibenartigen Einzeleffloreszenzen ohne trizonalen Aufbau (atypische Kokarden), Blasen und Erosionen der Epidermis und der Schleimhautepithelien."</p> <p>4) Werden beide Begriffe synonym gebraucht oder treten neben schießscheibenartigen Einzeleffloreszenzen auch atypische Kokarden auf?</p> <p>Antwort/Anpassung: Siehe 3)</p> <p>5) S.10. „Hanchinesischen“...- Wort bitte kleinschreiben, analog „südostasiatischen“... (siehe Schreibweise Springer-Verlag, Die han-chinesische Ethnonationalisierung Chinas (Tibets, Sinkiangs) SpringerLink)</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung im oben genannten Sinne erfolgt.</p>

6) S. 11: „zielscheibenförmiges Bild...“: synonym zu schiebscheibenförmig? Kokarden? Atypische Kokarden?

Antwort/Anpassung:

Anpassung im oben genannten Sinne erfolgt.

7) S. 14: „...einschließlich C-reaktivem Protein (CRP)... ist bereits als Abkürzung weiter vorne verwendet- muss an sich an dieser Stelle nicht nochmal erläutert werden.

Antwort/Anpassung:

Die Abkürzung tritt vor der genannten Stelle ausschließlich innerhalb einer Empfehlungsbox auf. In dieser wurde auf die Erläuterung aus editorischen Gründen verzichtet.

8) S. 14: Kapitel Histologie:

Ich vermisse hier Hinweise auf die Bearbeitung der entsprechenden Proben im Labor: die Proben sollten dringend als Eilfälle/ cito markiert werden und auch eilig in das entsprechende histopathologische Labor übergeben/ transportiert werden. Abhängig vom Labor (pathologisch vs. dermatopathologisch) muss für die zuständigen Laboranten sowie Fachärzte erkennbar sein, was die klinische Fragestellung ist und das Eile auch in der Befundung gegeben ist.

Antwort/Anpassung:

Ergänzungen vorgenommen: "In der Logistik des Probenversands und der Bearbeitung ist zu berücksichtigen, dass die Hautprobe als dringender sogenannter Eilt- oder cito-Fall markiert und eilig in das entsprechende histopathologische Labor übergeben / transportiert wird. Für das technische und ärztliche Personal des zuständigen dermatopathologischen oder pathologischen Labors muss erkennbar sein, was die klinische Fragestellung ist und dass Eile in der Befundung gegeben ist."; "Die Hautprobe sollte als dringender sogenannter Eilt- oder cito-Fall markiert werden und eilig in das entsprechende Labor transportiert werden. Für Personal des zuständigen Labors muss die dringende klinische Fragestellung erkennbar sein."

9) Gibt es Empfehlungen, welche Färbungen neben der Hämatoxylin-Eosin (HE-Färbung) sonst noch durchgeführt werden sollen?

Antwort/Anpassung:

Ergänzung vorgenommen: "Es gibt keine Empfehlungen zu histochemischen oder immunhistochemischen Zusatzfärbungen. Diese ergeben sich ggf. aus differentialdiagnostischen Erwägungen. Bei entzündlichen Dermatosen bietet sich die Mitführung einer PAS-Färbung an."

10) Welche klinischen Angaben auf dem histologischen Einsendeschein werden empfohlen (in realitas steht da ja meist entweder nichts oder „V.a. Haut“ oder ähnliches...)

Antwort/Anpassung:

Ergänzung vorgenommen: "Für das technische und ärztliche Personal des zuständigen dermatopathologischen oder pathologischen Labors muss erkennbar sein, was die klinische Fragestellung ist und dass Eile in der Befundung gegeben ist."

11) S.17, Tabelle 3.1: Bei EEM artigem Arzneimittelexanthem: Spalte histologische Merkmale: „... einzelnen...“ bitte korrigieren zu einzelnen, da fehlt ein „n)

Antwort/Anpassung:

Anpassung im oben genannten Sinne erfolgt.

12) dito: bei SSSS, Spalte Sicherung der Diagnose: „Lysotopie“ bitte korrigieren zu „Lysotypie“

Antwort/Anpassung:

Anpassung im oben genannten Sinne erfolgt.

13) S.18, Tabelle 3.1: bei paraneopl. Pemphigus, Spalte Sicherung der Diagnose: das 3. Aufzählungszeichen scheint mir falsch; dieser Satzteil gehört doch noch zum Unterpunkt DIF, oder?

Antwort/Anpassung:

Anpassung abgelehnt; Ergänzung vorgenommen: "indirekte IF, ELISA: Nachweis von Serumantikörpern"

14) dito: Pemphigus vulgaris – Spalte Sicherung der Diagnose: Dsg 3 und 1: diese Abkürzungen fehlen im Abkürzungsverzeichnis

Antwort/Anpassung:

Anpassung vorgenommen: "indirekte IF, ELISA: Nachweis von Serumantikörpern"

15) S.20, Tabelle 3.1: „Druckblasen nach Koma“: treten ja nicht immer nach Koma auf, sondern bereits auch schon während des Komas. Bitte korrekt benennen, Vorschlag: „Koma-Blasen“

Antwort/Anpassung:

Anpassung im oben genannten Sinne erfolgt.

16) S. 28, Tabelle 3.2: hier ist ein „)“ zu viel im oberen Drittel der Tabelle „ ...) einschließlich rezeptfreier...

Antwort/Anpassung:

Anpassung vorgenommen: "indirekte IF, ELISA: Nachweis von Serumantikörpern"

17) S.30, ganz unten: neue Kapitelüberschrift 3.4 sollte auf die nächste Seite geschoben werden...

Antwort/Anpassung:

Anpassung im oben genannten Sinne erfolgt.

18) S.31: Konsensbox: Es werden die Fachrichtungen aufgezählt, die im Verlauf abh. von der Klinik mitbehandeln sollen: HNO, Infektiologie etc pp.; Hier fehlt meiner Meinung nach die Dermatologie; sofern der Patient nicht dermatologisch stationär behandelt wird, muss auch die Dermatologie interdisziplinär beteiligt werden.

			<p>Antwort/Anpassung: Die Einbindung von Dermatologen wird bereits in Empfehlungszeile 1 abgehandelt.</p> <p>19) Wie wird der „Cut off“ von 4/10 NRS Schmerzskala begründet, ab dem ein schmerztherapeutisches Konsil erfolgen „soll“. Warum nicht früher schon „soll“ sondern nur „kann“?</p> <p>Antwort/Anpassung: Begründende Literaturstellen in Kapitel Analgesie ergänzt: - 1. Federführende und beteiligte Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen AWMF. 2021; AWMF-Registernummer: 001-025. - Dittmann D, Meissner W. Schmerzerfassung, Schmerzdokumentation, Qualitätsprüfung. In: Freys SM, Pogatzki-Zahn E: Akutschmerztherapie in der operativen Medizin: Walter de Gruyter GmbH & Co KG, 2021. - Maier C, Nestler N, Richter H, Hardinghaus W, Pogatzki-Zahn E, Zenz M, Osterbrink J. The quality of pain management in German hospitals. Dtsch Arztebl Int. 2010; 107: 607-14.</p> <p>20) Schmerzkonsil „auf Patientenwunsch“? Weiß ein Patient, dass für Schmerzen „besondere“ Ärzte, eine spezifische Fachgruppe existiert, so dass sie danach fragen können oder ein Schmerzkonsil verlangen können? Ist das realistisch? Trauen sich Patienten nach anderen Ärzten zu fragen als die vorhandenen behandelnden Ärzte?</p> <p>Antwort/Anpassung: Die genannte Textstelle bezieht sich auf ein schmerzmedizinisches Konsil nach explizitem Angebot durch die behandelnden Ärzt*innen. Dieses wird in Empfehlungsbox 3.4 thematisiert.</p> <p>21) Die Erhebung einer mehrfach tgl. Schmerzskala ist immanent wichtig, wird hier im Leitliniendokument gar nicht erwähnt; je früher, desto besser auch hier spezialisierte Mitwirkung der Schmerztherapeuten, um Chronifizierung zu vermeiden; insbesondere auch bei pharmakologischen individuellen Fragestellungen, sofern ein Analgetikum möglicher Auslöser ist.</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung vorgenommen: "mehrfach täglich"</p> <p>22) S.35, Tab. 3.3: „Geschlecht“: keine Quelle angegeben. Wurden keine signifikanten Geschlechtsunterschiede erfasst oder existieren diese Untersuchungen erst gar nicht? Es ist schwer vorstellbar, dass Survival Studien das Geschlecht nicht erfasst haben sollen, um dann ggf. rauszukriegen, dass keine Prognoseunterschiede existieren.</p> <p>Antwort/Anpassung: Literaturstelle ergänzt</p> <p>23) „metabolische Parameter“: hier fehlt die Quelle für die Angabe dass genannte metabolische Parameter den Krankheitsverlauf aggravieren können.</p>
--	--	--	---

Antwort/Anpassung:

Die Tatsache, dass physiologische Entgleisungen den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen ist nicht EN-spezifisch und dürfte allgemein akzeptiert sein.

24) S.38: Box 3.5.4: Fotodoku: nicht „am besten im Rahmen der Verbandswechsel“, sondern ausschließlich nur im Rahmen von Verbandswechseln. Sonst kommt die Person mit Kamera irgendwann und alle Verbände müssen wieder aufgemacht werden. Das muss unter allen Bedingungen vermieden werden.

Antwort/Anpassung:

Streichung vorgenommen: "im Rahmen der Verbandswechsel" statt "am besten im Rahmen der Verbandswechsel".

25) Gibt es Empfehlungen zur standardisierten Fotodokumentation analog zu der im Rahmen der Wundversorgung? Es soll vermieden werden, dass Bilder entstehen, die nicht vergleichbar sind und die Verlaufsdiagnostik erschweren. Dies bitte noch diskutieren/ zitieren.

Antwort/Anpassung:

Anpassung vorgenommen: "Um die Vergleichbarkeit der Fotodokumentation (etwa zur wissenschaftlichen Auswertung gesammelter Daten verschiedener Institutionen) zu gewährleisten, empfiehlt sich ein standardisiertes Vorgehen, zum Beispiel im Sinne von [101]."; vorgeschlagene Quelle referenziert.

26) Vielfache Verwendung von Markennamen, sollte vermieden werden: siehe u.a. hier: S. 56,: Suprathel®

Antwort/Anpassung:

Da in der referenzierten Studie ausschließlich mit Suprathel® behandelt wurde, bezieht sich die Leitlinie explizit auf das untersuchte Produkt. Aussagen über die gesamte Gruppe der synthetischen Hautersatzprodukte könnten somit irreführend sein.

27) S. 66 Biobrane®

Antwort/Anpassung:

Sachverhalt analog zu 26)

28) S. 59: Aquacel®

Antwort/Anpassung:

Sachverhalt analog zu 26)

29) S.67: ProKera®

Antwort/Anpassung:

Sachverhalt analog zu 26)

30) S. 69: Mepithel® und Adaptic®

Antwort/Anpassung:

Streichung der genannten Produkte vorgenommen.

31) S.88: Tabelle 5.1 hier wird ein Fehler gefunden- Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.

Antwort/Anpassung:

Anpassung des Verweises vorgenommen.

32) S.92: leere Seite, bitte korrigieren.

Antwort/Anpassung:

Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.

2	b	Leitliniendokument	<p>1) 1.2 Pathophysiologie, 4. Absatz, 1. Satz, 2. Zeile „wirdet“</p> <p>Antwort/Anpassung: Textstelle korrigiert.</p> <p>2) Seite 41, 4.4 EK und 4.5 EK-Statement: wofür steht das * vor Haut und Progress?</p> <p>Antwort/Anpassung: Das Sternchen wurde in der folgenden Konsensus-Statement Box erklärt. Nach erfolgter Anpassung wird nun direkt auf die erklärende Box hingewiesen.</p> <p>3) Seite 69, Maßnahmen bei Beteiligung der Genitale (Reinigung und Pflege), 4. Absatz: auf die beispielhafte Erwähnung von Produktnamen sollte im Sinne der Neutralität verzichtet werden.</p> <p>Antwort/Anpassung: Streichung der genannten Produkte vorgenommen.</p> <p>4) Seite 74, 1. Absatz, Zeile 3, „Metalline“. Auch hier sollte wie an anderen Stellen zu Gunsten der Neutralität auf die Angabe von Präparate Namen verzichtet werden, insbesondere wenn es vergleichbare andere Produkte gibt.</p> <p>Antwort/Anpassung: Streichung der genannten Produkte vorgenommen.</p> <p>5) Seite 87, 5.4.2, 1. Absatz, 3. Satz, letztes Wort streichen (haben)</p> <p>Antwort/Anpassung: Textstelle korrigiert.</p> <p>6) Seite 88, Tabelle 5.1, Verweisfehler</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung des Verweises vorgenommen.</p> <p>Gendaspekte: 7) Seite 31, letzte Zeile „Physiotherapeuten“ (*innen)</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.</p> <p>8) Seite 44, Zusammenfassung der Evidenz: Patientendaten (*innen) , jedenfalls, wenn an anderer Stelle von „Patient*innenzustand“, „ patient*innenspezifisch“ oder „patient*innenkontrolliert“ die Rede ist.</p>
---	---	--------------------	---

Antwort/Anpassung:
Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.

9) Seite 46, 1. Zeile dito

Antwort/Anpassung:
Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.

10) Seite 47, vorletzte Zeile dito

Antwort/Anpassung:
Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.

11) Seite 58, Zusammenfassung der Evidenz, dito

Antwort/Anpassung:
Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.

12) Seite 68, Verlaufskontrolle: „Augenarzt“

Antwort/Anpassung:
Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.

13) Seite 72, 4.2.5, 2. Absatz, „Patient“, im weiteren Verlauf mehrfach dito, einmal auch „ Patientengruppe“

Antwort/Anpassung:
Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.

14) Seite 76, letzter Absatz: „Patientendaten“

Antwort/Anpassung:
Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.

15) Seite 78, 4.2.10, 3. Absatz „EN-Patienten“ und „Intensivpatienten“

Antwort/Anpassung:
Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.

16) Seite 79, Mitte, „Intensivpatienten“

				<p>Antwort/Anpassung: Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.</p> <p>16) Seite 79, etwas weiter „Patienten“</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.</p> <p>17) Seite 81, Mitte, „Patienten“</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.</p> <p>18) Seite 84, 5.2, 1. Absatz „Patient*innen“</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.</p> <p>19) Seite 84, 5.2, 12 Absatz „Probanden“</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.</p> <p>20) Information für Patient*innen, Seite 2, Spalte 2, „fragen Sie hierzu Ihren Dermatologen.“</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.</p>
--	--	--	--	--

	Leitlinienreport	<p>1) Seite 5, 1.2 Leitlinienkommission, 1. Absatz, Verweisfehler</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung des Verweises vorgenommen.</p> <p>2) Seite 37, Interessenkonflikte, Prof. Wedi, „Beauftrage“, (t fehlt)</p> <p>Antwort/Anpassung: Textstelle korrigiert.</p> <p>Genderaspekte:</p> <p>3) 2.2, Adressaten: alle Genannten Fachgruppen sind nicht geschlechtsneutral benannt.</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.</p> <p>4) Seite 20, Tabelle 9; „weibliche Patientinnen“ (entweder, oder)</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung "Patient*innen mit weiblichen Geschlechtsorganen" vorgenommen.</p> <p>5) Seite 20, 5.5 „Koordinatoren“ (Dr. Paulmann ist weiblich)</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.</p> <p>6) Seite 22, 5.11, „Teilnehmergewinnung“</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.</p> <p>7) Seite 23, 6. Generierung von Empfehlungen, unteres Drittel, Experten“</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.</p> <p>8) Seite 24, 8. Beurteilung der Leitlinie, 3. Absatz, „Koordinatoren“</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.</p>
--	------------------	---

9) Seite 37, Interessenkonflikte, Prof. Wedi, „Beauftrage“, (t fehlt)

Antwort/Anpassung:
Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.

3	c	Leitliniendokument	<p>1) Seite 14, Zeile 8: ... infektiologische Abklärung (beispielsweise (Para-)Influenza- Adenovirus, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydoiphila pneumoniae)...</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.</p> <p>2) Seite 33, Checkliste, Zeile 21: Silikondistanzgitter</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.</p> <p>3) Seite 58, Zeile 13: ...konventionellen...</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.</p> <p>4) Seite 68, Absatz „Verlaufskontrollen“: Hier wurde der Augenarzt nicht geschlechterneutral angeführt.</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.</p> <p>5) Seite 78 4.2.10: Grundsätzlich wird daher auf die bestehenden S2k-Leitlinie „Klinische...</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung im oben genannten Sinne vorgenommen.</p>
---	---	--------------------	---

4	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI)	Leitliniendokument	<p>1) Ich halte den Teil Systemtherapie im Kapitel 4.1 für nicht anwenderfreundlich. Es gibt hier drei Empfehlungsgrade „kann erwogen werden“ (für die Substanzgruppen CS, CyA, Etanercept), „kann nicht beurteilt werden“ und „soll nicht erfolgen“. Soll man sich nun als Anwender aus der Gruppe „kann erwogen werden“ (die anderen, insbes IVIG, scheiden ja praktisch aus, wenn man die Wirksamkeit nicht beurteilen kann) random etwas raussuchen, wenn man Systemtherapieren will, sofern keine KI gegen eine der Substanzen bestehen? Sind die drei „kann erwogen werden“ Monotherapien von der (schwachen) Evidenz hinsichtlich ihrer Wirksamkeit derzeit auch aus Expertensicht als gleichwertig anzusehen? Falls ja, bitte so schreiben und nicht nur auf lange Hintergrundtexte verweisen. Oder noch besser: Aus Expertensicht wichten, denn das erwartet ein Anwender von einer guten Leitlinie.</p> <p>Antwort/Anpassung: Für einzelne Wirkstoffe mit dem Empfehlungsgrad "kann erwogen werden" konnte im Rahmen der Konsensuskonferenz keine Expert*innenpräferenz ermittelt werden. Die vorgeschlagene Wichtung ist dementsprechend nicht möglich.</p> <p>2) Der ganz zentrale Teil der LL sollte also anwenderfreundlicher und praxisnah formuliert werden – als LL und nicht als Review.</p> <p>Antwort/Anpassung: Der Aufbau des Kapitels im Sinne einer ausführlichen Darstellung der Evidenz auf Basis eigens durchgeführter systematischer Reviews bildet den S3-Status der Leitlinie ab.</p> <p>2) Und ich fände es besser, wenn die Monotherapeutika auch entsprechend in der Reihenfolge des Empfehlungsgrades gruppiert werden, d.h. CS, CyA und Eterncept zuerst und dann der Rest.</p> <p>Antwort/Anpassung: Siehe 1)</p> <p>3) Und zu den Schwangerschaften: Es fehlt der Hinweis, dass CyA und allenfalls CS gegeben werden können , aber Etanercept besser nicht (siehe Fachinfos!)</p> <p>Antwort/Anpassung: Da grundsätzlich kein eindeutiger Wirknachweis für die infragesehenden Systemtherapien vorliegt, hatte sich die Leitlinienkommission dafür entschieden, die entsprechende Indikation grundsätzlich besonders zurückhaltend zu stellen (siehe Empfehlungsbox 4.15). Da eine ausführliche Diskussion der jeweiligen Kontraindikationen den umfangreichen Rahmen der Leitlinie sprengen würde, wird an dieser Stelle auf die externe Datenbank embryotox verwiesen.</p>
---	--	--------------------	---

5	-	Leitliniendokument	<p>1) Meine Frage ist noch, wie der Empfehlungsgrad jeweils gemeint ist, A, B und O ist eigentlich klar, aber EK?? Gibt es diese Erklärung in der Leitlinie? Wahrscheinlich ist das so allgemein bekannt, dass man das nicht erklären muss..?</p> <p>Antwort/Anpassung: Kategorie EK in Tabelle zu Empfehlungsstärken ergänzt.</p>
6	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)	Leitliniendokument	<p>1) Bei den Empfehlungen zur systemischen Antibiotikatherapie (Empfehlung 4.42 Seite 76 und 4.45 S. 78), Erregersuche (Empfehlung 4.44 S. 77) wäre ein direkter Hinweis auf die Sepsis-Guidelines wünschenswert – analog dem Verweis auf die Leitlinie Ernährung in Empfehlung 4.46, Seite 78.</p> <p>Antwort/Anpassung: Ergänzung vorgenommen: "Ergänzend kann die S3-Leitlinie „Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge“ hinzugezogen werden [120] ."</p> <p>[120] Brunkhorst F, Weigand M, Pletz M. S3-Leitlinie Sepsis–Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge. AWMF. 2018; AWMF-Registernummer: 079–001.</p> <p>2) Die Empfehlung 4.48 (Seite 80) ist ungenau gefasst – wie wird hier „häodynamische Instabilität“ definiert? Wenn eine Empfehlung zu ZVK-Anlage und erweitertem häodynamischen Monitoring gemacht wird, sollte genauer definiert werden, was wann indiziert ist – oder auf eine entsprechende andere Leitlinie verwiesen werden.</p> <p>Antwort/Anpassung: Ergänzung vorgenommen: "Bei häodynamischer Instabilität die nach Einschätzung der Behandler eine differenzierte Volumen-, Vasopressoren- oder Inotropikatherapie erfordert und/ oder > 30 % der betroffenen Körperoberfläche betrifft, sollte die Anlage eines zentralvenösen Katheters zur Medikamentenapplikation , einer arteriellen Kanüle zur kontinuierlichen Blutdruckmessung und von Systemen zum erweiterten häodynamischen Monitoring erfolgen."; "Die klinische Beurteilung des Volumenstatus (zum Beispiel Rekapillarierungszeit, Passive Leg Raise Test, Hautturgor sowie Beurteilung der Schleimhäute) soll zur Steuerung der Volumentherapie im Kontext der apparativen Untersuchungen und unter Beachtung der methodeneigenen Limitationen durchgeführt werden."</p> <p>3) Bei Empfehlung 4.49 (Seite 89) sollte Stellung zum passive leg raise Test bezogen werden.</p> <p>Antwort/Anpassung: Ergänzung vorgenommen: "Die klinische Beurteilung des Volumenstatus (zum Beispiel Rekapillarierungszeit, Passive Leg Raise Test, Hautturgor sowie Beurteilung der Schleimhäute) soll zur Steuerung der Volumentherapie im Kontext der apparativen Untersuchungen durchgeführt werden."</p>

7	-	Leitliniendokument	<p>Seite 3 Inhaltsverzeichnis Ab 3.5 „Krankheitsschwere und Prognose“ stimmen die Seitenangaben nicht mehr. Dies ist wohl durch eine große Tabelle entstanden. 4.2.3 Augen findet sich deshalb auf den Seiten 62 bis 68</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung im oben genannten Sinne erfolgt.</p> <p>112 Seite 63 Nr. 4.22 EK Zeile 2: soll durch sollen ersetzen</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung im oben genannten Sinne erfolgt.</p> <p>Nr. 4.23 EK-Statement Zeile 3: Der Begriff „Dew-Cap“ als wissenswerte, preiswertere Alternative zum Uhrglasverband, der mindestens täglich gewechselt werden muss und durch die vorgegebene Pflasterfixation die Haut mehr belastet, ist leider nicht allgemein bekannt. Der Begriff wird auch in Google erst unter Eingabe von Eye Dew-Cap mit geringer Präferenz an 8. Stelle und für uns überraschend unter Fazialisparese (in einem alten offensichtlich wiederholt aufgerufenen Skript unserer Augenklinik Freiburg) angegeben. Hier müsste ein Literaturhinweis von Lars Frisén MD PhD, einem schwedischen Neuroophthalmologen helfen. Leider habe ich keine Literaturstelle finden können und kann nur die Bezugsquelle angeben. Die aktuell lautet: VISUMETRICS AB Vasaplatsen 8A SE-411 34 Göteborg Sweden (angeben, ob für rechtes oder linkes Auge !) wiederverwertbar 3,75 € + Zoll + Versand http://www.info@visumetrics.com</p> <p>Antwort/Anpassung: Ergänzung vorgenommen: "Bei Patient*innen, die sediert oder ohne Bewusstsein sind, ist darauf zu achten, eine Hornhautexposition zu vermeiden (CAVE: inkompletter Lidschluss; Uhrglasverband, nicht-haftende Silikon-Augenklappe)." Eine entsprechende Literaturstelle konnte von uns ebenfalls nicht identifiziert werden. Um eine seitens des AWMF-Regelwerks unerwünschte Produktempfehlung zu vermeiden wurde der Begriff "Dew-Cap" durch "nicht-klebende Silikon-Augenklappe" ersetzt."</p> <p>Nr. 4.24 Zeile 6: Hier ist mir aufgefallen das das Wort „penibel“ vielleicht besserwisserisch anmutet, da es nach dem Duden für „gewissenhaft, peinlich, genau, kleinlich“ steht, früher gar für „anstrengend, beschwerlich, peinlich“. Aus genanntem Grund würde ich das eher wissenschaftlich nüchterne Wort „genau“ sogar dem Wort „gewissenhaft“ vorziehen. Doch bestehe ich keinesfalls auf Änderung.</p>
---	---	--------------------	---

Antwort/Anpassung:

Anpassung im oben genannten Sinne erfolgt.

S. 64

Nr. 4.25

Zur besseren Lesbarkeit schlage ich noch folgende sprachliche Änderungen vor:

Zeile 3: der Augenoberfläche und Infektanfälligkeit führen kann.

Zeile 8: augenärztlichen Kontrollen gegeben werden (CAVE: Augendruckanstieg).

Zeile 9: Spätkomplikation der EN,

Antwort/Anpassung:

Anpassungen im oben genannten Sinne erfolgt.

Seite 66

Nr. 4.30

Zur besseren Lesbarkeit schlage ich noch folgende sprachliche Änderung vor:

Zeile 2: soll eine Amnionmembran-ummantelte Illigschale eingesetzt werden oder eine Amnionmembranauflage erfolgen.

Antwort/Anpassung:

Anpassung im oben genannten Sinne erfolgt.

S. 68

Absatz 4 Verlaufskontrollen

Zur besseren Lesbarkeit schlage ich noch folgende sprachliche Änderung vor:

Zeile 1: Entweder: „Über die Frequenz muss individuell entschieden werden.“ Oder alternativ: „Die Frequenz muss individuell festgelegt werden.“

Antwort/Anpassung:

Anpassung im oben genannten Sinne erfolgt.

II Inhaltliche Änderung:

Leitliniendokument

S. 68

Absatz 4 Verlaufskontrollen

Hier ist mir eine Diskrepanz zu unserer Aussage auf Seite 63 Nr. 4.23 ff Absatz 1 Zeile 2 aufgefallen.

Zeile 2: Zur Harmonisierung schlage ich folgende Änderung vor: in der ersten Woche in der Regel alle 48 Stunden durch eine

Ich halte dies auch für praktikabler und der Realität entsprechend.

Antwort/Anpassung:

				<p>Ergänzung vorgenommen: "Grundsätzlich sollen alle Patient*innen in der ersten Woche mindestens alle 48 Stunden durch eine ophthalmologisch geschulte Pflegekraft oder einen Augenarzt/eine Augenärztin kontrolliert werden, da Befunde schnell und ohne Vorankündigung sowie unabhängig vom Hautbefund voranschreiten können"</p>
--	--	--	--	--

			Leitlinienreport	<p>1) Seite 19 Tabelle 7 Spalte2 Zeile 4: Hier fehlt eine Leerstelle: Ciclosporin A-Augentropfen</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung im oben genannten Sinne erfolgt.</p>
--	--	--	-------------------------	---

8	-	Leitliniendokument	<p>1) Zu den Empfehlungen bzgl. der lokalen Therapie (Verweis auf 4.1.1 hat mich verwirrt) darf ich Ihnen unser derzeitiges Konzept schildern, mit dem wir gute Erfahrungen gemacht haben:</p> <p>Im Aufnahmebad werden die PatientInnen unter anästhesiologischer Begleitung in Narkose oder Analgosedierung mit Wasser und antiseptischer Seife vorsichtig am gesamten Körper gewaschen bzw. abgeduscht. Wir achten dabei darauf, dass die Hautreinigung ohne Druck geschieht, um eine zusätzliche Ablösung in den Randbereichen der frischen Blasen zu vermeiden. Lose Haut wird entfernt, indem sie an den Übergängen zu noch haftenden Hautarealen z.B. mit einer Schere scharf abgetrennt wird. Bei Zug am Blasendach im Randbereich kann eine iatrogene Vergrößerung der Wunden entstehen, die es zu vermeiden gilt.</p> <p>Nach Beendigung der Hautreinigung und Abspülen der Seifenlösung mit klarem, gefiltertem Wasser werden die Wundflächen mittels mit 0,4% Polihexanidlösung gut getränkten feuchten Mullverbänden (Wir verwenden großen mehrlagigen Waschlappen) bedeckt und diese locker (!) fixiert. Scherkräfte sind hier zu vermeiden, um eine keine fortschreitende mechanische Lösung zu verursachen. Mit den großflächigen feuchten Verbänden ist ein Temperaturmanagement dringend erforderlich.</p> <p>Tägliche Verbandwechsel unter sterilen Kautelen führen wir so lange durch, bis keine neue Blasen mehr entstehen. Die Schleimhäute werden täglich mituntersucht. Dann kann der Wechsel zu einem Fettgazeverband, evtl. mit Polyhexanidzusatz (max. 30% der KOF) mit trockenem Schutzverband erfolgen und die Frequenz der Verbandwechsel abnehmen.</p> <p>Der Text ist natürlich viel zu lang. Als Quintessenz wären mir folgende Punkte wichtig:</p> <p>a) - Aufnahmedusche unter Analgosedierung oder Narkose</p> <p><i>Antwort/Anpassung:</i> <i>Ergänzung vorgenommen: "Durchführung in der Regel im Rahmen der Aufnahmedusche und/oder des regulären Verbandwechsels unter Sicherstellung einer adäquaten Analgesie/Analgosedierung oder Narkose "</i></p> <p>b) - sehr vorsichtige Wundreinigung unter Vermeidung von Scherkräften, nur lose Haut entfernen, Zug an Wundrändern vermeiden</p> <p><i>Antwort/Anpassung:</i> <i>Inhaltlich zum Teil bereits im Hintergrundtext abgeckt: "Dabei gilt es, Scherkräfte zu vermeiden, insbesondere bei Tätigkeiten an Patient*innen (zum Beispiel Verbandwechsel oder Lagerung), die im besten Fall durch spezialisierte Pflegenden, wie sie in Hautkliniken und auf Verbrennungsstationen arbeiten, durchgeführt werden sollten "</i></p> <p><i>Ergänzung vorgenommen: "Chirurgische Verfahren beinhalten die komplette Abtragung (Debridement) der abgelösten oder blasig veränderten Haut zum Beispiel oberflächlich mit feuchten Kompressen (Zug an den Wundrändern vermeiden) und anschließender Deckung durch überwiegend synthetische Epidermisersatzmaterialien."</i></p> <p>c) - Wunddusche und Verbandwechsel unter sterilen Kautelen und Analgosedierung</p> <p><i>Antwort/Anpassung:</i> <i>Ergänzung bereits in a) enthalten</i></p> <p>d) - bei Feuchtverbänden kontinuierliches Temperaturmonitoring</p>
---	---	--------------------	---

				<p>Antwort/Anpassung: Temperaturmonitoring im eigenständigen Kapitel Lagerung und Thermoregulation ausgeführt</p> <p>e) - Verband allenfalls locker fixieren, ggf. nur auflegen, um Scherkräfte zu vermeiden</p> <p>Antwort/Anpassung: Ergänzung vorgenommen: "Die zur Wundabdeckung verwendeten Verbände sollen locker fixiert werden, um Scherkräfte zu vermeiden."</p> <p>f) - Mitbeurteilung der Schleimhäute</p> <p>Antwort/Anpassung: Ergänzung vorgenommen: "Die Krankheitsaktivität und -dynamik der Haut-/Schleimhautveränderungen sollte in der Akutphase 1x/Tag (oder entsprechend der Frequenz der Verbandswechsel) erfasst und fotodokumentiert werden."</p> <p>2) Bzgl. der Indikation zur Verlegung ins BVZ würde ich noch empfehlen, bereits vor Verlegung ein Therapieziel mit PatientInnen (und Angehörigen) zu besprechen. Eine primär palliative Behandlung ist auch in einer dermatologischen Klinik bei angemessener Analgesie möglich.</p> <p>Antwort/Anpassung: Ergänzung vorgenommen: "Eine entsprechende Verlegung von einer Intensivstation in ein Verbrennungszentrum ist im Hinblick auf den Gesamtzustand des Patienten/der Patientin (Verlegungsfähigkeit) und des gemeinsam festgelegten Therapieziels abzuwägen."</p>
--	--	--	--	--

9	-	Leitliniendokument	<p>1) Seite 9: Abschnitt 1.2 Pathophysiologie</p> <p>- „wird“ statt „wirdet“</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung im oben genannten Sinne erfolgt.</p> <p>2) NK-Zellen: „NK“ wird weder im Abkürzungsverzeichnis noch in Zusammenhang des Textes durch Nennung der vollständigen Bezeichnung „Natürliche Killerzellen“ erwähnt.</p> <p>Antwort/Anpassung: Ergänzung im Abkürzungsverzeichnis vorgenommen.</p> <p>3) Seite 28: Abschnitt 3.3 Identifikation/Eingrenzung des auslösenden Agens Im unterlegten Kasten der Zusammenfassung „Hinweise zur Identifikation/ Eingrenzung des auslösenden Agens“: - bei dem Text „(Abbildung 12.1“ muss das abschließende Zeichen „)“ ergänzt werden.</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung im oben genannten Sinne erfolgt.</p> <p>4) im Abschnitt „) einschließlich rezeptfreier und komplementärmedizinischer Therapien, gegebenenfalls unter Nutzung mehrerer Quellen (Patient*in und/oder Angehörige, betreuende Ärzt*innen, eventuell Apotheken)“ muss das anfängliche Zeichen „)“ gestrichen werden.</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung im oben genannten Sinne erfolgt.</p> <p>5) ad 2) Beteiligung der Zahnmedizin in der Akutphase der Behandlung: Seite 31: Abschnitt 3.4; Einbindung der verschiedenen Fachrichtungen: „Bei EN ist abhängig von weiteren betroffenen Schleimhäuten oder Verdacht auf Organdysfunktionen eine multidisziplinäre Betreuung essentiell. Hierbei sind unter Berücksichtigung der Klinik Kolleg*innen der plastischen Chirurgie/Kinderchirurgie x1 (mit angeschlossenem Schwerbrandverletzententrum), Anästhesie/Intensivmedizin, Urologie, Zahnmedizin x2, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Pneumologie, Nephrologie, Infektiologie, Gastroenterologie oder Ernährungsmedizin innerhalb der ersten Behandlungstage hinzuzuziehen. Bei Kindern und Jugendlichen sollten Pädiater*innen mit entsprechendem Schwerpunkt hinzugezogen werden.“</p> <p>a) x1: hier ist meines Erachtens unbedingt die ebenfalls beteiligte Fachgruppe der Unfallchirurgen aufzuführen, da 2 der 19 Zentren für Schwerbrandverletzten in Deutschland durch Kliniken für Unfallchirurgie geleitet werden (Marienhospital Stuttgart und Dortmund).</p> <p>Antwort/Anpassung:</p>
---	---	--------------------	--

Ergänzung vorgenommen (angegebene Textstelle sowie Tabelle 12.2). „Kolleg*innen der plastischen Chirurgie/Unfallchirurgie/Kinderchirurgie“; „Plastische Chirurgie/Unfallchirurgie/Kinderchirurgie“

b) - x2: aus dem vorangegangenen Text ist nicht ersichtlich, warum die Zahnmedizin innerhalb der ersten Behandlungstage hinzugezogen werden sollen.

Eine empfohlene Beteiligung der Zahnmedizin wird erst im Abschnitt 5.4 „Weiterführende ambulante Versorgung“ unter 5.4.2 „Lippen und Mund“ ersichtlich, in dem eine spätere zahnmedizinische Vorstellung. In der Akutphase ist daher die Beteiligung und damit die Nennung der Zahnmedizin meines Erachtens nicht notwendig.

In der Auflistung der konsensbasierten Empfehlung Nr. 3.4 wird die Beteiligung der Zahnmedizin in der Akutphase nicht erwähnt. Ebenso findet die Zahnmedizin in der Tabelle 12.2: „Zeitpunkt und Mindesthäufigkeit der Konsile durch die eingebundenen Fachrichtungen“ keine Berücksichtigung.

Antwort/Anpassung:

Zahnmedizin gelöscht. Anpassung zur Harmonisierung von vorhergehender Empfehlungsbox und Hintergrundtext vorgenommen: „Hierbei sind unter Berücksichtigung der Klinik und des Schweregrades Kolleg*innen der plastischen Chirurgie/Unfallchirurgie/Kinderchirurgie (mit angeschlossenem Schwerbrandverletzentrum) und, Anästhesie/Intensivmedizin hinzuzuziehen.“

6) ad 3) Abschnitt 3.4 „Einbindung der verschiedenen Fachrichtungen“:

Seite 33: Checkliste initial einzuleitender Maßnahmen (nach Diagnosestellung):

Unter „Lokalmaßnahmen der Haut (Kapitel 4.1.1) wird bei großflächiger Hautablösung: gegebenenfalls ein vorsichtiges Abtragen empfohlen.

Hier sollte meines Erachtens unbedingt die „% KOF“ ergänzt werden, die hier als großflächige Hautablösung gemeint ist.

Analog zu den unter 3.5.3 aufgeführten „Kriterien für die Verlegung in ein Brandverletzentrum/auf eine Intensivstation“ sollte eine hier eine Fläche von 15 % KOF - Beteiligung eingefügt werden.

Antwort/Anpassung:

Eine mögliche Definition bzw. ein Schwellenwert hinsichtlich betroffener Körperoberfläche wurde im Rahmen der Konsensuskonferenz diskutiert. Die Leitlinienkommission entschied sich gegen eine solche Festlegung, da die betroffene Körperoberfläche allein keine hinreichende Bedingung für eine Indikation zur Abtragung darstellt. Eine lokal konfluierende Hautablösung, beispielsweise 13% des Rückens, würde vermutlich eine Abtragung nahelegen, während eine über den Körper verteilte Hautablösung von 20% dies nicht unbedingt erforderlich machen würde.

7) „Aufgrund der ausgedehnten Hautablösungen, die mit einer immunologischen Barriestörung, Dysfunktion der Thermoregulation und großen Flüssigkeitsverlusten bis hin zur hämodynamischen Instabilität einhergehen“, sollte analog zu den unter 3.5.3 aufgeführten „Kriterien für die Verlegung in ein Brandverletzentrum/auf eine Intensivstation“ hier eine Fläche von 15 % KOF - Beteiligung genannt werden und die Verlegung „ab einer betroffenen Körperoberfläche von 15 % bei Erwachsenen und 10 % bei Kindern in ein Brandverletzentrum erfolgen“, da die „Indikation zu einem standardisierten und hygienekonformen Verbandsmanagement in Verbindung mit der Möglichkeit intensivmedizinischer Überwachung und Behandlung besteht“ und „diese in regionalen Brandverletzentren (BVZ) durchgeführt werden.“

Darüber hinaus wird unter 3.5.3 „Kriterien für die Verlegung in ein Brandverletzentrum/auf eine Intensivstation“ aufgeführt,

dass „bei großflächiger Hautbeteiligung in der Regel in den Verbrennungszentren bessere Versorgungsmöglichkeiten der Haut bestehen. Eine entsprechende Verlegung von einer Intensivstation in ein Verbrennungszentrum ist im Hinblick auf den Gesamtzustand des Patienten/der Patientin (Verlegungsfähigkeit) abzuwägen.“

Antwort/Anpassung:

Im Rahmen der Konsensuskonferenz wurden die Verlegungskriterien für Erwachsene ausführlich diskutiert. Die Entscheidung zur Verlegung ab 15% entspricht dem aktuellen Bearbeitungsstand des laufenden Updates der S2k-Leitlinie Register-Nr.: 044-001 Behandlung thermischer Verletzungen des Erwachsenen. Die Leitlinienkommission entschied sich hinsichtlich der Empfehlungsstärke aus verschiedenen Gründen zu einer Differenzierung (kann erwogen werden beim Erwachsenen vs. soll erfolgen bei Kindern). Zum einen ist häufig die Möglichkeit einer konsiliarischen Betreuung auf einer dermatologischen Station unter Umständen besser zu gewährleisten als in einem BVZ, zum anderen gehen mit der Verlegung möglicherweise belastende Faktoren, wie etwa eine größere räumliche Distanz zu Angehörigen einher, die eine uneingeschränkte Empfehlung zur Verlegung nicht erlauben.

8) - Vor der Transferierung in ein Brandverletztzentrum sollte jedoch kein Abtragen der Hautablösungen erfolgen. Dies sollte erst im Brandverletztzentrum unter den entsprechenden Möglichkeiten der sterilen Erstversorgung in auf Körpertemperatur temperierten Erstversorgungsräumen stattfinden, um ein Auskühlen der Patient*innen zu vermeiden und bei Durchführung der Maßnahme eine Schmerzfreiheit unter Analgosedierung zu gewährleisten.

Antwort/Anpassung:

Die vorgeschlagene Anpassung würde implizieren, dass eine Abtragung auf der dermatologischen Station grundsätzlich nicht durchgeführt werden sollte. Sollte jedoch trotz großflächiger Hautablösung keine Verlegung stattfinden, könnte eine Abtragung notwendig werden und müsste entsprechend auch vor Ort erfolgen.

9) ad 4) Abschnitt 3.5 „Krankheitsschwere und Prognose“:

Seite 34; 3.5.1 Beurteilung der betroffenen Körperoberfläche:

Die Ermittlung der Ausdehnung der betroffenen Körperoberfläche in Abhängigkeit vom Lebensalter des Patienten kann bei Kindern sowohl mit der in der Tabelle 12.3 aufgeführten Lund-Browder-Tabelle, als auch mit der „pädiatrischen Neuner-Regel“ nach Wallace erfolgen.

Gegebenenfalls könnte hier auch die Möglichkeit einer genaueren Abschätzung der betroffenen Körperoberfläche bei Kindern erfolgen.

Bei Kindern unter 9 Jahren kann für jedes volle Lebensjahr 1 % KOF von der initial aufgeführten Körperoberfläche des Kopfes von 18 % KOF abgezogen und jeweils hälftig der initial aufgeführten Körperoberfläche der Beine von jeweils 14 % KOF addiert werden.

Antwort/Anpassung:

Die Hinweise auf die Lund-Browder-Tabelle / Handflächenregel bei Kindern <9 Jahren erscheint aus unserer Sicht ausreichend.

10) Seite 35; 3.5.2 Prognoseabschätzung:

„Die Prognose von Patient*innen mit ausgedehnter Hautablösung hängt neben dem Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche wesentlich vom Alter und den bereits bestehenden Krankheiten ab. Die Letalität ist mit 13 % bei SJS, 43 % bei SJS/TEN-Übergangsform und 49 % bei TEN sehr hoch, bei Kindern jedoch deutlich niedriger als bei Erwachsenen (90).“

Bei den genannten Prozentzahlen der zu erwartenden Letalität handelt es sich um das Kollektiv aller Patienten, sowohl Kinder als auch Erwachsene. Es wird aufgeführt, dass die Letalität bei Kindern deutlich niedriger sei. Sollten hier entsprechende Zahlen vorliegen, wäre es meines Erachtens wünschenswert, für Kinder und Erwachsene auch die jeweilige altersspezifische Letalität aufzuführen.

Antwort/Anpassung:

Anpassung vorgenommen: "Die Prognose von Patient*innen mit ausgedehnter Hautablösung hängt neben dem Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche wesentlich vom Alter und den bereits bestehenden Krankheiten ab. Die Letalität ist mit 13 % bei SJS, 43 % bei SJS/TEN-Übergangsform und 49 % bei TEN sehr hoch, bei Kindern jedoch deutlich niedriger als bei Erwachsenen (5.5 % bei 0-18 Jahren und 29,8 % bei >18 Jahren aggregiert für sämtliche Schweregrade) [89]."

11) Seite 36; 3.5.3 Kriterien für die Verlegung in ein Brandverletzzentrum/auf eine Intensivstation:

In der konsensbasierten Empfehlung/Statement Nr. 3.6 wird allgemein aufgeführt „> 30 % Verlegung in ein Brandverletzzentrum soll erfolgen“. Auch wenn durch die vorangehenden Nennungen pädiatrischer Patient*innen und pädiatrischer Intensivstation impliziert wird, dass hier Erwachsene gemeint sein müssen, sollte dies explizit aufgeführt werden.

Antwort/Anpassung:

Die betreffende Population wird bereits explizit in der ersten Empfehlungszeile genannt: „Empfehlung zur Verlegung bei erwachsenen Patient*innen mit EN“

12) Die hier genannte Körperoberfläche von > 30 % widerspricht der ansonsten im Text aufgeführten Körperoberfläche von 15 %. Die für Kinder aufgeführte Körperoberfläche von ≥ 10 %, bei der eine Verlegung auf eine pädiatrische Intensivstation oder in ein Brandverletzzentrum erfolgen soll, entspricht den Empfehlungen der AWMF S2k-Leitlinie Register-Nr.: 006-128: Behandlung thermischer Verletzungen im Kindesalter (Verbrennungen, Verbrühungen).

Eine Körperoberfläche von 15 % bei Erwachsenen würde der AWMF S2k-Leitlinie Register-Nr.: 044-001 Behandlung thermischer Verletzungen des Erwachsenen, bei der eine Verlegung in ein Brandverletzzentrum erfolgen soll, würde der dort aufgeführten Körperoberfläche von 10 % deutlich näherkommen.

Dies erscheint meines Erachtens notwendig, da unter dem selben Abschnitt 3.5.3 ausgeführt wird: „Ausgedehnte Hautablösungen gehen mit einer immunologischen Barrierestörung, Dysfunktion der Thermoregulation und großen Flüssigkeitsverlusten bis hin zur hämodynamischen Instabilität einher. Ab einer betroffenen Körperoberfläche von 15 % bei Erwachsenen und 10 % bei Kindern besteht die Indikation zu einem standardisierten und hygienekonformen Verbandsmanagement in Verbindung mit der Möglichkeit intensivmedizinischer Überwachung und Behandlung. Diese werden in regionalen Brandverletzzentren (BVZ) durchgeführt (vergleiche „Zentrumsindikationen“ für Schwerbrandverletzte in AWMF-Leitlinien zur Verbrennung) (88, 89).“

Die ausgedehnten Hautablösungen gehen mit einem erhöhten Risiko des Eindringens von Bakterien einher mit erhöhtem Risiko systemischer Folgen bei bestehender immunologischer Barrierestörung. In Brandverletzzentren kann durch die entsprechende sterile Behandlung in den vorgehaltenen Sterileinheiten das Risiko vermindert werden. Zusätzlich kann dort durch die baulich vorhandenen Möglichkeiten der Erhöhung von Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit einer Dysfunktion der Thermoregulation und großen Flüssigkeitsverlusten besser entgegengewirkt werden.

Darüber hinaus wird unter 3.5.3 „Kriterien für die Verlegung in ein Brandverletzzentrum/auf eine Intensivstation“ weiter aufgeführt, dass „bei großflächiger Hautbeteiligung in der Regel in den Verbrennungszentren bessere Versorgungsmöglichkeiten der Haut bestehen. Eine entsprechende Verlegung von einer Intensivstation in ein Verbrennungszentrum ist im Hinblick auf den

Gesamtzustand des Patienten/der Patientin (Verlegungsfähigkeit) abzuwägen.“

Antwort/Anpassung:
Siehe Antwort zu 7)

13) Ad 5) Abschnitt 4.2 „Supportive Therapie (einschließlich organspezifischer Diagnostik)“
Seiten 55; 4.2.1 „Haut“:

„Bei einer Besiedlung mit gram-negativen Erregern sind hingegen Iod oder Kaliumpermanganat besser zur Wunddesinfektion geeignet, gefolgt von einer längeren „Trocknungsphase“ vor Anlage eines frischen Verbandes.“

Meines Erachtens ist die Behandlung mit Externa zum Abtrocknen von Wundoberflächen kritisch zu betrachten, da dies Schmerzen verursachen und den Heilungsprozess verlangsamen kann. Dies steht der heute üblichen und empfohlenen feuchten Wundbehandlung gegenüber, die ein ideales Wundheilungsmilieu schaffen soll.

Antwort/Anpassung:

Die genannte Formulierung bezieht sich ausschließlich auf bakterielle Kolonisierung mit gram-negativen Bakterien. Siehe:

Vogel M, Abeck D. 25 Infektionen durch gramnegative Bakterien. 2010 2014/04/08. In: Infektionskrankheiten der Haut [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 3. vollständig überarbeitete Auflage. Available from: [http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-21113.](http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-21113))

14) Seite 57; Wundversorgung mit biologischem oder (bio)synthetischen Hautersatzmaterialien

In der Zusammenstellung der Evidenz- und konsensbasierte Empfehlung Nr. 4.19. wird mit dem Empfehlungsgrad 0 aufgeführt:

„Eine Versorgung mit biologischen oder (bio)synthetischen Wundauflagen im Anschluss an ein Wunddebridement kann zur Behandlung von EN erwogen werden.“

Im Kontext ist anzunehmen, dass es sich hier wohl um die Anwendung bei Erwachsenen handeln muss, da darunter mit dem Empfehlungsgrad B ausgeführt wird: „Bei Kindern und Jugendlichen sollte eine Versorgung mit biologischen oder (bio)synthetischen Wundauflagen im Anschluss an ein Wunddebridement zur Behandlung von EN erwogen werden.“

Es ist daher für mich die Frage, inwieweit bei dem Abschnitt mit Empfehlungsgrad 0, die wohl betroffene Altersgruppe der Erwachsenen explizit benannt werden sollte.

Antwort/Anpassung:

Ergänzung vorgenommen: „Bei Erwachsenen kann eine Versorgung mit biologischen oder (bio)synthetischen Wundauflagen im Anschluss an ein Wunddebridement zur Behandlung von EN erwogen werden.“

15) Auch wenn es für die Anwendung biologischer oder (bio)synthetischer Hautersatzmaterialien bei EN bei Erwachsenen keine entsprechende Literatur zu geben scheint, erhebt sich für mich die Frage, warum dies bei Kindern und Jugendlichen erwogen werden sollte, bei Erwachsenen jedoch nicht.

Darüber hinaus ist für mich die Anwendung biologischer Hautersatzmaterialien, insbesondere bei Kindern kritisch zu hinterfragen. Nach heutigem Stand sind hier zwar keinerlei biologisch übertragbaren Krankheitserreger nachweisbar. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass zukünftig solche Krankheitserreger dennoch nachweisbar sein könnten. Daher würde ich in diesem Fall eher rein synthetische Hautersatzmaterialien präferieren.

			<p>Antwort/Anpassung: Bei der Empfehlung von (bio)synthetische Hautersatzmaterialien bei Kindern wurde die erwartbaren Auswirkungen des Verbandsmaterials auf die Schmerzsituation besonders berücksichtigt (u.a. reduzierte Frequenz der Verbandswechsel bei (bio)synthetischem Hautersatz). Hier fand sich auch (indirekte) Evidenz für eine Überlegenheit von porzinem Ersatzmaterial (keine Evidenz für rein synthetische Materialien vorliegend). Da durch deren Einsatz jedoch deutliche Mehrkosten entstehen, entschied sich die Leitlinienkommission für eine Beschränkung auf Kinder und Jugendliche.</p> <p>16) Ad 6) Abschnitt 5.4 „Weiterführende ambulante Versorgung“: Seite 86; 5.4.1. Haut: In dem Abschnitt „Kommt es in der Akutphase zu einer Störung der Reepithelisierung (Wundinfektion, Ödembildung in der Dermis beispielsweise bei längerer Intubation) oder zu einem zu aggressiven chirurgischen Wunddebridement, können sich Narben bilden. In diesem Fall soll zur Prävention und Verringerung einer Narbenbildung frühzeitig eine dermatologische Vorstellung erfolgen, um ein Behandlungskonzept in Abhängigkeit von Heilungszustand, Narbentyp und betroffener Körperoberfläche zu erarbeiten (zum Beispiel Silikongel/Silkonauflagen, Kompressionskleidung, Microneedling, fraktionierter Laser oder vergleichbare Methoden).“ fehlt meines Erachtens die ebenfalls mögliche Vorstellung in einer Nachsorgesprechstunde eines Brandverletztencentrums. Diese sollte wie folgt eingefügt werden: „In diesem Fall soll zur Prävention und Verringerung einer Narbenbildung frühzeitig eine dermatologische oder Vorstellung in einer Nachsorgesprechstunde eines Brandverletztencentrums erfolgen. Eine entsprechende Nachsorge der in einem BVZ behandelten EN-Patienten zur Prävention und Verringerung einer Narbenbildung ist analog zu Brandverletzten in den BVZ möglich. Die aufgeführten Verfahren „Silikongel/Silkonauflagen, Kompressionskleidung, Microneedling, fraktionierter Laser oder vergleichbare Methoden“ werden in den BVZ ebenfalls angeboten und durchgeführt. Der Hinweis auf die Möglichkeit der Nachsorge in einem BVZ ist daher meines Erachtens sinnvoll.</p> <p>Antwort/Anpassung: Ergänzung vorgenommen: „In diesem Fall soll zur Prävention und Verringerung einer Narbenbildung frühzeitig eine Vorstellung in einer dermatologischen Einrichtung oder in einer Nachsorgesprechstunde eines Brandverletztencentrums erfolgen, um ein Behandlungskonzept in Abhängigkeit von Heilungszustand, Narbentyp und betroffener Körperoberfläche zu erarbeiten (zum Beispiel Silikongel/Silkonauflagen, Kompressionskleidung, Microneedling, fraktionierter Laser oder vergleichbare Methoden) [87, 88, 228, 261].“</p>
10	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)	-	-

11	Deutsche Gesellschaft für Psychotraumatologie (DeGPT)	-	-
12	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	-	-
13	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)	-	-
14	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	-	-
15	Deutsche Gesellschaft für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie (DGPRÄC)	-	-

16	Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH)	<p>Leitliniendokument</p> <p>1) Die LL ist sehr auf Erwachsene ausgerichtet. Anfangs wird zwar noch auf die Besonderheiten im Kindesalter eingegangen, später gerät dies leider etwas aus dem Blick. Deshalb sollten ein paar Kinder betreffende Aspekte zur Abgrenzung nachgeschärft werden. Die Behandlung bei großflächigen „Defekten“ sollte in Zentren für schwerbrandverletzte Kinder oder spez. Kliniken erfolgen. Es sollte sich an der Zentrumsindikation an der LL für Verbrennungen orientiert werden, mindestens aber bei > 20 % liegen (es handelt sich ja in der Regel um oberflächliche (analog 2a) Läsionen).</p> <p>So ist z. B. unverständlich, weswegen erst ab einer Ausdehnung von 30 % ein Verbrennungszentrum eindeutig für Kinder empfohlen wird, NICHT aber bei 10-30 %; da sollte eine Kinderintensivstation reichen. Hier wird dafür plädiert, dass auch > 10 % die Empfehlung für ein Verbrennungszentrum ausgesprochen wird. TEN ist selten, gerade im Kindesalter, aber > 10 % KOF ist so schwerwiegend, dass es im weiteren Wachstum bei unzureichender Behandlung schon zu erheblichen Problemen kommen kann (schlechte Narbenbildung, Keloid, Stränge).</p> <p>Antwort/Anpassung: Im Rahmen der Konsensuskonferenz wurden die Verlegungskriterien für Kinder ausführlich diskutiert. Die Leitlinienkommission entschied sich hinsichtlich der Empfehlungsstärke aus verschiedenen Gründen zu einer Differenzierung (kann erwogen werden beim Erwachsenen vs. soll erfolgen bei Kindern). Zum einen ist häufig die Möglichkeit einer konsiliarischen Betreuung auf einer pädiatrischen Intensivstation unter Umständen besser zu gewährleisten als in einem BVZ, zum anderen gehen mit der Verlegung möglicherweise belastende Faktoren, wie etwa eine größere räumliche Distanz zu Angehörigen einher, die eine uneingeschränkte Empfehlung zur Verlegung nicht erlauben.</p> <p>2) Bei der i.v. Volumentherapie wird nicht auf die Besonderheiten im Kindesalter eingegangen. Gerade im Säuglingsalter sind andere Lösungen als bei Erwachsenen anzuwenden. Das muss unbedingt erwähnt werden.</p> <p>Bezüglich der Infusionstherapie kann (sollte?) hier die Empfehlung der Verbrennungsleitlinie hinzugezogen werden. Diese sind kinderspezifisch und die meisten verwenden diese Regime (häufiger mit rascher Möglichkeit zur Deeskalation und Reduktion der Menge – das sollte mit einem Satz auch erwähnt werden).</p> <p>Antwort/Anpassung: Verweis auf pädiatrische Leitlinien ergänzt: "Ergänzend kann können die S2k-Leitlinien zur „Behandlung von thermischen Verletzungen bei Erwachsenen“, „Behandlung thermischer Verletzungen im Kindesalter“ und „Intravenöse Infusionstherapie bei akut kranken Kindern jenseits der Neugeborenenperiode" hinzugezogen werden [87, 88, 243]."; "Hierbei können Vollelektrolytlösungen mit Azetat oder Malat statt Laktat zum Einsatz kommen, wobei die S2k-Leitlinie „Thermische Verletzungen im Kindesalter“ in den ersten 24 Stunden ausschließlich Ringer-Azetat zur Volumensubstitution empfiehlt [88, 242]."</p> <p>3) Weiterhin ist beim Kindesalter über Verbandsempfehlung aufgefallen. Hier wird vor Silber „gewarnt“. Das ist etwas zu pauschal. Z. B. silberhaltige Polyurethan-Auflagen (wie etwa MepilexAg) werden (zu Recht) häufig genutzt und dort gibt es keine „Silberaufnahme“ wie z. B. bei Acticoat oder Silbersulfadiazin. Hier sollte unterschieden.</p> <p>Antwort/Anpassung: Ergänzung vorgenommen: "Gegen eine Versorgung mit Silber-haltigen Produkten spricht zusätzlich eine erhöhte Absorptionsgefahr bei großflächiger Anwendung, deren klinische Bedeutung ebenfalls nicht abschließend geklärt ist [179]."</p>
----	---	--

				<p>Ausnahmen stellen hier allenfalls silberhaltige Polyurethanauflagen dar [180, 181].";</p> <p>"In folgenden ausgewählten klinischen Behandlungssituationen sollen Silber-haltige Produkte nicht oder nur in besonders begründeten Fällen eingesetzt werden (CAVE: Monitoring des Serum-Ag-Spiegels erforderlich):</p> <ul style="list-style-type: none">a. Keine Anwendung bei bekannter Unverträglichkeit gegenüber Silber oder Sulfonamid-haltigen Substanzen (Silbersulfadiazin)b. Keine Anwendung von Silbersulfadiazin bei Verdacht auf Sulfamethoxazol oder Sulfasalazin als Auslöser von ENc. In Schwangerschaft und Stillzeitd. Bei Kindern und Jugendlichene. Bei großflächiger epithelialer Ablösung"
--	--	--	--	---

17	-	Leitliniendokument	<p>1) Histologie: Die histopathologische Diagnosestellung ist meiner Erfahrung nach herausfordernd. Wir haben in der Vergangenheit durchaus unterschiedliche Ergebnisse aus verschiedenen Instituten bei der gleichen Patient*in erhalten. Die direkte IF wird in vielen pathologischen Instituten nicht angeboten, woraus sich für die Kliniker*innen ein erheblicher organisatorischer Aufwand ergibt, Wäre es nicht grundsätzlich empfehlenswert spezialisierte Anlaufstellen (z.B. Leipzig) zu bevorzugen und entsprechend zu benennen?</p> <p>Antwort/Anpassung: Anpassung abgelehnt.</p> <p>2a) Diagnostische Abstriche: Der mikrobiologische Nachweis von Erregern liefert noch nicht die diagnostische Unterscheidung zwischen Kolonisierung und Infektion. Eine Gewebeprobe mit ggf. spezieller Färbung ist hier aussagekräftiger. Entscheidend ist der klinische Befund.</p> <p>Antwort/Anpassung: Ergänzung vorgenommen: "Zum Ausschluss von Wundkolonisierung und/oder -infektionen sollen initial diagnostische Abstriche betroffener Areale verschiedener Lokalisationen zur Kultur auf Bakterien und Pilze erfolgen (siehe Kapitel 4.2.9), wobei diese immer in Zusammenschau mit dem klinischen Befund berücksichtigt werden sollte. Zur weiteren Unterscheidung kann gegebenenfalls eine Gewebeentnahme mit entsprechender Färbung durchgeführt werden."</p> <p>2b) Zielgerichtete infektiologische Abklärung: Die genannten Erreger würden mir, insbesondere bei stationären Patient*innen nicht primär als Auslöser einer Wundinfektion oder Pneumoniet in den Sinn kommen. Oder ist die atypische Pneumonie, die durch diese Erreger verursacht werden kann, ein bekannter Auslöser der EN? Dann würde ich dies im Text klarer formulieren.</p> <p>Antwort/Anpassung: Ergänzung vorgenommen: "Eine Erhöhung der Entzündungsparameter (einschließlich C-reaktivem Protein (CRP)) ist oftmals im Rahmen von EN zu beobachten, jedoch innerhalb einer Woche rückläufig. Initial sollte bei erhöhtem CRP, entsprechender Anamnese sowie klinischen Zeichen einer Infektion eine zielgerichtete Abklärung einer infektbasierten Genese (beispielsweise (Para-)Influenza, Adenovirus, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydomphila pneumoniae) erfolgen."</p> <p>3) Entnahme Probebiopsie: Hier wäre eine Schemazeichnung sehr Anwender-freundlich</p> <p>Antwort/Anpassung: Eine Neuerstellung des vorgeschlagenen Schemas ist leider nicht mehr im vorgegebenen Zeitplan durchführbar, kann aber gerne beim nächsten Update der Leitlinie berücksichtigt werden.</p> <p>4a) Einbindung der verschiedenen Fachrichtungen: Was so offensichtlich notwendig erscheint ist in der Praxis oft nur schwer umzusetzen. In unserer Klinik ist es kaum möglich eine bettseitige dermatologische Konsiliaruntersuchung zu bekommen. Wir helfen uns mit Fotodokumentationen, die wir nach Freiburg zu Frau Prof. Mockenhaupt senden. Ganz wesentlich scheint mir aber auch die konsiliarische Einbindung der Fachdisziplin, die ggf. für das Grundleiden zuständig ist! Dies hat bei uns in der Vergangenheit, z.B. bei hämatoonkologischen Patienten, als sehr aufwendig gezeigt.</p>
----	---	--------------------	--

			<p>Antwort/Anpassung: Ergänzung vorgenommen: "Bei der Einbindung zu berücksichtigen ist ebenfalls die Grunderkrankung der Patient*innen. So erfordern beispielsweise onkologische Erkrankungen häufig eine Weiterbehandlung der Symptome auch in der Zeit akuten Phase von EN. Insbesondere für psychiatrisch vorerkrankte Patient*innen, deren Erkrankung durch entsprechende Medikation ausgelöst wurde, ist eine frühzeitige psychiatrische Mitbeurteilung essentiell. "</p> <p>4b) Bei der Auswahl eines Verbrennungszentrums zur intensivmedizinischen Versorgung ist das Vorhandensein der entsprechenden Disziplin auch zu berücksichtigen.</p> <p>Antwort/Anpassung: Bereits im Kapitel zu Verlegungskriterien abgedeckt: "Falls die Verlegung aus Gründen der ausgedehnten Wundversorgung erfolgt, ist immer auch die Grunderkrankung der Patient*innen sowie deren Immunstatus gegenüber der geforderten Wundversorgung in einem BVZ abzuwägen und im Vorfeld abzusprechen. In solchen Fällen sind Verlegungen in BVZs mit Anbindung an oder möglicherweise direkt in entsprechende Fachkliniken vorzuziehen (zum Beispiel immunsupprimierte Patient*innen)."</p> <p>5) Infektionen: Die aktuelle Sepsis Definition (Sepsis-3) wird bestimmt durch das Vorliegen eines Organversagens (SOFA-Score). Dieses sollte dann auch gemonitort werden.</p> <p>Antwort/Anpassung: Ergänzung vorgenommen: "Bei der Einbindung zu berücksichtigen ist ebenfalls die Grunderkrankung der Patient*innen. So erfordern beispielsweise onkologische Erkrankungen häufig eine Weiterbehandlung der Symptome auch in der Zeit akuten Phase von EN. Insbesondere für psychiatrisch vorerkrankte Patient*innen, deren Erkrankung durch entsprechende Medikation ausgelöst wurde, ist eine frühzeitige psychiatrische Mitbeurteilung essentiell."; Eine Erhebung des SOFA-Scores wird ebenfalls in Hinweisbox 3.5.4 behandelt: "Bei der Einbindung zu berücksichtigen ist ebenfalls die Grunderkrankung der Patient*innen. So erfordern beispielsweise onkologische Erkrankungen häufig eine Weiterbehandlung der Symptome auch in der Zeit akuten Phase von EN. Insbesondere für psychiatrisch vorerkrankte Patient*innen, deren Erkrankung durch entsprechende Medikation ausgelöst wurde, ist eine frühzeitige psychiatrische Mitbeurteilung essentiell."</p> <p>6) Volumenersatztherapie: In der Volumen-Therapie des akuten Verbrennungsschocks wird eine permissive Hypovolämie angestrebt. Sobald das tatsächliche Verbrennungsausmaß (VKO und Tiefe) wird eine formelbasierte, kontinuierliche Infusionstherapie begonnen und im weiteren Verlauf angepasst. Hierzu werden laborchemische Parameter (u.a. BE, Laktat), klinische Parameter (z.B. Diurese) und weitere invasive (z.B. PICCO) oder nichtinvasive (z.B. zielgerichtete Sonographie) diagnostische Maßnahmen eingesetzt. Die initiale formelbasierte kontinuierliche Infusionstherapie hilft eher Überinfusionen zu vermeiden, als sie zu verursachen. Hier wäre eine modifizierte Formel denkbar. Entscheidend bleibt die regelmäßige individuelle Adaptation der Volumentherapie.</p> <p>Antwort/Anpassung: Die Berechnung der Substitutionsmenge wurde innerhalb der Konsensuskonferenz diskutiert, wobei sich die Leitlinienkommission gegen eine (adaptierte) Formelbasierung entschied. Daten zur Substitution lagen uns anhand der Publikation von Shiga et al. (2010) vor, welche innerhalb der von ihnen untersuchten Kohorte einen gegenüber der formelbasierten Menge deutlich</p>
--	--	--	--

			<p>geringeren Volumenbedarf feststellten (ca. 1/2 Parkland-Formel). Eine spezifische Adaptierung gängiger Formeln wurde nach unserem Kenntnisstand nicht hinreichend wissenschaftlich validiert.</p> <p>Siehe: Shiga S, Cartotto R. What are the fluid requirements in toxic epidermal necrolysis? J Burn Care Res. 2010; 31: 100-4.</p> <p>7) Ernährung: Kalorienbedarf: In der vorliegenden Leitlinie wird wiederholt auf die Parallelen zum Verbrennungstrauma hingewiesen. Auch wenn Hypermetabolismus und Katabolie nicht so ausgeprägt wie beim Verbrennungstrauma ist doch bei großflächigen Hautablösungen mit einem erhöhten Kalorienbedarf (z.B. verursacht durch evaporative Wärmeverluste) zu rechnen. Ist es daher ausreichend nur auf die Leitlinie für klinische Ernährung in der Intensivmedizin zu verweisen, oder sollten auch die verbrennungsspezifischen Leitlinien oder Empfehlungen Berücksichtigung finden?</p> <p>Spurenelemente: Spurenelemente wie Zink gelten in der Verbrennungsmedizin als wesentlich für die Wundheilung und werden ggf. substituiert. Ist dies nicht dann auch auf die Abheilung der EN Hautveränderungen zu erwarten?</p> <p>Antwort/Anpassung: Ergänzung vorgenommen: "Die Ernährung sollte das Kalorien- und Protein-/Aminosäureziel in der Akutphase und die individuelle metabolische Toleranz berücksichtigen (228). Bei EN-Patienten wurde angenommen, dass es ähnlich wie bei Brandverletzten zur Ausbildung eines Hypermetabolismus kommt. Daraus wurde ein erhöhter Kalorien- und Proteinbedarf abgeleitet, wenn auch nicht in gleichem Maße wie für Brandverletzte. Diese Annahme stützt sich lediglich auf Fallberichte (230, 231). Somit ist unklar, in welchem Ausmaß die metabolischen Veränderungen tatsächlich wirksam sind. Die Kalorienzufuhr und die Zusammensetzung der Makronährstoffe folgen daher den Empfehlungen für allgemeine Intensivpatienten (228). Ergänzend kann insbesondere bezüglich der Mikronutrition die S2k-Leitlinie zur Behandlung von thermischen Verletzungen bei Erwachsenen hinzugezogen werden (88). Kinder und Jugendliche mit EN weisen im Vergleich zu Brandverletzten im gleichen Alter und Körperoberfläche einen um ca. 25 % niedrigeren Energiebedarf auf (232)."</p>
--	--	--	---

9. Pilotierung, Evaluierung und Implementierung

Besonders im Bereich seltener und unterrepräsentierter Erkrankungen sind möglichst breite Disseminierungsmaßnahmen zur Erhöhung der Sichtbarkeit von Leitlinien erforderlich, um die Umsetzung der enthaltenen Empfehlungen in der medizinischen Versorgung anzubahnen. Entsprechend ist eine Zugriffsmöglichkeit auf dem Internetportal der AWMF geplant. Weitere Implementierungsmaßnahmen erfolgen über das Implementierungsprogramm der DDG und über Aktivitäten der Mitglieder der Leitliniengruppe selbst. Die Präsentation der Leitlinie auf einschlägigen Kongressen sowie die Publikation in einem Fachjournal sollen ebenfalls zur Sichtbarmachung der Leitlinie beitragen.

Einen zusätzlichen Beitrag zur Förderung der Implementierung der ausgearbeiteten Empfehlungen stellen systematisch entwickelte leitlinienbasierte Qualitätsindikatoren dar. Auch im Rahmen der vorliegenden Leitlinie wurden mithilfe einer aus der Leitlinienkommission gebildeten Arbeitsgruppe (Gille, Marathovouniotis, Marlok, Mockenhaupt, Pleyer, Rittner, Sander, Ziemer) in einem formalisierten Konsensusverfahren Qualitätsindikatoren auf Basis der Leitlinienempfehlungen erstellt. Dieser Prozess erfolgte in Anlehnung an die Methode der Nationalen VersorgungsLeitlinien (25). Hierzu wurden zunächst durch die Methodikerguppe (Paulmann, Heuer) systematische Literaturrecherchen durchgeführt, um bereits bestehende themengleiche Qualitätsindikatoren zu sammeln und der Arbeitsgruppe zur Verfügung zu stellen. Darüber hinaus wurden aus den Leitlinienempfehlungen mögliche Qualitätsindikatoren abgeleitet. Aus den zirkulierten vorläufigen Indikatoren wurden innerhalb der Arbeitsgruppe Anpassungsvorschläge gesammelt und eine Vorauswahl von Indikatoren getroffen, die zur Qualitätsmessung der leitlinienbasierten krankheitsspezifischen Versorgung als geeignet eingeschätzt wurden. In einem nächsten Schritt wurden die vorläufigen Indikatoren formell hinsichtlich der Kriterien Bedeutung für das Versorgungssystem, Klarheit der Definitionen, Beeinflussbarkeit der Indikatorausprägung, Risiko für Fehlsteuerung und Evidenz- und Konsensbasierung des Indikators bewertet. Schließlich erfolgte eine systematische Konsensfindung mittels nominalem Gruppenprozess im Rahmen einer durch ein Mitglied der Methodikerguppe (Heuer) moderierten Abschlusskonferenz. Als Annahmekriterium galt eine Zustimmung $\geq 75\%$ für jedes genannte Kriterium durch die Arbeitsgruppe.

Evidenz- und konsensbasierte (S3) Leitlinie

„Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse)“ (AWMF Reg.-Nr. 013-103) - Leitlinienreport

10. Interessenerklärungen

Tabelle 12: Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten.

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innensch aft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen- interessen (Patent, Urheber*innen- recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Annecke, Thorsten	Landgericht Trier	Keine	FomF Deutschland, medizinische Fortbildungen, Anästhesiologie-Forschung und Fortbildung e.V., CSL Behring	Elsevier-Verlag	Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand, ZIM), Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (ZIM-Förderung), Anästhesiologie-Forschung und Fortbildung e.V., Corpuls Deutschland, CytoSorbents	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Mitglied: Berufsverband Deutscher Anästhesisten (BDA), Mitglied: Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Mitglied: European Society of Anesthesiology, Mitglied: European Society of Intensive Care Medicine, Mitglied: International Association of Trauma and Surgical Intensive Care, Wissenschaftliche Tätigkeit: Themenkomplex Schock, Intensivmedizin, Ischämie/Reperfusion, Klinische Tätigkeit: Klinische Anästhesiologie und Intensivmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Keine, Persönliche Beziehung: Keine	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Behr, Björn	Nein	Nein	Uni Essen 1x/Jahr Mikrochirurgiekurs	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mandatsträger S3-Leitlinie Hypospadie (abgeschlossen)	kein Thema (keine), keine
PD Dr. Dr. Boch, Katharina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
PD Dr. Boos, Anja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Brockow, Knut	Phadia (ThermoFisher), Astra Zeneca, Biomarin	Blueprint	Vortrag Qualitätszirkel Allergologen Augsburg, Novartis, Synlab Allergiediagnostik, Phadia Austria, Bencard	Nein	Novartis, Allakos, LEO Pharma, Blueprint	Nein	Mitglied: European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), Mitglied (wissenschaftlicher Beirat): Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB), Mitglied (Vorstand): Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie (AGATE), Wissenschaftliche Tätigkeit: Allergologie, Klinische Tätigkeit: Allergologie, Dermatologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nein, Persönliche Beziehung: Nein	kein Thema (keine), keine
Dittmann, Martin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. French, Lars	Galderma, Janssen, LEO Pharma, Eli Lilly, Amgen, Abbvie, UCB, Biotest, AC-Immune and InflaRx.	Nein	Nein	Nein	LEO Pharma	Nein	Mitglied: International League of Dermatological Societies (ILDS), Wissenschaftliche Tätigkeit: Research on adverse cutaneous drug reactions including SJS/TEN, Wissenschaftliche Tätigkeit: Founding member of the International Registry for Toxic Epidermal Necrolysis (www.irten.org)	Systemtherapie (gering), Keine Leitungsfunktion

Evidenz- und konsensbasierte (S3) Leitlinie
 „Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse)“ (AWMF Reg.-Nr. 013-103) - Leitlinienreport

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD Dr. Gille, Jochen	Nein	Nein	CLS Behring, Hattersheim	Nein	Nein	Nein	Mitglied (Beirat für Intensivmedizin): Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin (DGV), Wissenschaftliche Tätigkeit: Intensivtherapie bei Brandverletzten (Schwerpunkt: Infektion, Schocktherapie), Klinische Tätigkeit: Intensivtherapie bei Brandverletzten, Klinische Tätigkeit: Transplantationsbeauftragter des Klinikums	Systemtherapie (gering), Keine Leitungsfunktionen
Gundlach, Verena	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP), Klinische Tätigkeit: Intensivpflege Herzchirurgie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Erarbeitung des schulinternen Curriculums im Rahmen der Generalistik	kein Thema (keine), keine
Dr. Hartmann, Bernd	DIZG	Nein	Juzo	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin (DGV), Wissenschaftliche Tätigkeit: Wundbehandlung, Verbrennungsmedizin, Narbenbehandlung Hautkulturtechnik, Sprühttransplantation von Hautzellen, Klinische Tätigkeit: Behandlung schwerer Verbrennungen, Leitung Brandverletzententrum Rekonstruktive Chirurgie	Therapie Haut (akut, ambulant) (moderat), Keine Leitungsfunktion; Stimmenthaltung (Therapie Haut)
Heuer, Ruben	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied (Gründungsmitglied): Arbeitsgemeinschaft Nachhaltigkeit in der Dermatologie, Mitglied: Netzwerk Evidenzbasierte Medizin, wissenschaftliche Tätigkeit: Division of Evidence-Based Medicine, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité- Universitätsmedizin Berlin, Schwerpunkt Patient*innenrepräsentation, erkenntnistheoretische / metaphysische Modelle der klinischen Medizin, quantitative und qualitative sozialwissenschaftliche Methoden, Planetary Health	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Hofmann, Silke	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied (Präsidiumsmitglied): Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Mitglied (beratend): AG Nachhaltigkeit in der Dermatologie (AGN) der DDG, Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF), Mitglied: Arbeitsgruppe „Autoimmunbullöse Dermatosen“ im Rahmen der ADF, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DCAKI), Mitglied: Ärzteverband deutscher Allergologen (AEDA), Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Berufsdermatologie (ABD), Mitglied: Dermatologische Wissenschafts- und Fortbildungsakademie Nordrhein-Westfalen	kein Thema (keine), keine

Evidenz- und konsensbasierte (S3) Leitlinie

„Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse)“ (AWMF Reg.-Nr. 013-103) - Leitlinienreport

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							(DWFÄ), Mitglied: European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Mitglied: Israelisch-deutsche Dermatologische Gesellschaft, Klinische Tätigkeit: Autoimmundermatosen, Allergologie	
Prof. Dr. Höger, Peter	Nein	Sebapharma, Novartis, Golin	Infectopharm, Novartis	Nein	Lilly, Novartis, AbbVie	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Mitglied: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Mitglied: European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Mitglied: European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EACCI), Mitglied: European Society of Paediatric Dermatology (ESPD), Mitglied: American Academy of Dermatology (AAD), Mitglied: Society of Pediatric Dermatology (SPD, US), Wissenschaftliche Tätigkeit: Pädiatrische Dermatologie, Klinische Tätigkeit: Pädiatrie und Pädiatrische Dermatologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Update Pädiatrie	kein Thema (keine), keine
Dr. Kinberger, Maria	Unfallkasse Berlin, Polizei Berlin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Dr. Klein, Tobias	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH), Vertreter Fortbildungsforum - Management in der KCH, Wissenschaftliche Tätigkeit: Verbrennungsmedizin Das brandverletzte Kind (Notfall + Rettungsmedizin volume 22, pages313-321 (2019)) Das brandverletzte Kind (pädiatrische praxis 96, 1-14 (2021)), Klinische Tätigkeit: S2k-Leitlinie Medikamentensicherheit bei Kindernotfällen (2021)	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Lehnhardt, Marcus	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Nein, Wissenschaftliche Tätigkeit: Nein, Klinische Tätigkeit: Nein, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nein, Persönliche Beziehung: Nein	kein Thema (keine), keine
Dr. Liß, Yvonne	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Maier, Philip	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Mitglied (Sprecher der Sektion für Gewebetransplantation und Biotechnologie): Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Mitglied: Berufsverband der Augenärzte (BVA), Mitglied (Vice president 2019 - 2021, President 2022 - 2025): European Eye Bank Association (EEBA), Wissenschaftliche Tätigkeit: Schwerpunkt vorderer Augenabschnitt (Hornhauttransplantation, Augenoberfläche, Iris, Linse), Klinische Tätigkeit: Schwerpunkt vorderer Augenabschnitt	kein Thema (keine), keine

Evidenz- und konsensbasierte (S3) Leitlinie

„Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse)“ (AWMF Reg.-Nr. 013-103) - Leitlinienreport

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innensch aft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen- interessen (Patent, Urheber*innen- recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							(Hornhauttransplantation, Augenoberfläche, Iris, Linse), Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Keine, Persönliche Beziehung: Keine	
Prof. Dr. Dr. Mandel, Philipp	Astellas, Janssen, AZ, MSD, Bayer, Orion, Amgen, Ipsen	Astellas, Janssen, AZ, MSD, Bayer, Orion, Amgen, Ipsen	Astellas, Janssen, AZ, MSD, Bayer, Orion, Amgen, Ipsen	Nein	Guardant Health	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Dr. Marathovouniotis, Nicos	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Marlok, Finnja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Mittelviehhaus, Hans	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Mitglied: Berufsverband der Augenärzte (BVA), Mitglied: European Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery (ESOPRS), Wissenschaftliche Tätigkeit: Plastisch Rekonstruktive Ophthalmochirurgie, Klinische Tätigkeit: Plastisch Rekonstruktive Ophthalmochirurgie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Berufsverband der Augenärzte (BVA), Fortbildungskurse Augenklinik Universitätsklinikum Freiburg, Persönliche Beziehung: Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Mockenhaupt, Maja	Böhringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, Biogen, Janssen	Pfizer, USA	DERFO-Facharztkurs, Galderma Symposium Stockholm und Galderma Symposium Kolding, SIMID Verona , RG-Fortbildungsveranstaltungen, Klinikum Mannheim und Klinikum Karlsruhe, Paul-Ehrlich-Institut (PEI)	Nein	Verträge zwischen Universitätsklinikum Freiburg und verschiedenen Firmen	Nein	Mitglied: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI), Mitglied: European Society for Dermatological Research (ESDR), Mitglied: International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), Wissenschaftliche Tätigkeit: schwere Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom/Toxisch epidermale Nekrolyse SJS/TEN, Erythema exsudativum multiforme majus (EEMM), Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), Generalisiertes bullöses fixes Arzneiexanthem (GBFDE) und Differentialdiagnosen, Klinische Tätigkeit: Konservative Dermatologie im ambulanten und stationären Bereich, ambulante Operationen, Allergologie, Vertretung des ärztlichen Direktors, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Dermatologische Fortbildungsgesellschaft (DERFO)-Facharztkurs; Atrium-postmarketing Pharmakovigilanzkurs (Dansk Lægemiddel Information A/S); >> Beteiligung, aber nicht in leitender/federführender Position	Diagnostik (gering), Keine Leitungsfunktionen (Diagnostik); zur Wahrung der fachlichen Unabhängigkeit im Rahmen der inhaltlichen Koordination wurde Prof. Mockenhaupt ein Peer zur Seite gestellt (Paulmann)
Prof. Dr. Nast,	IQWiG	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Dermatologische	kein Thema (keine), keine

Evidenz- und konsensbasierte (S3) Leitlinie

„Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse)“ (AWMF Reg.-Nr. 013-103) - Leitlinienreport

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Alexander							Gesellschaft (DDG) – Leitlinienbeauftragter, Mitglied: European Dermatology Forum (EDF), Mitglied: European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitlinienentwicklung, Evidenzbasierte Medizin, Klinische Tätigkeit: Allgemeine Dermatologie, Narben	
Dr. Paulmann, Maren	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Epidemiologie, Ätiologie, Genetik und Therapie von schweren Hautreaktionen (SJS/TEN, GBFDE, EEMM, DRESS, ACEP)	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Pleyer, Uwe	Abbie	Sprecher der Sektion: Uveitis/DOG, Vorstandsmitglied: Deutsche UVEITIS Arbeitsgemeinschaft DUAG e.V..	Nein	Nein	Nein	Patentanmeldung -EP19732357.9 -PCT/EP2019/066419	Mitglied (Sprecher Sektion): Uveitis/Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Mitglied (Vorstand): Deutsche Uveitis Arbeitsgemeinschaft (DUAG), Mitglied (Gründungsmitglied): International Ocular Inflammation Society (IOIS), Mitglied: Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), European Association for Vision and Eye Research (EVER), Wissenschaftliche Tätigkeit: Uveitis, intraokulare Entzündungen; Infektiologie, Klinische Tätigkeit: Leiter der Sprechstunde: Tertiärzentrum für entzündliche Augenerkrankungen	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Rall, Katharina	Nein	Nein	Merck Serono	Nein	BMG, multizentrische Studie, Storz Medizinprodukte	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: AWMF-Registernummer 015/052 Leitlinienklasse S2k, Weibliche Genitale Fehlbildungen, 2020, Wissenschaftliche Tätigkeit: - Optimierung der Diagnostik, Therapie und Versorgung bei weiblichen genitalen Fehlbildungen - Ursachen weiblicher genitaler Fehlbildungen, Klinische Tätigkeit: - Diagnostik und Therapie weiblicher genitale Fehlbildungen - Kinderschutz - Endokrinologie und Reproduktionsmedizin	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Rieg, Siegbert	Nein	Nein	Pfizer, Falk Foundation	MedUpdate GmbH	Nein	Nein	Mitglied (Beirat des Vorstands): Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), Mitglied: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Mitglied: Infectious Diseases Society of America (IDSA)/ESCMID-Panel zur Erstellung der Leitlinie 'S. aureus bacteremia', Wissenschaftliche Tätigkeit: Blutstrominfektionen, COVID-19, sexuell-übertragbare Infektionen, Infektionen bei Asplenie, Antibiotic Stewardship, Versorgungsforschung, Klinische Tätigkeit: Gesamtes Spektrum der klinischen Infektionsmedizin	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Rittner, Heike	Nein	Nein	Nein	Leitlinie Kreuzschmerz	Deutsche Forschungsgemeinschaft,	Nein	Mitglied: Deutsche Schmerzgesellschaft (DGSS), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für	kein Thema (keine), keine

Evidenz- und konsensbasierte (S3) Leitlinie
 „Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse)“ (AWMF Reg.-Nr. 013-103) - Leitlinienreport

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
					Aiglix Studie Medikament chronische post Schmerzen		Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Mitglied: International Association for the Study of Pain (IASP)	
Dr. Sander, Frank	MediWound	Essity/BSN	Artcline	Nein	Nein	Nein	Nein	Therapie Haut (akut) (moderat), Keine Leitungsfunktionen (Therapie Haut); Stimmenthaltung (Therapie Haut)
Schnitzler, Stefan	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Mitglied: Keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: Keine, Klinische Tätigkeit: Keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Keine, Persönliche Beziehung: Keine	kein Thema (keine), keine
Dr. Schut, Christina	für Mahana Therapeutics, USA	NA	UKM Münster , Psoriasis Selbsthilfe AG, Novartis	NA	UKGM	NA	Mitglied: European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDAP), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP), Mitglied (Vorstandsmitglied): AkPsychDerm der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), Wissenschaftliche Tätigkeit: Biopsychosoziale Moderatoren von akutem und chronischem Pruritus; Epidemiologie psychischer Erkrankungen bei Patient:innen mit dermatologischen Erkrankungen; Effekte psychologischer Interventionen auf Pruritus und psychologische Variablen bei Patient:innen mit dermatologischen Erkrankungen , Klinische Tätigkeit: nein, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	kein Thema (keine), keine
Dr. Stolle, Annette	Nein	Nein	Nein	Nein	Evaluation eines ICF orientierten Behandlungskonzept thermische Verletzungen, Moderne Optimierte Diagnostik periphere Nervenverletzungen	Nein	Mitglied: Deutsche Psychotherapeuten Vereinigung (DPTV), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Psychologie, Mitglied: Deutsche Schmerzgesellschaft (DGSS), Mitglied: Deutschsprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie (DeGPT), Wissenschaftliche Tätigkeit: Chronische Schmerzen, Psychische Folgen schwerer Verletzungen, Klinische Tätigkeit: Traumafolgestörungen, chronische Schmerzen	kein Thema (keine), keine
Dr. Vorobyev, Artem	Nein	Nein	Nein	Nein	Uni Bonn	Nein	Mitglied: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF), Mitglied: European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Wissenschaftliche Tätigkeit: Blasenbildende Autoimmundermatosen, Autoimmunität, Immunologie, Mikrobiom, Klinische Tätigkeit: Blasenbildende Autoimmundermatosen	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Wedi, Bettina	Nein	Novartis Pharma, ALK Scherax, Takeda, CSL Behring, Biocryst	Novartis Pharma, Takeda, Bencard, CSL Behring, Netzwerk entz. Dermatosen	Nein	Novartis, BfARM und Institut für Humangenetik Uni Bonn, Takeda, Sanofi Aventis GmbH	Nein	Mitglied (LL-Baufrage, erweiterter Vorstand, Sektionssprecherin Dermatologie): Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), Mitglied: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Mitglied:	Systemtherapie (moderat), keine Leitungsfunktion (Systemtherapie), Stimmenthaltung (Systemtherapie)

Evidenz- und konsensbasierte (S3) Leitlinie

„Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse)“ (AWMF Reg.-Nr. 013-103) - Leitlinienreport

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen- /oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Hannover e. V., DGAKI e.V., Ärztekammer Niedersachsen, Thermo Fisher Scientific, Uni Marburg, Marburger Allergiesymposium, Vortrag Deutscher Pneumologenkongress (digital), Vortrag Mindener Dermatologenabend, Vortrag Universitätshautklinik Dresden, ALK-Scherax Norddeutscher Allergie-Roundtable, Streamed UP DermLife, Allergiekolloquium Borstel, WebUp Experten-Forum Allergologie, Cogitando Fortbildungen				Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF), Mitglied: European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Angioödeme, Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Wissenschaftliche Tätigkeit: Urtikaria, Angioödem, HAE, Insektengiftallergie, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Placebo, allergische Rhinitis, in-vitro-Allergiediagnostik, allergische Entzündung, Eosinophile, Basophile, Klinische Tätigkeit: Urtikaria, Angioödem, HAE, Insektengiftallergie, Spezifische Immuntherapie, Arzneimittelüberempfindlichkeit, allergische Rhinitis, in-vitro-Allergiediagnostik, alle entzündlichen Hauterkrankungen (Neurodermitis, Psoriasis, Kollagenosen, bullöse Autoimmundermatosen etc.), Fototherapie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Organisation, wissenschaftliche Leitung, teils eigene Vorträge CAC-Zirkel 6x pro Jahr, Interdisziplinäres Allergiesymposium jährlich Programm Deutscher Allergiekongress (Programmkomitee, Sektion Dermatologie), Persönliche Beziehung: Nein	
Prof. Dr. Weiss, Johannes	Sozialgerichte, Landgerichte, Berufsgenossenschaften	Boehringer Ingelheim, LEO Pharma, AbbVie Deutschland	Novartis Pharma, Lilly Deutschland, Janssen-Cilag, ALK-Abello Arzneimittel, AbbVie Deutschland	Nein	Novartis Pharma	Nein	Mitglied (Gutachter im Verzeichnis): Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Mitglied: Arbeitsgemeinschaft für Berufsdermatologie (ABD), Mitglied: European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), Wissenschaftliche Tätigkeit: Atopisches Ekzem, Kontaktallergie, Psoriasis, Klinische Tätigkeit: Entzündliche Dermatosen, Allergologie, Allg. Dermatologie	kein Thema (keine), keine
Zepp, Max	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Ziemer, Mirjana	Nein	BMS, Sanofi, MSD, Sunpharma, Novartis	BMS, Sanofi, MSD, Sunpharma, Novartis, Takeda	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Dermatologischen Gesellschaft (DGG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Histologie (ADH), Wissenschaftliche Tätigkeit: Dermatoonkologie, Dermatohistologie, Extrakorporale Photophorese und klinische Studieneinheit;	Systemtherapie (gering); Keine Leitungsfunktionen (Systemtherapie)

11. Referenzen

1. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129(1):92-6.
2. Nägele D, Sekula P, Paulmann M, Mockenhaupt M. Incidence of Epidermal Necrolysis: Results of the German Registry. *J Invest Dermatol.* 2020;140(12):2525-7.
3. Meneux E, Paniel BJ, Pouget F, Revuz J, Roujeau JC, Wolkenstein P. Vulvovaginal sequelae in toxic epidermal necrolysis. *J Reprod Med.* 1997;42(3):153-6.
4. Kaser DJ, Reichman DE, Laufer MR. Prevention of vulvovaginal sequelae in stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Rev Obstet Gynecol.* 2011;4(2):81-5.
5. Wang LL, Noe MH, Micheletti RG. Long-term sequelae from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a large retrospective cohort. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(3):784-6.
6. Magina S, Lisboa C, Leal V, Palmares J, Mesquita-Guimaraes J. Dermatological and ophthalmological sequels in toxic epidermal necrolysis. *Dermatology.* 2003;207(1):33-6.
7. Iyer G, Srinivasan B, Agarwal S, Pillai VS, Ahuja A. Treatment Modalities and Clinical Outcomes in Ocular Sequelae of Stevens-Johnson Syndrome Over 25 Years - A Paradigm Shift. *Cornea.* 2016;35(1):46-50.
8. Lee HY, Walsh SA, Creamer D. Long-term complications of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN): the spectrum of chronic problems in patients who survive an episode of SJS/TEN necessitates multidisciplinary follow-up. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):924-35.
9. Ingen-Housz-Oro S, Alves A, Colin A, Ouedraogo R, Layese R, Canoui-Poittrine F, et al. Health-related quality of life and long-term sequelae in survivors of epidermal necrolysis: an observational study of 57 patients. *Br J Dermatol.* 2020;182(4):916-26.
10. Yang CW, Cho YT, Chen KL, Chen YC, Song HL, Chu CY. Long-term sequelae of stevens-johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(4):525-9.
11. Mockenhaupt M. Nicht publizierte Daten, Auswertung Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen. 2020.
12. Wang CW, Yang LY, Chen CB, Ho HC, Hung SI, Yang CH, et al. Randomized, controlled trial of TNF-alpha antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. *J Clin Invest.* 2018;128(3):985-96.
13. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JKG, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69(6):736-41.
14. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. The GRADE handbook. Cochrane Collaboration London, UK; 2013.
15. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ.* 2010;182(18):E839-E42.
16. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *bmj.* 2017;358.
17. Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* 2008.
18. Jacobsen A, Olabi B, Langley A, Beecker J, Mutter E, Shelley A, et al. Systemic interventions for treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS/TEN overlap syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022(3).
19. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, et al. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017;153(6):514-22.

20. McPherson T, Exton LS, Biswas S, Creamer D, Dziejwski P, Newell L, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people, 2018. *Br J Dermatol.* 2019;181(1):37-54.
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
22. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898.
23. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919.
24. Kaminski-Hartenthaler A, Meerpohl JJ, Gartlehner G, Kien C, Langer G, Wipplinger J, et al. [GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes.* 2014;108(7):413-20.
25. VersorgungsLeitlinien EQfN. Qualitätsindikatoren - Manual für Autoren. In: Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin GGEdBud, Bundesvereinigung) K, editors. *äzq Schriftenreihe*2009.

S3-Leitlinie

Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse) – Evidenzbericht

AWMF-Register-Nr.: 013-103

ICD-10 Code: L51.1, L51.20, L51.21

Schlagworte: Leitlinie, Diagnostik, Therapie, epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, Lyell-Syndrom, Arzneimittelreaktion

Heuer R*, Paulmann M* et al., S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse) – Teil 1: Diagnostik, initiales Management und immunmodulierende Systemtherapie (2024) J Dtsch Dermatol Ges (in print)

Paulmann M*, Heuer R* et al., S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse) – Teil 2: Supportive Therapie von EN im akuten und postakuten Stadium (2024) J Dtsch Dermatol Ges (in print)

Stand: 16/09/2024 (Version 1.1)

Gültig bis: 31/12/2027

Leitlinienkoordination:

Dr. Maren Paulmann, Prof. Dr. Mockenhaupt (inhaltliche Koordination)
Ruben Heuer, MA, Prof. Dr. Alexander Nast (methodische Koordination)

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21002 gefördert.

Evidence report: Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)

Authors:

Ruben Heuer¹, Maren Paulmann²

¹ Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health; Department of Dermatology, Venereology and Allergy, Division of Evidence-Based Medicine (dEBM)

² Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh), Department of Dermatology, Medical Center – University of Freiburg

Corresponding author:

Ruben Heuer

Division of Evidence-Based Medicine (dEMB)

Department of Dermatology, Venerology and Allergy

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Charitéplatz 1

10117 Berlin

Germany

ruben.heuer@charite.de

This research was funded through the Federal Joint Committee (G-BA) of the joint self-government of physicians, dentists, hospitals, and health insurance funds in Germany under the funding code 01VSF21002.

Keywords: Stevens-Johnson Syndrome [MeSH], toxic epidermal necrolysis, epidermal necrolysis, Lyell syndrome, Guideline [MeSH], Evidence-Based Medicine [MeSH], methods report, Review [MeSH]

Table of contents

Table of contents	3
SYSTEMIC IMMUNOMODULATORY THERAPIES: MONOTHERAPIES	7
Corticosteroids.....	7
Intravenous immunoglobulines (IVIg)	12
Cyclosporine A	16
Etanercept	21
Thalidomide.....	24
SYSTEMIC IMMUNOMODULATORY THERAPIES: COMBINED THERAPIES	26
IVIg + corticosteroids.....	26
Etanercept + corticosteroids.....	31
TOPICAL TREATMENT OF EPIDERMAL NECROLYSIS	35
TOPICAL TREATMENT: BIOLOGICAL AND BIOSYNTHETIC SKIN SUBSTITUTES.....	36
TOPICAL TREATMENT: DEBRIDEMENT, CREAMS AND WOUND DRESSINGS (INCLUDING PRODUCTS CONTAINING SILVER).....	42
TREATMENT OF ACUTE OPHTHALMOLOGICAL MANIFESTATIONS OF EPIDERMAL NECROLYSIS.....	49
TREATMENT OF POSTACUTE OPHTHALMOLOGICAL MANIFESTATIONS OF EPIDERMAL NECROLYSIS ...	55
ANTIMICROBIAL THERAPY	60
SUPPLEMENT	64
Characteristics of included studies.....	64
Studies excluded in full-text screening.....	77
Search strategies	110
Results of interviews with EN-survivors / relatives	122
References.....	126

Abbreviations

AMSTAR	Assessing the methodological quality of systematic reviews
AMT	Amniotic membrane transplantation
BCVA	Best-corrected visual acuity
CI	Confidence interval
COI	Conflict of interest
EN	Epidermal necrolysis
GRADE	Grading of recommendations, assessment, development, and evaluations
IQR	Interquartile range
IVIG	Intravenous immunoglobulines
MD	Mean difference
MMG	Mucous membrane grafting
TBSA	Total body surface area
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relative risk
SCARS	Severe cutaneous adverse reactions
SCORTEN	Severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis
SJS	Stevens-Johnson syndrome
TBUT	Tear film break-up time
TEN	Toxic epidermal necrolysis
TNF- α	Tumor-necrosis factor alpha
VAS	Visual analog scale

SYSTEMIC IMMUNOMODULATORY TREATMENT OF EPIDERMAL NECROLYSIS

For patients with EN: what is the clinical efficacy of systemic immunomodulatory treatment compared with supportive therapy only or other systemic immunomodulatory treatments?	
POPULATION:	Patients with acute EN and disease progression within the last 24 hours; Patients below 18 years of age with acute EN and disease progression within the last 24 hours
INTERVENTION:	Systemic corticosteroids and/or cyclosporine A, intravenous immunoglobulins (IVIg), etanercept and other systemic immunomodulatory treatments or combinations thereof
COMPARISON:	Supportive therapy only or any of the previously mentioned interventions
MAIN OUTCOMES:	<p>Primary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Survival / in-hospital mortality (9 = critical) ○ Incidence of serious complications (9 = critical) ○ Quality of life / psychosocial well-being (7 = critical) ○ Sequelae of the eyes, group 1: blindness, limitation of reading ability, corneal perforations / ulcerations / epithelial defects, limbal stem cell insufficiency, chronic ocular dryness (8 = critical) ○ Sequelae of the eyes, group 2: entropion / ectropion, trichiasis, symblepharon: (7 = critical) ○ Sequelae of other organ systems, group 1, digestive system: ulcerations, perforations; urogenital system: urethral strictures, vaginal stenosis; respiratory system: acute respiratory distress syndrome (ARDS), bronchiolitis, bronchiectasis, chronic obstructive pulmonary dysfunction (COPD) (7 = critical) <p>Secondary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sequelae of other organ systems, group 2, skin: scarring, nail loss, postinflammatory hypo- and / or hyperpigmentation; urogenital system: phimosis (6 = important) ○ Days with ventilation/requirement of ventilation (6 = important) ○ Mental health (6 = important) ○ Incidence of chronic pain (6 = important) ○ Time to complete reepithelialization / skin healing (5 important) ○ Time to return to school / work (5 = important) ○ Length of hospital stay (4 = important)
SETTING:	Hospital- or burn unit-based care, no regional limitations
PERSPECTIVE:	Clinical recommendations, population perspective
BACKGROUND:	<ul style="list-style-type: none"> ○ High mortality and prevalence of illness sequelae in EN call for the improvement of acute care ○ No consensus on whether to use systemic immunomodulatory treatments in EN and which treatment to choose ○ Research on the effectiveness of interventions is limited by low incidence rates ○ Existing systematic reviews are heterogeneous with respect to research methodologies and results ○ Several patient-important outcomes have not been systematically evaluated
STUDY DESIGNS:	<p>For the meta-analysis</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Randomized controlled trials ○ Comparative prospective or retrospective studies with at least 5 patients per treatment arm <p>For descriptive results</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Randomized controlled trials ○ Comparative prospective or retrospective cohort studies with at least 5 patients per treatment arm
CONFLICT OF INTERESTS:	<p>Three members of the guideline panel have declared limited COI and have been excluded from leadership positions in the working group for this topic.</p> <p>One member of the guideline panel has declared moderate COI and has been excluded from leadership positions in the working group and voting on recommendations for this topic.</p>

ASSESSMENT: SYSTEMATIC REVIEW BASED ON 38 STUDIES WITH 2248 PATIENTS

Is the problem a priority?	
<p>Judgement:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies 	<p>Epidermal necrolysis (EN) is a severe adverse reaction with considerable mortality and morbidity, including life-long sequelae that is most frequently associated with drug intake but also with infectious processes. Due to its low incidence, no treatment standards have been established in Germany. This also pertains to systemic immunomodulatory treatments, which are hypothesized to have mechanistically plausible effects on the progression of EN. Even at the international level there is no consensus on whether systemic immunomodulatory treatments provide a benefit, which interventions are preferable and when they should be administered.</p> <p>Due to its assumed effects on mortality and other patient-important outcomes such as frequency of illness sequelae, obtaining reliable measures of treatment effectiveness for different systemic immunomodulatory treatment regimens is relevant to all stakeholders.</p> <p>Patients’ and family members’ needs/preferences: To assess the patient perspective on acute care needs, we conducted and analyzed 14 semi-structured interviews with survivors and family members of survivors. In the interviews, participants did not mention specific preferences regarding systemic immunomodulatory treatments, which is likely due to the extent of professional expertise involved in judgements based on pathophysiological reasoning rather than empirical evidence. However, the participants frequently reported the disease’s long-term impact on their daily lives through sequelae affecting eyes, skin and appendages. We, therefore, put special emphasis on the potential role of systemic immunomodulatory treatments in reducing illness sequelae when making guideline recommendations.</p> <p>Healthcare professional needs: Providers are likely to place high importance in obtaining information on the effectiveness of systemic immunomodulatory treatment.</p>
Methodological remarks	
<p>Is there considerable methodological heterogeneity in the existing research?</p>	
<p>Judgement:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Considerable heterogeneity <input type="radio"/> Possibly considerable heterogeneity <input type="radio"/> Probably no considerable heterogeneity <input type="radio"/> No considerable heterogeneity <input type="radio"/> Not known 	<p>There is widespread disagreement about the clinical effectiveness of systemic immunomodulatory treatment in acute EN across countries and in German health care providers. While some aggregated evidence on these interventions exist, treatment recommendations remain equivocal.</p> <p>Due to methodological challenges associated with the condition’s low incidence rate, there is substantial heterogeneity in research approaches both within primary studies and systematic reviews. Medical providers faced with treating a progressive and potentially fatal condition consequently need to make decisions based on complex methodological considerations. In this report, we provide a comprehensive overview of existing research and discuss our confidence in the evidence.</p> <p>To meet the somewhat conflicting requirements of scientific rigor and clinical utility inherent to making recommendations in the context of rare diseases, we opted for conducting original research in conjunction with citing existing evidence alongside our own results. Considering the predominance of observational studies in this research domain, we included only studies comparing interventions across groups we judged similar with respect to characteristics likely to influence both outcome and treatment choice.</p> <p>Although our findings proof robust to sensitivity analyses, they represent one particular, contingent methodological decision regarding study inclusion. Accordingly, it is necessary to consider the wider research context in assessing certainty of evidence. In the following tables we will present results of existing high-level research in the respective comment sections.</p>

SYSTEMIC IMMUNOMODULATORY THERAPIES: MONOTHERAPIES

Corticosteroids

Summary of Findings							
What is the overall certainty of the evidence?							
Corticosteroids vs supportive therapy							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					COMMENTS	
	Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects		
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know					Supportive therapy	Corticosteroids	
	Mortality	202 (8 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	RR 0.5 (0.26 – 0.96)	Risk of mortality 222 per 1.000	112 fewer per 1.000 (166 fewer to 9 fewer)	Additional results for the outcome mortality: A 2013 comprehensive survival analysis with 61 patients by Sekula et al. (1) comparing corticosteroids with supportive therapy reports a hazard ratio (HR) of 1.3, 95% CI 0.8 to 1.9 for any given time within the first 365 days after hospital admission. Due to incommensurable outcome measures (365-days-based hazard ratio vs in-hospital mortality risk ratio), this study was excluded from our meta analysis.
	Mortality (alternative statistical model)	541 (11 observational studies)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,d}	RR 0.48 (0.28 – 0.8)	Risk of mortality 182 per 1.000	94 fewer per 1.000 (130 fewer to 37 fewer)	Including only prospective studies and applying Cochrane methodology, a 2022 systematic review by Jacobsen et al. (2) comparing the effect of corticosteroids with no corticosteroids on disease-specific mortality reports a risk ratio (RR) of 2.55, 95% confidence interval (CI) 0.72 to 9.03, including 2 studies and 56 participants (very low-certainty evidence).
	Length of hospital stay	69 (4 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}	-	Mean stay: 17.71 ± ± 23.02 days	MD in days: 2.41 less (9.24 less to 4.42 more)	
	Serious complications: sepsis	32 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	RR 0.18 (0.02 – 1.44)	Risk of serious complications 250 per 1.000	205 fewer per 1.000 (244 fewer to 110 more)	The results of an alternative statistical model incorporating multiple regression-adjusted outcome measures from 2 additional studies (1 with 2 national cohorts and propensity score-based analysis) is shown in the second row of this table. For details please see separately published methods report and conclusion section for corticosteroids in this report.
	Serious complications: organ failure	57 (4 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	RR 0.31 (0.1 – 0.97)	Risk of serious complications 389 per 1.000	269 fewer per 1.000 (351 fewer to 10 fewer)	
	Sequelae: eyes	35 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	RR 2.14 (0.31 – 14.56)	Risk of sequelae 50 per 1.000	57 more per 1.000 (34 fewer to 678 more)	
	Sequelae: skin	15 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	RR 4 (0.47 – 34.24)	Risk of sequelae 100 per 1.000	300 more per 1.000 (53 fewer to 3324 more)	
a. Study limitations: serious risk of bias in multiple or a substantial number of studies b. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met c. Inconsistency of results: CIs of effect estimates of individual studies do not overlap or evidence of substantial statistical heterogeneity d. Large magnitude of effect							
IVIG vs corticosteroids							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						
	Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Corticosteroids	IVIG	
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know							
	Mortality	48 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	RR 0.4 (0.08 – 1.94)	Risk of mortality 226 per 1.000	136 fewer per 1.000 (207 fewer)	

Brand, 2000 (3); Chatproedprai, 2018 (4); Dicle, 2009 (5); Kim, 2005 (6); Koh, 2010 (7); Kridin, 2021 (8); Leaute-Labreze, 2000 (9); Sekula, 2010 (10); Sekula, 2013 (11); Shah, 2021 (12); Singh, 2013 (13); Thakur, 2021 (14); Torres-Navarro, 2020 (15); Wang, 2018 (16); Yip, 2005 (17)

Desirable Effects

Are the desirable effects large?

<p>Judgement:</p> <p> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies </p>	<p><u>Corticosteroids vs supportive therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Significant advantage with corticosteroids for the critical outcomes mortality and serious complications: organ failure (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) • No significant difference with corticosteroids for the critical outcome sequelae: eyes and the important outcome sequelae: skin and length of hospital stay (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) <p><u>IVIg vs corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • No significant difference with corticosteroids for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) <p><u>Cyclosporine A vs corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • No significant difference with corticosteroids for the critical outcomes mortality and serious complications: sepsis and the important outcomes length of hospital stay and time to complete reepithelialization (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) <p><u>Etanercept vs corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • No significant difference with corticosteroids for the critical outcomes mortality and serious complications sepsis and the important outcome time to complete reepithelialization (GRADE: ⊕⊕⊕○ MODERATE)
---	--

Undesirable Effects

Are the undesirable effects small?

<p>Judgement:</p> <p> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies </p>	<p><u>Corticosteroids vs supportive therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • No significant difference with corticosteroids for the critical outcome sequelae: eyes and the important outcome sequelae: skin and length of hospital stay (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) <p><u>IVIg vs corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • No significant difference with corticosteroids for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) <p><u>Cyclosporine A vs corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • No significant difference with corticosteroids for the critical outcomes mortality and serious complications: sepsis and the important outcomes length of hospital stay and time to complete reepithelialization (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) <p><u>Etanercept vs corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • No significant difference with corticosteroids for the critical outcomes mortality and serious complications sepsis and the important outcome time to complete reepithelialization (GRADE: ⊕⊕⊕○ MODERATE)
---	--

Differences in values

Is there important uncertainty about how much people value the main outcomes?

Evidence- and Consensus-Based Guideline
 „Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)“
 (AWMF Reg.-Nr. 013-103) – Evidence Report

<p>Judgement:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty of variability <input type="radio"/> No important uncertainty of variability <input type="radio"/> Not known 	<ul style="list-style-type: none"> • The guideline committee has judged the significant desirable effects as critical (mortality and incidence of serious complications: organ failure in corticosteroids compared with supportive therapy) • No significant undesirable effects have been reported • Interviews with 14 survivors and family members of survivors conducted by our group suggest a higher importance of illness sequelae relative to the judgement of the guideline committee. As no significant between-group differences could be identified for this set of outcomes, no conflict of values is expected.
--	---

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention?

<p>Judgement:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies 	<p><u>Corticosteroids vs supportive therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Significant advantage with corticosteroids for the critical outcomes mortality and serious complications: organ failure (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) • No significant difference with corticosteroids for the critical outcome sequelae: eyes and the important outcome sequelae: skin and length of hospital stay (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) • Very low confidence in the certainty of the evidence does not permit reliably estimating balance of effects <p><u>IVIg vs corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • No significant difference with corticosteroids for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) • Very low confidence in the certainty of the evidence does not permit reliably estimating balance of effects <p><u>Cyclosporine A vs corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • No significant difference with corticosteroids for the critical outcomes mortality and serious complications: sepsis and the important outcomes length of hospital stay and time to complete reepithelialization (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) • Low confidence in the certainty of the evidence does not permit reliably estimating balance of effects <p><u>Etanercept vs corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • No significant difference with corticosteroids for the critical outcomes mortality and serious complications sepsis and the important outcome time to complete reepithelialization (GRADE: ⊕⊕⊕○ MODERATE)
--	--

Resource use

Are the resources required small?

<p>Judgement:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies 	<ul style="list-style-type: none"> • No cost-benefit analysis for the German healthcare system was identified. • Corticosteroids can be considered routine care and likely represent a negligible burden to payers
--	--

Resource use

Is the incremental cost small relative to the net benefits?

<p>Judgement:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No cost-benefit analysis for the German healthcare system was identified
-------------------	--

Evidence- and Consensus-Based Guideline
 „Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)“
 (AWMF Reg.-Nr. 013-103) – Evidence Report

<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> Considered in conjunction with the low incidence rate of EN, disease severity may justify above average costs and resource investment even for small benefits in critical outcomes
<h3>Equity</h3> <p>What would be the impact on health inequities?</p>	
Judgement: <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Reduced <input checked="" type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> No significant impact on equity expected
<h3>Acceptability, Implementability and Feasibility</h3> <p>Is the option acceptable to key stakeholders, can it be implemented and is it feasible?</p>	
Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> No conflicts regarding acceptability anticipated No conflicts regarding implementability anticipated No conflicts regarding feasibility anticipated
<h3>Conclusion</h3> <p>What is the final judgement considering the evidence, and are there important limitations?</p>	
Judgement: <input type="radio"/> Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/> Conditional recommendation against the intervention <input checked="" type="radio"/> Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/> Strong recommendation for the intervention	<p>Regarding the outcomes in-hospital mortality and incidence of serious complications: organ failure, there is low to very low quality of evidence for an advantage of corticosteroids over supportive therapy based on data from 5 retrospective observational studies with 316 and 5 observational studies with 77 patients, respectively. Due to the generally small and selective sample sizes underlying our review, it is important to consider our results in conjunction with preexisting research and alternative methods of analysis.</p> <p>Comparing our pooled effect estimates for the outcome mortality against two previous systematic reviews of high methodological quality (own assessment using AMSTAR), only our study finds a significant advantage for corticosteroids. In addition, one of the reviews reports a different direction of effect based on 2 studies, albeit with no statistical significance. This estimated disadvantage of corticosteroids compared to supportive therapy is also mirrored in a methodologically rigorous study we had excluded from our analysis for reasons of conceptually incompatible outcome measures (365-days-based hazard ratio vs in-hospital-based odds ratio).</p> <p>To better reflect the impact of methodological choices on the review outcome, we also presented the results of a second statistical model incorporating 3 adjusted effect estimates from reported multiple regression analyses. Especially the inclusion of a register-based study reporting on 2 propensity-analyzed cohorts in Germany and France might have mitigated the impact of residual confounding in this model. However, due to statistical considerations related to pooling adjusted and unadjusted results, we do not recommend interpreting these results in isolation.</p> <p>Due to considerable variability in effect estimates for this outcome across systematic reviews and an underlying low to very low certainty evidence, we can neither make a recommendation for nor against the use of corticosteroids.</p>

	Medical providers may want to consider empirical in conjunction with mechanistic evidence in making clinical decisions
--	--

Intravenous immunoglobulines (IVIg)

Summary of Findings							
What is the overall certainty of the evidence?							
IVIg vs supportive therapy							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					COMMENTS	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know 	Outcomes	No of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects		
					Supportive therapy	IVIg	Additional results: Including only prospective studies and applying Cochrane methodology, a 2022 systematic review by Jacobsen et al. (2) comparing the effect of IVIG with no IVIG on disease-specific mortality reports a risk ratio (RR) of 0.33, 95% confidence interval (CI) 0.04 to 2.91. For the outcomes time to complete reepithelialization and length of hospital stay, they report a mean difference (MD) of -2.93 days, 95% confidence interval -4.4 to -1.46 and an MD of -2 days, 95% confidence interval -5.81 to 1.81, respectively. All results were based on 1 study with 36 participants (very low-certainty evidence). A 2017 systematic review by Zimmermann et al. (18) comparing IVIG versus supportive therapy for the outcome disease-specific mortality reports three different effect estimates based on meta-analysis at the study- and patient level, where the latter analysis was conducted both stratified by study and unstratified. Based on 9 studies (including 3 studies omitted in our analysis due to baseline differences between groups and statistical considerations) with 344/611 patients (study-level/patient-level) reports a pooled odds ratio (OR) of 0.99, 95% CI 0.64 to 1.54 for the study-level analysis, and OR of 0.65, 95% CI 0.42 to 1 and 1.34, 95% CI 0.68 to 2.61 for the unstratified and stratified analysis, respectively. The results of an alternative statistical model incorporating multiple regression-adjusted outcome measures instead of crude deaths rate (from 1 study also included in the original model) is shown in the second row of this table. For details please see separately published methods report.
	Mortality	462 (10 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}	RR 1.25 (0.93 – 1.69)	Risk of mortality 260 per 1.000	66 more per 1.000 (19 fewer to 179 more)	
	Mortality (alternative statistical model)	571 (11 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}	RR 1.25 (0.93 – 1.62)	Risk of mortality 253 per 1.000	62 more per 1.000 (19 fewer to 157 more)	
	Length of hospital stay	109 (3 observational studies)	⊕⊕○○ LOW ^{a,c}	-	Mean stay: 19.07 ± 22.38 days	MD in days: 3.04 more (1.29 fewer to 7.37 more)	
	Time to complete reepithelialization	45 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}	-	Mean time: 12.4 ± 5.9 days	MD in days: 5.4 more (0.57 more to 10.23 more)	
	Serious complications: sepsis	63 (2 observational studies)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}	RR 1.15 (0.81 – 1.63)	Risk of serious complications 622 per 1.000	93 more per 1.000 (117 fewer to 391 more)	
Serious complications: ventilation required	31 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}	RR 1.02 (0.24 – 4.34)	Risk of serious complications 222 per 1.000	5 more per 1.000 (169 fewer to 742 more)		
a. Study limitations: serious risk of bias in multiple studies b. Study limitations: moderate risk of bias in multiple studies c. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met							

Evidence- and Consensus-Based Guideline
 „Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)“
 (AWMF Reg.-Nr. 013-103) – Evidence Report

IVIg vs corticosteroids

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know	Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
					Corticosteroids	IVIg
	Mortality	48 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	RR 0.4 (0.08 – 1.94)	Risk of mortality 226 per 1.000	136 fewer per 1.000 (207 fewer to 212 more)

- a. Study limitations: serious risk of bias in multiple or a substantial number of studies
 b. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met

Cyclosporine A vs IVIG

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					COMMENTS
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know	Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
					IVIg	Cyclosporine A
	Mortality	91 (2 observational studies)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,c}	RR 0.18 (0.05 – 0.58)	Risk of mortality 376 per 1.000	309 fewer per 1.000 (355 fewer to 156 fewer)
Length of hospital stay	54 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	-	Mean stay: 26.6 ± 28 days	MD in days: 9.8 less (19.63 less to 0.03 more)	

- a. Study limitations: moderate risk of bias in multiple or a substantial number of studies
 b. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met
 c. Large magnitude of effect

Etanercept vs IVIG

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know	Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
					IVIg	Etanercept
	Mortality	14 (1 observational studies)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	RR 0.12 (0.01 – 2.1)	Risk of mortality 400 per 1.000	352 fewer per 1.000 (397 fewer to 440 more)

- a. Study limitations: moderate risk of bias in multiple or a substantial number of studies
 b. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met

Bibliography

Brown, 2004 (19); Chan, 2019 (20); Dreyer, 2021 (21); Gonzalez-Herrada, 2017 (22); Gravante, 2007 (23); Imahara, 2006 (24); Kim, 2005 (6); Kirchhof, 2014 (25); Kridin, 2021 (8); Marchitto, 2018 (26); Paquet, 2006 (27); Schneck, 2008 (28); Sekula, 2013 (11), Shortt, 2004 (29); Williams, 2021 (30); Yip, 2005 (17)

Desirable Effects

Are the desirable effects large?

Judgement: IVIg vs supportive therapy

Evidence- and Consensus-Based Guideline
 „Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)“
 (AWMF Reg.-Nr. 013-103) – Evidence Report

<p>○ No ○ Probably no ● Uncertain ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies</p>	<ul style="list-style-type: none"> No significant difference with IVIG for the critical outcomes mortality (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) and serious complications sepsis (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) and the important outcomes length of hospital stay (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW), time to complete reepithelialization (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) and serious complications: ventilation required (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) <p><u>IVIG vs corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference with IVIG for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) <p><u>Cyclosporine A vs IVIG</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference with IVIG for the critical outcomes serious complications: sepsis (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW), serious complications: organ failure and the important outcomes length of hospital stay (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) and serious complications: ventilation required (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) <p><u>Etanercept vs IVIG</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference with IVIG for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕⊕○○ LOW)
--	--

Undesirable Effects

Are the undesirable effects small?

<p>Judgement:</p> <p>○ No ● Probably no ○ Uncertain ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies</p>	<p><u>IVIG vs supportive therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Significant disadvantage with IVIG for the important outcome time to complete reepithelialization (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) No significant difference with IVIG for the critical outcomes mortality (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) and serious complications sepsis (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) and the important outcomes length of hospital stay (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW), time to complete reepithelialization (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) and serious complications: ventilation required (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) <p><u>IVIG vs corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference with IVIG for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) <p><u>Cyclosporine A vs IVIG</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Significant disadvantage with IVIG for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕⊕⊕○ MODERATE) No significant difference with IVIG for the critical outcomes serious complications: sepsis (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW), serious complications: organ failure and the important outcomes length of hospital stay (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) and serious complications: ventilation required (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) <p><u>Etanercept vs IVIG</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference with IVIG for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕⊕○○ LOW)
--	--

Differences in values

Is there important uncertainty about how much people value the main outcomes?

<p>Judgement:</p> <p>○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or</p>	<ul style="list-style-type: none"> No significant desirable effects have been reported The guideline committee has judged the significant undesirable effects as critical (mortality in IVIG compared to cyclosporine A) and important (longer time to complete reepithelialization in IVIG compared with supportive therapy)
--	---

Evidence- and Consensus-Based Guideline
 „Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)“
 (AWMF Reg.-Nr. 013-103) – Evidence Report

variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty of variability <input type="radio"/> No important uncertainty of variability <input type="radio"/> Not known	<ul style="list-style-type: none"> Interviews with 14 survivors and family members of survivors conducted by our group suggest a higher importance of illness sequelae relative to the judgement of the guideline committee. As no significant between-group differences could be identified for this set of outcomes, no conflict of values is expected.
--	--

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention?

Judgement: <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<p><u>IVIg vs supportive therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Significant disadvantage with IVIG for the important outcome time to complete reepithelialization (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) No significant difference with IVIG for the critical outcomes mortality (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) and serious complications sepsis (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) and the important outcomes length of hospital stay (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW), time to complete reepithelialization (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) and serious complications: ventilation required (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) Low to very low confidence in the certainty of the evidence does not permit reliable estimation of balance of effects <p><u>IVIg vs corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference with IVIG for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) Very low confidence in the certainty of the evidence does not permit reliable estimation of balance of effects <p><u>Cyclosporine A vs IVIG</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference with IVIG for the critical outcomes Significant disadvantage with IVIG for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕⊕⊕○ MODERATE) No significant difference with IVIG for the critical outcomes serious complications: sepsis (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW), serious complications: organ failure and the important outcomes length of hospital stay (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) and serious complications: ventilation required (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) low confidence in the certainty of the evidence does not permit reliable estimation of balance of effects (applies to outcome length of hospital stay only) <p><u>Etanercept vs IVIG</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference with IVIG for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) Low to very low confidence in the certainty of the evidence does not permit reliable estimation of balance of effects
--	--

Resource use

Are the resources required small?

Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> No comprehensive cost-benefit analysis for the German healthcare system was identified Compared with corticosteroids, IVIG represent a more significant burden to payers
--	---

Resource use

Is the incremental cost small relative to the net benefits?

Evidence- and Consensus-Based Guideline
 „Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)“
 (AWMF Reg.-Nr. 013-103) – Evidence Report

Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> No comprehensive cost-benefit analysis for the German healthcare system was identified Considered in conjunction with the low incidence rate of EN, disease severity may justify above average costs and resource investment even for small benefits in critical outcomes
--	--

Equity

What would be the impact on health inequities?

Judgement: <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Reduced <input checked="" type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> No significant impact on equity expected
--	--

Acceptability, Implementability and Feasibility

Is the option acceptable to key stakeholders, can it be implemented and is it feasible?

Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> No conflicts regarding acceptability anticipated No conflicts regarding implementability anticipated No conflicts regarding feasibility anticipated
--	---

Conclusion

What is the final judgement in light of the evidence, and are there important limitations?

Judgement: <input type="radio"/> Strong recommendation against the intervention <input checked="" type="radio"/> Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/> Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/> Strong recommendation for the intervention	<p>Pooled effect estimates provide evidence for a disadvantage of IVIG over cyclosporine A based on retrospective data from 3 observational studies with 139 patients suggesting a large effect on in-hospital mortality. For the outcome time to complete reepithelialization, we found low-certainty evidence for a significant disadvantage of intravenous immunoglobulines over supportive therapy based on retrospective data from 1 observational study with 45 patients. However, as the confidence intervals of the reported effect estimate cross the threshold of minimal clinical importance (MD \geq 2 days) and there is a high potential for measurement error in this outcome, it is unclear whether there is any meaningful effect.</p> <p>Considering the absence of pooled effect estimates suggesting an advantage for IVIG monotherapy in conjunction with the significant advantage of IVIG combined with corticosteroids over IVIG alone (very low certainty evidence, see EtD-Table Combined Therapies below), we conditionally recommend against using intravenous immunoglobulines as monotherapy for the treatment of acute EN.</p> <p>Medical providers may want to consider empirical in conjunction with mechanistic evidence in making clinical decisions.</p>
---	---

Cyclosporine A

Summary of Findings

What is the overall certainty of the evidence?

Evidence- and Consensus-Based Guideline
 „Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)“
 (AWMF Reg.-Nr. 013-103) – Evidence Report

Cyclosporine A vs supportive therapy

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					COMMENTS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know 	Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
					Supportive therapy	Cyclosporine A
	Mortality	74 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}	RR 1.5 (0.27 – 8.46)	Risk of mortality 54 per 1.000	27 more per 1.000 (40 fewer to 403 more)
	Mortality (alternative statistical model)	175 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}	RR 1.2 (0.37 – 3.22)	Risk of mortality 107 per 1.000	21 more per 1.000 (68 fewer to 238 more)
	Serious complications: sepsis	74 (1 observational studies)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}	RR 1.37 (0.62 – 3.03)	Risk of serious complications 216 per 1.000	81 more per 1.000 (81 more to 438 more)
Serious complications: organ failure	74 (1 observational studies)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}	RR 9 (0.5 – 161.44)	Risk of serious complications 0 per 1.000	Not calculable	

Additional results:

A retrospective observational study by Poizeau et al., 2018 (31) applying a propensity score method to account for residual confounding reports higher mortality with cyclosporin A compared with supportive therapy (hazard ratio (HR) 1.54, 95% confidence intervals: 0.2 to 9.28). The same study reports shorter time to complete reepithelialization with cyclosporin A (HR 0.75, 95% CI: 0.48-1.18) and mucosal re-epithelialization (≤ day 10 after response initiation: HR 0.48, 95% confidence intervals: 0.23 to 1.02). Due to incommensurable outcome measures (HR of dichotomized time difference vs mean difference in days) these results could not be pooled with effect estimates of other studies.

The results of an alternative statistical model incorporating multiple regression-adjusted outcome measures instead of crude deaths rate (from 1 study also included in the original model) is shown in the second row of this table. For details please see separately published methods report.

- a. Study limitations: serious risk of bias in multiple or a substantial number of studies
- b. Study limitations: moderate risk of bias in multiple or a substantial number of studies
- c. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met

Cyclosporine A vs corticosteroids

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know 	Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
					Corticosteroids	Cyclosporine A
	Mortality	62 (2 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	RR 0.45 (0.11 – 1.82)	Risk of mortality 262 per 1.000	144 fewer per 1.000 (233 fewer to 215 more)
	Length of hospital stay	110 (3 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}	-	Mean stay: 15.33 ± 11.78 days	MD in days: 4.3 less (10.41 less to 1.81 more)
	Time to complete reepithelialization	110 (3 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}	-	Mean time: 12.46 ± 5.72 days	MD in days: 3.85 less (7.9 less to 0.21 more)
	Serious complications: sepsis	110 (3 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	RR 0.62 (0.21 – 1.81)	Risk of serious complications 190 per 1.000	73 less per 1.000 (150 less to 154 more)
Sequelae: eyes	17 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	RR 1.75 (0.08 – 37.39)	Risk of serious complications 0 per 1.000	Not calculable	

Evidence- and Consensus-Based Guideline
 „Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)“
 (AWMF Reg.-Nr. 013-103) – Evidence Report

- a. Study limitations: moderate risk of bias in multiple or a substantial number of studies
- b. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met
- c. Inconsistency of results: CIs of effect estimates of individual studies do not overlap or evidence of substantial statistical heterogeneity

Cyclosporine A vs IVIG

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					COMMENTS
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Outcomes	No of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
					IVIG	Cyclosporine A
	Mortality	91 (2 observational studies)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,c}	RR 0.18 (0.05 – 0.58)	Risk of mortality 376 per 1.000	309 fewer per 1.000 (355 fewer to 156 fewer)
	Length of hospital stay	54 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	-	Mean stay: 26.6 ± 28 days	MD in days: 9.8 days less (19.63 less to 0.03 more)

- a. Study limitations: moderate risk of bias in multiple or a substantial number of studies
- b. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met
- c. Large magnitude of effect

Bibliography

Gonzalez-Herrada, 2017 (22); Kirchof, 2014 (25); Kridin, 2021 (8); Poizeau, 2018 (31); Shah, 2021 (12); Singh, 2013 (13); Thakur, 2021 (14)

Desirable Effects

Are the desirable effects large?

Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<p><u>Cyclosporine A vs supportive therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference with cyclosporine A for the critical outcomes mortality and serious complications: sepsis (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) <p><u>Cyclosporine A vs corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference with cyclosporine A for the critical outcomes mortality, sequelae: eyes and serious complications: sepsis and the important outcomes length of hospital stay and time to complete reepithelialization (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) <p><u>Cyclosporine A vs IVIG</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Significant advantage with cyclosporine A for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕⊕⊕○ MODERATE) No significant difference with cyclosporine A for the critical outcome serious complications: organ failure and the important outcomes length of hospital stay and serious complications: ventilation required (GRADE: ⊕⊕○○ LOW)
--	---

Undesirable Effects

Are the undesirable effects small?

Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes	<p><u>Cyclosporine A vs supportive therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference with cyclosporine A for the critical outcomes mortality and serious complications: sepsis (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) <p><u>Cyclosporine A vs corticosteroids</u></p>
---	--

Evidence- and Consensus-Based Guideline
 „Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)“
 (AWMF Reg.-Nr. 013-103) – Evidence Report

<p>○ Yes ○ Varies</p>	<ul style="list-style-type: none"> No significant difference with cyclosporine A for the critical outcomes mortality, sequelae: eyes and serious complications: sepsis and the important outcomes length of hospital stay and time to complete reepithelialization (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) <p><u>Cyclosporine A vs IVIG</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference with cyclosporine A for the critical outcome serious complications: organ failure and the important outcomes length of hospital stay and serious complications: ventilation required (GRADE: ⊕⊕○○ LOW)
<p>Differences in values Is there important uncertainty about how much people value the main outcomes?</p>	
<p>Judgement: ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty of variability ○ No important uncertainty of variability ○ No known undesirable</p>	<ul style="list-style-type: none"> The guideline committee has judged the significant desirable effects as critical (mortality) No significant undesirable effects have been reported Interviews with 14 survivors and family members of survivors conducted by our group suggest a higher importance of illness sequelae relative to the judgement of the guideline committee. As no significant between-group differences could be identified for this set of outcomes, no conflict of values is expected.
<p>Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention?</p>	
<p>Judgement: ○ No ○ Probably no ● Uncertain ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies</p>	<p><u>Cyclosporine A vs supportive therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference with cyclosporine A for the critical outcomes mortality and serious complications: sepsis (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) Low confidence in the certainty of the evidence does not permit reliable estimation of balance of effects <p><u>Cyclosporine A vs corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference with cyclosporine A for the critical outcomes mortality, sequelae: eyes and serious complications: sepsis and the important outcomes length of hospital stay and time to complete reepithelialization (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) Low confidence in the certainty of the evidence does not permit reliable estimation of balance of effects <p><u>Cyclosporine A vs IVIG</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Significant advantage with cyclosporine A for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕⊕⊕○ MODERATE) No significant difference with cyclosporine A for the critical outcome serious complications: organ failure and the important outcomes length of hospital stay and serious complications: ventilation required (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) Low confidence in the certainty of the evidence does not permit reliable estimation of balance of effects (does not apply for outcome mortality)
<p>Resource use Are the resources required small?</p>	
<p>Judgement: ○ No ○ Probably no ○ Uncertain</p>	<ul style="list-style-type: none"> No comprehensive cost-benefit analysis for the German healthcare system was identified Compared with corticosteroids, cyclosporine A leads to slightly higher costs

<ul style="list-style-type: none"> ● Probably yes ○ Yes ○ Varies 	
Resource use	
Is the incremental cost small relative to the net benefits?	
Judgement: <ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Uncertain ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies 	<ul style="list-style-type: none"> ● No comprehensive cost-benefit analysis for the German healthcare system was identified ● Considered in conjunction with the low incidence rate of EN, disease severity may justify above average costs and resource investment even for small benefits in critical outcomes
Equity	
What would be the impact on health inequities?	
Judgement: <ul style="list-style-type: none"> ○ Increased ○ Probably increased ○ Uncertain ○ Probably reduced ○ Reduced ● Varies 	<ul style="list-style-type: none"> ● No significant impact on equity expected
Acceptability, Implementability and Feasibility	
Is the option acceptable to key stakeholders, can it be implemented and is it feasible?	
Judgement: <ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Uncertain ● Probably yes ○ Yes ○ Varies 	<ul style="list-style-type: none"> ● No conflicts regarding acceptability anticipated ● No conflicts regarding implementability anticipated ● No conflicts regarding feasibility anticipated
Conclusion	
What is the final judgement in light of the evidence, and are there important limitations?	
Judgement: <ul style="list-style-type: none"> ○ Strong recommendation against the intervention ○ Conditional recommendation against the intervention ● Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○ Conditional recommendation for the intervention ○ Strong recommendation for the intervention 	A comparison between cyclosporine A and supportive therapy based on 2 observational studies with 175 and 1 observational study with 101 patients for the outcomes mortality, serious complications: organ failure and serious complications: ventilation required did not produce significant findings. However, the former 2 observational studies provided low certainty evidence for a disadvantage with cyclosporine A over supportive therapy for the outcome serious complications: sepsis. As the pooled effect estimate for this outcome crosses the the threshold of minimal clinical importance (RR = 1.1) and there is a high potential for measurement error in this outcome, it is unclear whether there is any meaningful effect. Furthermore, there are conflicting directions of effects for different critical outcomes (mortality vs incidence of serious complications) based on low to very low certainty evidence. Even though there is moderate-certainty evidence for a statistically significant advantage of cyclosporine A over IVIG regarding the outcome mortality based on 2 observational studies with 91 and 1 observational study with 37 patients, this does not imply an overall benefit of cyclosporine A without first establishing non-inferiority of IVIG over supportive therapy. As it cannot be ruled out that the administration of IVIG increases mortality compared with supportive therapy, we can neither make a recommendation for nor against the use of cyclosporine A in acute EN.

	Medical providers might want to consider empirical in conjunction with mechanistic evidence in making clinical decisions
--	--

Etanercept

Summary of Findings						
What is the overall certainty of the evidence?						
Etanercept vs supportive therapy						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know 	Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
	Mortality	86 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	RR 0.32 (0.11 – 0.93)	Supportive therapy	Etanercept
					Risk of mortality 263 per 1.000	180 fewer per 1.000 (235 fewer to 18 fewer)
<p>a. Study limitations: serious risk of bias in multiple or a substantial number of studies</p> <p>b. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met</p>						
Etanercept vs corticosteroids						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					COMMENTS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know 	Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
	Mortality	91 (1 randomized controlled trial)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	RR 0.51 (0.16 – 1.63)	Corticosteroids	Etanercept
	Time to complete reepithelialization	91 (1 randomized controlled trial)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	-	Mean time: 16 ± 7.2 days	MD in days: 1.7 less (4.48 less to 1.08 more)
	Serious complications: sepsis	91 (1 randomized controlled trial)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a	RR 0.45 (0.09 – 2.32)	Risk of serious complications 93 per 1.000	51 less per 1.000 (85 less to 123 more)
<p>a. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met</p>						
Etanercept vs IVIG						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know 	Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
	Mortality	14 (1 observational studies)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	RR 0.12 (0.01 – 2.1)	IVIG	Etanercept
					Risk of mortality 400 per 1.000	352 fewer per 1.000

Balance of effects	
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention?	
Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<u>Etanercept vs supportive therapy</u> <ul style="list-style-type: none"> • Significant advantage with etanercept for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) • No disadvantage with etanercept reported • Very low confidence in the certainty of the evidence does not permit reliable estimation of balance of effects <u>Etanercept vs corticosteroids</u> <ul style="list-style-type: none"> • No significant difference with etanercept for the critical outcomes mortality and serious complications sepsis and the important outcome time to complete reepithelialization (GRADE: ⊕⊕⊕○ MODERATE) <u>Etanercept vs IVIG</u> <ul style="list-style-type: none"> • No significant difference with etanercept for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) • Low confidence in the certainty of the evidence does not permit reliable estimation of balance of effects
Resource use	
Are the resources required small?	
Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> • No comprehensive cost-benefit analysis for the German healthcare system was identified • Compared with corticosteroids, etanercept represents a more significant burden to payers
Resource use	
Is the incremental cost small relative to the net benefits?	
Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> • No comprehensive cost-benefit analysis for the German healthcare system was identified • Considered in conjunction with the low incidence rate of EN, disease severity may justify above average costs and resource investment even for small benefits in critical outcomes
Equity	
What would be the impact on health inequities?	
Judgement: <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Reduced <input checked="" type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> • No significant impact on equity expected

Acceptability, Implementability and Feasibility	
Is the option acceptable to key stakeholders, can it be implemented and is it feasible?	
Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> No conflicts regarding acceptability anticipated No conflicts regarding implementability anticipated No conflicts regarding feasibility anticipated
Conclusion	
What is the final judgement in light of the evidence, and are there important limitations?	
Judgement: <input type="radio"/> Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/> Conditional recommendation against the intervention <input checked="" type="radio"/> Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/> Strong recommendation for the intervention	<p>Pooled effect estimates provide very low-certainty evidence for an advantage of etanercept over supportive therapy for the outcome mortality based on data reported as additional retrospective analysis (comparison with historical control group) in the context of a randomized controlled trial with 86 patients. However, as the confidence intervals of the reported effect estimate cross the threshold of clinical importance (0.9), we are uncertain whether there is any clinically significant effect. Moreover, in comparing etanercept with corticosteroid therapy in 91 patients, the RCT fails to find statistical significance. We therefore do not feel confident in making recommendations for or against the use of etanercept.</p> <p>Medical providers might want to consider empirical in conjunction with mechanistic evidence in making clinical decisions.</p>

Thalidomide

Summary of Findings						
What is the overall certainty of the evidence?						
Thalidomide vs placebo						
JUDGEMENT <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know	RESEARCH EVIDENCE					
	Outcomes	No of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
					Placebo	Thalidomide
	Mortality	22 (1 randomized controlled trial)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	RR 2.78 (1.04 – 7.4)	Risk of mortality 300 per 1.000	533 more per 1.000 (13 more to 1920 more)
Bibliography						
Wolkenstein, 1998 (32)						
Desirable Effects						
Are the desirable effects large?						

Judgement: <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<u>Thalidomide vs placebo</u> <ul style="list-style-type: none"> No advantage with thalidomide reported
Undesirable Effects Are the undesirable effects small?	
Judgement: <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<u>Thalidomide vs placebo</u> <ul style="list-style-type: none"> Significant disadvantage with thalidomide for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕⊕⊕⊕ HIGH)
Differences in values Is there important uncertainty about how much people value the main outcomes?	
Judgement: <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty of variability <input checked="" type="radio"/> No important uncertainty of variability <input type="radio"/> No known undesirable	<ul style="list-style-type: none"> The guideline committee has judged the significant undesirable effects as critical (in-hospital mortality in Thalidomide compared with placebo) No significant desirable effects have been reported Interviews with 14 survivors and family members of survivors conducted by our group suggest a higher importance of illness sequelae relative to the judgement of the guideline committee. As no significant between-group differences could be identified for this set of outcomes, no conflict of values is expected.
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention?	
Judgement: <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<u>Thalidomide vs placebo</u> <ul style="list-style-type: none"> No advantage with thalidomide reported Significant disadvantage with thalidomide for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕⊕⊕⊕ HIGH)
Resource use Are the resources required small?	
Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> No comprehensive cost-benefit analysis for the German healthcare system was identified
Resource use Is the incremental cost small relative to the net benefits?	

Evidence- and Consensus-Based Guideline
 „Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)“
 (AWMF Reg.-Nr. 013-103) – Evidence Report

Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> No comprehensive cost-benefit analysis for the German healthcare system was identified Considered in conjunction with the low incidence rate of EN, disease severity may justify above average costs and resource investment even for small benefits in critical outcomes
Equity What would be the impact on health inequities?	
Judgement: <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Reduced <input checked="" type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> No significant impact on equity expected
Acceptability, Implementability and Feasibility Is the option acceptable to key stakeholders, can it be implemented and is it feasible?	
Judgement: <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> No conflicts regarding acceptability anticipated No conflicts regarding implementability anticipated No conflicts regarding feasibility anticipated
Conclusion What is the final judgement in light of the evidence, and are there important limitations?	
Judgement: <ul style="list-style-type: none"> Strong recommendation against the intervention Conditional recommendation against the intervention Conditional recommendation for either the intervention or the comparison Conditional recommendation for the intervention Strong recommendation for the intervention 	There is high-certainty evidence for a detrimental effect on mortality of thalidomide based on a single placebo-controlled, randomized, double-blind trial in 22 patients. This study had to be stopped early due to an increased mortality rate in the thalidomide group. Paradoxically, patients in the thalidomide group presented with increased serum TNF- α levels (Wolkenstein et al. 1998) (32). We therefore strongly recommend against the use of thalidomide in acute EN.

SYSTEMIC IMMUNOMODULATORY THERAPIES: COMBINED THERAPIES

IVIg + corticosteroids

Summary of Findings						
What is the overall certainty of the evidence?						
IVIg + corticosteroids vs supportive therapy						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small	Outcomes	No of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
					Supportive therapy	IVIg + corticosteroids

**Evidence- and Consensus-Based Guideline
„Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)“
(AWMF Reg.-Nr. 013-103) – Evidence Report**

<ul style="list-style-type: none"> ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know 	Mortality	165 (3 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}	RR 0.62 (0.3 – 1.24)	Risk of mortality 222 per 1.000	86 fewer per 1.000 (155 fewer to 54 more)
	Serious complications: sepsis	19 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}	RR 0.9 (0.38 – 2.11)	Risk of serious complications 556 per 1.000	56 fewer per 1.000 (342 fewer to 616 more)
	Serious complications: ventilation required	19 (1 observational study)	⊕○○○ LOW ^{b,c}	RR 0.45 (0.05 – 4.16)	Risk of serious complications 222 per 1.000	122 fewer per 1.000 (211 fewer to 703 more)

- a. Study limitations: serious risk of bias in multiple or a substantial number of studies
- b. Study limitations: moderate risk of bias in multiple studies
- c. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met
- d. Indirectness: studies with sequential treatment included

IVIG + corticosteroids vs corticosteroids

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					
	Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know 					Corticosteroids	IVIG + corticosteroids
	Mortality	548 (9 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,e}	RR 0.73 (0.46 – 1.18)	Risk of mortality 167 per 1.000	44 fewer per 1.000 (91 fewer to 30 more)
	Length of hospital stay	261 (4 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,d}	-	Mean stay: 21.6 ± 13.39 days	MD in days: 4.48 less (8.43 less to 0.54 less)
	Time to complete reepithelialization	36 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}	-	Mean time: 10.93 ± 2.25 days	MD in days: 2.93 less (4.4 less to 1.46 less)
	Serious complications: sepsis	140 (3 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,e}	RR 0.77 (0.31 – 1.93)	Risk of serious complications 136 per 1.000	31 less per 1.000 (94 less to 126 more)
	Serious complications: organ failure	75 (2 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,e}	RR 0.69 (0.29 – 1.66)	Risk of serious complications 220 per 1.000	69 less per 1.000 (157 fewer to 145 more)

- a. Study limitations: serious risk of bias in multiple studies
- b. Study limitations: moderate risk of bias in multiple studies
- c. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met
- d. Inconsistency of results: CIs of effect estimates of individual studies do not overlap or evidence of substantial statistical heterogeneity
- e. Indirectness: studies with sequential treatment included

IVIG + corticosteroids vs IVIG

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					
	Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know 					IVIG	IVIG + corticosteroids
	Mortality	136 (3 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,d}	RR 0.46 (0.22 – 0.96)	Risk of mortality 312 per 1.000	167 fewer per 1.000 (243 fewer to 11 fewer)

Evidence- and Consensus-Based Guideline
„Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)“
(AWMF Reg.-Nr. 013-103) – Evidence Report

	Serious complications: sepsis	32 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}	RR 0.85 (0.42 – 1.72)	Risk of serious complications 591 per 1.000	91 less per 1.000 (345 less to 427 more)
	Serious complications: ventilation required	32 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}	RR 0.44 (0.06 – 3.29)	Risk of serious complications 227 per 1.000	127 less per 1.000 (214 fewer to 521 more)
	Sequelae: eyes	32 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}	RR 0.55 (0.2 – 1.53)	Risk of serious complications 545 per 1.000	245 less per 1.000 (437 less to 287 more)

- a. Study limitations: serious risk of bias in multiple or a substantial number of studies
- b. Study limitations: moderate risk of bias in multiple or a substantial number of studies
- c. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met
- d. Indirectness: studies with sequential treatment included

Etanercept + corticosteroids vs IVIG + corticosteroids

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know	Outcomes	No of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
					IVIG + corticosteroids	Etanercept + corticosteroids
	Mortality	46 (1 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	RR 0.28 (0.01 – 6.58)	Risk of mortality 48 per 1.000	34 less per 1.000 (47 less to 266 more)

- a. Study limitations: serious risk of bias in multiple or a substantial number of studies
- b. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met

Bibliography

Chan, 2019 (20); Hsieh, 2021 (33); Jagadeesan, 2013 (34); Schneck, 2008 (28); Williams, 2021 (30); Xiao, 2019 (35); Yang, 2009 (36); Yang, 2021 (37); Yeong, 2011 (38); Yun, 2008 (39); Zhang, 2022 (40); Zhu, 2012 (41)

Desirable Effects

Are the desirable effects large?

<p>Judgement:</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probably no</p> <p><input checked="" type="radio"/> Uncertain</p> <p><input type="radio"/> Probably yes</p> <p><input type="radio"/> Yes</p> <p><input type="radio"/> Varies</p>	<p><u>IVIG + corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference with IVIG + corticosteroids for the critical outcomes mortality, serious complications: sepsis and the important outcome serious complications: ventilation required (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) <p><u>IVIG + corticosteroids vs corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Significant advantage with IVIG + corticosteroids for the important outcomes length of hospital stay (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) and time to complete reepithelialization (GRADE: ⊕○○○ LOW) No significant difference for the critical outcomes mortality, serious complications: sepsis and serious complications: organ failure (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) <p><u>IVIG + corticosteroids vs IVIG</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Significant advantage with IVIG + corticosteroids for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) No significant difference with IVIG + corticosteroids for the critical outcomes serious complications: sepsis and sequelae: eyes and the important outcome serious complications: ventilation required (GRADE: ⊕○○○ LOW) <p><u>Etanercept + corticosteroids vs IVIG + corticosteroids</u></p>
---	---

	<ul style="list-style-type: none"> No significant difference for IVIG + corticosteroids for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW)
Undesirable Effects	
Are the undesirable effects small?	
<p>Judgement:</p> <p>○ No</p> <p>○ Probably no</p> <p>● Uncertain</p> <p>○ Probably yes</p> <p>○ Yes</p> <p>○ Varies</p>	<p><u>IVIG + corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference with IVIG + corticosteroids for the critical outcomes mortality, serious complications: sepsis and the important outcome serious complications: ventilation required (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) <p><u>IVIG + corticosteroids vs corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference for the critical outcomes mortality, serious complications: sepsis and serious complications: organ failure (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) <p><u>IVIG + corticosteroids vs IVIG</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference with IVIG + corticosteroids for the critical outcomes serious complications: sepsis and sequelae: eyes and the important outcome serious complications: ventilation required (GRADE: ⊕○○○ LOW) <p><u>Etanercept + corticosteroids vs IVIG + corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference for IVIG + corticosteroids for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW)
Differences in values	
Is there important uncertainty about how much people value the main outcomes?	
<p>Judgement:</p> <p>○ Important uncertainty or variability</p> <p>○ Possibly important uncertainty or variability</p> <p>● Probably no important uncertainty of variability</p> <p>○ No important uncertainty of variability</p> <p>○ No known undesirable</p>	<ul style="list-style-type: none"> The guideline committee has judged the significant desirable effects as critical (mortality in IVIG + corticosteroids compared with supportive therapy) and important (length of hospital stay and time to complete reepithelialization in IVIG + corticosteroids compared with supportive therapy) No significant undesirable effects have been reported Interviews with 14 survivors and family members of survivors conducted by our group suggest a higher importance of illness sequelae relative to the judgement of the guideline committee. As no significant between-group differences could be identified for this set of outcomes, no conflict of values is expected.
Balance of effects	
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention?	
<p>Judgement:</p> <p>○ No</p> <p>○ Probably no</p> <p>● Uncertain</p> <p>○ Probably yes</p> <p>○ Yes</p> <p>○ Varies</p>	<p><u>IVIG + corticosteroids vs supportive therapy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference with IVIG + corticosteroids for the critical outcomes mortality, serious complications: sepsis and the important outcome serious complications: ventilation required (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) Very low confidence in the certainty of the evidence does not permit reliable estimation of balance of effects <p><u>IVIG + corticosteroids vs corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Significant advantage with IVIG + corticosteroids for the important outcomes length of hospital stay (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) and time to complete reepithelialization (GRADE: ⊕○○○ LOW)

	<ul style="list-style-type: none"> No significant difference for the critical outcomes mortality, serious complications: sepsis and serious complications: organ failure (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) Low to very low confidence in the certainty of the evidence does not permit reliable estimation of balance of effects <p><u>IVIG + corticosteroids vs IVIG</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Significant advantage with IVIG + corticosteroids for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) No significant difference with IVIG + corticosteroids for the critical outcomes serious complications: sepsis and sequelae: eyes and the important outcome serious complications: ventilation required (GRADE: ⊕○○○ LOW) Low to very low confidence in the certainty of the evidence does not permit reliable estimation of balance of effects <p><u>Etanercept + corticosteroids vs IVIG + corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference with IVIG + corticosteroids for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) Very low confidence in the certainty of the evidence does not permit reliable estimation of balance of effects
--	--

Resource use

Are the resources required small?

<p>Judgement:</p> <p> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies </p>	<ul style="list-style-type: none"> No cost-benefit analysis for the German healthcare system was identified IVIGs represent a more significant burden to payers Corticosteroids can be considered routine care and likely represent a negligible burden to payers
---	--

Resource use

Is the incremental cost small relative to the net benefits?

<p>Judgement:</p> <p> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies </p>	<ul style="list-style-type: none"> No cost-benefit analysis for the German healthcare system was identified Considered in conjunction with the low incidence rate of EN, disease severity may justify above average costs and resource investment even for small benefits in critical outcomes
---	--

Equity

What would be the impact on health inequities?

<p>Judgement:</p> <p> <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Reduced <input checked="" type="radio"/> Varies </p>	<ul style="list-style-type: none"> No significant impact on equity expected
---	--

Acceptability, Implementability and Feasibility

Is the option acceptable to key stakeholders, can it be implemented and is it feasible?

Evidence- and Consensus-Based Guideline
 „Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)“
 (AWMF Reg.-Nr. 013-103) – Evidence Report

Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> • No conflicts regarding acceptability anticipated • No conflicts regarding implementability anticipated • No conflicts regarding feasibility anticipated
Conclusion	
What is the final judgement in light of the evidence, and are there important limitations?	
Judgement: <input type="radio"/> Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/> Conditional recommendation against the intervention <input checked="" type="radio"/> Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/> Strong recommendation for the intervention	There is low to very low certainty evidence for an advantage of IVIG + corticosteroids over corticosteroids alone for the outcomes length of hospital stay and time to complete reepithelialization based on 4 observational studies with 261 and 1 observational studies with 36 patients, respectively. In the comparison between IVIG + corticosteroids and IVIG alone, we found very low certainty evidence for lower mortality in combination therapy based on 3 observational studies with 136 patients. Considering the low certainty of the evidence and the imprecision of reported effect estimates, we can neither make a recommendation for nor against the use of IVIG + corticosteroids in acute EN Medical providers might want to consider empirical in conjunction with mechanistic evidence in making clinical decisions

Etanercept + corticosteroids

Summary of Findings						
What is the overall certainty of the evidence?						
Etanercept + corticosteroids vs corticosteroids						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know	Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
					Corticosteroids	Etanercept + corticosteroids
	Mortality	25 (1 observational studies)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	RR 0.69 (0.01 – 32.12)	Risk of mortality per 1.000 not estimable (no death in single control group)	Risk reduction of mortality per 1.000 not estimable (no death in single control group)
	Length of hospital stay	25 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	-	Mean stay: 17.5 ± 8.57 days	MD in days: 4.9 less (10.75 less to 0.95 more)
	Time to re-epithelialization	25 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	-	Mean time: 16.7 ± 8.5 days	MD in days: 4.57 less (10.38 less to 1.24 more)
Serious complications: organ failure	25 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	RR 0.67 (0.17 – 2.67)	Risk of serious complications 300 per 1.000	100 less per 1.000 (250 less to 500 more)	
	a. Study limitations: moderate risk of bias in multiple or a substantial number of studies b. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met					
Etanercept + corticosteroids vs IVIG + corticosteroids						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					

Evidence- and Consensus-Based Guideline
 „Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)“
 (AWMF Reg.-Nr. 013-103) – Evidence Report

<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know	Outcomes	Nº of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
	Mortality	46 (1 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	RR 0.28 (0.01 – 6.58)	IVIG + Corticosteroids	Etanercept + corticosteroids
					Risk of mortality 48 per 1.000	34 less per 1.000 (47 less to 266 more)
a. Study limitations: serious risk of bias in multiple or a substantial number of studies b. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met						

Bibliography

Ao S, 2022 (42); Zhang, 2022 (40)

Desirable Effects

Are the desirable effects large?

Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<p><u>Etanercept + corticosteroids vs corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference for etanercept + corticosteroids vs corticosteroids for the critical outcomes mortality and serious complications organ failure and the important outcomes length of hospital stay and time to complete reepithelialization (GRADE: ⊕○○○ LOW) <p><u>Etanercept + corticosteroids vs IVIG + corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference with Etanercept + corticosteroids for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW)
--	--

Undesirable Effects

Are the undesirable effects small?

Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<p><u>Etanercept + corticosteroids vs corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference for etanercept + corticosteroids vs corticosteroids for the critical outcomes mortality and serious complications organ failure and the important outcomes length of hospital stay and time to complete reepithelialization (GRADE: ⊕○○○ LOW) <p><u>Etanercept + corticosteroids vs IVIG + corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference with Etanercept + corticosteroids for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW)
--	--

Differences in values

Is there important uncertainty about how much people value the main outcomes?

Judgement: <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty of variability <input type="radio"/> No important uncertainty of variability <input type="radio"/> No known undesirable	<ul style="list-style-type: none"> No significant desirable effects have been reported No significant undesirable effects have been reported Interviews with 14 survivors and family members of survivors conducted by our group suggest a higher importance of illness sequelae relative to the judgement of the guideline committee. As no significant between-group differences could be identified for this set of outcomes, no conflict of values is expected
---	---

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention?

Evidence- and Consensus-Based Guideline
 „Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)“
 (AWMF Reg.-Nr. 013-103) – Evidence Report

<p>Judgement:</p> <p> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies </p>	<p><u>Etanercept + corticosteroids vs corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference for etanercept + corticosteroids vs corticosteroids for the critical outcomes mortality and serious complications organ failure and the important outcomes length of hospital stay and time to complete reepithelialization (GRADE: ⊕○○○ LOW) Low confidence in the certainty of the evidence does not permit reliable estimation of balance of effects <p><u>Etanercept + corticosteroids vs IVIG + corticosteroids</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No significant difference with Etanercept + corticosteroids for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) Very low confidence in the certainty of the evidence does not permit reliable estimation of balance of effects
<h3>Resource use</h3> <p>Are the resources required small?</p>	
<p>Judgement:</p> <p> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies </p>	<ul style="list-style-type: none"> No cost-benefit analysis for the German healthcare system was identified. Etanercept represent a more significant burden to insurers Corticosteroids can be considered routine care and likely represent a negligible cumulative burden to payers
<h3>Resource use</h3> <p>Is the incremental cost small relative to the net benefits?</p>	
<p>Judgement:</p> <p> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies </p>	<ul style="list-style-type: none"> No cost-benefit analysis for the German healthcare system was identified Considered in conjunction with the low incidence rate of EN, disease severity may justify above average costs and resource investment even for small benefits in critical outcomes
<h3>Equity</h3> <p>What would be the impact on health inequities?</p>	
<p>Judgement:</p> <p> <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Reduced <input checked="" type="radio"/> Varies </p>	<ul style="list-style-type: none"> No significant impact on equity expected
<h3>Acceptability, Implementability and Feasibility</h3> <p>Is the option acceptable to key stakeholders, can it be implemented and is it feasible?</p>	
<p>Judgement:</p> <p> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input checked="" type="radio"/> Probably yes </p>	<ul style="list-style-type: none"> No conflicts regarding acceptability anticipated No conflicts regarding implementability anticipated No conflicts regarding feasibility anticipated

Evidence- and Consensus-Based Guideline
 „Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)“
 (AWMF Reg.-Nr. 013-103) – Evidence Report

<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	
Conclusion What is the final judgement in light of the evidence, and are there important limitations?	
Judgement: <input type="radio"/> Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/> Conditional recommendation against the intervention <input checked="" type="radio"/> Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/> Strong recommendation for the intervention	<p>Low to very low certainty evidence based on non-significant findings from 2 observational studies with 25 and 46 patients was available for this treatment combination. Although this evidence is consistent with an advantage for etanercept + corticosteroids over corticosteroids and IVIG + corticosteroids, the lack of statistical significance combined with the low number of studies and sample sizes does not permit making recommendations for or against the use of etanercept + corticosteroids in acute EN.</p> <p>Medical providers might want to consider empirical in conjunction with mechanistic evidence in making clinical decisions</p>

TOPICAL TREATMENT OF EPIDERMAL NECROLYSIS

For patients with EN, what is the clinical efficacy of biological or biosynthetic skin coverage compared with conventional wound dressings?	
POPULATION:	Patients with acute EN
INTERVENTION:	Biological (e.g. amnion membrane, allograft, xenograft), or biosynthetic (e.g. Suprathel®, Epicite®, Biobrane™) skin coverage
COMPARISON:	Other wound dressings
MAIN OUTCOMES:	<p>Primary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Survival / in-hospital mortality (9 = critical) ○ Incidence of serious complications (9 = critical) ○ Quality of life / psychosocial well-being (7 = critical) ○ Sequelae of the eyes, group 1: blindness, limitation of reading ability, corneal perforations / ulcerations / epithelial defects, limbal stem cell insufficiency, chronic ocular dryness (8 = critical) ○ Sequelae of the eyes, group 2: entropion / ectropion, trichiasis, symblepharon: (7 = critical) ○ Sequelae of other organ systems, group 1, digestive system: ulcerations, perforations; urogenital system: urethral strictures, vaginal stenosis; respiratory system: acute respiratory distress syndrome (ARDS), bronchiolitis, bronchiectasis, chronic obstructive pulmonary dysfunction (COPD) (7 = critical) <p>Secondary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sequelae of other organ systems, group 2, skin: scarring, nail loss, postinflammatory hypo- and / or hyperpigmentation; urogenital system: phimosis (6 = important) ○ Days with ventilation/requirement of ventilation (6 = important) ○ Mental health (6 = important) ○ Pain (6 = important) ○ Time to complete reepithelialization / skin healing (5 important) ○ Time to return to school / work (5 = important) ○ Length of hospital stay (4 = important)
SETTING:	Hospital- or burn unit-based care, no regional limitations
PERSPECTIVE:	Clinical recommendations, population perspective
BACKGROUND:	<ul style="list-style-type: none"> ○ Although there is consensus on the centrality of supportive care in EN, no optimal wound care regimen has been established ○ Disease-specific evidence is currently limited due to the low incidence of EN and a resulting lack of statistical power to reliably detect treatment effects ○ Indirect evidence from burn patients may be transferable to EN patients where mechanistically justified
CONFLICT OF INTERESTS:	Two members of the guideline panel have declared moderate COI and have been excluded from leadership positions in the working group and voting on recommendations for this topic.

ASSESSMENT

Is the problem a priority?	
Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<p>Epidermal necrolysis (EN) is a predominately drug-induced mucocutaneous reaction with considerable mortality and morbidity, including life-long sequelae. Due to its low incidence, no treatment standards have been established in Germany. As EN patients commonly require extensive wound care to reduce the risk of wound infections, promote skin healing and reduce pain associated with incomplete wound closure, establishing optimal management is relevant to all stakeholders.</p> <p>Patients’ and family members’ needs/preferences: To assess the patient perspective on acute care needs, we conducted and analyzed 14 semi-structured interviews with survivors and family members of survivors. Although the participants did not mention specific preferences regarding wound care, they retrospectively evaluated the pain associated with dressing changes as traumatizing and potentially avoidable. Our findings therefore suggest that, considering the centrality of this aspect in the survivors’ reports, the outcome pain should receive special attention in making guideline recommendations.</p> <p>Healthcare professional needs: Not all wound care products might be readily available in given setting. As wound care needs to be initiated as soon as possible, substandard but locally available products may sometimes be preferable over more effective options with longer procurement times.</p>

TOPICAL TREATMENT: BIOLOGICAL AND BIOSYNTHETIC SKIN SUBSTITUTES

Summary of Findings						
What is the overall certainty of the evidence?						
Systematic review based on 2 observational studies with 14 and 24 patients, respectively.						
Indirect evidence:						
As pain was regarded as critical in making guideline recommendations but no direct evidence of sufficient quality could be identified, an additional scoping review was carried out on May 25 th , 2023 to assess the effect of biologic and biosynthetic skin substitutes on this outcome in patients with superficial and partial thickness burns.						
One high-quality systematic review using Cochrane methodology (43) could be identified that compared the effect on pain associated with the application and removal, or both, of wound dressings in the following products: hydrocolloid dressings, hydrogel dressings, biosynthetic skin substitute dressings, antimicrobial (silver and iodine containing) dressings and fibre dressings. Even though data on other outcomes such as time to complete reepithelialization was also reported, due to pathophysiological differences between burn wounds and autogenous skin detachment, only results for the outcome pain were deemed transferable to EN patients. The reported quantitative synthesis has been adapted below under the category <i>indirect evidence</i> .						
Biosynthetic skin substitute dressings (Biobrane™) vs. conventional wound dressings (paraffin gauze)						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know	Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
					Paraffin gauze	Biosynthetic skin substitute dressings (Biobrane™)
	Mortality	14 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	RR 0.89 (0.21 – 3.76)	Risk of Mortality 375 per 1.000	42 fewer per 1.000 (296 fewer to 1035 more)

Evidence- and Consensus-Based Guideline
 „Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)“
 (AWMF Reg.-Nr. 013-103) – Evidence Report

Length of hospital stay	14 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	-	Mean stay: 16.6 ± 5.3 days	MD in days: 0.7 more (4.17 less to 5.57 more)
Time to complete reepithelialization	14 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	-	Mean time: 16 ± 3.1 days	MD in days: 3.5 less (6.38 less to 0.62 less)
Pain (difference in mean VAS-score at days 1, 3, 5, 7, 9 and 11 [0=no pain, 10=unbearable pain])	14 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}		Mean VAS-score: 7.5, 6.8, 6.8, 5.5, 4.5, 3.3	Pain: statistically significant difference at α = 0.05: -0.7, -3.3, -4.8, -3.7, -2.8, -2.3 (no statistically significant difference at baseline [p=0.228])
Sepsis	14 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	RR 0.44 (0.06 to 3.29)	Risk of sepsis 375 per 1000	208 fewer per 1000 (352 fewer to 857 more)

- a. Study limitations: moderate risk of bias in multiple or a substantial number of studies
 b. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold or optimal information size criterion not met

Porcine xenograft vs. conventional wound care (including silver impregnated dressings)

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know	Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
					Conventional wound care	Porcine xenograft
	Mortality	24 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	RR 1 (0.11 to 9.44)	Risk of Mortality 125 per 1.000	0 fewer per 1.000 (112 fewer to 1056 more)
	Length of hospital stay	24 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	-	Median time in days (IQR): 11.5 (9-16.5)	Median time in days (IQR): 13 (11.75-13.25) (between-group comparison not statistically significant at 0.05 level, p=0.83 according to Mann-Whitney U test)
Pain (1=lowest, 10=highest) reduction 24h after treatment	24 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	-	-	Decrease in median pain (IQR) from 5.5 (2.5, 8.25) to 2.8 (0.75, 4) (within-group comparison pre/post graft placement statistically significant at 0.05 level, p=0.03)	

- a. Study limitations: serious risk of bias in multiple or a substantial number of studies
 b. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met

Indirect evidence:

Biosynthetic skin substitute dressings (Biobrane™) vs silver sulfadiazine

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					
	Outcomes					Anticipated absolute effects

Evidence- and Consensus-Based Guideline
 „Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)“
 (AWMF Reg.-Nr. 013-103) – Evidence Report

<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know		No of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Silver sulfadiazine	Biosynthetic skin substitute dressings (Biobrane™)
	Pain (VAS 1 [no pain]-5 [severe pain])	99 (106 wounds) (2 randomized controlled trials)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	-	Mean pain: 3.69 ± 0.95	MD: 1.63 less (2.2 less to 1.06 less)

- a. Study limitations: moderate risk of bias in multiple or a substantial number of studies (according to Wasiaik, 2013: high risk of bias due to lack of blinding in both RCTs)
- b. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met

Bibliography

Direct evidence: Boorboor (2008) (44); Young (2016) (45); **Indirect evidence:** Gerding (1988) (46), Gerding (1990) (47)

Desirable Effects

Are the desirable effects large?

Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<p>Direct evidence:</p> <p>BioBrane vs. conventional wound dressings (paraffin gauze)</p> <ul style="list-style-type: none"> Statistically significant advantage with biosynthetic skin substitute dressings (BioBrane™) for the important outcomes time to complete reepithelialization and pain (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) No statistically significant difference with biosynthetic skin substitute dressings (BioBrane™) for the critical outcome mortality and serious complications: sepsis and the important outcome length hospital stay (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) <p>Porcine xenograft vs. Conventional wound care (including silver impregnated dressings)</p> <ul style="list-style-type: none"> Statistically significant advantage with porcine xenograft for the important outcome pain (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) No statistically significant difference with porcine xenograft for the critical outcome mortality and the important outcome length of hospital stay (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) <p>Indirect evidence:</p> <p>Biosynthetic skin substitute (Biosynthetic skin substitute dressings (BioBrane™)) vs silver sulfadiazine</p> <ul style="list-style-type: none"> Statistically significant advantage with biosynthetic skin substitute dressings (BioBrane™) for the important outcome pain (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW)
--	---

Undesirable Effects

Are the undesirable effects small?

Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<p>Direct evidence:</p> <p>Biosynthetic skin substitute dressings (BioBrane™) vs. conventional wound dressings (paraffin gauze)</p> <ul style="list-style-type: none"> No statistically significant difference with biosynthetic skin substitute dressings (BioBrane™) for the critical outcome mortality and serious complications: sepsis and the important outcome length hospital stay (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) <p>Porcine xenograft vs. conventional wound care (including silver impregnated dressings)</p> <ul style="list-style-type: none"> No statistically significant difference with porcine xenograft for the critical outcome mortality and the important outcome length of hospital stay (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) <p>Indirect evidence:</p>
--	---

	<p>Biosynthetic skin substitute dressings (Biobrane™) vs silver sulfadiazine</p> <ul style="list-style-type: none"> No disadvantage with biosynthetic skin substitute dressings (Biobrane™) reported
<p>Differences in values</p> <p>Is there important uncertainty about how much people value the main outcomes?</p>	
<p>Judgement:</p> <p><input type="radio"/> Important uncertainty or variability</p> <p><input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability</p> <p><input type="radio"/> Probably no important uncertainty of variability</p> <p><input type="radio"/> No important uncertainty of variability</p> <p><input type="radio"/> Not known</p>	<ul style="list-style-type: none"> The guideline committee has judged the statistically significant effects as important (time to complete reepithelialization and pain) No statistically significant undesirable effects have been reported Interviews with 14 survivors and family members of survivors conducted by our group suggest a higher importance of the outcome pain relative to the judgement of the guideline committee
<p>Balance of effects</p> <p>Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention?</p>	
<p>Judgement:</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probably no</p> <p><input checked="" type="radio"/> Uncertain</p> <p><input type="radio"/> Probably yes</p> <p><input type="radio"/> Yes</p> <p><input type="radio"/> Varies</p>	<p>Biosynthetic skin substitute dressings (Biobrane™) vs. conventional wound dressings (paraffin gauze)</p> <ul style="list-style-type: none"> Statistically significant advantage with biosynthetic skin substitute dressings (Biobrane™) for the important outcomes time to complete reepithelialization and pain (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) No statistically significant difference with biosynthetic skin substitute dressings (Biobrane™) for the critical outcome mortality and serious complications: sepsis and the important outcome length hospital stay (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) Very low certainty of evidence does not permit reliably estimating balance of effects <p>Porcine xenograft vs. conventional wound care (including silver impregnated dressings)</p> <ul style="list-style-type: none"> Statistically significant advantage with porcine xenograft for the important outcome pain (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) No statistically significant difference with porcine xenograft for the critical outcome mortality and the important outcome length of hospital stay (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) Very low certainty of evidence does not permit reliably estimating balance of effects <p><u>Indirect evidence:</u></p> <p>Biosynthetic skin substitute dressings (Biobrane™) vs silver sulfadiazine</p> <ul style="list-style-type: none"> Statistically significant advantage with biosynthetic skin substitute dressings (Biobrane™) for the important outcome pain (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) No disadvantage with biosynthetic skin substitute dressings (Biobrane™) reported Very low certainty of evidence does not permit reliably estimating balance of effects
<p>Resource use</p> <p>Are the resources required small?</p>	
<p>Judgement:</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probably no</p> <p><input checked="" type="radio"/> Uncertain</p> <p><input type="radio"/> Probably yes</p>	<ul style="list-style-type: none"> No cost-benefit analysis for the German healthcare system was identified

<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	
Resource use	
Is the incremental cost small relative to the net benefits?	
Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> • In the absence of evidence regarding critical outcomes, secondary outcomes such as pain reduction should be considered when evaluating the role of costs in making treatment recommendations • Several interlocking factors need to be considered on a case-by-case basis: <ul style="list-style-type: none"> ○ How large is the detached body surface area / what is the presumed timeframe to attain wound closure (i.e., the amount of product needed)? ○ How important is a reduction of pain for a given patient (considering their level of sedation, age, psychological comorbidities and personal preferences) relative to the product’s presumed effectiveness regarding this outcome? ○ Does the product have a potential for lowering indirect costs, such as staffing costs (e.g., fewer dressing changes required)? • Considered in conjunction with the low incidence rate of EN, disease severity may justify above average costs and resource investment even for small treatment benefits
Equity	
What would be the impact on health inequities?	
Judgement: <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Reduced <input checked="" type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> • No important impact on equity expected
Acceptability, Implementability and Feasibility	
Is the option acceptable to key stakeholders, can it be implemented and is it feasible?	
Judgement: <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Reduced <input checked="" type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> • No conflicts regarding acceptability anticipated • No conflicts regarding implementability anticipated • No conflicts regarding feasibility anticipated
Conclusion	
What is the final judgement considering the evidence, and are there important limitations?	
Judgement: <input type="radio"/> Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/> Conditional recommendation against the intervention <input checked="" type="radio"/> Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	<p><u>Biosynthetic skin substitute dressings (Biobrane™):</u></p> <p>Regarding the outcomes time to complete reepithelialization, pain (difference in mean VAS-score at days 1, 3, 5, 7, 9 and 11) and pain (unspecified), there is very low certainty evidence for an advantage of biosynthetic skin substitute dressings (Biobrane™) over conventional wound dressings (based on 1 observational study with 14 patients). For the outcome pain (unspecified), a pre-existing systematic review on wound care in burn patients provided indirect very low certainty evidence for an advantage of biosynthetic skin substitute dressings (Biobrane™) over silver sulfadiazine (based on 2 randomized controlled trials with 99 patients [106 wounds]). Due to study size limitations, high risk of bias, indirectness, ambiguous reporting of the outcomes in question and uncertainty about whether the intervention provides a clinically important effect, we do not feel confident in making a recommendation for the use of biosynthetic skin substitute dressings (Biobrane™) in acute EN patients.</p>

Evidence- and Consensus-Based Guideline
 „Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)“
 (AWMF Reg.-Nr. 013-103) – Evidence Report

<p>○ Conditional recommendation for the intervention</p> <p>○ Strong recommendation for the intervention</p>	<p><u>Porcine xenograft:</u></p> <p>Regarding the outcome pain reduction (24h after treatment) there is very low certainty evidence for an advantage of porcine xenograft over conventional wound care including silver-impregnated dressings (based on 1 observational study with 24 patients). Due to study size limitations, high risk of bias, ambiguous reporting of the outcomes in question and uncertainty about whether the intervention provides a clinically important effect, we do not feel confident in making a recommendation for the use of porcine xenograft in acute EN patients.</p>
--	--

TOPICAL TREATMENT: DEBRIDEMENT, CREAMS AND WOUND DRESSINGS (INCLUDING PRODUCTS CONTAINING SILVER)

Summary of Findings						
What is the overall certainty of the evidence?						
Systematic review based on 2 observational studies with 29 and 20 patients, respectively.						
Indirect evidence:						
As pain was regarded as critical in making guideline recommendations but no direct evidence of sufficient quality could be identified, an additional scoping review was carried out on May 25 th , 2023 to assess the effect of biologic and biosynthetic skin substitutes on this outcome in patients with superficial and partial thickness burns.						
One high-quality systematic review using Cochrane methodology (43) could be identified that compared the effect on pain associated with the application and removal, or both, of wound dressings in the following products: hydrocolloid dressings, hydrogel dressings, biosynthetic skin substitute dressings, antimicrobial (silver and iodine containing) dressings and fibre dressings. Even though data on other outcomes such as time to complete reepithelialization was also reported, due to pathophysiological differences between burn wounds and autogenous skin detachment, only results for the outcome pain were deemed transferable to EN patients. The reported quantitative synthesis has been adapted below under the category indirect evidence.						
Silver sulfadiazine vs. conventional wound care						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know	Outcomes	No of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
					Conventional wound care	Silver sulfadiazine
	Mortality	29 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	RR 0.72 (0.31 to 1.67)	Risk of Mortality 696 per 1.000	196 fewer per 1.000 (481 fewer to 468 more)
a. Study limitations: moderate risk of bias in multiple or a substantial number of studies (rated down one level) b. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold or optimal information size criterion not met (rated down one level)						
Fibre dressing (Aquacel™ AG) vs. silver sulfadiazine						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know	Outcomes	No of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
					Silver sulfadiazine	Fibre dressing (Aquacel™ AG)
	Mortality	20 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	RR 0.75 (0.18 to 3.17)	Risk of Mortality 333 per 1.000	83 fewer per 1.000 (274 fewer to 724 more)
Time to 95% re-epithelialization	20 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	-	Mean time: 17.5 ± 6.5 days	MD in days: 0.75 less (6.37 less to 4.87 more)	
Pain at second dressing change (0=no pain, 10=unbearable pain)	20 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	-	Mean VAS: 5.75 ± 1.39	MD: 1.67 less (2.99 less to 0.34 less)	
a. Study limitations: serious risk of bias in multiple or a substantial number of studies (rated down two levels) b. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met (rated down one level)						
Indirect evidence						

Evidence- and Consensus-Based Guideline
 „Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)“
 (AWMF Reg.-Nr. 013-103) – Evidence Report

Hydrocolloid dressing vs silver sulfadiazine						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know	Outcomes	№ of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
		Follow-up			Silver sulfadiazine	Hydrocolloid dressing
	Pain (0=no pain, 10=maximum)	42 (1 randomized controlled trial)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	-	Mean pain: 2.3 ± 1.4	MD: 1.19 less (1.82 less to 0.56 less)

- a. Study limitations: high risk of bias in multiple or a substantial number of studies (according to Wasiak, 2013: risk of bias due to improper blinding, incomplete outcome data and other biases) (rated down two levels).
- b. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold or optimal information size criterion not met (rated down one level)

Silver-impregnated dressing vs silver sulfadiazine

Silver-impregnated dressing vs silver sulfadiazine						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know	Outcomes	№ of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
		Follow-up			Silver sulfadiazine	Silver-impregnated dressing
	Pain (1=no pain, 10=unbearable pain)	135 (3 randomized controlled trials)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	-	Mean pain: 5.96 ± 9.79	MD: 2.84 less (5.89 less to 0.21 more)

- a. Study limitations: high risk of bias in multiple or a substantial number of studies (according to Wasiak, 2013: risk of bias due to improper blinding and incomplete outcome data) (rated down one level).
- b. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met (rated down one level)

Fibre dressing (Aquacel™ AG) vs silver sulfadiazine

Fibre dressing (Aquacel™ AG) vs silver sulfadiazine						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know	Outcomes	№ of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
		Follow-up			Fibre dressing (Aquacel™ AG)	Silver sulfadiazine
	Pain at day 1	70 (1 randomized controlled trial)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	-	Mean pain: 6.1 ± 2.3	MD: 2 less (3.03 less to 0.97 less)
	Pain at day 3	70 (1 randomized controlled trial)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	-	Mean pain: 5.2 ± 2.1	MD: 3.1 less (4.02 less to 2.18 less)
	Pain at day 7	70 (1 randomized controlled trial)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	-	Mean pain: 3.3 ± 1.9	MD: 2.4 less (3.18 less to 1.62 less)

- a. Study limitations: high risk of bias in multiple or a substantial number of studies (according to Wasiak, 2013: risk of bias due to improper blinding) (rated down one level).
- b. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met

Hydrogel dressing vs usual care

Hydrogel dressing vs usual care						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					
○ Trivial ○ Small	Outcomes	№ of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
		Follow-up			Usual care	Hydrogel dressing

Evidence- and Consensus-Based Guideline
 „Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)“
 (AWMF Reg.-Nr. 013-103) – Evidence Report

<input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know	Pain at baseline (scale unspecified)	118 (1 randomized controlled trial)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	-	Mean pain: 6 ± 2.6	MD: 0.01 less (0.94 less to 0.92 more)
	Pain 30 minutes after treatment (scale unspecified)	118 (1 randomized controlled trial)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	-	Mean pain: 4.6 ± 2.4	MD: 0.79 less (1.64 less to 0.06 more)
	Pain at end of study (scale unspecified)	118 (1 randomized controlled trial)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	-	Mean pain: 4 ± 2.7	MD: 1.31 less (2.37 less to 0.25 less)
a. Study limitations: high risk of bias in multiple or a substantial number of studies (according to Wasiak, 2013: risk of bias due to selective reporting, other biases and unclear status with respect to remaining bias categories (rated down two levels). b. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met (rated down one level)						

Bibliography

Direct evidence: Das (2014) (48); Huang (2014) (49); **Indirect evidence:** Wyatt (1990) (50); Guilbaud 1992 (51); Muangman (2006) (52), Opananon (2010) (53), Varas (2005) (54)

Desirable Effects

Are the desirable effects large?

Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<p>Silver sulfadiazine vs. conventional wound care</p> <ul style="list-style-type: none"> No statistically significant difference with silver sulfadiazine for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) <p>Fibre dressing (Aquacel™ AG) vs. silver sulfadiazine</p> <ul style="list-style-type: none"> Statistically significant advantage with fibre dressing (Aquacel™ AG) for the important outcome pain at second dressing change (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW), however, as pain was only measured once at time of second dressing change, between-group differences at baseline that could account for differences at later measurements cannot be ruled out. We therefore did not consider this comparison for the outcome pain in our final analysis. No statistically significant difference for the critical outcome mortality and the important outcome time to 95% re-epithelialization (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) <p><u>Indirect evidence</u></p> <p>Hydrocolloid dressing vs silver sulfadiazine</p> <ul style="list-style-type: none"> Statistically significant advantage with hydrocolloid dressing for the important outcome pain (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) <p>Hydrogel dressing vs usual care</p> <ul style="list-style-type: none"> Statistically significant advantage with hydrogel dressing for the important outcome pain at end of study (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) No statistically significant difference with hydrogel dressing for the important outcome pain 30 minutes after treatment (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) <p>Silver-impregnated dressing vs silver sulfadiazine</p> <ul style="list-style-type: none"> No statistically significant difference with silver-impregnated dressing for the important outcome pain (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) <p>Fibre dressing (Aquacel™ AG) vs silver sulfadiazine</p> <ul style="list-style-type: none"> Statistically significant advantage with fibre dressing (Aquacel™ AG) for the important outcome pain (at days 1, 3 and 7) (GRADE: ⊕○○○ LOW). However, as there is evidence of statistically significant baseline differences (pain at day 1) that could account for differences between treatment groups at later measurements, we did not consider this comparison in our final analysis
--	--

Undesirable Effects

Are the undesirable effects small?	
<p>Judgement:</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probably no</p> <p><input checked="" type="radio"/> Uncertain</p> <p><input type="radio"/> Probably yes</p> <p><input type="radio"/> Yes</p> <p><input type="radio"/> Varies</p>	<p>Silver sulfadiazine vs. conventional wound care</p> <ul style="list-style-type: none"> No statistically significant difference with silver sulfadiazine for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) <p>Fibre dressing (Aquacel™ AG) vs. silver sulfadiazine</p> <ul style="list-style-type: none"> No statistically significant difference for the critical outcome mortality and the important outcome time to 95% re-epithelialization (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) <p><u>Indirect evidence</u></p> <p>Hydrocolloid dressing vs silver sulfadiazine</p> <ul style="list-style-type: none"> No disadvantage with hydrocolloid dressing reported <p>Hydrogel dressing vs usual care</p> <ul style="list-style-type: none"> No statistically significant difference with hydrogel dressing for the important outcome pain 30 minutes after treatment (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) <p>Silver-impregnated dressing vs silver sulfadiazine</p> <ul style="list-style-type: none"> No statistically significant difference with silver-impregnated dressing for the important outcome pain (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) <p>Fibre dressing (Aquacel™ AG) vs silver sulfadiazine</p> <ul style="list-style-type: none"> No disadvantage with Fibre dressing (Aquacel™ AG) reported
Differences in values	
Is there important uncertainty about how much people value the main outcomes?	
<p>Judgement:</p> <p><input type="radio"/> Important uncertainty or variability</p> <p><input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability</p> <p><input type="radio"/> Probably no important uncertainty of variability</p> <p><input type="radio"/> No important uncertainty of variability</p> <p><input type="radio"/> Not known</p>	<ul style="list-style-type: none"> The guideline committee has judged the statistically significant effects as important: pain No statistically significant undesirable effects have been reported Interviews with 14 survivors and family members of survivors conducted by our group suggest a higher importance of the outcome pain relative to the judgement of the guideline committee
Balance of effects	
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention?	
<p>Judgement:</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probably no</p> <p><input checked="" type="radio"/> Uncertain</p> <p><input type="radio"/> Probably yes</p>	<p>Silver sulfadiazine vs. conventional wound care</p> <ul style="list-style-type: none"> No statistically significant difference with silver sulfadiazine for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) <p>Fibre dressing (Aquacel™ AG) vs. silver sulfadiazine</p>

Evidence- and Consensus-Based Guideline
 „Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)“
 (AWMF Reg.-Nr. 013-103) – Evidence Report

<p>○ Yes ○ Varies</p>	<ul style="list-style-type: none"> Statistically significant advantage with fibre dressing (Aquacel™ AG) for the important outcome pain at second dressing change (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW), however, as pain was only measured once at time of second dressing change, between-group differences at baseline that could account for differences at later measurements cannot be ruled out. We therefore did not consider this comparison for the outcome pain in our final analysis. No statistically significant difference for the critical outcome mortality and the important outcome time to 95% re-epithelialization (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) <p><u>Indirect evidence</u></p> <p>Hydrocolloid dressing vs silver sulfadiazine</p> <ul style="list-style-type: none"> Statistically significant advantage with hydrocolloid dressing for the important outcome pain (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) No disadvantage with hydrocolloid dressing reported <p>Hydrogel dressing vs usual care</p> <ul style="list-style-type: none"> Statistically significant advantage with hydrogel dressing for the important outcome pain at end of study (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) No statistically significant difference with hydrogel dressing for the important outcome pain 30 minutes after treatment (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) <p>Silver-impregnated dressing vs silver sulfadiazine</p> <ul style="list-style-type: none"> No statistically significant difference with silver-impregnated dressing for the important outcome pain (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) <p>Fibre dressing (Aquacel™ AG) vs silver sulfadiazine</p> <ul style="list-style-type: none"> Statistically significant advantage with fibre dressing (Aquacel™ AG) for the important outcome pain (at days 1, 3 and 7) (GRADE: ⊕○○○ LOW). However, as there is evidence of statistically significant baseline differences (pain at day 1) that could account for differences between treatment groups at later measurements, we did not consider this comparison in our final analysis.
---------------------------	---

Resource use

Are the resources required small?

<p>Judgement:</p> <p>○ No ○ Probably no ● Uncertain ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies</p>	<ul style="list-style-type: none"> No cost-benefit analysis for the German healthcare system was identified
---	--

Resource use

Is the incremental cost small relative to the net benefits?

<p>Judgement:</p> <p>○ No ○ Probably no ● Uncertain ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies</p>	<ul style="list-style-type: none"> In the absence of evidence regarding critical outcomes, secondary outcomes such as pain reduction should be considered when evaluating the role of costs in making treatment recommendations. Several interlocking factors need to be considered on a case-by-case basis: <ul style="list-style-type: none"> How large is the detached body surface area / what is the presumed timeframe to attain wound closure (i.e., the amount of product needed)? How important is a reduction of pain for a given patient (considering their level of sedation, age, psychological comorbidities and personal preferences) relative to the product's presumed effectiveness regarding this outcome? Does the product have a potential for lowering indirect costs, such as staffing costs (e.g., fewer dressing changes required)?
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> Considered in conjunction with the low incidence rate of EN, disease severity may justify above average costs and resource investment even for small treatment benefits.
<h3>Equity</h3> <p>What would be the impact on health inequities?</p>	
<p>Judgement:</p> <p>○ Increased</p> <p>○ Probably increased</p> <p>○ Uncertain</p> <p>○ Probably reduced</p> <p>○ Reduced</p> <p>● Varies</p>	<ul style="list-style-type: none"> No important impact on equity expected
<h3>Acceptability, Implementability and Feasibility</h3> <p>Is the option acceptable to key stakeholders, can it be implemented and is it feasible?</p>	
<p>Judgement:</p> <p>○ Increased</p> <p>○ Probably increased</p> <p>○ Uncertain</p> <p>○ Probably reduced</p> <p>○ Reduced</p> <p>● Varies</p>	<ul style="list-style-type: none"> No conflicts regarding acceptability anticipated No conflicts regarding implementability anticipated No conflicts regarding feasibility anticipated
<h3>Conclusion</h3> <p>What is the final judgement considering the evidence, and are there important limitations?</p>	
<p>Judgement:</p> <p>○ Strong recommendation against the intervention</p> <p>○ Conditional recommendation against the intervention</p> <p>● Conditional recommendation for either the intervention or the comparison</p> <p>○ Conditional recommendation for the intervention</p> <p>○ Strong recommendation for the intervention</p>	<p><u>Silver sulfadiazine:</u></p> <p>Regarding the outcome mortality, only 1 study comparing silver sulfadiazine with conventional wound care could be identified. As the confidence intervals of the study's effect estimate are consistent with both substantial benefit and harm, no clear direction of effect can be established. For the outcomes pain (unspecified) and pain (at days 1, 3 and 7), a pre-existing systematic review on wound care in burn patients provided indirect very low certainty evidence for a disadvantage with silver sulfadiazine over hydrocolloid dressing (based on 1 randomized controlled trial with 42 patients) and Fibre dressing (Aquacel™ AG) (based on 1 randomized controlled trial with 70 patients) in addition to the results of our main analysis. However, the latter randomized controlled trial comparing silver sulfadiazine and fibre dressing (Aquacel™ AG) reports statistically significant baseline differences (pain at day 1) that could account for differences between treatment groups at later measurements. We have therefore excluded this comparison from our analysis. Moreover, due to study size limitations, high risk of bias, indirectness and uncertainty about whether the intervention provides a clinically important effect, we do not feel confident in making a recommendation for the use of silver sulfadiazine in acute EN patients.</p> <p><u>Fibre dressing (Aquacel™ AG):</u></p> <p>Regarding the outcome pain (at second dressing change), there is direct very low certainty evidence for an advantage of fibre dressings (Aquacel™ AG) over conventional wound dressings (paraffin gauze) (based on 1 observational study with 20 patients). However, as pain was only measured once at time of second dressing change, between-group differences at baseline that could account for differences at later measurements cannot be ruled out. We therefore did not consider this comparison for the outcome pain in our final analysis. For the outcome pain (at days 1, 3 and 7), a pre-existing systematic review on wound care in burns patients was consulted for indirect evidence regarding the comparison between fibre dressings (Aquacel™ AG) over silver sulfadiazine (based on 1 randomized controlled trial with 70 patients). However, the latter randomized controlled trial comparing silver sulfadiazine and fibre dressing (Aquacel™ AG) reports statistically significant baseline differences (pain at day 1) that could account for differences between treatment groups at</p>

	<p>later measurements. We have therefore excluded this comparison from our analysis. Moreover, due to study size limitations, high risk of bias and uncertainty about whether the intervention provides a clinically important effect, we do not feel confident in making a recommendation for the use of fibre dressings (Aquacel™ AG) in acute EN patients.</p> <p><u>Hydrocolloid dressing:</u></p> <p>We did not identify any direct evidence pertaining to hydrocolloid dressings. For the outcome pain (unspecified), a pre-existing systematic review on wound care in burn patients provided indirect evidence for an advantage of hydrocolloid dressings over silver sulfadiazine (based on 1 randomized controlled trial with 42 patients) in addition to the results of our main analysis. However, due to study size limitations, high risk of bias, indirectness and uncertainty about whether the intervention provides a clinically important effect, we do not feel confident in making a recommendation for the use of fibre dressings (Aquacel™ AG) in acute EN patients.</p> <p><u>Hydrogel dressing:</u></p> <p>We did not identify any direct evidence pertaining to hydrogel dressings. For the outcome pain (at end of study), a pre-existing systematic review on wound care in burn patients provided indirect evidence for an advantage of hydrocolloid dressings over silver sulfadiazine (based on 1 randomized controlled trial with 118 patients) in addition to the results of our main analysis. However, due to study size limitations, high risk of bias, indirectness and uncertainty about whether the intervention provides a clinically important effect, we do not feel confident in making a recommendation for the use of hydrogel dressings in acute EN patients.</p> <p><u>Silver-impregnated dressing:</u></p> <p>We did not identify any direct evidence pertaining to silver-impregnated dressings. Furthermore, regarding the outcome pain (unspecified), a pre-existing systematic review on wound care in burn patients did not provide any indirect evidence for or against treatment benefits with silver-impregnated dressings over silver sulfadiazine (based on 3 randomized controlled trials with 135 patients). Due to a lack of statistically significant findings, study size limitations, high risk of bias and indirectness, we do not feel confident in making a recommendation for the use of silver impregnated dressings in acute EN patients.</p>
--	---

TREATMENT OF ACUTE OPHTHALMOLOGICAL MANIFESTATIONS OF EPIDERMAL NECROLYSIS

For patients with EN, what is the clinical efficacy of a coverage of the ocular surface with amniotic membrane (surgical transplant or apposition with therapeutic contact lens) compared with supportive therapy?	
POPULATION:	Patients with acute EN
INTERVENTION:	Coverage of the ocular surface with amniotic membrane (surgical transplant or apposition with therapeutic contact lens)
COMPARISON:	Supportive therapy
MAIN OUTCOMES:	<p>Primary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Survival / in-hospital mortality (9 = critical) ○ Incidence of serious complications (9 = critical) ○ Quality of life / psychosocial well-being (7 = critical) ○ Sequelae of the eyes, group 1: blindness, limitation of reading ability, corneal perforations / ulcerations / epithelial defects, limbal stem cell insufficiency, chronic ocular dryness (8 = critical) ○ Sequelae of the eyes, group 2: entropion / ectropion, trichiasis, symblepharon: (7 = critical) ○ Sequelae of other organ systems, group 1, digestive system: ulcerations, perforations; urogenital system: urethral strictures, vaginal stenosis; respiratory system: acute respiratory distress syndrome (ARDS), bronchiolitis, bronchiectasis, chronic obstructive pulmonary dysfunction (COPD) (7 = critical) <p>Secondary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sequelae of other organ systems, group 2, skin: scarring, nail loss, postinflammatory hypo- and / or hyperpigmentation; urogenital system: phimosis (6 = important) ○ Days with ventilation/requirement of ventilation (6 = important) ○ Mental health (6 = important) ○ Pain (6 = important) ○ Time to complete reepithelialization / skin healing (5 important) ○ Time to return to school / work (5 = important) ○ Length of hospital stay (4 = important)
SETTING:	Hospital- or burn unit-based care, no regional limitations
PERSPECTIVE:	Clinical recommendations, population perspective
BACKGROUND:	<ul style="list-style-type: none"> ○ About 55-88% of all EN patients are affected by ophtalmic complications, which can often lead to severe long-term consequences, including blindness ○ Early treatment of ophthalmological manifestations of EN is hypothesized to improve the long-term prognosis and prevent subsequent disability ○ Preliminary research findings and the prevalence of clinical use suggests beneficial effects of ocular surface treatment with amniotic membrane that have not been systematically evaluated
CONFLICT OF INTERESTS:	None

ASSESSMENT

Is the problem a priority?	
<p>Judgement:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies 	<p>Epidermal necrolysis (EN) is a predominately drug-induced mucocutaneous reaction with considerable mortality and morbidity, including life-long sequelae. Due to its low incidence, no treatment standards have been established in Germany. This especially pertains to the treatment of ophthalmological manifestations of EN, which is hypothesized to significantly mitigate the long-term impact of the disease. Amniotic membrane treatment of the ocular surface is commonly applied in clinical practice based on mechanistic considerations and preliminary scientific evidence. Currently, different options exist for amniotic membrane treatment, which considerably differ in methods of apposition (surgical transplant vs. therapeutic contact lens with affixed amniotic membrane). A systematic evaluation of the effectiveness of the intervention and its different forms of application is therefore desirable for all stakeholders.</p> <p>Patients' and family members' needs/preferences: To assess the patient perspective on acute care needs, we conducted and analyzed 14 semi-structured interviews with survivors and family members of survivors. Two themes emerged regarding medical care for ophthalmological manifestations of EN. The importance of early eye-directed intervention seems to be often underestimated and therefore leaves patients questioning whether or not illness sequelae could have been prevented. Second, there is marked uncertainty about practical day-to-day considerations, such as managing symptoms of dry eyes.</p> <p>Healthcare professional needs: Providers are likely to place high importance in obtaining information on the effectiveness of amniotic membrane treatment.</p>

Summary of Findings						
What is the overall certainty of the evidence?						
Systematic review based on 1 randomized controlled trial with 25 patients (50 eyes) and 1 observational study with 48 patients (96 eyes).						
Amniotic membrane transplantation vs. supportive therapy (RCT)						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know 	Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
					Supportive therapy	AMT
	Ocular sequelae (group 1): corneal perforations / ulcerations / epithelial defects at 6 months	25 (1 randomized controlled trial)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	RR 1 (0.07 to 15.12)	Risk of outcome 40 per 1.000	0 fewer per 1.000 (37 fewer to 565 more)
	Ocular sequelae (group 1): Limbal stem cell insufficiency at 6 months	25 (1 randomized controlled trial)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	RR 0.08 (0-1.3)	Risk of outcome 240 per 1000	222 fewer per 1000 (239 fewer to 71 more)
Ocular sequelae (group 1): Conjunctival congestion at 6 months	25 (1 randomized controlled trial)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,c}	RR 0.09 (0.01-0.65)	Risk of outcome 440 per 1.000	400 fewer per 1000 (434 fewer to 153 fewer)	

Evidence- and Consensus-Based Guideline
 „Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)“
 (AWMF Reg.-Nr. 013-103) – Evidence Report

Ocular sequelae (group 2): ectropion / entropion at 6 months	25 (1 randomized controlled trial)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	RR 0.2 (0.01-3.97)	Risk of outcome 80 per 1.000	64 fewer per 1000 (79 fewer to 237 more)
Ocular sequelae (group 2): trichiasis at 6 months	25 (1 randomized controlled trial)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	RR 0.08 (0-1.3)	Risk of outcome 240 per 1.000	222 fewer per 1000 (239 fewer to 71 more)
Ocular sequelae (group 2): symblepharon at 6 months	25 (1 randomized controlled trial)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	RR 0.11 (0.01-1.96)	Risk of outcome 160 per 1.000	142 fewer per 1000 (159 fewer to 154 more)
Best-corrected visual acuity (BCVA) at 6 months	25 (1 randomized controlled trial)		-	Mean LogMAR: 0.522 ± 0.52 units	MD in LogMAR units: 0.454 less (0.68 less to 0.23 less)
Schirmer's test at 6 months	25 (1 randomized controlled trial)		-	Mean Schirmer's test: 8.64 ± 5.4 mm	MD in mm: 6.8 more (3.46 more to 10.14 more)
Tear film break-up time (TBUT)	25 (1 randomized controlled trial)		-	Mean TBUT: 6.96 ± 4.5 sec	MD in sec: 2.96 more (0.51 more to 5.41 more)

- a. Study limitations: some concerns for risk of bias (rated down one level)
- b. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met (rated down one level)
- c. Large effect: (rated up one level)

Amniotic membrane transplantation vs. supportive therapy (observational study)

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know 	Outcomes	No of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
					Supportive therapy	AMT
	Ocular sequelae (group 1): corneal perforations at 4 years	48 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	RR 0.02 (0-0.31)	Risk of outcome 333 per 1.000	327 fewer per 1000 (333 fewer to 229 fewer)
	Ocular sequelae (group 1): epithelial defects at 4 years	48 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	RR 0.13 (0.05-0.3)	Risk of outcome 611 per 1.000	534 fewer per 1000 (578 fewer to 431 fewer)
	Ocular sequelae (group 1): Blindness/restricted reading ability (best-corrected visual acuity <20/200) at 4 years	48 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	RR 0.05 (0.01-0.22)	Risk of outcome 500 per 1.000	474 fewer per 1000 (494 fewer to 391 fewer)
	Ocular sequelae (group 1): limbal stem cell insufficiency/total limbal stem cell deficiency at 4 years	48 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	RR 0.06 (0.02-0.18)	Risk of outcome 667 per 1.000	628 fewer per 1000 (655 fewer to 544 fewer)
	Ocular sequelae (group 1): chronic dry eyes (moderate and severe)	48 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	RR 0.21 (0.12-0.37)	Risk of outcome 778 per 1.000	611 fewer per 1000 (682 fewer to 488 fewer)

Evidence- and Consensus-Based Guideline
 „Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)“
 (AWMF Reg.-Nr. 013-103) – Evidence Report

Ocular sequelae (group 2): entropion at 4 years	48 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	RR 0.26 (0.12-0.58)	Risk of outcome 444 per 1.000	329 fewer per 1000 (393 fewer to 187 fewer)
Ocular sequelae (group 2): ectropion at 4 years	48 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}	RR 1.2 (0.06-24.03)	Risk of outcome 0 per 1.000	inestimable
Ocular sequelae (group 2): trichiasis / distichiasis at 4 years	48 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	RR 0.42 (0.3-0.58)	Risk of outcome 889 per 1000	517 fewer per 1000 (622 fewer to 371 fewer)
Ocular sequelae (group 2): symblepharon at 4 years	48 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	RR 0.32 (0.19-0.52)	Risk of outcome 722 per 1000	491 fewer per 1000 (582 fewer to 343 fewer)

- a. Study limitations: some concerns for risk of bias (rated down two levels)
 b. Large effect: (rated up one level)
 c. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met (rated down one level)

Bibliography

Shanbhag, 2020 (55); Sharma, 2016 (56)

Desirable Effects

Are the desirable effects large?

Judgement:

- No
 Probably no
 Uncertain
 Probably yes
 Yes
 Varies

Amniotic membrane transplantation vs. supportive therapy

- Statistically significant advantage with Amniotic membrane transplantation for the critical outcome ocular sequelae (group 1): conjunctival congestion at 6 months (GRADE: ⊕⊕⊕○ MODERATE)
- No statistically significant difference with with Amniotic membrane transplantation for the critical outcomes ocular sequelae (group 1): corneal perforations / ulcerations / epithelial defects at 6 months, limbal stem cell insufficiency at 6 months and ocular sequelae (group 2): ectropion / entropion at 6 months, trichiasis at 6 months, symblepharon at 6 months (GRADE: ⊕⊕○○ LOW)

Amniotic membrane transplantation vs. supportive therapy

- Statistically significant advantage with Amniotic membrane transplantation for the critical outcomes ocular sequelae (group 1): corneal perforations at 4 years, epithelial defects at 4 years, blindness/restricted reading ability (best-corrected visual acuity <20/200) at 4 years, limbal stem cell insufficiency/total limbal stem cell deficiency at 4 years, chronic dry eyes (moderate and severe), and ocular sequelae (group 2): entropion at 4 years, trichiasis / distichiasis at 4 years, symblepharon at 4 years (GRADE: ⊕⊕⊕○ MODERATE)
- No statistically significant difference with with Amniotic membrane transplantation for the critical outcome ocular sequelae (group 2): ectropion at 4 years (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW)

Undesirable Effects

Are the undesirable effects small?

Judgement:

- No
 Probably no
 Uncertain
 Probably yes
 Yes
 Varies

Amniotic membrane transplantation vs. supportive therapy

- No statistically significant difference with with Amniotic membrane transplantation for the critical outcomes ocular sequelae (group 1): corneal perforations / ulcerations / epithelial defects at 6 months, limbal stem cell insufficiency at 6 months and ocular sequelae (group 2): ectropion / entropion at 6 months, trichiasis at 6 months, symblepharon at 6 months (GRADE: ⊕⊕○○ LOW)

	<p style="color: green;">Amniotic membrane transplantation vs. supportive therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> No statistically significant difference with with Amniotic membrane transplantation for the critical outcome Ocular sequelae (group 2): ectropion at 4 years (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW)
<p>Differences in values</p> <p>Is there important uncertainty about how much people value the main outcomes?</p>	
<p>Judgement:</p> <p>○ Important uncertainty or variability</p> <p>● Possibly important uncertainty or variability</p> <p>○ Probably no important uncertainty of variability</p> <p>○ No important uncertainty of variability</p> <p>○ Not known</p>	<ul style="list-style-type: none"> The guideline committee has judged the statistically significant effects as critical: ocular sequelae (group 1): blindness, limitation of reading ability, corneal perforations / ulcerations / epithelial defects, limbal stem cell insufficiency, chronic ocular dryness, Ocular sequelae (group 2): entropion / ectropion, trichiasis, symblepharon No statistically significant undesirable effects have been reported Interviews with 14 survivors and family members of survivors conducted by our group did not suggest any difference in values between the judgement of the guideline committee and that of EN survivors
<p>Balance of effects</p> <p>Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention?</p>	
<p>Judgement:</p> <p>○ No</p> <p>○ Probably no</p> <p>● Uncertain</p> <p>○ Probably yes</p> <p>○ Yes</p> <p>○ Varies</p>	<p style="color: orange;">Amniotic membrane transplantation vs. supportive therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> Statistically significant advantage with Amniotic membrane transplantation for the critical outcome ocular sequelae (group 1): conjunctival congestion at 6 months (GRADE: ⊕⊕⊕○ MODERATE) No statistically significant difference with with Amniotic membrane transplantation for the critical outcomes ocular sequelae (group 1): corneal perforations / ulcerations / epithelial defects at 6 months, limbal stem cell insufficiency at 6 months and ocular sequelae (group 2): ectropion / entropion at 6 months, trichiasis at 6 months, symblepharon at 6 months (GRADE: ⊕⊕○○ LOW) <p style="color: green;">Amniotic membrane transplantation vs. supportive therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> Statistically significant advantage with Amniotic membrane transplantation for the critical outcomes ocular sequelae (group 1): corneal perforations at 4 years, epithelial defects at 4 years, blindness/restricted reading ability (best-corrected visual acuity <20/200) at 4 years, limbal stem cell insufficiency/total limbal stem cell deficiency at 4 years, chronic dry eyes (moderate and severe), and ocular sequelae (group 2): entropion at 4 years, trichiasis / distichiasis at 4 years, symblepharon at 4 years (GRADE: ⊕⊕⊕○ MODERATE) No statistically significant difference with with Amniotic membrane transplantation for the critical outcome Ocular sequelae (group 2): ectropion at 4 years (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW)
<p>Resource use</p> <p>Are the resources required small?</p>	
<p>Judgement:</p> <p>○ No</p> <p>○ Probably no</p> <p>● Uncertain</p> <p>○ Probably yes</p>	<ul style="list-style-type: none"> No cost-benefit analysis for the German healthcare system was identified

<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	
Resource use	
Is the incremental cost small relative to the net benefits?	
Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> ● Considered in conjunction with the low incidence rate of EN, disease severity may justify above average costs and resource investment even for small treatment benefits
Equity	
What would be the impact on health inequities?	
Judgement: <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Reduced <input checked="" type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> ● No important impact on equity expected
Acceptability, Implementability and Feasibility	
Is the option acceptable to key stakeholders, can it be implemented and is it feasible?	
Judgement: <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Reduced <input checked="" type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> ● No conflicts regarding acceptability anticipated ● No conflicts regarding implementability anticipated ● No conflicts regarding feasibility anticipated
Conclusion	
What is the final judgement considering the evidence, and are there important limitations?	
Judgement: <input type="radio"/> Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/> Conditional recommendation against the intervention <input checked="" type="radio"/> Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/> Strong recommendation for the intervention	Regarding the outcomes ocular sequelae (group 1): conjunctival congestion at 6 months, corneal perforations at 4 years, epithelial defects at 4 years, blindness/restricted reading ability (best-corrected visual acuity <20/200) at 4 years, limbal stem cell insufficiency/total limbal stem cell deficiency at 4 years, chronic dry eyes (moderate and severe), and ocular sequelae (group 2): entropion at 4 years, trichiasis / distichiasis at 4 years, symblepharon at 4 years there is moderate certainty evidence for an advantage amniotic membrane transplantation over supportive therapy (based on 1 RCT and 1 observational study with 25 and 48 patients, respectively. Due to the consistently high effect sizes, we feel confident in making a recommendation for the use of amniotic membrane transplantation in acute EN patients, despite the underlying low sample sizes and number of studies.

TREATMENT OF POSTACUTE OPHTHALMOLOGICAL MANIFESTATIONS OF EPIDERMAL NECROLYSIS

For patients with EN, what is the clinical efficacy of surgical interventions (lid-directed procedures, keratoplasty, keratoprosthesis) compared with supportive therapy?	
POPULATION:	Patients with postacute EN
INTERVENTION:	Surgical interventions (lid-directed procedures, keratoplasty, keratoprosthesis)
COMPARISON:	Supportive therapy
MAIN OUTCOMES:	<p>Primary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Survival / in-hospital mortality (9 = critical) ○ Incidence of serious complications (9 = critical) ○ Quality of life / psychosocial well-being (7 = critical) ○ Sequelae of the eyes, group 1: blindness, limitation of reading ability, corneal perforations / ulcerations / epithelial defects, limbal stem cell insufficiency, chronic ocular dryness (8 = critical) ○ Sequelae of the eyes, group 2: entropion / ectropion, trichiasis, symblepharon: (7 = critical) ○ Sequelae of other organ systems, group 1, digestive system: ulcerations, perforations; urogenital system: urethral strictures, vaginal stenosis; respiratory system: acute respiratory distress syndrome (ARDS), bronchiolitis, bronchiectasis, chronic obstructive pulmonary dysfunction (COPD) (7 = critical) <p>Secondary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sequelae of other organ systems, group 2, skin: scarring, nail loss, postinflammatory hypo- and / or hyperpigmentation; urogenital system: phimosis (6 = important) ○ Days with ventilation/requirement of ventilation (6 = important) ○ Mental health (6 = important) ○ Pain (6 = important) ○ Time to complete reepithelialization / skin healing (5 important) ○ Time to return to school / work (5 = important) ○ Length of hospital stay (4 = important)
SETTING:	Hospital- or burn unit-based care, no regional limitations
PERSPECTIVE:	Clinical recommendations, population perspective
BACKGROUND:	<ul style="list-style-type: none"> ○ About 55-88% of all EN patients are affected by ophthalmic complications, which can often lead to severe long-term consequences, including blindness ○ Early treatment of ophthalmological manifestations of EN is hypothesized to improve the long-term prognosis and prevent subsequent disability ○ Preliminary research findings and the prevalence of clinical use suggests beneficial effects of ocular surface treatment with amniotic membrane that have not been systematically evaluated
CONFLICT OF INTERESTS:	None

ASSESSMENT

Is the problem a priority?	
Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<p>Epidermal necrolysis (EN) is a predominately drug-induced mucocutaneous reaction with considerable mortality and morbidity, including life-long sequelae. Due to its low incidence, no treatment standards have been established in Germany. In the postacute phase, especially lid-related keratopathies present a common cause of distress for survivors due to the constant irritation caused by morphological changes of the involved mucous membranes. Different surgical procedures have been proposed to reduce mechanical irritation and mitigate the long-term impact of the disease. A systematic evaluation of the effectiveness of these surgical interventions is therefore desirable for all stakeholders.</p> <p>Patients’ and family members’ needs/preferences: To assess the patient perspective on care needs, we conducted and analyzed 14 semi-structured interviews with survivors and family members of survivors. While often not yet present in the acute phase, ophthalmological manifestations of EN can develop into a significant cause of suffering at a later stage, as the degenerative changes become more and more salient and necessitate rigorous symptom management.</p> <p>Healthcare professional needs: Providers are likely to place high importance in obtaining information on the effectiveness of amniotic membrane treatment.</p>

Summary of Findings						
What is the overall certainty of the evidence?						
Systematic review based on 1 randomized controlled trial with 20 patients (40 eyes).						
Mucous membrane grafting (fibrin-glue) vs. mucous membrane grafting (continuous 8-0 polygalactin suture-assisted)						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know	Outcomes	No of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
	Supportive therapy	AMT				
	Ocular sequelae (group 1): improvement in conjunctival and corneal parameters at 6 months follow-up	40 eyes of 20 patients (1 randomized controlled trial)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	RR: improvement in conjunctival hyperemia: 1.11 (0.93-1.31), conjunctival staining: 1.11 (0.93-1.31), corneal staining: 0.94 (0.71-1.25), corneal conjunctivalization: 1 (0.23-4.37), corneal neovascularization: 0.2 (0.01-3.92), corneal opacification: 3 (0.13-69.52), corneal keratinization: 1 (0.07-14.9)	Risk of outcome: improvement in conjunctival hyperemia: 900 per 1000, conjunctival staining 900 per 1000, corneal staining: 850 per 1000, corneal conjunctivalization: 150 per 1000, corneal neovascularization: 100 per 1000, corneal opacification: 0 per 1000, corneal keratinization: 50 per 1000	Risk of outcome: improvement in conjunctival hyperemia: 97 more per 1000 (59 fewer to 283 more), conjunctival staining: 97 more per 1000 (59 fewer to 283 more), corneal staining: 50 fewer per 1000 (249 fewer to 215 more), corneal conjunctivalization: 0 fewer/more per 1000 (116 fewer to 506 more), corneal neovascularization: 80 fewer per 1000 (99 fewer to 292 more), corneal opacification: not estimable , corneal

Evidence- and Consensus-Based Guideline
 „Diagnosis and treatment of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)“
 (AWMF Reg.-Nr. 013-103) – Evidence Report

						keratinization: 0 fewer/more per 1000 (47 fewer to - 695 more)
	Ocular sequelae (group 1): BCVA	40 eyes of 20 patients (1 randomized controlled trial)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	-	Mean LogMAR: 0.77 (estimated from median and range after Wan et al, 2014)	MD in LogMAR units: 0.05 less (0.47 less to 0.37 more) (estimated from median and range after Wan et al, 2014)
	Schirmer's test at 6 months	40 eyes of 20 patients (1 randomized controlled trial)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	-	Mean Schirmer's test: 14.42 ± 3.53 mm	MD in mm: 1.87 less (4.40 less to 0.66 more)
	Tear film break-up time (TBUT)	40 eyes of 20 patients (1 randomized controlled trial)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	-	Mean TBUT: 5.75 ± 2.68 sec (estimated from median and range after Wan et al, 2014)	MD in sec: 0.75 more (1.14 less to 2.64 more) (estimated from median and range after Wan et al, 2014)

- a. Study limitations: some concerns for risk of bias (rated down one level)
 b. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met (rated down one level)

Bibliography

Pushker, 2021 (57)

Desirable Effects

Are the desirable effects large?

Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<p>Mucous membrane grafting (fibrin-glue) vs. mucous membrane grafting (continuous 8-0 polygalactin suture-assisted)</p> <ul style="list-style-type: none"> No statistically significant difference with with mucous membrane grafting (fibrin glue) for the critical outcome ocular sequelae (group 1): improvement in conjunctival and corneal parameters and BCVA at 6 months follow-up (GRADE: ⊕⊕○○ LOW)
--	--

Undesirable Effects

Are the undesirable effects small?

Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<p>Mucous membrane grafting (fibrin-glue) vs. mucous membrane grafting (continuous 8-0 polygalactin suture-assisted)</p> <ul style="list-style-type: none"> No statistically significant difference with with mucous membrane grafting (fibrin glue) for the critical outcome ocular sequelae (group 1): improvement in conjunctival and corneal parameters and BCVA at 6 months follow-up (GRADE: ⊕⊕○○ LOW)
--	--

Differences in values

Is there important uncertainty about how much people value the main outcomes?

Judgement:	<ul style="list-style-type: none"> No statistically significant desirable or undesirable effects have been reported Interviews with 14 survivors and family members of survivors conducted by our group did not suggest any difference in values between the judgement of the guideline committee and that of EN survivors.
------------	---

<input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty of variability <input type="radio"/> No important uncertainty of variability <input type="radio"/> Not known	
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention?	
Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<p style="color: #e67e22;">Mucous membrane grafting (fibrin-glue) vs. mucous membrane grafting (continuous 8-0 polygalactin suture-assisted)</p> <ul style="list-style-type: none"> • No statistically significant difference with with mucous membrane grafting (fibrin glue) for the critical outcome ocular sequelae (group 1): improvement in conjunctival and corneal parameters and BCVA at 6 months follow-up (GRADE: ⊕⊕○○ LOW)
Resource use Are the resources required small?	
Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> • No cost-benefit analysis for the German healthcare system was identified
Resource use Is the incremental cost small relative to the net benefits?	
Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> • Mucous membrane grafting using fibrin glue is costlier than the same procedure using a continuous suturing technique. Additionally, the fibrin glue group received additional polygalactin sutures, albeit less than in the control group • Considered in conjunction with the low incidence rate of EN, disease severity may justify above average costs and resource investment even for small treatment benefits
Equity What would be the impact on health inequities?	
Judgement: <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably reduced	<ul style="list-style-type: none"> • No important impact on equity expected

<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ● Varies 	
<h3 style="margin: 0;">Acceptability, Implementability and Feasibility</h3> <p style="margin: 0;">Is the option acceptable to key stakeholders, can it be implemented and is it feasible?</p>	
<p>Judgement:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Increased ○ Probably increased ○ Uncertain ○ Probably reduced ○ Reduced ● Varies 	<ul style="list-style-type: none"> ● No conflicts regarding acceptability anticipated ● No conflicts regarding implementability anticipated ● No conflicts regarding feasibility anticipated
<h3 style="margin: 0;">Conclusion</h3> <p style="margin: 0;">What is the final judgement considering the evidence, and are there important limitations?</p>	
<p>Judgement:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Strong recommendation against the intervention ○ Conditional recommendation against the intervention ● Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○ Conditional recommendation for the intervention ○ Strong recommendation for the intervention 	<p>Regarding the outcome ocular sequelae (group 1): improvement in conjunctival and corneal parameters and BCVA at 6 months follow-up (GRADE: ⊕⊕○○ LOW), there is insufficient evidence for mucous membrane grafting using fibrin glue over mucous mebrane grafting using a continuous 8-0 polygalactin suture (based on 1 RCT wit 20 patients). Due to the lack of significant effect estimates and the higher cost of fibrin glue compared with continuous 8-0 polygalactin suture, we do not feel sufficiently certain to give a recommendation for or against the use of mucous membrane grafting with fibring glue.</p> <p>No evidence could be identified that compared mucous membrane grafting with supportive therapy. We therefore do not feel sufficiently certain to give a recommendation for or against the use of mucous membrane with supportive therapy.</p>

ANTIMICROBIAL THERAPY

For patients with EN, what is the clinical efficacy of prophylactic antibiotic therapy compared with no prophylactic antibiotic therapy?	
POPULATION:	Patients with acute EN
INTERVENTION:	Prophylactic systemic antibiotic therapy
COMPARISON:	No prophylactic systemic antibiotic therapy
MAIN OUTCOMES:	<p>Primary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Survival / in-hospital mortality (9 = critical) ○ Incidence of serious complications (9 = critical) ○ Quality of life / psychosocial well-being (7 = critical) ○ Sequelae of the eyes, group 1: blindness, limitation of reading ability, corneal perforations / ulcerations / epithelial defects, limbal stem cell insufficiency, chronic ocular dryness (8 = critical) ○ Sequelae of the eyes, group 2: entropion / ectropion, trichiasis, symblepharon: (7 = critical) ○ Sequelae of other organ systems, group 1, digestive system: ulcerations, perforations; urogenital system: urethral strictures, vaginal stenosis; respiratory system: acute respiratory distress syndrome (ARDS), bronchiolitis, bronchiectasis, chronic obstructive pulmonary dysfunction (COPD) (7 = critical) <p>Secondary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sequelae of other organ systems, group 2, skin: scarring, nail loss, postinflammatory hypo- and / or hyperpigmentation; urogenital system: phimosis (6 = important) ○ Days with ventilation/requirement of ventilation (6 = important) ○ Mental health (6 = important) ○ Pain (6 = important) ○ Time to complete reepithelialization / skin healing (5 important) ○ Time to return to school / work (5 = important) ○ Length of hospital stay (4 = important)
SETTING:	Hospital- or burn unit-based care, no regional limitations
PERSPECTIVE:	Clinical recommendations, population perspective
BACKGROUND:	<ul style="list-style-type: none"> ○ Infections caused by direct bacterial colonization of the skin or indirectly through catheterization frequently lead to sepsis, which is a major cause of morbidity and mortality in epidermal necrolysis ○ Prophylactic systemic antibiotics may help mitigate the risk of developing infections and thereby improve disease outcomes but also aggravate the patient’s condition through systemic side effects and facilitating the emergence of resistant organisms ○ The efficacy of prophylactic antibiotics in patients with epidermal necrolysis has not been systematically evaluated
CONFLICT OF INTERESTS:	None

ASSESSMENT

Is the problem a priority?	
<p>Judgement:</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probably no</p> <p><input type="radio"/> Uncertain</p> <p><input type="radio"/> Probably yes</p> <p><input checked="" type="radio"/> Yes</p> <p><input type="radio"/> Varies</p>	<p>Epidermal necrolysis (EN) is a predominately drug-induced mucocutaneous reaction with considerable mortality and morbidity, including life-long sequelae. Due to its low incidence, no treatment standards have been established in Germany. As septicemia is the major cause of death in patients with the condition, measures to prevent bacterial colonization of the affected tissues are highly desirable. Aside from its potential to suppress bacterial colonization, detrimental effects have been reported in relation to prophylactic antibiotic treatment, such as an increase in the risk of developing resistant microbial strains. It is yet unclear whether the benefits outweigh the harms of this treatment.</p> <p>Patients' and family members' needs/preferences: To assess the patient perspective on care needs, we conducted and analyzed 14 semi-structured interviews with survivors and family members of survivors. However, the interviews did not touch on the subject of prophylactic antibiotic treatment.</p> <p>Healthcare professional needs: Providers are likely to place high importance in obtaining information on the effectiveness of prophylactic antibiotic treatment.</p>

Summary of Findings						
What is the overall certainty of the evidence?						
Systematic review based on 1 observational study with 50 patients.						
Prophylactic antibiotics vs. no prophylactic antibiotics						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know	Outcomes	No of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
					No prophylactic antibiotics	Prophylactic antibiotics
	Mortality	50 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	RR 1.74 (0.04 – 84.03)	Risk of mortality per 1.000 not estimable (no death in single control group)	Risk reduction of mortality per 1.000 not estimable (no death in single control group)
	Length of hospital stay	50 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	-	Mean stay: 13.1 ± 4.8 days	MD in days: 3.8 more (0.29 more to 7.31 more)
<p>a. Study limitations: serious risk of bias in multiple or a substantial number of studies</p> <p>b. Imprecision: CI of pooled effect estimate crosses clinical decision threshold and optimal information size criterion not met</p>						

Bibliography

Diao, 2020 (58)

Desirable Effects

Are the desirable effects large?

<p>Judgement:</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Probably no</p> <p><input checked="" type="radio"/> Uncertain</p> <p><input type="radio"/> Probably yes</p>	<p style="background-color: #0056b3; color: white; padding: 2px 5px;">Prophylactic antibiotics vs. no prophylactic antibiotics</p> <ul style="list-style-type: none"> No statistically significant difference with prophylactic antibiotics for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW)
--	---

<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	
<h3>Undesirable Effects</h3> <p>Are the undesirable effects small?</p>	
Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<p style="color: #1f77b4;">Prophylactic antibiotics vs. no prophylactic antibiotics</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statistically significant disadvantage with Prophylactic antibiotics for the important outcome length of hospital stay (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) •
<h3>Differences in values</h3> <p>Is there important uncertainty about how much people value the main outcomes?</p>	
Judgement: <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty of variability <input type="radio"/> No important uncertainty of variability <input type="radio"/> Not known	<ul style="list-style-type: none"> • The guideline committee has judged the statistically significant undesirable effects as important (length of hospital stay)
<h3>Balance of effects</h3> <p>Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention?</p>	
Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<p style="color: #1f77b4;">Prophylactic antibiotics vs. no prophylactic antibiotics</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statistically significant disadvantage with Prophylactic antibiotics for the important outcome time length of hospital stay (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) • No statistically significant difference with prophylactic antibiotics for the critical outcome mortality (GRADE: ⊕○○○ VERY LOW) • Very low certainty of evidence does not permit reliably estimating balance of effects
<h3>Resource use</h3> <p>Are the resources required small?</p>	
Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> • No cost-benefit analysis for the German healthcare system was identified
<h3>Resource use</h3>	

Is the incremental cost small relative to the net benefits?	
Judgement: <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> • No cost-benefit analysis for the German healthcare system was identified • Considered in conjunction with the low incidence rate of EN, disease severity may justify above average costs and resource investment even for small treatment benefits
Equity	
What would be the impact on health inequities?	
Judgement: <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Reduced <input checked="" type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> • No important impact on equity expected
Acceptability, Implementability and Feasibility	
Is the option acceptable to key stakeholders, can it be implemented and is it feasible?	
Judgement: <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Uncertain <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Reduced <input checked="" type="radio"/> Varies	<ul style="list-style-type: none"> • No conflicts regarding acceptability anticipated • No conflicts regarding implementability anticipated • No conflicts regarding feasibility anticipated
Conclusion	
What is the final judgement considering the evidence, and are there important limitations?	
Judgement: <input type="radio"/> Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/> Conditional recommendation against the intervention <input checked="" type="radio"/> Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/> Strong recommendation for the intervention	<p>Regarding the outcome length of hospital stay there is very low certainty evidence for a disadvantage of prophylactic antibiotics over no prophylactic antibiotics based on 1 observational study with 50 patients.</p> <p>Considering the low certainty of the evidence and the imprecision of reported effect estimates, we can neither make a recommendation for nor against the use of prophylactic antibiotic treatment in acute EN patients.</p> <p>Medical providers may want to consider empirical in conjunction with mechanistic evidence in making clinical decisions.</p>

SUPPLEMENT

Characteristics of included studies

Table 1: Characteristics of included studies

First author, year	Study period	Title	Comparison	Overall sample size	Comments	Risk of Bias
Ao, 2022	01/2017-09/2021	Inhibition of tumor necrosis factor improves conventional steroid therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a cohort of patients	Etanercept + corticosteroids vs. corticosteroids	25		Moderate risk of bias
Boorboor, 2008	01/2002-12/2006	Toxic epidermal necrolysis: use of Biobrane or skin coverage reduces pain, improves mobilisation and decreases infection in elderly patients	Biobrane™ vs. other dressings (paraffin gauze)	14	Likely no systemic co-therapy: "Immunosuppressive or immunomodulating therapy with steroids or immunoglobulins or any prophylactic antibiotic therapy was avoided"	Moderate risk of bias
Brand, 2000	07/1978-06/1998	Toxic epidermal necrolysis in Western Australia	Corticosteroids vs. supportive therapy	12		Serious risk of bias
Brown, 2004	05/1997-09/2002	Toxic epidermal necrolysis: does immunoglobulin make a difference?	IVIg vs. supportive therapy	45	Therapy before burn-center admission with steroids in 16/24 (IVIg) and 13/21 (no IVIg), respectively; differential classification of TEN: "TEN was diagnosed by documentation of greater than 30% TBSA skin slough or with less than 30% TBSA slough and sloughing of one or more mucosal surfaces (oral, tracheal, urogenital)."	Moderate risk of bias

Chan, 2019	01/2006-12/2016	A 10-year retrospective cohort study of the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in a New South Wales state referral hospital from 2006 to 2016	IVIg + corticosteroids vs. supportive therapy	19		Moderate risk of bias
Chan, 2019	01/2006-12/2016	A 10-year retrospective cohort study of the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in a New South Wales state referral hospital from 2006 to 2016	IVIg vs. supportive therapy	22		Moderate risk of bias
Chan, 2019	01/2006-12/2016	A 10-year retrospective cohort study of the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in a New South Wales state referral hospital from 2006 to 2016	IVIg + corticosteroids vs. IVIg	29		Moderate risk of bias
Chatproedprai, 2018	1/1997-12/2016	Clinical Features and Treatment Outcomes among Children with Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A 20-Year Study in a Tertiary Referral Hospital	Corticosteroids vs. supportive therapy	32	Extracted data received from study authors upon request; patients receiving co-therapy with IVIg are excluded from SR	Serious risk of bias
Das, 2014	07/2004-10/2012	Unidentified drugs in traditional medications causing toxic epidermal necrolysis: A developing country experience	Silver sulfadiazine vs. traditional wound care	29		Moderate risk of bias
Diao, 2020	2010-2017	A retrospective analysis of infections and antibiotic treatment in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis	Prophylactic antibiotics vs. no prophylactic antibiotics	50	Reported outcomes only sufficient for analysis of non-infected patients (n=50); co-interventions received: IVIg + corticosteroids	Serious risk of bias
Dicle, 2009		Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A	Corticosteroids vs. supportive therapy	20	2 patients reported as having received IVIg in addition to corticosteroids, but both	Moderate risk of bias

		retrospective evaluation. [Turkish]			patients (uniquely identifiable by described characteristics) are absent in results table of corticosteroids group (supportive therapy group may be inflated).	
Dreyer, 2021	2013-2016	Efficacy of Etanercept in the Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis	Etanercept vs. IVIG	14	Skin detachment from patient-level data <10 extracted as 9, <5 as 4 and "mucosal only" as 0	Moderate risk of bias
Gerding, 1988		Biosynthetic skin substitute vs 1% silver sulfadiazine for treatment of inpatient partial-thickness thermal burns	Biosynthetic dressing (Biobrane™) vs. twice-daily application of silver sulfadiazine	50 wounds in 47 patients		Serious risk of bias (high risk of bias in at least one domain according to systematic review by Wasiak et al., 2013)
Gerding, 1990		Outpatient management of partial-thickness burns: Biobrane versus 1% silver sulfadiazine	Biosynthetic dressing (Biobrane™) vs. twice-daily application of silver sulfadiazine	64		Serious risk of bias (high risk of bias in at least one domain according to systematic review by Wasiak et al., 2013)
Gonzalez-Herrada, 2017	2001-2015	Cyclosporine Use in Epidermal Necrolysis Is Associated with an Important Mortality Reduction: Evidence from Three Different Approaches	Cyclosporine A vs. IVIG	37	SCORTEN reporting based on imputation	Moderate risk of bias
Gravante, 2007	1/1995-12/2005	Toxic epidermal necrolysis and Steven Johnson syndrome: 11-years experience and outcome	IVIG vs. supportive therapy	32	Therapy group allocation according to reference in text (IVIG was used routinely after February 1999). However, Individual patient data was not reported at month-level.	Moderate risk of bias
Guilbaud, 1992		European comparative clinical study of Inerpan: a new wound dressing in treatment of partial skin thickness burns	Hydrogel dressing vs. silver sulfadiazine, paraffin gauze or paraffin gauze with antibiotics	62		Serious risk of bias (high risk of bias in at least one domain according to systematic review by Wasiak et al., 2013)

Hsieh, 2021	01/2000-03/2019	Recent Dermatological Treatments for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Japan	IVIG + corticosteroids vs. corticosteroids	40		Serious risk of bias
Huang, 2014	1995-2009	Clinical evaluation comparing the efficacy of aquacel Ag with vaseline gauze versus 1% silver sulfadiazine cream in toxic epidermal necrolysis	Aquacel Ag with vaseline gauze vs. sulfadiazine cream	20	Only time to 95% healing reported; unbalanced sex distribution ($p < 0.05$)	Serious risk of bias
Imahara, 2006	02/1987-03/2004	SCORTEN overestimates mortality in the setting of a standardized treatment protocol	IVIG vs. supportive therapy	109	Unclear whether IVIG group also contains non-IVIG patients: "IVIG was considered for patients with progressive disease after its routine institution in January 1999."	Serious risk of bias
Jagadeesan, 2013	02/2008-01/2012	Low dose intravenous immunoglobulins and steroids in toxic epidermal necrolysis: A prospective comparative open-labelled study of 36 cases	IVIG + corticosteroids vs. corticosteroids	36		Moderate risk of bias
Kim, 2005	11/1990-10/2003	Toxic epidermal necrolysis: analysis of clinical course and SCORTEN-based comparison of mortality rate and treatment modalities in Korean patients	IVIG vs. corticosteroids	35	38 patients in original sample, 2 deaths in excluded group: unclear whether deceased patients received treatment	Moderate risk of bias
Kirchhof, 2014	2001-2011	Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine	Cyclosporine A vs. IVIG	54	2 patients receiving both treatments included in both treatment groups; unclear whether all patients were treated at the same hospital: "9 patients with SJS/TEN were identified from our dermatology consult service database"	Moderate risk of bias

Koh, 2010	01/2001-12/2006	Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Asian children	Corticosteroids vs. supportive therapy	133	15 patients in original sample (4 receiving IVIG)	Serious risk of bias
Kridin, 2021	01/2015-12/2019	Assessment of Treatment Approaches and Outcomes in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Insights From a Pan-European Multicenter Study	IVIG vs. supportive therapy	109		Serious risk of bias
Kridin, 2021	01/2015-12/2019	Assessment of Treatment Approaches and Outcomes in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Insights From a Pan-European Multicenter Study	Corticosteroids vs. supportive therapy	212		Serious risk of bias
Kridin, 2021	01/2015-12/2019	Assessment of Treatment Approaches and Outcomes in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Insights From a Pan-European Multicenter Study	Cyclosporine A vs. supportive therapy	101		Serious risk of bias
Kridin, 2021	01/2015-12/2019	Assessment of Treatment Approaches and Outcomes in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Insights From a Pan-European Multicenter Study	IVIG vs. corticosteroids	280		Serious risk of bias
Kridin, 2021	01/2015-12/2019	Assessment of Treatment Approaches and Outcomes in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Insights From a Pan-European Multicenter Study	Cyclosporine A vs. IVIG	48		Serious risk of bias
Kridin, 2021	01/2015-12/2019	Assessment of Treatment Approaches and Outcomes in Stevens-Johnson Syndrome and	Cyclosporine A vs. corticosteroids	72		Serious risk of bias

		Toxic Epidermal Necrolysis: Insights From a Pan-European Multicenter Study				
Léauté-Labrèze, 2000		Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome	Corticosteroids vs. supportive therapy	15	20 patients in original sample (2 receiving thalidomide)	Serious risk of bias
Marchitto, 2018	1994-2014	Toxic epidermal necrolysis: a review of 20 years of data	IVIg vs. supportive therapy	40		Serious risk of bias
Muangman, 2006		Comparison of efficacy of 1% silver sulfadiazine and Acticoat for treatment of partial thickness burn wounds	Silver-impregnated dressing (Acticoat, Smith & Nephew, UK) vs. silver sulfadiazine	50		Serious risk of bias (high risk of bias in at least one domain according to systematic review by Wasiak et al., 2013)
Opasanon, 2010		Clinical effectiveness of alginate silver dressing in outpatient management of partial-thickness burns	Ionic silver dressing (Askina Calgitrol Ag) changed every 5 days until wound closure vs. daily silver sulfadiazine changes	65		Serious risk of bias (high risk of bias in at least one domain according to systematic review by Wasiak et al., 2013)
Paquet, 2006		Skin immunoglobulin deposition following intravenous immunoglobulin therapy in toxic epidermal necrolysis	IVIg vs. supportive therapy	11		Serious risk of bias
Poizeau, 2018	2005-2016	Cyclosporine for Epidermal Necrolysis: Absence of Beneficial Effect in a Retrospective Cohort of 174 Patients- Exposed/Unexposed and Propensity Score-Matched Analyses	Cyclosporine A vs. supportive therapy	174	Extraction based on entire cohort not propensity score analysis; TBSA measured on day 5	Moderate risk of bias
Pushker, 2021	09/2016 and 10/2017	Mucous membrane grafting (fibrin glue vs. suture) for lid margin pathologies in Stevens-Johnson syndrome: randomized comparative study	Fibrin glue-assisted MMG vs. continuous 8-0 polygalactin suture-assisted MMG	40 eyes of 20 patients		Some concerns

Schneck, 2008	04/1997-12/2001	Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study	IVIg + corticosteroids vs. supportive therapy	127		Serious risk of bias
Schneck, 2008	04/1997-12/2001	Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study	IVIg + corticosteroids vs. IVIg	75		Serious risk of bias
Schneck, 2008	04/1997-12/2001	Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study	IVIg + corticosteroids vs. corticosteroids	159		Serious risk of bias
Schneck, 2008	04/1997-12/2001	Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study	IVIg vs. supportive therapy	122		Serious risk of bias
Schneck, 2008	04/1997-12/2001	Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study	Corticosteroids vs. supportive therapy	206		Serious risk of bias
Sekula, 2010	04/1997-12/2001	An application of propensity score methods to estimate the treatment effect of corticosteroids in patients with severe cutaneous adverse reactions	Corticosteroids vs. supportive therapy	121	German cohort; re-analysis of Schneck et al., 2008	Moderate risk of bias

Sekula, 2010	04/1997-12/2001	An application of propensity score methods to estimate the treatment effect of corticosteroids in patients with severe cutaneous adverse reactions	Corticosteroids vs. supportive therapy	85	French cohort; re-analysis of Schneck et al., 2008	Moderate risk of bias
Sekula, 2013	01/2003-03/2007	Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis	IVIg vs. supportive therapy	178		Moderate risk of bias
Sekula, 2013	01/2003-03/2007	Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis	Corticosteroids vs. supportive therapy	414		Moderate risk of bias
Sekula, 2013	01/2003-03/2007	Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis	IVIg vs. corticosteroids	178		Moderate risk of bias
Shah, 2021		Use of cyclosporine for the treatment of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis	Cyclosporine A vs. corticosteroids	93	48 of 93 admitted patients included in the study (only patients receiving cyclosporine A or intravenously administered steroids)	Moderate risk of bias
Shanbhag, 2019	01/2000-09/2007	Long-Term Effect of a Treatment Protocol for Acute Ocular Involvement in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis	Standardized protocol (incl. AMT) vs. no protocol	96 eyes of 48 patients	group without protocol: 01/2000-01/2008, group with protocol: 02/2008-09/2017	Serious risk of bias
Sharma, 2016	05/2013-05/2014	Adjuvant Role of Amniotic Membrane Transplantation in Acute Ocular Stevens-Johnson Syndrome: A Randomized Control Trial	Amniotic membrane transplantation vs. supportive therapy	50 eyes of 25 patients	Severity at presentation classified according to Power, 1995. [Mild: complications requiring routine eye care with full resolution of signs and symptoms before hospital discharge. Moderate: ocular complications that required	Some concerns

					specific treatment and normal vision and near complete resolution of all active disease on discharge. Severe complications: sight-threatening disease, ongoing ocular inflammation with reduced vision, and the need for specific, ongoing eye care after discharge.]	
Shortt, 2004	04/1995-12/2002	Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis	IVIg vs. supportive therapy	32	Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) 2 used for baseline comparison of groups instead of SCORTEN; "Two cases in the control group (both survivors) had missing data for determination of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, multiple organ dysfunction (MOD), cutaneous progression, and ventilator support, so that the results on these parameters are based on analysis of 30 cases (14 in the control group, and 16 in the IVIG group)."	Moderate risk of bias
Singh, 2013	07/2011-06/2012	Cyclosporine in Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis and retrospective comparison with systemic corticosteroid	Cyclosporine A vs. corticosteroids	17	Historical cohort (corticosteroids); TBSA measured on day 5	Moderate risk of bias
Thakur, 2021	01/2014-12/2018	Factors Predicting the Outcome of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A 5-Year Retrospective Study	Cyclosporine A vs. corticosteroids	45		Moderate risk of bias

Torres-Navarro, 2020	01/2013-01/2018	Accuracy of SCORTEN and ABCD-10 to predict mortality and the influence of renal function in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis	Corticosteroids vs. supportive therapy	14	TBSA "<10" in patient-level data coded as 1 in order not to inflate treatment effectiveness	Serious risk of bias
Varas, 2005		A prospective, randomized trial of Acticoat versus silver sulfadiazine in the treatment of partial thickness burns: which method is less painful?	Silver-impregnated dressing (Acticoat) vs. silver sulfadiazine application and removal twice daily	14		Serious risk of bias (high risk of bias in at least one domain according to systematic review by Wasiak et al., 2013)
Wang, 2018	2009-2015	Randomized, controlled trial of TNF-alpha antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions	Etanercept vs. corticosteroids	91		Some concerns
Wang, 2018	2009-2015	Randomized, controlled trial of TNF-alpha antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions	Etanercept vs. supportive therapy	86	Historical cohort in supportive therapy group	Serious risk of bias (pertains to comparison with historical control group only)
Wang, 2018	2009-2015	Randomized, controlled trial of TNF-alpha antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions	Corticosteroids vs. supportive therapy	81	Historical cohort in supportive therapy group	Serious risk of bias (pertains to comparison with historical control group only)
Williams, 2021	01/2009-12/2018	Intensive care needs and long-term outcome of pediatric toxic epidermal necrolysis - A 10-year experience	IVIG vs. supportive therapy	31	Omnibus test used for baseline comparison (all > 0.05)	Moderate risk of bias
Williams, 2021	01/2009-12/2018	Intensive care needs and long-term outcome of pediatric toxic epidermal necrolysis - A 10-year experience	IVIG + corticosteroids vs. supportive therapy	19	Omnibus test used for baseline comparison (all > 0.05)	Moderate risk of bias
Williams, 2021	01/2009-12/2018	Intensive care needs and long-term outcome of pediatric toxic epidermal necrolysis - A 10-year experience	IVIG + corticosteroids vs. IVIG	32	Omnibus test used for baseline comparison (all > 0.05)	Moderate risk of bias

Wolkenstein, 1998	05/1995-09/1996	Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis	Thalidomide vs. placebo	22		Low risk of bias
Wyatt, 1990		Comparison of a hydrocolloid dressing and silver sulfadiazine cream in the outpatient management of second-degree burns	Hydrocolloid dressing (DuoDerm, ConvaTec, Squibb) vs. silver sulfadiazine (Silvadene, Marion Laboratories)	50		Serious risk of bias (high risk of bias in at least one domain according to systematic review by Wasiak et al., 2013)
Xiao, 2019	06/2009-03/2013	Clinical analysis of severe drug eruption treated with hemoperfusion combined with continuous renal replacement therapy	IVIg + corticosteroids vs. corticosteroids	15	Cases might have been selected contingent on favorable outcome: "10 cases of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and 19 Toxic epidermal necrolysis (TEN) with favorable outcome after treatment from June 2009 to June 2013 were analyzed"; data received from study authors	Moderate risk of bias
Yang, 2009	01/1993-10/2007	Combination therapy of intravenous immunoglobulin and corticosteroid in the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a retrospective comparative study in China	IVIg + corticosteroids vs. corticosteroids	65	Individual patient data for full cohort	Serious risk of bias
Yang, 2021	01/2008-12/2019	Intravenous Immunoglobulin Combined With Corticosteroids for the Treatment of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A Propensity-Matched Retrospective Study in China	IVIg + corticosteroids vs. corticosteroids	145	IVIg administration contingent upon disease progression; 224 in unmatched sample (matched cohort of 145 patients reported here)	Moderate risk of bias
Yeong, 2011	01/2000-12/2006	Serum bicarbonate as a marker to predict mortality in toxic epidermal necrolysis	IVIg + corticosteroids vs. corticosteroids	14	16 patients in original sample (1 ivig only, 1 supportive therapy); reported steroid use	Serious risk of bias

					likely before admission to burn-center	
Yip, 2005	07/1995-06/2001 and 07/2001-06/2002	High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a study of ocular benefits	IVIg vs. supportive therapy	18	7 and 5 patients received corticosteroids in addition to main treatment regimen in intervention and control group, respectively. Baseline characteristics only available for survivors with eye complications	Serious risk of bias
Yip, 2005	07/1995-06/2001 and 07/2001-06/2002	High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a study of ocular benefits	Corticosteroids vs. supportive therapy	17	7 and 5 patients received corticosteroids in addition to main treatment regimen in intervention and control group, respectively. Baseline characteristics only available for survivors with eye complications	Serious risk of bias
Yip, 2005	07/1995-06/2001 and 07/2001-06/2002	High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a study of ocular benefits	IVIg vs. corticosteroids	13	7 and 5 patients received corticosteroids in addition to main treatment regimen in intervention and control group, respectively. Baseline characteristics only available for survivors with eye complications	Serious risk of bias
Young, 2016	2006-2014	The use of porcine xenografts in patients with toxic epidermal necrolysis	Porcine xenograft vs. traditional wound care	24	Historical control group (16/90, matched for baseline characteristics); unclear silver impregnated dressings were used in all control patients	Serious risk of bias
Yun, 2008	10/2001-03/2007	Serum lactate dehydrogenase is a novel marker for the evaluation of disease severity in the early stage of toxic epidermal necrolysis	IVIg + corticosteroids vs. corticosteroids	13	33 patients in original sample but outcome only reported for TEN cases	Serious risk of bias

Zhang, 2022	01/2014- 12/2019	Evaluation of Combination Therapy With Etanercept and Systemic Corticosteroids for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Multicenter Observational Study	Etanercept + corticosteroids vs. IVIG + corticosteroids	46		Moderate risk of bias
Zhu, 2012	01/2000- 04/2010	Toxic epidermal necrolysis: performance of SCORTEN and the score-based comparison of the efficacy of corticosteroid therapy and intravenous immunoglobulin combined therapy in China	IVIG + corticosteroids vs. corticosteroids	61	Patients from same hospital as Yang, 2009	Moderate risk of bias

Studies excluded in full-text screening

Reasons for exclusion:

- Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
- Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
- Baseline characteristics associated with outcome significantly different between intervention groups
- Investigated treatment not pertinent to German context
- No full-text available after authors have been contacted
- Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
- Diagnosis inadequately described / cases of differential diagnoses included
- Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)

Table 2: Studies excluded in full-text screening

First author, year	Reason for exclusion
Abdulah, 2017	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Abe, 2016	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Abela, 2014	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Abou-Taleb, 2020	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Abtahi-Naeini, 2022	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Acar, 2022	Diagnosis inadequately described / cases of differential diagnoses included
Adedapo, 2021	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Adegbidi, 2012	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Agrawal, 2015	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Agrawal, 2013	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Ahluwalia, 2014	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Ahmad, 2017	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Ahmed, 2004	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Aihara, 2015	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Aihara, 2004	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study

Aires, 2013	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Al Lawatiya, 2020	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Alajaji, 2020	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Al-Benna, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Alen Coutinho, 2019	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Ali, 2014	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Ali, 2018	Diagnosis inadequately described / cases of differential diagnoses included
Alizadeh, 2020	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Allenova, 2018	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Al-Mutairi, 2004	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Ang, 2013	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Ang, 2011	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Ang, 2006	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Antoon, 2017	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Antoon, 2020	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Antoon, 2019	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Aoyama, 2014	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Araki, 2009	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Arellano Ocampo, 1996	No full-text available after authors have been contacted
Arevalo, 1999	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Arevalo, 2000	Investigated treatment not pertinent to German context
Asada, 2014	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Atipo-Tsiba, 2011	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Atzori, 2006	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS

Avadhanam, 2020	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Aydin, 2017	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Azfar, 2010	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Aziza, 2022	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Baba, 2003	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Bachot, 2003	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Bagga, 2018	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Bai, 2017	Investigated treatment not pertinent to German context
Balai, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Bamichas, 2002	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Ban, 2016	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Bang, 2012	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Bansal, 2015	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Barrera-Ochoa, 2022	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Barvaliya, 2011	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Baskan, 2005	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Bastuji-Garin, 1993	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Basu, 2018	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Beck, 2015	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Bernal, 2015	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Bettuzzi, 2022	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Bhattacharya, 2011	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Boccia, 2004	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)

Botelho, 2016	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Cabanas Weisz, 2020	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Cachafeiro Fucinos, 2015	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Campione, 2003	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Cao, 2021	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Capek, 2016	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Capek, 2018	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Capper, 2013	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Carneiro-Leao, 2018	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Carneiro-Leao, 2020	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Carpenter, 2021	Diagnosis inadequately described / cases of differential diagnoses included
Carrasquillo, 2019	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Cartotto, 2008	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Casalita, 2020	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Castaneda, 2009	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Catt, 2013	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Catt, 2016	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Cekic, 2016	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Celiksoy, 2014	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Chaidemenos, 1997	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Chan, 2016	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Chan, 2018	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Chan, 2012	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Chang, 2007	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)

Chantachaeng, 2011	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Chantaphakul, 2015	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Chateau, 2019	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Chatterjee, 2006	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Chattopadhyay, 2012	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Chee, 2012	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Chen, 2021	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Chen, 2021	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Chen, 2010	Baseline characteristics associated with outcome significantly different between intervention groups
Chen, 2011	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Chen, 2019	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Chen, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Cheriyana, 1995	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Cheung, 2020	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Cheung, 2018	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Chew, 2009	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Chew, 2010	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Chhipa, 2015	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Choi, 2018	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Choi, 2014	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Choon, 2012	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Choonhakarn, 2016	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study

Chua, 2016	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Ciccacci, 2015	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Clarivet, 2016	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Colic-Hadzic, 2002	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Cooney, 2016	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Cooper, 2015	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Copaescu, 2021	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Corne, 2001	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Criton, 1997	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Crowder, 2020	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Crowder, 2022	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Cruger, 2015	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Curtis, 2016	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Czubkowska, 2000	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Das, 2013	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
De Prost, 2010	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
De Rojas, 2007	Diagnosis inadequately described / cases of differential diagnoses included
De Siqueira, 2010	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Degboe, 2022	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Del Buey, 2016	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Del Pozzo-Magana, 2021	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
DenAdel, 2022	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Deniro, 2021	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Deshmukh, 2022	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study

Devarbhavi, 2016	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Devarbhavi, 2017	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Devi, 2005	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Devi, 2016	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Di Pascuale, 2005	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Dibek Misirlioglu, 2017	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Didona, 2010	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Didona, 2015	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Didona, 2019	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Dillon, 2010	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Dilokthornsakul, 2016	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Ding, 2010	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Djordjevic, 2012	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Dorafshar, 2008	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Dore, 2007	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Dsouza, 2019	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Ducic, 2002	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Duplisea, 2022	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Durand, 2009	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
East-Innis, 2009	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
East-Innis, 2013	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)

Egan, 1999	Investigated treatment not pertinent to German context
el-Azhary, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
El-Hamd, 2017	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
El-Nabarawy, 2018	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Engelhardt, 1997	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Esposito, 2006	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Falsini, 2005	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Fang, 2018	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Farhat, 2016	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Faye, 2005	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Feldmeyer, 2010	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Fellahi, 2011	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Fernandes, 2012	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Ferrandiz-Pulido, 2011	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Ferrandiz-Pulido, 2011	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Finkelstein, 2009	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Finkelstein, 2009	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Finkelstein, 2011	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Fiorelli, 2010	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Firoz, 2012	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Forman, 2002	Diagnosis inadequately described / cases of differential diagnoses included
Foster, 2010	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Franca, 2009	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Francesia Berta, 2013	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study

Frederiks, 2021	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Frederiks, 2022	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Frey, 2018	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Frey, 2019	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Frizon, 2014	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Fu, 2011	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Fujita, 2012	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Fukasawa, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Furubacke, 1999	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Gacto-Sanchez, 2018	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Gaist, 1996	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Galvis, 2017	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Gange, 2017	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Gao, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Garcia-Doval, 2000	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Gardezi, 2013	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Garg, 2011	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Garg, 2011	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Gaudin, 2022	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Gerdts, 2007	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Ghiasi, 2017	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Giraud-Kerleroux, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Giudice, 2017	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Goh, 2019	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Goldblatt, 2017	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)

Goldman, 2019	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Gomes, 2003	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Gomez-Criado, 2004	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Gomez-Flores, 2019	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Goutam, 2021	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Grando, 2014	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Gravante, 2006	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Green, 1993	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Gregory, 2011	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Gregory, 2011	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Gregory, 2016	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Gueudry, 2009	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Guibal, 1995	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Gurumurthy, 2018	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Guvenir, 2016	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Haber, 2005	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Haddad, 2017	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Hali, 2022	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Hall, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Hamilton, 2013	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Hamilton, 2012	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Hamoy, 2012	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Han, 2011	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study

Han, 2017	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Hanada, 2017	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Hanken, 2010	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Haravu, 2021	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Harwood, 2015	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Hasegawa, 2020	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Hassan, 2022	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
He, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Heinzerling, 2012	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Hekman, 2021	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Heng, 2015	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Heng, 2014	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Hernandez Fernandez Rojas, 1998	No full-text available after authors have been contacted
Hernandez-Mondragon, 2011	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Herndon, 1995	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Heur, 2014	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Heymann, 2019	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Hii, 2014	Diagnosis inadequately described / cases of differential diagnoses included
Hinko, 2014	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Hino, 2012	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Hirahara, 2013	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Hirapara, 2017	Baseline characteristics associated with outcome significantly different between intervention groups
Honavar, 2000	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study

Hosaka, 2010	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Houschyar, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Hsu, 2012	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Hsu, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Hu, 2021	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Huang, 2009	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Huang, 2006	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Huang, 2011	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Huang, 2022	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Huang, 1993	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Huang, 2010	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Hung, 2006	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Hutchens, 2015	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Huyen, 2020	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Ichihara, 2013	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Ikezawa, 2010	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Imatoh, 2017	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Imatoh, 2020	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Inatomi, 2006	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Ingen-Housz-Oro, 2022	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Ioannides, 1994	Baseline characteristics associated with outcome significantly different between intervention groups
Iqbal, 2018	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Irungu, 2018	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS

Isah, 2014	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Ishida, 2014	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Itoi, 2020	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Ivanyushko-Nazarko, 2020	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Iyer, 2010	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Iyer, 2010	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Iyer, 2014	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Iyer, 2016	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Iyer, 2014	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Jabbour, 2021	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Jackson, 2020	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Jain, 2020	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Jain, 2022	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Janeth, 2015	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Jantararoungtong, 2009	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Jatana, 2017	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Jayanthi, 2017	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Jayaraman, 2020	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Jeung, 2010	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Jha, 2018	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Ji, 2020	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Jin, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Jovanovic, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study

Kadhim, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Kaido, 2006	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Kaido, 2012	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Kakourou, 1997	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Kamaliah, 1998	Diagnosis inadequately described / cases of differential diagnoses included
Kang, 2016	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Kang, 2019	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Kang, 2011	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Kannabiran, 2017	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Kano, 2007	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Kanus, 1993	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Kanwar, 2004	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Kara, 2019	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Kara, 2020	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Kardaun, 2007	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Kasemsarn, 2011	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Katilov, 2014	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Katilov, 2019	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Kaufman, 2001	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Kelemen, 1995	Investigated treatment not pertinent to German context
Khakimova, 2020	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Kheirkhah, 2013	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Kherlopian, 2022	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Khoo, 2019	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Kiguba, 2018	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)

Kim, 2013	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Kim, 2014	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Kim, 2015	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Kim, 2006	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Kim, 2012	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Kim, 2004	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Kim, 2013	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Kim, 2002	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Kim, 2018	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Kittipibul, 2020	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Klaewsongkram, 2021	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Klama-Baryla, 2018	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Koduri, 2022	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Koizumi, 2001	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Komatsu-Fujii, 2017	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Kompella, 2002	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Krajewski, 2019	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Krysik, 2022	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Kuhn-Cordova, 2007	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Kumar, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Kunimi, 2011	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Kuntoji, 2019	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Kura, 2001	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Kurle, 2018	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)

Kwan, 2021	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Laguna, 2006	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Lalevee, 2019	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Lalevee, 2018	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Lalosevic, 2015	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Lam, 2004	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Lamireau, 2001	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Latha, 2017	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Lee, 2018	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Lee, 2016	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Lee, 2012	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Lee, 2017	Baseline characteristics associated with outcome significantly different between intervention groups
Lee, 2013	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Lee, 2010	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Lee, 2010	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Lee, 2005	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Lee, 2019	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Lee, 2013	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Lee, 2013	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Leenutaphong, 1993	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Lefaucheur, 2021	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Lehloenya, 2019	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Lehloenya, 2011	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study

Lehrer-Bell, 1998	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Lekhanont, 2019	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Leung, 2019	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Levi, 2009	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Li, 2017	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Li, 2006	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Li, 2020	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Li, 2009	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Liao, 2013	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Liccioli, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Liccioli, 2020	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Lim, 2015	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Limpawattana, 2014	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Lin, 2018	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Lin, 2014	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Ling, 2016	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Lipovy, 2017	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Lipovy, 2018	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Lissia, 2005	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Liu, 2001	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Liu, 2008	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Liu, 2012	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)

Liu, 2016	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Loh, 1998	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Long, 2015	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Loo, 2018	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Lopez-Garcia, 2014	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Ma, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Ma, 2015	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Ma, 2016	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Ma, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Ma, 2021	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Machado, 2010	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Maenthaisong, 2014	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Maggio, 2017	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Magina, 2003	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Mahar, 2014	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Mahar, 2013	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Mahar, 2015	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Mame Thierno, 2001	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Mamishi, 2009	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Mangla, 2005	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Manivannan, 2012	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Mannor, 1994	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Manriquez, 2016	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)

Manvi, 2022	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Manzini, 2016	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Maqsood, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Marandiuc, 2014	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Martins, 2019	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Matsuyama, 2014	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Matvieiev, 2013	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
McCullough, 2017	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
McEneaney-Stonelake, 2014	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
McGee, 1998	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Medeiros, 2020	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Medic, 2013	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Mehregan, 2016	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Meneux, 1997	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Meng Yu, 2019	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Metry, 2003	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Meyer, 2009	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Micheletti, 2018	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Mieno, 2021	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Mifsud, 2021	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Miliszewski, 2016	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Miller, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Mireskandari, 2009	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)

Mittal, 2014	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Mittal, 2006	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Mittmann, 2004	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Mockenhaupt, 2003	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Mockenhaupt, 2008	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Modi, 2019	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Mohanty, 2017	Baseline characteristics associated with outcome significantly different between intervention groups
Mokhtari, 2014	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Molgo, 2009	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Moniz, 2011	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Monteiro, 2017	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Moodie, 2012	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Moon, 2022	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Morici, 2000	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Morita, 2019	Investigated treatment not pertinent to German context
Mortazavi, 2021	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Mortazavi, 2022	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Mouafik, 2015	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Moussala, 2000	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Moutaouakkil, 2017	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Movahedan, 2017	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Murata, 2008	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Murphy, 1997	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS

Nakae, 2019	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Napoli, 2006	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Naveen, 2013	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Neal, 2016	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Neff, 2005	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Van Nguyen, 2016	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Nizamoglu, 2018	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Noe, 2017	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Noel, 2004	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Nomura, 2011	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Nouri, 2001	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Nowsheen, 2021	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Oen, 2015	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Oh, 2019	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Olson, 2017	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Olson, 2015	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Olteanu, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Olteanu, 2018	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Ong, 2018	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Ong, 2020	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Ota, 2022	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Ozkaya, 2018	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study

Paipool, 2015	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Palappallil, 2017	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Palmares, 1993	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Palmieri, 2002	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Papp, 2018	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Paquet, 2010	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Paquet, 2005	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Paquet, 2014	Investigated treatment not pertinent to German context
Paquet, 2000	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Paradisi, 2014	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Paradisi, 2020	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Paret, 2011	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Parihar, 2017	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Park, 2019	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Park, 2012	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Park, 2006	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Park, 2015	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Pasic, 2006	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Pasricha, 1996	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Patterson, 1994	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Perello, 2014	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Perwitasari, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Pham, 2018	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)

Pham, 2019	Baseline characteristics associated with outcome significantly different between intervention groups
Phasukkijwatana, 2011	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Pinheiro, 2013	Investigated treatment not pertinent to German context
Pinna, 2017	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Pitche, 2005	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Poggiali, 2010	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Polak, 2014	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Porro, 2012	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Power, 1995	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Prabhasawat, 2000	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Prabhasawat, 2013	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Pradeep, 2022	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Prins, 2003	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Prins, 2003	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Pujari, 2011	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Punrin, 2016	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Pushker, 2000	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Qayoom, 2015	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Quirke, 2015	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Radenkova-Saev, 2022	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Radford, 2012	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Rahman, 1997	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Rajaratnam, 2010	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study

Raksha, 2008	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Ramsali, 2021	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Rapuano, 2006	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Rathi, 2017	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Raucci, 2013	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Reed, 2019	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Rhodes, 1999	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Rijal, 2009	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Ripa, 2020	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Rishi, 2022	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Rizzo, 2015	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Rodriguez, 2017	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Rodriguez-Martin, 2018	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Rodriguez-Martin, 2019	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Rogers, 2016	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Rogers, 2017	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Rojas Mejia, 2021	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Romanelli, 2008	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Roongpisuthipong, 2014	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Rootman, 2015	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Rosenthal, 2000	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Rosli, 2017	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Ross, 2011	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study

Roujeau, 1995	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Roy, 2017	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Roy, 2020	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Rusek, 2012	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Rzany, 1995	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Rzany, 1994	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Sadek, 2021	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Saeed, 2017	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Saida, 2018	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Saini, 2022	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Saito, 2016	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Saka, 2013	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Saka, 2010	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Sakamoto, 2017	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Salvo, 2007	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Sangasapasviliya, 2010	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Sant' Anna, 2012	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Santos, 2005	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Saoji, 2020	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Saraogi, 2016	Study not peer-reviewed (e.g., conference abstract)
Sasidharanpillai, 2015	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Sato, 2018	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Sawicki, 2013	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Schmidt, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Schmidt-Westhausen, 1998	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study

Schulz, 2000	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Schulze Schwering, 2019	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Sehgal, 2003	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Serrano, 2018	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Sethuraman, 2012	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Shah, 2018	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Shammas, 2010	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Shanbhag, 2018	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Shanbhag, 2020	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Shanbhag, 2020	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Sharma, 2016	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Sharma, Venugopal, Singhal, 2019	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Sharma, Venugopal, Maharana, 2019	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Sharma, 2011	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Sharma, 1995	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Sharma, 2001	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Sharma, 2008	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Sheridan, 1999	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Shimazaki, 2002	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Shimazaki, 2007	Investigated treatment not pertinent to German context
Shimazaki, 2000	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Shrestha, 2019	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Sibbald, 2020	No full-text available after authors have been contacted
Sims, 2022	No full-text available after authors have been contacted

Singalavanija, 2011	No full-text available after authors have been contacted
Singh, 2015	No full-text available after authors have been contacted
Singh, 2014	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Siqueira, 2010	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Sivagnanalingam, 2022	No full-text available after authors have been contacted
Sivagourounadin, 2022	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Smith, 2015	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Soifer, 2022	No full-text available after authors have been contacted
Solomon, 2002	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Son, J., 2011	No full-text available after authors have been contacted
Son, Y.M., 2011	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Sotozono, 2007	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Sotozono, 2013	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Sotozono, 2010	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Sotozono, 2009	No full-text available after authors have been contacted
Sotozono, 2015	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Sotozono, 2014	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Sousa-Pinto, 2018	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Speiser, 2013	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Spies, 2001	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Spornraft-Ragaller, 2006	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Srinivas, 2020	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Stella, 2001	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Stella, 2007	No full-text available after authors have been contacted
Struzyna, 2022	No full-text available after authors have been contacted

Su, 2014	No full-text available after authors have been contacted
Sudershan, 2011	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Sudusinghe, 2018	No full-text available after authors have been contacted
Sukasem, 2020	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Sun, 2014	No full-text available after authors have been contacted
Sunaga, 2022	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Suthumchai, 2018	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Suwarsa, 2016	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Syed, 2015	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Syu, 2018	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Szczeklik, 2013	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Takehara, 2016	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Talebi, 2018	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Tan, 2005	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Tan, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Tan, 2011	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Tan, 2012	No full-text available after authors have been contacted
Tanno, 2011	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Tanno, 2013	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Tao, 2013	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Tat, 2017	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Tchanque-Fossuo, 2012	No full-text available after authors have been contacted
Techasatian, 2017	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Teo, 2009	No full-text available after authors have been contacted

Teraki, 2013	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Thakur, 2020	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Tham, 2003	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Thammakumpee, 2013	No full-text available after authors have been contacted
Thierno, 2001	No full-text available after authors have been contacted
Thiyanaratnam, 2010	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Thong, 2003	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Thorel, 2019	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Tian, 2022	No full-text available after authors have been contacted
Tian, 2015	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Tocco-Tussardi, 2017	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Tougeron-Brousseau, 2009	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Tozer, 2014	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Tran, 2019	No full-text available after authors have been contacted
Tran, 2022	No full-text available after authors have been contacted
Trautmann, 1998	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Trent, 2003	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Trent, 2004	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Tripathi, 2000	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Tristani-Firouzi, 2002	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Trivedi, 2017	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Tsai, 2022	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Tseng, 2017	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Tseng, 2020	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Tsubota, 1999	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study

Turk, 2013	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Ueta, 2017	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Ueta, H., 2015	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Ueta, 2007	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Ueta, 2014	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Ueta, 2014	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Ueta, K., 2015	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Ugburo, 2008	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Ukida, 2013	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Ukida, 2013	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Ukponmwan, 2010	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Valdez, 2015	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Valeyrie-Allanore, 2010	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Vassallo, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Vazirani, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Venn, 2000	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Venugopal, 2019	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Venugopal, 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Verneuil, 2009	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Vertieva, 2014	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Viard, 1998	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Vinay, 2019	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Wakamatsu, 2015	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Wambier, 2019	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Wanat, 2009	No full-text available after authors have been contacted

Wang, C.W., 2021	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Wang, 2012	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Wang, 2018	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Wang, L., 2017	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Wang, L.L., 2021	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Wang, 2003	Single case report
Wang, F., 2017	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Wang, L., 2021	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Wang, S., 2014	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Wang, Y.M., 2014	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Wanh, 2009	No full-text available after authors have been contacted
Wasuwanich, 2019	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Watanabe, 2011	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Watanabe, 2021	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Watkins, 2017	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Wee, 2015	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Weinand, 2013	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Wester, 2015	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Westman, 2017	No full-text available after authors have been contacted
Wetter, 2010	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Williams, 2014	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Wolkenstein, 1996	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Wong, 1999	Patient recruitment started in 1985
Worswick, 2020	No full-text available after authors have been contacted
Wu, 2015	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study

Xia, 2016	Diagnosis inadequately described / cases of differential diagnoses included
Xiang, 2019	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Xiang, 2020	No full-text available after authors have been contacted
Xiao, 2013	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Xiao, 2014	No full-text available after authors have been contacted
Xu, 2019	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Yamada, 2008	Secondary analysis of case reports
Yamane, 2007	Secondary analysis of case reports
Yamane, 2009	Secondary analysis of case reports
Yamane, 2016	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Yang, 2016	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Yang, 2011	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Yang, L., 2020	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Yang, 2007	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Yang, F., 2020	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Yang, 2012	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Yang, 2013	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Yang, 2019	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Yang, 2018	Aggregated reporting of single hospital cases and collected case reports
Yang, 2021	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Yang, 2015	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Yarbrough, 1996	Patient recruitment started 1986
Yaytokgil, 2021	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)

Yeung, 2005	Less than 5 patients per treatment arm (taking co-therapy with corticosteroids into account)
Yin, 2019	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Ying, 2001	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Yoon, 2019	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Yoshikawa, 2020	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Yoshikawa, 2020	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Yu, 2022	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Zajicek, 2012	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Zavala, 2018	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Zhang, A.J., 2019	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Zhang, C.X., 2019	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Zhang, C, 2019	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Zhang, 2017	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Zhao, 2018	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Zhao, 2015	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Zhao, 2009	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Zharnasek, 2016	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Zheng, 2020	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Zhou, 1999	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Zhou, 2004	Less than 5 patients per treatment arm or non-comparative study
Ziemer, 2022	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)
Zilliox, 2021	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS
Zilliox, 2020	Baseline characteristics or outcomes not reported or aggregated across interventions or different SCARS

Zouhair, 2002	No full-text available after authors have been contacted; data collection started 1967
Van Zyl, 2014	Other reasons (e.g., duplicate, non-empirical research article)

Search strategies

Guidelines: search strategy for MEDLINE (via Ovid)

Table 3: Guideline search MEDLINE via Ovid, searched on 07.07.2023

1	toxic epidermal necrolysis.ti,ab.
2	stevens johnson syndrome.ti,ab.
3	Lyell's disease.ti,ab.
4	Lyell's syndrome.ti,ab.
5	erythema multiforme.ti,ab.
6	exp Epidermal Necrolysis, Toxic/
7	exp Stevens-Johnson Syndrome/
8	exp Erythema Multiforme/
9	OR/1-8
10	((clinical adj3 pathway) or (clinical adj3 pathways) or (practice adj3 parameter) or (practice adj3 parameters)).ti,ab,kw. or algorithms/ or care pathway.ti,ab,kw. or care pathways.ti,ab,kw. or clinical protocols/ or Consensus/ or Consensus Development Conference.pt. or Consensus Development Conference, NIH.pt. or Consensus Development Conferences as Topic/ or Consensus Development Conferences, NIH as Topic/ or critical pathway/ or guidance.ti,ab. or guideline*.ti. or guidelines as topic/ or practice guidelines as topic/ or Health Planning Guidelines/ or practice guideline/
11	9 AND 10

Table 4: Systematic review search MEDLINE via Ovid, searched on 07.07.2023

1	Meta-Analysis as Topic/
2	meta analy\$.tw.
3	metaanaly\$.tw.
4	Meta-Analysis/
5	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
6	exp Review Literature as Topic/
7	or/1-6

8	cochrane.ab.
9	embase.ab.
10	(psychlit or psyclit).ab.
11	(psychinfo or psycinfo).ab.
12	(cinahl or cinhal).ab.
13	science citation index.ab.
14	bids.ab.
15	cancerlit.ab.
16	or/8-15
17	reference list\$.ab.
18	bibliograph\$.ab.
19	hand-search\$.ab.
20	relevant journals.ab.
21	manual search\$.ab.
22	or/17-21
23	selection criteria.ab.
24	data extraction.ab.
25	23 or 24
26	Review/
27	25 and 26
28	Comment/
29	Letter/
30	Editorial/
31	animal/
32	human/
33	31 not (31 and 32)
34	or/28-30,33
35	7 or 16 or 22 or 27
36	35 not 34
37	toxic epidermal necrolysis.ti,ab.

38	stevens johnson syndrome.ti,ab.
39	Lyell's disease.ti,ab.
40	Lyell's syndrome.ti,ab.
41	erythema multiforme.ti,ab.
42	exp Epidermal Necrolysis, Toxic/
43	exp Stevens-Johnson Syndrome/
44	exp Erythema Multiforme/
45	OR/37-44
46	36 AND 45

Table 5: Primary study search MEDLINE (1993 onwards), searched on 05.03.2023

1	"toxic epidermal necrolysis*".ti,ab,kw.
2	(toxic and epidermal and necrolysis*).ti,ab,kw.
3	"steven* johnson syndrom*".mp.
4	"Steven*-Johnson-Syndrom*".ti,ab,kw.
5	"Steven* Johnson*".ti,ab,kw.
6	"Stevens-Johnson-Syndrom".ti,ab,kw.
7	"Steven*Johnson*Syndrom*".ti,ab,kw.
8	Lyell*.ti,ab,kw.
9	SJS.ti,ab,kw.
10	(epiderm* adj10 necro*).tw.
11	exp Stevens-Johnson Syndrome/
12	or/1-11
13	systemic immun* therap\$.mp.
14	STEROIDS/
15	(steroid\$ or corticosteroid\$).mp.
16	Adrenal Cortex Hormones/
17	corticoid\$.mp.
18	Glucocorticoids/
19	(glucocorticosteroid\$ or glucocorticoid\$).mp.

20	dexamethasone.mp. or DEXAMETHASONE/
21	prednisolone.mp. or PREDNISOLONE/
22	METHYLPREDNISOLONE/ or methylprednisolone.mp.
23	C#closporin*.mp. or CYCLOSPORINE/
24	Immunoglobulins/
25	(immunoglobulin\$ or IVIG).mp.
26	etanercept.mp. or ETANERCEPT/
27	Enbrel.mp.
28	Tumor Necrosis Factor-alpha/
29	anti-tumo?r necrosis factor\$.mp.
30	anti-tnf.mp.
31	TNF-alpha inhibitor\$.mp.
32	anti-interleukin\$.mp.
33	infliximab.mp. or INFLIXIMAB/
34	remicade.mp.
35	exp PLATELETPHERESIS/
36	Plateletpheres\$.mp.
37	(platelet and rich and pheres\$).mp.
38	PLASMAPHERESIS/
39	plasmapheres\$.mp.
40	THALIDOMIDE/
41	Thalidomid\$.mp.
42	ACETYLCYSTEINE/
43	Acetylcystein\$.mp.
44	N?acetylcystein\$.mp.
45	NAC.mp.
46	cyclophosphamide.mp. or CYCLOPHOSPHAMIDE/
47	granulocyte stimulating factor\$.mp.
48	hemoperfusion.mp. or HEMOPERFUSION/
49	Azathioprine/

50	azathiop*.mp.
51	Adalimumab/
52	Adalimumab.mp.
53	Golimumab.mp.
54	Certolizumab Pegol/
55	Certolizumab.mp.
56	debrid*.mp.
57	Anti-Infective Agents, Local/
58	Silver Nitrate/
59	(silver* adj3 nitr?t*).mp.
60	Silver Sulfadiazine/
61	(silver* adj3 sulfadiazin*).mp
62	aquacel*.mp.
63	flamazine*.mp. and dressing*.mp.
64	(skin* adj3 allograft*).mp.
65	(skin* adj3 xenograft*).mp.
66	skin* coverage*.mp.
67	biobrane*.mp.
68	suprathel*.mp.
69	epigard*.mp.
70	Epicite.mp.
71	Skin, Artificial/
72	Skin Transplantation/
73	biological dressing.mp.
74	Amnion/
75	Amnio* membran*.mp.
76	skin transplantation.mp.
77	debrid*.mp.
78	Anti-Infective Agents, Local/
79	Silver Nitrate/

80	(silver* adj3 nitr?t*).mp.
81	Lubricant Eye Drops.mp.
82	Restasis.mp.
83	lkervis.mp.
84	Anti-bacterial agents/ and ophthalmic solutions/tu
85	Symblephar*.mp.
86	Ocular shell*.mp.
87	exp serum/
88	(autologous adj2 serum\$).tw.
89	Eyelid Diseases/
90	Tretinoin/
91	Vagina/ and Dilatation/
92	Psychotherapy/
93	Anti-bacterial agents/
94	or/13-93
95	12 and 94
96	95 and 1993:current.(sa_year).

Table 6: Primary study search Embase (1993 onwards), searched on 05.03.2023

Global Search	
1	"toxic epidermal necrolys*" .ti,ab,kw.
2	(toxic and epidermal and necrolys*).ti,ab,kw.
3	"steven* johnson syndrom*" .mp.
4	"Steven*-Johnson-Syndrom*" .ti,ab,kw.
5	"Steven* Johnson*" .ti,ab,kw.
6	"Stevens-Johnson-Syndrom" .ti,ab,kw.
7	"Steven*Johnson*Syndrom*" .ti,ab,kw.
8	Lyell* .ti,ab,kw.
9	SJS.ti,ab,kw.
10	(epiderm* adj10 necro*).tw.
11	exp Stevens-Johnson Syndrome/
12	or/1-11
13	systemic immun* therap\$.mp.
14	STEROIDS/
15	(steroid\$ or corticosteroid\$).mp.
16	Adrenal Cortex Hormones/
17	corticoid\$.mp.
18	Glucocorticoids/
19	(glucocorticosteroid\$ or glucocorticoid\$).mp.
20	dexamethasone.mp. or DEXAMETHASONE/
21	prednisolone.mp. or PREDNISOLONE/
22	METHYLPREDNISOLONE/ or methylprednisolone.mp.
23	C#closporin* .mp. or CYCLOSPORINE/
24	Immunoglobulins/
25	(immunoglobulin\$ or IVIG).mp.
26	etanercept.mp. or ETANERCEPT/
27	Enbrel.mp.
28	Tumor Necrosis Factor-alpha/

29	anti-tumor necrosis factor\$.mp.
30	anti-tnf.mp.
31	TNF-alpha inhibitor\$.mp.
32	anti-interleukin\$.mp.
33	infliximab.mp. or INFLIXIMAB/
34	remicade.mp.
35	exp PLATELETPHERESIS/
36	Plateletpheres\$.mp.
37	(platelet and rich and pheres\$).mp.
38	PLASMAPHERESIS/
39	plasmapheres\$.mp.
40	THALIDOMIDE/
41	Thalidomid\$.mp.
42	ACETYLCYSTEINE/
43	Acetylcystein\$.mp.
44	N?acetylcystein\$.mp.
45	NAC.mp.
46	cyclophosphamide.mp. or CYCLOPHOSPHAMIDE/
47	granulocyte stimulating factor\$.mp.
48	hemoperfusion.mp. or HEMOPERFUSION/
49	Azathioprine/
50	azathiop*.mp.
51	Adalimumab/
52	Adalimumab.mp.
53	Golimumab.mp.
54	Certolizumab Pegol/
55	Certolizumab.mp.
56	debrid*.mp.
57	Anti-Infective Agents, Local/
58	Silver Nitrate/

59	(silver* adj3 nitr?t*).mp.
60	Silver Sulfadiazine/
61	(silver* adj3 sulfadiazin*).mp
62	aquacel*.mp.
63	flamazine*.mp. and dressing*.mp.
64	(skin* adj3 allograft*).mp.
65	(skin* adj3 xenograft*).mp.
66	skin* coverage*.mp.
67	biobrane*.mp.
68	suprathel*.mp.
69	epigard*.mp.
70	Epicite.mp.
71	Skin, Artificial/
72	Skin Transplantation/
73	biological dressing.mp.
74	Amnion/
75	Amnio* membran*.mp.
76	skin transplantation.mp.
77	debrid*.mp.
78	Anti-Infective Agents, Local/
79	Silver Nitrate/
80	(silver* adj3 nitr?t*).mp.
81	Lubricant Eye Drops.mp.
82	Restasis.mp.
83	Ikervis.mp.
84	Anti-bacterial agents/ and ophthalmic solutions/
85	Symblephar*.mp.
86	Ocular shell*.mp.
87	exp serum/
88	(autologous adj2 serum\$).tw.

89	Eyelid Diseases/
90	Tretinoin/
91	Vagina/ and Dilatation/
92	Psychotherapy/
93	Anti-bacterial agents/
94	or/13-93
95	12 and 94
96	95 and 1993:current.(sa_year).

Table 7: Primary study search (psychotherapy) MEDLINE (1993 onwards), searched on 01.13.2023 (adapted from O'Reilly et al., 2022)

1	"toxic epidermal necrolys*" .ti,ab,kw.
2	(toxic and epidermal and necrolys*) .ti,ab,kw.
3	"steven* johnson syndrom*" .mp.
4	"Steven*-Johnson-Syndrom*" .ti,ab,kw.
5	"Steven* Johnson*" .ti,ab,kw.
6	"Stevens-Johnson-Syndrom" .ti,ab,kw.
7	"Steven*Johnson*Syndrom*" .ti,ab,kw.
8	Lyell* .ti,ab,kw.
9	SJS.ti,ab,kw.
10	(epiderm* adj10 necro*) .tw.
11	exp Stevens-Johnson Syndrome/
12	(psych* adj3 (care or manag* or intervention* or strateg* or technique* or approach or approaches)).mp OR (psych* adj3 (support or nursing or nurse*)).mp OR (psych* adj3 (accompaniment or accompagnement or treatment or treating)).mp OR (psychotherap* adj3 (care or manag* or intervention* or strateg* or technique* or approach or approaches)).mp OR (psychotherap* adj3 (support or nursing or nurse*)).mp OR (psychotherap* adj3 (accompaniment or accompagnement or treatment or treating)).mp
13	(counselling or counsellor).mp OR ("patient centered nursing" OR "patient centred nursing").mp OR ("patient centered care" OR "patient centred care").mp
14	("affirmative therapy" or "affirmative therapies" OR "cognitive therapy" or "cognitive therapies" OR "emotion focused therapy" or "emotion focused therapies").mp OR "emotional support".mp OR diary adj1 writaring.mp OR distract* adj1 technique*.mp OR (meditation or mindfulness or hypnosis).mp

15	(anxiety adj2 (manag* or intervention* or support or technique*)).mp OR (ptsd adj2 (manag* or intervention* or support or technique*)).mp OR ("post traumatic stress disorder" adj2 (manag* or intervention* or support or technique*)).mp
16	("self esteem" adj2 (manag* or intervention* or support or technique*)).mp OR ("self-esteem" adj2 (manag* or intervention* or support or technique*)).mp OR ("body image" adj2 (manag* or intervention* or support or technique*)).mp OR (panic adj2 (manag* or intervention* or support or technique*)).mp OR (stress adj2 (manag* or intervention* or support or technique*)).mp OR (fear adj2 (manag* or intervention* or support or technique*)).mp
17	(premorbid adj2 (manag* or intervention* or support or technique*)).mp OR ("pre-morbid" adj2 (manag* or intervention* or support or technique*)).mp OR ("pre morbid" adj2 (manag* or intervention* or support or technique*)).mp
18	or/1-11
19	or/12-17
20	18 AND 19

Table 8: Primary study search (psychotherapy) Embase (1993 onwards), searched on 01.13.2023 (adapted from O'Reilly et al., 2022)

1	"toxic epidermal necrolysis*,kw.".tw.
2	(toxic AND epidermal AND necrolysis*).tw. ,kw.
3	"steven* johnson syndrom*".mp.
4	Steven*-Johnson-Syndrom*,kw..tw.
5	"Steven* Johnson*,kw.".tw.
6	Stevens-Johnson-Syndrom,kw..tw.
7	Steven*Johnson*Syndrom*,kw..tw.
8	Lyell*,kw..tw.
9	SJS,kw..tw.
10	(epiderm* ADJ10 necro*).tw.
11	exp "Stevens-Johnson Syndrome"/
12	(psych* ADJ3 (care OR manag* OR intervention* OR strateg* OR technique* OR approach OR approaches)).mp. OR (psych* ADJ3 (support OR nursing OR nurse*)).mp. OR (psych* ADJ3 (accompaniment OR accompagnement OR treatment OR treating)).mp. OR (psychotherap* ADJ3 (care OR manag* OR intervention* OR strateg* OR technique* OR approach OR approaches)).mp. OR (psychotherap* ADJ3 (support OR nursing OR nurse*)).mp. OR (psychotherap* ADJ3 (accompaniment OR accompagnement OR treatment OR treating)).mp.

13	(counselling OR counsellor).mp. OR ("patient centered nursing" OR "patient centred nursing").mp. OR ("patient centered care" OR "patient centred care").mp.
14	("affirmative therapy" OR "affirmative therapies" OR "cognitive therapy" OR "cognitive therapies" OR "emotion focused therapy" OR "emotion focused therapies").mp. OR "emotional support".mp. OR diary ADJ1 writaring.mp. OR distract* ADJ1 technique*.mp. OR (meditation OR mindfulness OR hypnosis).mp.
15	(anxiety ADJ2 (manag* OR intervention* OR support OR technique*)).mp. OR (ptsd ADJ2 (manag* OR intervention* OR support OR technique*)).mp. OR ("post traumatic stress disorder" ADJ2 (manag* OR intervention* OR support OR technique*)).mp.
16	("self esteem" ADJ2 (manag* OR intervention* OR support OR technique*)).mp. OR (self-esteem ADJ2 (manag* OR intervention* OR support OR technique*)).mp. OR ("body image" ADJ2 (manag* OR intervention* OR support OR technique*)).mp. OR (panic ADJ2 (manag* OR intervention* OR support OR technique*)).mp. OR (stress ADJ2 (manag* OR intervention* OR support OR technique*)).mp. OR (fear ADJ2 (manag* OR intervention* OR support OR technique*)).mp.
17	(premorbid ADJ2 (manag* OR intervention* OR support OR technique*)).mp. OR (pre-morbid ADJ2 (manag* OR intervention* OR support OR technique*)).mp. OR ("pre morbid" ADJ2 (manag* OR intervention* OR support OR technique*)).mp.
18	OR /1-11
19	OR /12-17
20	(OR /1-11) AND (OR /12-17)

Results of interviews with EN-survivors / relatives

Table 9: Recovery periods at time of interview and age of participants

Age \ Time after reaction	<25	25-59	>59
<3 years	2 survivors	2 survivors, 4 family members	2 survivors
3-5 years	-	1 survivor, 1 family member	-
>5 years	1 survivor	1 survivor	-

Table 10: Synopsis of main findings

Initial contact / diagnosis	Acute phase	Postacute / follow-up care	Impact on quality of life / psychological impact	General information flow
Delayed diagnosis and transfer to intensive care unit (ICU) / burn unit	Deficits in physician-patient communication (inadequate language, jargon)	Limited support for eye conditions in follow-up rehabilitation	Psychological distress due to pain-related trauma	Information overwhelming / not individualized / problem-oriented, inappropriately complex
Incomplete communication of necessary treatment steps	Dampened state of consciousness in the first weeks makes it difficult to process information	Time of follow-up rehabilitation not always optimal, spatial distance to relatives perceived as stressful	Lack of psychological support of family members (sometimes more emotionally affected than patients due to clearer perception of critical phase)	Increased need for safety regarding newly prescribed medication

Lack of early ophthalmological involvement	Disturbed sleep; unnecessarily restrictive supply of sleep medication	No measures against cognitive impact of disease (e.g., concentration / memory training)	Lack of understanding of the exceptional character of the disease in psychotherapists (e.g., “just an allergy”)	Difficulties in finding SJS/TEN experts (postacute care)
	Pronounced feeling of shame (bandages as only coverage)		Fear of taking medications also in infection-induced cases	Desire for regular „check-up visits“
	Pain relief of central importance; no clear understanding why certain measures are being taken		Difficulties in communicating the impact of the disease on one’s life; feeling of social alienation	Patients do not feel seen during phone consultations: video consultations desirable
	Inadequate education on prognosis (e.g., presumed hospital discharge)			Need for exchange with other patients

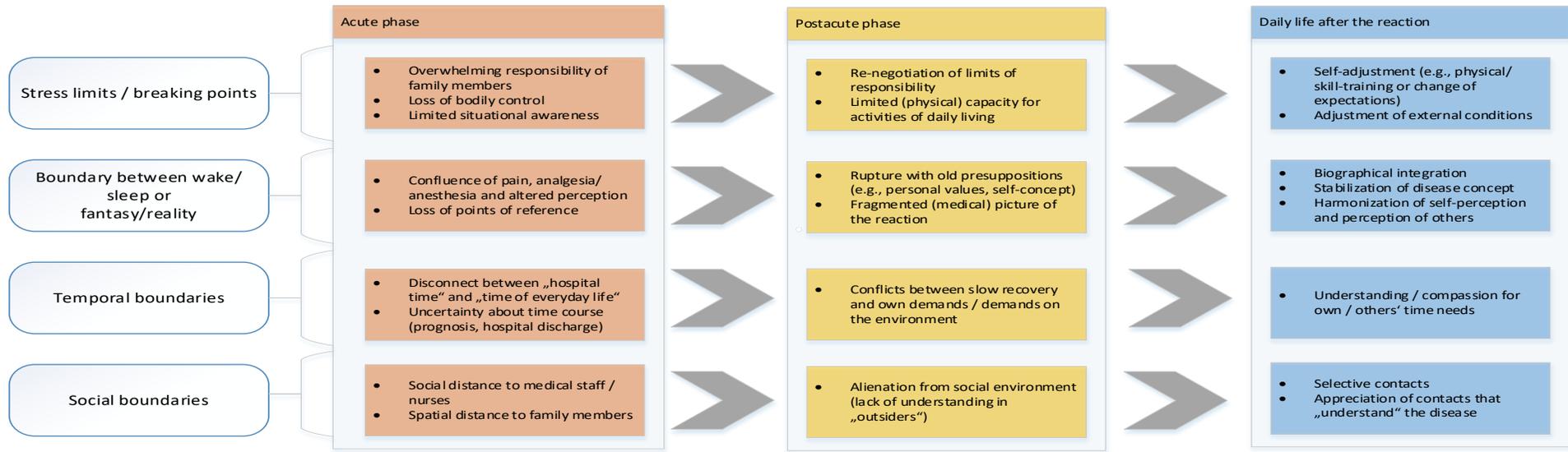


Figure 1: Dimensions of SJS/TEN-induced boundary violations across time

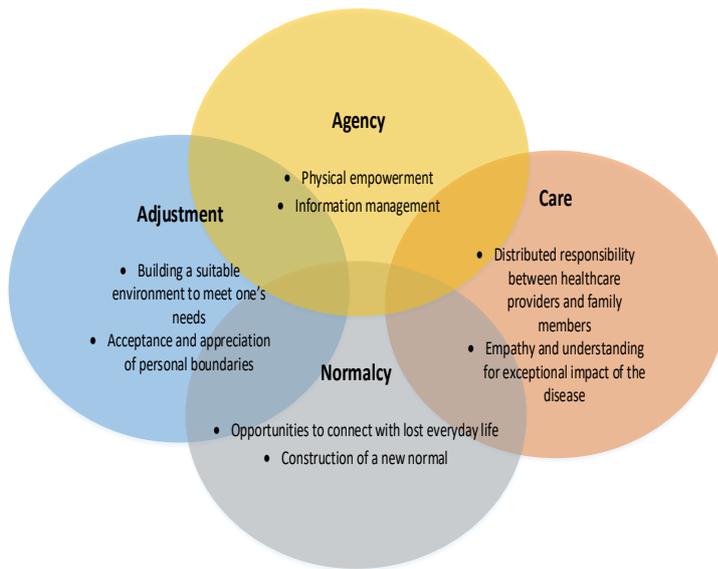


Figure 2: Cross-temporal fields of action in SJS/TEN care

References

1. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133(5):1197-204.
2. Jacobsen A, Olabi B, Langley A, Beecker J, Mutter E, Shelley A, et al. Systemic interventions for treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS/TEN overlap syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;3(3):CD013130.
3. Brand R, Rohr JB. Toxic epidermal necrolysis in Western Australia. *Australasian Journal of Dermatology*. 2000;41(1):31-3.
4. Chatproedprai S, Wutticharoenwong V, Tempark T, Wananukul S. Clinical Features and Treatment Outcomes among Children with Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A 20-Year Study in a Tertiary Referral Hospital. *Dermatology research & Practice*. 2018;2018.
5. Dicle O, Yilmaz E, Alpsoy E. Stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective evaluation. [Turkish]. *Turkderm Deri Hastalıkları ve Frengi Arsivi*. 2009;43(1):15-20.
6. Kim KJ, Lee DP, Suh HS, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Toxic epidermal necrolysis: analysis of clinical course and SCORTEN-based comparison of mortality rate and treatment modalities in Korean patients. *Acta Dermato-Venereologica*. 2005;85(6):497-502.
7. Koh MJ, Tay YK. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Asian children. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;62(1):54-60.
8. Kridin K, Bruggen MC, Chua SL, Bygum A, Walsh S, Nageli MC, et al. Assessment of Treatment Approaches and Outcomes in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Insights From a Pan-European Multicenter Study. *JAMA Dermatology*. 2021;157(10):1182-90.
9. Leaute-Labreze C, Lamireau T, Chawki D, Maleville J, Taieb A. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Archives of Disease in Childhood*. 2000;83(4):347-52.
10. Sekula P, Caputo A, Dunant A, Roujeau JC, Mockenhaupt M, Sidoroff A, Schumacher M. An application of propensity score methods to estimate the treatment effect of corticosteroids in patients with severe cutaneous adverse reactions. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*. 2010;19(1):10-8.
11. Abe R, Shimizu T, Shibaki A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *The American journal of pathology*. 2003;162(5):1515-20.
12. Shah R, Chen ST, Kroshinsky D. Use of cyclosporine for the treatment of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021;85(2):512-3.
13. Singh GK, Chatterjee M, Verma R. Cyclosporine in Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis and retrospective comparison with systemic corticosteroid. *Indian Journal of Dermatology, Venereology & Leprology*. 2013;79(5):686-92.
14. Thakur V, Vinay K, Kumar S, Choudhary R, Kumar A, Parsad D, Kumaran MS. Factors Predicting the Outcome of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A 5-Year Retrospective Study. *Indian Dermatol Online J*. 2021;12(2):258-65.
15. Torres-Navarro I, Briz-Redon A, Botella-Casas G, Sahuquillo-Torralba A, Calle-Andrino A, de Unamuno-Bustos B, et al. Accuracy of SCORTEN and ABCD-10 to predict mortality and the influence of renal function in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Journal of Dermatology*. 2020;47(10):1182-6.
16. Wang CW, Yang LY, Chen CB, Ho HC, Hung SI, Yang CH, et al. Randomized, controlled trial of TNF-alpha antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. *Journal of Clinical Investigation*. 2018;128(3):985-96.

17. Yip LW, Thong BY, Tan AW, Khin LW, Chng HH, Heng WJ. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a study of ocular benefits. *Eye*. 2005;19(8):846-53.
18. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, Mockenhaupt M. Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2017;153(6):514-22.
19. Brown KM, Silver GM, Halerz M, Walaszek P, Sandroni A, Gamelli RL. Toxic epidermal necrolysis: does immunoglobulin make a difference? *Journal of Burn Care & Rehabilitation*. 2004;25(1):81-8.
20. Chan L, Cook DK. A 10-year retrospective cohort study of the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in a New South Wales state referral hospital from 2006 to 2016. *International Journal of Dermatology*. 2019;58(10):1141-7.
21. Dreyer SD, Torres J, Stoddard M, Leavitt E, Sutton A, Aleshin M, et al. Efficacy of Etanercept in the Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Cutis*. 2021;107(6):E22-E8.
22. Gonzalez-Herrada C, Rodriguez-Martin S, Cachafeiro L, Lerma V, Gonzalez O, Lorente JA, et al. Cyclosporine Use in Epidermal Necrolysis Is Associated with an Important Mortality Reduction: Evidence from Three Different Approaches. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017;137(10):2092-100.
23. Gravante G, Delogu D, Marianetti M, Trombetta M, Esposito G, Montone A. Toxic epidermal necrolysis and Steven Johnson syndrome: 11-years experience and outcome. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2007;11(2):119-27.
24. Imahara SD, Holmes JHT, Heimbach DM, Engrav LE, Honari S, Klein MB, Gibran NS. SCORTEN overestimates mortality in the setting of a standardized treatment protocol. *Journal of Burn Care & Research*. 2006;27(3):270-5.
25. Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(5):941-7.
26. Marchitto MC, Sung S, Doong J, Chien AL. Toxic epidermal necrolysis: a review of 20 years of data. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*. 2018;32(7):e263-e4.
27. Paquet P, Kaveri S, Jacob E, Pirson J, Quatresooz P, Pierard GE. Skin immunoglobulin deposition following intravenous immunoglobulin therapy in toxic epidermal necrolysis. *Experimental Dermatology*. 2006;15(5):381-6.
28. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(1):33-40.
29. Shortt R, Gomez M, Mittman N, Cartotto R. Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*. 2004;25(3):246-55.
30. Williams V, Reddy M, Bansal A, Baranwal AK, Nallasamy K, Angurana SK, et al. Intensive care needs and long-term outcome of pediatric toxic epidermal necrolysis - A 10-year experience. *International Journal of Dermatology*. 2021;60(1):44-52.
31. Poizeau F, Gaudin O, Le Cleach L, Duong TA, Hua C, Hotz C, et al. Cyclosporine for Epidermal Necrolysis: Absence of Beneficial Effect in a Retrospective Cohort of 174 Patients-Exposed/Unexposed and Propensity Score-Matched Analyses. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018;138(6):1293-300.
32. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, Duguet C, Boudeau S, Vaillant L, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet*. 1998;352(9140):1586-9.
33. Hsieh MH, Watanabe T, Aihara M. Recent Dermatological Treatments for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Japan. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:636924.

34. Jagadeesan S, Sobhanakumari K, Sadanandan S, Ravindran S, Divakaran M, Skaria L, Kurien G. Low dose intravenous immunoglobulins and steroids in toxic epidermal necrolysis: A prospective comparative open-labelled study of 36 cases. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2013;79(4):506-11.
35. Xiao Y, Wang G. Clinical analysis of severe drug eruption treated with hemoperfusion and continuous renal replacement therapy combined. *Journal of the Dermatology Nurses' Association Conference: 24th World Congress of Dermatology Milan Italy*. 2020;12(2).
36. Yang Y, Xu J, Li F, Zhu X. Combination therapy of intravenous immunoglobulin and corticosteroid in the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a retrospective comparative study in China. *International Journal of Dermatology*. 2009;48(10):1122-8.
37. Yang L, Shou YH, Li F, Zhu XH, Yang YS, Xu JH. Intravenous Immunoglobulin Combined With Corticosteroids for the Treatment of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A Propensity-Matched Retrospective Study in China. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:750173.
38. Yeong EK, Lee CH, Hu FC, M ZW. Serum bicarbonate as a marker to predict mortality in toxic epidermal necrolysis. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2011;26(4):250-4.
39. Yun SJ, Choi MS, Piao MS, Lee JB, Kim SJ, Won YH, Lee SC. Serum lactate dehydrogenase is a novel marker for the evaluation of disease severity in the early stage of toxic epidermal necrolysis. *Dermatology*. 2008;217(3):254-9.
40. Zhang J, Lu CW, Chen CB, Wang CW, Chen WT, Cheng B, et al. Evaluation of Combination Therapy With Etanercept and Systemic Corticosteroids for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Multicenter Observational Study. *The Journal of Allergy & Clinical Immunology in Practice*. 2022;10(5):1295-304.e6.
41. Zhu QY, Ma L, Luo XQ, Huang HY. Toxic epidermal necrolysis: performance of SCORTEN and the score-based comparison of the efficacy of corticosteroid therapy and intravenous immunoglobulin combined therapy in China. *Journal of Burn Care & Research*. 2012;33(6):e295-308.
42. Ao S, Gao X, Zhan J, Ai L, Li M, Su H, et al. Inhibition of tumor necrosis factor improves conventional steroid therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a cohort of patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2022;86(6):1236-45.
43. Wasiak J, Cleland H, Campbell F, Spinks A. Dressings for superficial and partial thickness burns. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(3):CD002106.
44. Boorboor P, Vogt PM, Bechara FG, Alkandari Q, Aust M, Gohritz A, Spies M. Toxic epidermal necrolysis: use of Biobrane or skin coverage reduces pain, improves mobilisation and decreases infection in elderly patients. *Burns*. 2008;34(4):487-92.
45. Young JB, Gondek SP, Troche M, Summitt JB, Rae L, Thayer WP, Kahn SA. The use of porcine xenografts in patients with toxic epidermal necrolysis. *Burns*. 2016;42(8):1728-33.
46. Gerding RL, Imbembo AL, Fratianne RB. Biosynthetic skin substitute vs. 1% silver sulfadiazine for treatment of inpatient partial-thickness thermal burns. *J Trauma*. 1988;28(8):1265-9.
47. Gerding RL, Emerman CL, Efron D, Lukens T, Imbembo AL, Fratianne RB. Outpatient management of partial-thickness burns: Biobrane versus 1% silver sulfadiazine. *Ann Emerg Med*. 1990;19(2):121-4.
48. Das KK, Khondokar S, Rahman A, Chakraborty A. Unidentified drugs in traditional medications causing toxic epidermal necrolysis: A developing country experience. *International Journal of Dermatology*. 2014;53(4):510-5.
49. Huang SH, Lin CH, Chang KP, Wu SH, Lin SD, Lai CS, et al. Clinical evaluation comparing the efficacy of aquacel Ag with vaseline gauze versus 1% silver sulfadiazine cream in toxic epidermal necrolysis. *Advances in Skin & Wound Care*. 2014;27(5):210-5.
50. Wyatt D, McGowan DN, Najarian MP. Comparison of a hydrocolloid dressing and silver sulfadiazine cream in the outpatient management of second-degree burns. *J Trauma*. 1990;30(7):857-65.
51. Guilbaud J. European comparative clinical study of Inerpan: a new wound dressing in treatment of partial skin thickness burns. *Burns*. 1992;18(5):419-22.

52. Muangman P, Chuntrasakul C, Silthram S, Suvanchote S, Benjathanung R, Kittidacha S, Rueksomtawin S. Comparison of efficacy of 1% silver sulfadiazine and Acticoat for treatment of partial-thickness burn wounds. *J Med Assoc Thai.* 2006;89(7):953-8.
53. Opananon S, Muangman P, Namviriyachote N. Clinical effectiveness of alginate silver dressing in outpatient management of partial-thickness burns. *Int Wound J.* 2010;7(6):467-71.
54. Varas RP, O'Keeffe T, Namias N, Pizano LR, Quintana OD, Herrero Tellachea M, et al. A prospective, randomized trial of Acticoat versus silver sulfadiazine in the treatment of partial-thickness burns: which method is less painful? *J Burn Care Rehabil.* 2005;26(4):344-7.
55. Shanbhag SS, Rashad R, Chodosh J, Saeed HN. Long-Term Effect of a Treatment Protocol for Acute Ocular Involvement in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *American Journal of Ophthalmology.* 2019;208:331-41.
56. Sharma N, Thenarasun SA, Kaur M, Pushker N, Khanna N, Agarwal T, Vajpayee RB. Adjuvant Role of Amniotic Membrane Transplantation in Acute Ocular Stevens-Johnson Syndrome: A Randomized Control Trial. *Ophthalmology.* 2016;123(3):484-91.
57. Pushker N, Gorimanipalli B, Sharma N, Kashyap S, Bajaj MS. Mucous membrane grafting (fibrin glue vs. suture) for lid margin pathologies in Stevens-Johnson syndrome: randomized comparative study. *Eye (Basingstoke).* 2021;35(7):1985-92.
58. Diao M, Thapa C, Ran X, Ran Y, Lv X. A retrospective analysis of infections and antibiotic treatment in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Journal of Dermatological Treatment.* 2020;31(1):61-5.



Kurzpräsentation (Leitlinienimplementierungshilfe)

S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse“

AWMF-Registernr. 013-103 (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-103>)

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21002 gefördert.



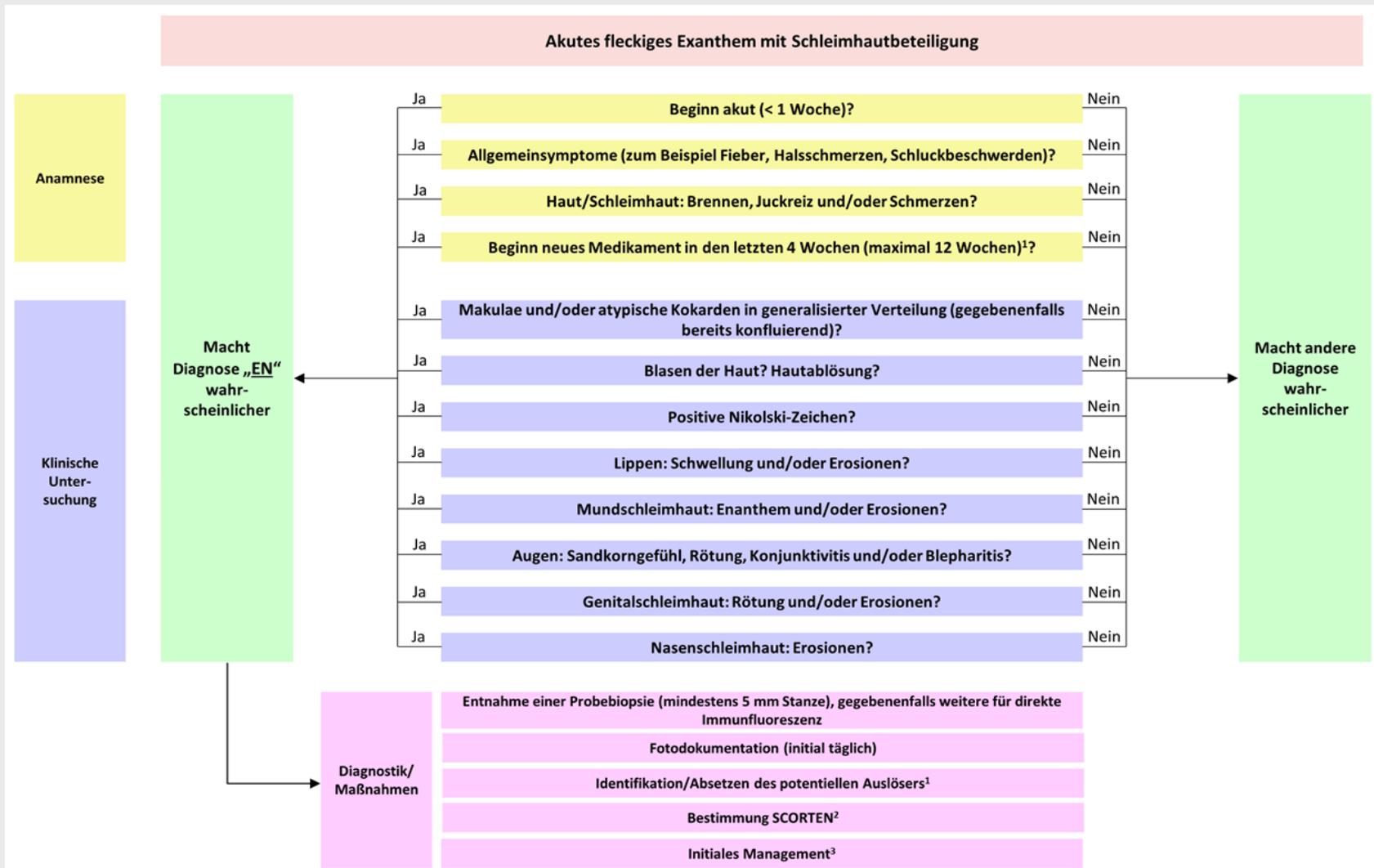
Konfluierendes Exanthem mit Hautablösung



Erosive Lippen und Nasenschleimhaut

- Zu Beginn konfluierende Makulae und flache atypische Kokarden
- Epidermale und epitheliale Nekrosen und Ablösung der Epidermis und Schleimhaut
- Konsensusdefinition: Einteilung anhand der abgelösten Körperoberfläche
 - Stevens-Johnson-Syndrom (SJS): <10 %
 - Stevens-Johnson-Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse-Übergangsform: 10-30 %
 - Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN): >30 %
- Immunologisch vermittelt (T-Zellen)
- Auslöser meist Arzneimittel (65-85%)
- Hohe Letalität
- Langwierige Folgeschäden bei Überlebenden

Checkliste – Diagnosestellung und weiterführende Maßnahmen



¹Relevantes Zeitfenster von Beginn der Einnahme eines neuen Medikamentes bis zum Beginn der Reaktion: 4 Wochen (seltener bis zu 12 Wochen); ²Tabelle 12.4 der AWMF-Langfassung; ³Kapitel 3.4 der AWMF-Langfassung

1. Körperliche Untersuchung

Körperliche Untersuchung bei Verdacht auf EN	
Untersuchung der Haut	
<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von erythematösen, gegebenenfalls kokardenartigen Makulae • Nachweis von Epidermolysen • Prüfung der Nikolski-Zeichen (vor allem Nikolski I, dem Ablösen bisher nicht epidermolytischer Haut auf Schiebedruck, ist typischerweise positiv) 	
Untersuchung der Schleimhäute	
<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von Erosionen infolge von Epitheliolysen der Mundschleimhaut und Lippen, gegebenenfalls der oberen Atemwege, der Konjunktiven und der äußerlich sichtbaren Genitalschleimhäute • Organspezifische Diagnostik siehe Kapitel 4.2 der AWMF-Langfassung 	

2. Labordiagnostik

Spezifische Laborparameter als diagnostische Marker stehen nicht zur Verfügung.

- erhöhte Entzündungsmarker initial möglich, innerhalb einer Woche rückläufig
- Ausschluss von Wundkolonisation und/oder –infektionen → diagnostische Abstriche betroffener Areale in verschiedenen Lokalisationen

Nr. 3.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zur Abklärung eines parainfektösen Geschehens soll bei klinischen Infektzeichen und CRP-Erhöhung eine Infektfokusuche bestehend aus Urinstatus und Röntgen-Thoraxaufnahme (gegebenenfalls Computertomographie-Thorax) erfolgen.
	Starker Konsens

3. Entnahme einer Probebiopsie

- Aus dem Übergangsbereich betroffener und nicht-betroffener Haut
- Jede Lokalisation grundsätzlich möglich, außer: Beugen, volare Haut und Unterschenkel
- Konventionelle Histologie in Formalin
- Bei V.a. autoimmunbullöse Dermatose zusätzliche Probe nativ oder in physiologische NaCl-Lösung oder Michel-Medium

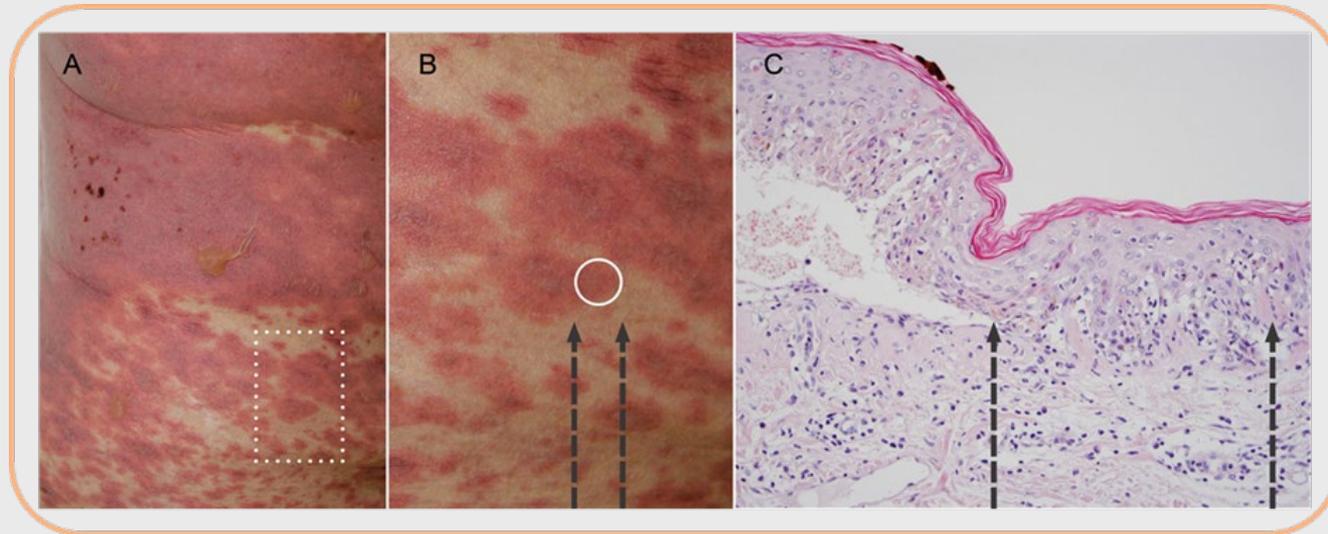


Abbildung 3.2: Schema zur Durchführung der Probebiopsie und Korrelation mit dem histologischen Befund.

(A) Konfluerendes fleckiges Exanthem mit Blasenbildung, (B) der weiße Kreis markiert den geeigneten Bereich der Probeentnahme, welcher der erythematösen, nicht-epidermolytischen Haut im Grenzbereich des Übergangs von nicht-betroffener zu betroffener Haut entspricht. Areale mit Epidermisablösung sollten nicht biopsiert werden. (C) Korrelation des Biopsats mit dem histologischen Bild. Histologisch finden sich bei korrekt biopsiertem Areal (eingegrenzt durch die beiden Pfeile) im Fall einer EN zahlreiche nekrotische Keratinozyten in allen Epidermisschichten. Diese führen zur subepidermalen Ablösung (weiter links im Bild), ein Areal, welches jedoch nicht geeignet ist für die Biopsie, da das Blasendach sich in der Regel löst und in der Befundung nicht mehr vorliegt, was folglich die Beurteilung einschränkt.

- In 65-85 % aller Fälle arzneimittelinduziert, bei Kindern ca. 33 %
- Absetzen des potenziell ursächlichen Wirkstoffes (**substanzspezifische Reaktion**); bei unklarem Auslöser alle nicht zwingend indizierten Arzneimittel
- Identifikation/Eingrenzung
 - Erhebung und Eintragung aller in den letzten 4 Wochen eingenommenen Arzneimittel in einen Zeitstrahl unter Berücksichtigung von:
 - Einnahmebeginn, Einnahmeende, Einnahmefrequenz inkl. Medikationsfehler, frühere Einnahmen und deren Verträglichkeit
 - einschließlich rezeptfreier und komplementärmedizinischer Therapien, gegebenenfalls unter Nutzung mehrerer Quellen (Patient*in und/oder Angehörige, betreuende Ärzt*innen, eventuell Apotheken)
 - Latenz von **4-28 Tagen** zwischen erster Einnahme und dem Auftreten von EN, in Einzelfällen bis zu 12 Wochen (z.B. lange Halbwertszeit)
 - Berücksichtigung pharmakokinetischer Parameter der Arzneimittel: Halbwertszeit, mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die zu höheren oder niedrigeren Arzneimittelkonzentrationen im Körper führen, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
 - Kausalitätsbewertung mittels ALDEN (*algorithm of drug causality in epidermal necrolysis*) für jedes Medikament (Sassolas et al., 2010)

Fachrichtung	Ziel des Konsils	Erste Vorstellung	Mindesthäufigkeit der Folgekonsile
Dermatologie	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnosesicherung • Allgemeines Management • Identifikation Auslöser 	Innerhalb von 24 h	1 x wöchentlich, zusätzlich einmalig vor Entlassung
Ophthalmologie	<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Augenbeteiligung mittels Spaltlampe • Untersuchung Lidkanten, Hornhaut, Bindehaut mittels Fluoreszeinfärbung • Spezifische Therapieempfehlung 	Innerhalb von 24 h	Schweregradabhängig <ul style="list-style-type: none"> • Mild: 1x wöchentlich, zusätzlich einmalig vor Entlassung • Moderat/schwer/sehr schwer: alle 48 h
Gynäkologie/ Urologie	<ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung von Genitalschleimhaut und Urethra zur Vermeidung von Synechien • Gegebenenfalls Katheterisierung • Gegebenenfalls Bougierung 	Möglichst innerhalb von 48 h , spätestens innerhalb der ersten Woche	Symptomabhängig <ul style="list-style-type: none"> • Bei Symptomatik: täglich • Ohne Symptomatik: zusätzlich einmalig vor Entlassung
Psychotherapie/ Psychiatrie	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostik und Behandlung akuter Traumatisierungen, posttraumatischer Belastungsstörungen, Angststörungen und unipolarer Depression 	Möglichst innerhalb von 24 h Sonst: sobald Patient*in klinisch stabil und ansprechbar	Symptomabhängig
Physiotherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Durchführung von Maßnahmen zur Mobilisierung und Thromboseprophylaxe 	Sobald Patient*in klinisch stabil und ansprechbar	Täglich

Abhängig von der Klinik **sollten** im Verlauf der akuten Behandlungsphase (gegebenenfalls wiederholte) konsiliarische Mitbeurteilungen durch folgende Fachdisziplinen erfolgen: Ernährungsmedizin, Gastroenterologie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Infektiologie, Nephrologie, Pneumologie.

EN tritt mit unterschiedlichen Flächenausdehnungen, Folgeerkrankungen oder Komplikationen, das heißt in unterschiedlicher Krankheitsschwere, auf.

Die Todesursachen sind in der Regel Katheterinfektionen mit nachfolgender Sepsis, Urosepsis, Pneumonien, Lungen- und Multiorganversagen sowie nicht selten Komplikationen der Komorbiditäten.

- Beurteilung der betroffenen Körperoberfläche mittels Neuner-Regel oder Handflächenregel
- Prognoseabschätzung
 - Berücksichtigung von klinischen und laborchemischen Parametern, Alter, vorbestehende Grunderkrankungen (Status und Schwere), betroffene Körperoberfläche
 - Abschätzung der Letalität mittels SCORTEN (*severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis*; Bastuji-Garin et al. 2000) innerhalb von 24 h sowie an Tag 3
- Bestimmung der Krankheitsaktivität bzw. –dynamik durch standardisierte Fotodokumentation mindestens aller 2 Tage
 - Hautveränderungen
 - Lider und Augenoberfläche

Kriterien für die Verlegung in ein Brandverletzenzentrum/auf eine Intensivstation

Ausgedehnte Hautablösungen gehen mit einer immunologischen Barrierestörung, Dysfunktion der Thermoregulation und großen Flüssigkeitsverlusten bis hin zur hämodynamischen Instabilität einher.

Bei einer geplanten Verlegung, Berücksichtigung von:

- Grunderkrankung
- Immunstatus gegenüber der geforderten Wundversorgung (z.B. immunsupprimierte Patient*innen)
- Möglichkeit der augenärztlichen Akutbehandlung
- Nähe zu Angehörigen bei langer Liegezeit

Nr. 3.6 und Nr. 3.7	Konsensbasierte Empfehlung/Statement		
EK	betroffene Körperoberfläche (epidermale Ablösung)	Empfehlung zur Verlegung bei pädiatrischen Patient*innen mit EN	Empfehlung zur Verlegung bei erwachsenen Patient*innen mit EN
	< 10 %	Verlegung auf eine pädiatrische Intensivstation oder in ein Brandverletzenzentrum kann erwogen werden	Verlegung auf eine Intensivstation oder in ein Brandverletzenzentrum soll nicht erfolgen
	≥ 10 %	Verlegung auf eine pädiatrische Intensivstation oder in ein Brandverletzenzentrum soll erfolgen	Verlegung auf eine Intensivstation oder in ein Brandverletzenzentrum kann erwogen werden
	> 30 %	Verlegung in ein Brandverletzenzentrum soll erfolgen	Verlegung in ein Brandverletzenzentrum soll erfolgen
Unabhängig von der Hautbeteiligung gelten EN-bedingte Organfunktionsstörungen als Aufnahmekriterien, sofern sie eine intensivmedizinische Behandlung erfordern.			
Eine frühzeitige Kontaktaufnahme zur Intensivstation beziehungsweise zum Brandverletzenzentrum sollte erfolgen , um die Indikation und den Zeitpunkt zur Verlegung gemeinsam festzulegen.			
		Konsens	Starker Konsens

Praxishinweise zur Patient*innenkommunikation

Folgende Bedürfnisse können bei EN stärker in den Vordergrund treten und sollten in der Kommunikation zwischen Betroffenen und Behandler*innen Beachtung finden:

Informationsbedürfnisse

- Bedürfnis nach klarer, ehrlicher und verständlicher Information zu
 - Ursache und Schweregrad der Erkrankung
 - Voraussichtlichem Krankheitsverlauf/Länge des Krankenhausaufenthalts
 - Therapieplanung (zum Beispiel Koordination interdisziplinärer Zusammenarbeit)
- Berücksichtigung des getrüben Bewusstseinszustands (zum Beispiel nach Sedierung oder psychischem Trauma)

Affektive Bedürfnisse

- (Wieder-)Herstellung des Vertrauens in die medizinische Versorgung durch
 - Ausdrückliche Verantwortungsübernahme hinsichtlich der Akutbehandlung durch die Behandler*innen
 - Gemeinschaftliche Therapieplanung
 - Zugewandtes und zuversichtliches Gesprächsverhalten
 - Pflege des Kontakts zur Außenwelt, insbesondere zu engen Bezugspersonen einschließlich Anbahnung der Kontaktaufnahme zu (genesenen) Betroffenen
- Wahrung der Privatsphäre und persönlicher Belastungsgrenzen

Soziale Bedürfnisse

- Etablierung fester Ansprechpartner
- Erweiterte Besuchsrechte für Angehörige
- Anbahnung kontinuierlicher medizinischer Betreuung nach der Krankenhausentlassung

- Lagerung auf aluminiumbedampften Vliesstoffen
- Bei geringflächiger epidermaler Ablösung: Epidermis in situ belassen, Blasen durch Punktion entlasten
- Bei großflächiger Hautablösung: ggf. vorsichtiges Abtragen (CAVE: Narbenbildung)
- Topische Kortikosteroidtherapie (Klasse III/IV bei Erwachsenen, bei Kindern/Jugendlichen nur Klasse III) im Bereich von betroffenen, aber noch nicht erodierten Hautläsionen, für maximal 5 Tage und nur dann, wenn keine systemische Kortikosteroidtherapie erfolgt.
- Keine topischen Antibiotika oder antibiotikahaltige Wundwaschungen
- Rückfettende Topika reduzieren Flüssigkeitsverlust und unterstützen die Schutzfunktion der Haut
- Keine Anwendung von Sulfadiazin
- Diagnostische Abstriche in verschiedenen Lokalisationen

- Wundreinigung mit vorgewärmten antiseptischen Lösungen oder Gelen
 - Durchtränken von Kompressen (idealerweise Vlieskompressen, die keine Fasern verlieren) oder Bauchtüchern und Auflegen dieser für circa 15 Minuten auf Areale mit erodierter Haut
- Verwendung von nicht-haftender, wirkstofffreier Silikondistanzgitter oder fetthaltiger Netzgaze zur Wundabdeckung
- Verwendung von biologischen oder (bio)synthetischen Wundauflagen **solte** bei Kindern und Jugendlichen und **kann** bei Erwachsenen erwogen werden (kürzere Reepithelisierungszeit, Schmerzreduktion)
- Verwendung von silberhaltigen Wundauflagen **kann** bei Erwachsenen und **solte nicht** bei Kindern und Jugendlichen erfolgen
 - Bei großflächiger Anwendung Gefahr der systemischen Absorption bis hin zur Argyrose
 - Kontrolle verschiedener Laborparameter (Leukozyten, Leber- und Nierenwerte) sowie Monitoring des Serum-Ag-Spiegels

- Konsil innerhalb von 24 Stunden
- Initiale Maßnahmen: konservierungsmittelfreie Benetzungsmittel (1-2 stündlich) und zur Nacht pflegende Augensalbe
- Bei intakter Augenoberfläche zusätzlich konservierungsmittelfreies topisches Steroid (z.B. Prednisolon 1 % Augengel 2-4x täglich)
- Lokale antibiotische konservierungsmittelfreie Augentropfen oder –salben nur bei Epitheldefekten der Augenoberfläche (z.B. Chinolone); bei V.a. Hornhautinfektion Durchführung eines Abtriches
- Bei moderater oder (sehr) schwerer Beteiligung der Lidkanten: 3-4x täglich Prednisolon-Augensalbe auf die Lidkante (bei Anwendung von mehr als 2-4 Wochen Umstellung auf nichtsteroidale Creme/Salbe)
- Hornhautexposition bei sedierten und bewusstlosen Patient*innen vermeiden (CAVE: inkompletter Lidschluss; Uhrglasverband, Silikonklappe)
- Regelmäßige Untersuchung der Augenoberfläche mit Fluoreszein-Färbung (befundabhängige Untersuchungsfrequenz)

- Bei ausgeprägter Mukusabsonderung und/oder Membranbildung: Acetylcystein-Augentropfen 5 % (off-label, NRF 15.33); ggf. vorsichtiges Entfernen der Bindehautablagerungen mit Watteträger (getränkt in NaCl 0,9 %) oder Glasstab
- Bei Epitheldefekten frühzeitiges Einsetzen einer Amnion-ummantelten Illigschale (oder Amnionmembranauflage)
- Operative Maßnahmen nur bei persistierenden oder großflächigen Hornhautepitheldefekten und fehlender Alternative

Nr. 4.30	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A Starker Konsens	Bei persistierenden oder großflächigen Hornhautepitheldefekten soll eine Amnionmembran-ummantelten Illigschale eingesetzt werden oder eine Amnionmembranaufgabe erfolgen.
O Starker Konsens	Bei Nichtverfügbarkeit einer Amnionmembran-ummantelten Illigschale oder Amnionmembranaufgabe kann bei großflächigen Hornhautepitheldefekten eine Amnionmembrantransplantation erwogen werden.

- Lippen: mehrmals täglich weißes Paraffin oder Dexpanthenol-haltige Salbe; ggf. nicht-haftende Wundauflage
- Mundschleimhaut: antiseptische Mundspüllösung (ohne Alkohol); Lokalanästhetika nach Bedarf, in jedem Fall vor den Mahlzeiten
- Bei intubierten Patient*innen Sorgfalt bei Umlagerung Patient*in/Tubus, Fixierung des Tubus und Mundhygiene mit Schwämmchen
- Genitale Schleimhaut
 - Konsil Gynäkologie/Urologie möglichst innerhalb 24 Stunden
 - Harnwegskatheter bei erosiver Beteiligung der Genitalschleimhaut/Miktionsbeschwerden
 - Reinigung des urogenitalen Bereichs mit sterilem Wasser/physiologischer Kochsalzlösung, ggf. antiseptischer Lösung; schützende Basispflege auftragen (z.B. weißes Paraffin); Abdeckung erodierter Areale mit nicht-haftendem Verband
- Evaluation einer pulmonalen oder trachealen Schleimhautbeteiligung – Intensivstation bei pulmonaler Manifestation

- Lagerung und Thermoregulation: druckentlastende Betten bei großflächiger epidermaler Ablösung; Vermeidung Hypothermie
- Analgesie: Nicht-Opioide als Basisanalgesie, sofern nicht ursächlich; Konsil Schmerzmedizin auf Patient*innenwunsch unabhängig vom Schmerzniveau sowie bei Schmerzniveau $\geq 4/10$ der numerischen Ratingskala
- Antipyrese: nichtsteroidale Antirheumatika/Antiphlogistika, sofern nicht ursächlich
- Antiinfektiöse Therapie: Einzelzimmerisolierung bei großflächiger epidermaler Ablösung; systemische Antibiotikatherapie nur bei manifesten Anzeichen, initial kalkuliert, dann Antibiotogramm-gerecht
- Ernährung: oral/enteral (über nasogastrale/-duodenale Sonde) ist parenteral vorzuziehen; Beachtung des Kalorien- und Protein-/Aminosäurenziels sowie die individuelle metabolische Toleranz
- Volumenersatztherapie: bedarfsadaptierte intravasale Flüssigkeitssubstitution unter Überwachung der Volumenbilanz
- Angebot zur psychotherapeutischen Mitbehandlung an Patient*innen und Angehörige

- Einzelfallentscheidung nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung
- Anwendung unabhängig vom Schweregrad, Geschlecht und Alter; Ausnahme: Schwangerschaft
- Einleitung nur dann, wenn innerhalb von 24 Stunden Progress (Ausbreitung der Rötung)

	Empfehlungsgrad	GRADE
Kortikosteroid	Kann erwogen werden	Sehr gering bis moderat
Intravenöse Immunglobuline (IVIG)	Kann nicht abschließend beurteilt werden	Sehr gering bis moderat
Ciclosporin A	Kann erwogen werden	Sehr gering bis moderat
Etanercept	Kann erwogen werden	Sehr gering bis moderat
Thalidomid	Soll nicht erfolgen	Hoch
Kombinationstherapien <ul style="list-style-type: none">• Kortikosteroid+IVIG• Kortikosteroid+Etanercept• Kortikosteroid+Ciclosporin A	Kann nicht abschließend beurteilt werden	Sehr gering bis gering

- Allergietestung: Epikutantestung möglich, aber < 25 % korrekt positive Ergebnisse; oraler Provokationstest kontraindiziert
- Allergiepass ausstellen, wenn medikamentöser Auslöser bekannt; CAVE: ausschließlich auslösenden Wirkstoff nennen
- Rehabilitation entsprechend organspezifischen Erfordernissen und unter Berücksichtigung psychosozialer Aspekte
- Entstehung von Langzeitfolgen mit individueller Stärke der Beschwerden
 - Haut, z.B. Hyper- und/oder Hypopigmentierung, Pruritus, selten: Narbenbildung
 - Ausfall von Nägeln und Haaren
 - Augen, z.B. trockenes Auge, Symblephara, Trichiasis
 - gelegentlich Geschlechtsorgane, z.B. Phimose
 - Psychische Belastung, z.B. Depression, Angststörung
 - Ambulante Nachsorge in Abhängigkeit der betroffenen Organe und Symptome

Aktualisierung: Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 31.12.2027.

Beteiligte Experten und Fachgesellschaften

Name

Prof. Dr. Thorsten Annecke

Prof. Dr. Björn Behr

PD Dr. Dr. Katharina Boch

PD Dr. Anja M. Boos

Prof. Dr. Knut Brockow

Prof. Dr. Lars E. French

PD Dr. Jochen Gille

Verena Gundlach

Dr. Bernd Hartmann

Prof. Dr. Peter Höger

Prof. Dr. Silke C. Hofmann

Dr. Tobias Klein

Prof. Dr. Marcus Lehnhardt

Dr. Yvonne Liß

Organisation

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und
Ästhetischen Chirurgen

Deutsche Dermatologische Gesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie

Deutsche Dermatologische Gesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft

Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und
Ästhetischen Chirurgen

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin

Deutsche Dermatologische Gesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie

Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin

-

Name

Organisation

Prof. Dr. Philip Maier	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
Prof. Dr. Dr. Philipp Mandel	Deutsche Gesellschaft für Urologie
Dr. Nikos Marathovouniotis	Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie
Finnja Marlok	-
Prof. Dr. Hans Mittelviehhaus	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
Prof. Dr. Maja Mockenhaupt	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
Prof. Dr. Uwe Pleyer	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
Prof. Dr. Katharina Rall	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Prof. Dr. Siegbert Rieg	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie
Prof. Dr. Heike Rittner	Deutsche Schmerzgesellschaft
Dr. Frank Sander	Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen
Stefan Schnitzler	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Dr. Christina Schut	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
Dr. Annette Stolle	Deutschsprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie
Dr. Artem Vorobyev	Berufsverband der deutschen Dermatologen
Prof. Dr. Bettina Wedi	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
Prof. Dr. Johannes Weiss	Deutsche Gesellschaft für Dermatologie
Maximilian Zepp	-
Prof. Dr. Mirjana Ziemer	Deutsche Gesellschaft für Dermatologie