

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Innere Medizin
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie

Klinikdirektor
Prof. Dr. Stefan W. Schneider

Risiken der medikamentösen Behandlung von bullösen Autoimmundermatosen mit Dapson

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Nathalie Soraya Alamdar
aus Siegen

Hamburg 2021

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 02.12.2021**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Matthias Augustin

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Stefan W. Schneider

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|-------------------------------------|----------|
| 1 | Einleitung und Fragestellung | 6 |
| 2 | Grundlagen | 8 |
| 2.1 | Bullöse Autoimmundermatosen | 8 |
| 2.1.1 | Epidemiologie | 8 |
| 2.1.2 | Diagnostik | 9 |
| 2.1.3 | Pemphigus-Erkrankungen | 9 |
| 2.1.4 | Pemphigoid-Erkrankungen | 9 |
| 2.2 | Bullöses Pemphigoid | 10 |
| 2.2.1 | Deskription | 10 |
| 2.2.2 | Epidemiologie | 11 |
| 2.2.3 | Einteilung in Stadien | 12 |
| 2.2.4 | Ätiopathogenese | 13 |
| 2.2.5 | Diagnostik | 15 |
| 2.2.6 | Therapie | 20 |
| 2.2.7 | Prognose | 23 |
| 2.3 | Sonstige bullöse Dermatosen | 23 |
| 2.3.1 | Epidermolysis bullosa aquisata | 23 |
| 2.3.2 | Schleimhautpemphigoid | 24 |
| 2.3.3 | Anti-p200-Pemphigoid | 26 |
| 2.3.4 | Dermatitis herpetiformis Duhring | 27 |
| 2.3.5 | Lineare IgA-Dermatose | 28 |
| 2.4 | Dapson | 30 |
| 2.4.1 | Anwendungsgebiete | 30 |
| 2.4.2 | Pharmakokinetik | 31 |
| 2.4.3 | Wirkmechanismus | 32 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 2.4.4 | Dosis | 33 |
| 2.4.5 | Kontraindikationen | 34 |
| 2.4.6 | Unerwünschte Arzneimittelreaktionen | 34 |
| 2.5 | Weitere Therapien der blasenbildenden Erkrankungen | 37 |
| 2.5.1 | Steroide | 37 |
| 2.5.2 | Weitere Medikation | 38 |
| 3 | Methodik und Patientendaten | 40 |
| 3.1 | Studiendesign | 40 |
| 3.2 | Definierung des Patientenkollektivs | 41 |
| 3.3 | Parameter | 43 |
| 3.4 | Statistische Analyse | 44 |
| 3.5 | Patientenkollektiv | 44 |
| 4 | Ergebnisse | 52 |
| 4.1 | Gruppe 1: Gesamtes Patientenkollektiv | 53 |
| 4.1.1 | Dapsontherapie | 53 |
| 4.1.2 | Nebenwirkungen | 55 |
| 4.1.3 | Therapieverlauf | 64 |
| 4.2 | Gruppe 2: Patienten mit bullösem Pemphigoid | 66 |
| 4.2.1 | Patientencharakteristika | 66 |
| 4.2.2 | Erkrankung | 70 |
| 4.2.3 | Dapsontherapie | 72 |
| 4.2.4 | Nebenwirkungen | 76 |
| 4.2.5 | Therapieverlauf | 82 |
| 4.3 | Gruppe 3: Therapieabbruch aufgrund von NW | 84 |
| 4.3.1 | Patientencharakteristika | 84 |
| 4.3.2 | Erkrankungen | 89 |
| 4.3.3 | Dapsontherapie | 91 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 4.3.4 | Nebenwirkungen..... | 93 |
| 4.3.5 | Therapieverlauf..... | 103 |
| 4.4 | Gruppe 4: Dapsontherapie mit positivem Verlauf | 105 |
| 4.4.1 | Patientencharakteristika | 105 |
| 4.4.2 | Erkrankungen | 107 |
| 4.4.3 | Dapsontherapie | 109 |
| 4.4.4 | Nebenwirkungen..... | 110 |
| 4.4.5 | Therapieverlauf..... | 112 |
| 5 | Diskussion..... | 113 |
| 5.1 | Analyse der Patientencharakteristika | 114 |
| 5.2 | Analyse der Dapsontherapie | 120 |
| 5.3 | Analyse der Nebenwirkungen | 127 |
| 5.4 | Medikamentöse Alternativen | 136 |
| 5.5 | Limitationen der Studie | 140 |
| 6 | Zusammenfassung | 141 |
| 7 | Abstract | 143 |
| 8 | Abkürzungsverzeichnis..... | 145 |
| 9 | Abbildungsverzeichnis..... | 147 |
| 10 | Tabellenverzeichnis | 151 |
| 11 | Literaturverzeichnis | 153 |
| 12 | Anhang | 163 |
| 13 | Danksagung | 183 |
| 14 | Lebenslauf..... | 184 |
| 15 | Eidesstattliche Versicherung..... | 185 |

1 Einleitung und Fragestellung

Bullöse Autoimmundermatosen stellen schwerwiegende Erkrankungen im Bereich der Dermatologie dar. Durch ein fehlreguliertes Immunsystem kommt es zur Bildung von Antikörpern gegen körpereigene Strukturbestandteile der Haut, welche zu einer Entzündungsreaktion und schließlich zu einer Blasenbildung der Haut und/oder der Schleimhäute führen (Hengge, 2006, Reichel and Goebeler, 2017). Die Spaltbildung kann dabei je nach Ort der Zielantigene intraepidermal, in der dermoepidermalen Junktionszone oder auch subepidermal erfolgen (Hofmann et al., 2018). Blasenbildende Autoimmundermatosen gehen häufig mit einer starken Verminderung der Lebensqualität einher und führen zu einer Verschlechterung der psychischen Verfassung (Sebaratnam et al., 2012, Kouris et al., 2016, Hofmann et al., 2018). Bei der überwiegend älteren betroffenen Patientengruppe muss zudem eine nicht zu vernachlässigende Mortalität trotz verbesserter Diagnose- und Therapiemöglichkeiten berücksichtigt werden. Die Mortalitätsrate beim bullösen Pemphigoid beträgt nach einem Jahr 26,7 %, nach zwei Jahren 38,4 % und nach drei Jahren 45,7 % (Cai et al., 2014). Bullöse Autoimmundermatosen weisen eine steigende Inzidenz mit einer Verdopplung der Neuerkrankungen innerhalb der letzten zehn Jahre in Deutschland auf (Schmidt and Zillikens, 2011). Immer häufiger stellt sich somit die Frage nach einer möglichst nebenwirkungsarmen und zielführenden Behandlungsstrategie. Ein therapeutisch weitverbreitetes Medikament stellt Dapson dar, welches oft als steroideinsparendes Immunsuppressivum zum Einsatz kommt (Göbel and Eming, 2019).

Ziel dieser Studie ist es, die Verträglichkeit und die Risiken der medikamentösen Behandlung von bullösen Autoimmundermatosen mit Dapson zu analysieren, indem ein genauer Blick auf den Therapieverlauf des untersuchten Patientenkollektivs geworfen wird. Speziell von den Patienten, welche Dapson aufgrund von Nebenwirkungen absetzen mussten, wird ein detailliertes Nebenwirkungsprofil erstellt. Schlussendlich gilt es zu prüfen, ob bestimmte Komorbiditäten oder Patientencharakteristika berücksichtigt werden müssen, damit Dapson als Therapie der ersten Wahl eingesetzt werden kann. Die Eignung Dapsons bei bullösen Autoimmundermatosen, vor allem beim bullösen Pemphigoid, welches

die mit Abstand häufigste blasenbildende Autoimmundermatose darstellt, soll untersucht werden. Anhand einer retrospektiven Kollektivanalyse von insgesamt 95 Patienten des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) sowie des Universitätsklinikums Mannheim der letzten fünf Jahre wird diese Fragestellung eruiert. Zur Einführung in die Grundlagen dieser Studie erfolgt zunächst ein Überblick über die blasenbildenden Autoimmundermatosen und eine Vorstellung der in der Studie untersuchten Erkrankungsgruppen (ICD-Codes L12-L13). Hierbei wird ein besonderes Augenmerk auf das bullöse Pemphigoid gelegt. Im Anschluss erfolgt eine Betrachtung der medikamentösen Therapie zur Behandlung der blasenbildenden Erkrankungen, insbesondere des Medikaments Dapson. Bei der statistischen Auswertung der Studienergebnisse findet eine Gliederung in vier Gruppen statt. Zunächst wird das gesamte Patientenkollektiv untersucht. Vor dem Hintergrund der signifikanten Häufigkeit des bullösen Pemphigoids wird danach die Auswertung der Patientendaten mit dieser Erkrankung durchgeführt. Anschließend findet eine genauere Analyse derjenigen Patienten, welche aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie mit Dapson absetzen mussten, statt. Zuletzt folgt eine Analyse der Patienten, bei denen ein positiver Therapieverlauf stattgefunden hat. Im Anschluss werden die Ergebnisse miteinander in Relation gesetzt und auch vor dem Hintergrund des aktuellen Standes der Wissenschaft diskutiert. Den Abschluss bildet eine Zusammenfassung der Studienergebnisse.

2 Grundlagen

2.1 Bullöse Autoimmundermatosen

Blasenbildende Autoimmundermatosen werden durch immunologische Reaktionen zwischen Antikörpern und Strukturbestandteilen der Haut und/oder der Schleimhaut hervorgerufen (Reichel and Goebeler, 2017, Terhorst, 2019). Von besonderer Bedeutung sind hierbei Desmosomen und Hemidesmosomen, welche den Zusammenhalt der Haut sichern (Serry, 2018). Autoantikörper gegen diese Strukturproteine führen zu einer Entzündungsreaktion und einem Adhäsionsverlust, welche eine Spaltbildung innerhalb der Hautschichten bewirken (Reichel and Goebeler, 2017). Sämtlichen bullösen Autoimmundermatosen ist gemeinsam, dass sich die Autoantikörper gegen verschiedene spezifische Zielantigene der jeweiligen Hautschicht richten (Fritsch, 2009). Je nach Lokalisation kommt es dadurch zu einer intraepidermalen oder einer subepidermalen Spaltbildung. Letztere kann entlang der Basalmembran, junctional oder auch in der oberen Dermis stattfinden (Serry, 2018). Insgesamt werden drei Hautgruppen unterschieden, wobei nur in der Gruppe der Pemphiguserkrankungen eine intraepidermale Spaltbildung erfolgt.

Die bullösen Autoimmundermatosen können in drei Hauptgruppen unterteilt werden (Moll et al., 2016, Sadik et al., 2018, Terhorst, 2019):

- Pemphiguserkrankungen
- Pemphigoiderkrankungen
- Dermatitis herpetiformis Duhring.

2.1.1 Epidemiologie

Verbesserte Diagnoseverfahren und die Alterung der Bevölkerung haben in Deutschland in den letzten zehn Jahren zu einer Verdoppelung der Inzidenz bullöser Autoimmundermatosen auf etwa 25 Neuerkrankungen/1 Millionen Einwohner/Jahr geführt. Die jährliche Inzidenz aller bullösen Autoimmundermatosen in Deutschland beträgt etwa 2000 Neuerkrankungen, die Prävalenz 12.000 Fälle (Schmidt and Zillikens, 2011). Die Prävalenz bullöser Autoimmundermatosen ist abhängig vom ethnischen Hintergrund sowie vom Lebensalter (Reichel and Goebeler, 2017).

2.1.2 Diagnostik

Entscheidend für die Diagnostik blasenbildender Autoimmunerkrankungen ist die Suche nach dem krankheitsauslösenden Autoantikörper. Dies erfolgt mittels direkter und indirekter Immunfluoreszenz sowie mit Hilfe einer Biopsie durch die Histologie (Reichel and Goebeler, 2017).

Bei ca. 90 Prozent der Patienten kann die Diagnose heute serologisch gestellt werden, da neue sensitive und spezifische Nachweisverfahren für zirkulierende Autoantikörper entwickelt wurden (Schmidt and Zillikens, 2011).

2.1.3 Pemphigus-Erkrankungen

Bei dieser Erkrankungsgruppe richten sich die pathogenen Autoantikörper gegen zwei desmosomale Adhäsionsproteine, Desmoglein 1 und Desmoglein 3, welche in oberflächennaher Schleimhaut sowie in der Haut vorkommen. Durch die Bindung der Autoantikörper an diese wird eine Akantholyse, also eine Spaltbildung zwischen benachbarten Keratinozyten, herbeigeführt. Ein wichtiges histologisches Merkmal sind die sogenannten „Pemphiguszellen“, welche Keratinozyten darstellen, die sich durch das Auseinanderweichen abgerundet haben (Moll et al., 2016).

Hauptsächlich erfolgt eine Differenzierung in die zwei häufigsten Pemphigusformen, dem Pemphigus vulgaris und Pemphigus foliaceus (Schmidt et al., 2019). Daneben gibt es noch weitere, sehr seltene Formen wie den paraneoplastischen Pemphigus, den IgA-Pemphigus oder den Pemphigus herpetiformis (Kridin, 2018).

2.1.4 Pemphigoid-Erkrankungen

Bei dieser Erkrankungsgruppe findet eine subepidermale Blasenbildung durch Abhebung der gesamten Epidermis von der Dermis statt. Sie umfasst folgende Dermatosen (Moll et al., 2016):

- bullöses Pemphigoid
- vernarbendes Schleimhautpemphigoid
- lineare IgA-Dermatose
- Pemphigoid gestationis.

Diese Erkrankungen werden durch zirkulierende Autoantikörper gegen hemidesmosomale Strukturproteine ausgelöst. Kennzeichnend für diese Gruppe ist eine junktionale Spaltbildung in der Lamina lucida (Netter, 2010). Im Hinblick auf den Krankheitsverlauf, die Prognose und auf das klinische Erscheinungsbild variieren die Untergruppen voneinander (Fritsch, 2009).

Klassifikation nach ICD-10-GM Version 2020

Die studienrelevanten Erkrankungen weisen nach der aktuellen ICD-Klassifikation die folgenden Nummern auf:

L12 → Pemphigoidkrankheiten:

- Bullöses Pemphigoid
- Epidermolysis bullosa aquisata
- Schleimhautpemphigoid
- Anti-p200-Pemphigoid

L13 → Sonstige bullöse Dermatosen:

- Dermatitis herpetiformis Duhring
- Lineare IgA-Dermatose

(DIMDI, 2020).

2.2 Bullöses Pemphigoid

2.2.1 Deskription

Das bullöse Pemphigoid ist die häufigste blasenbildende Autoimmundermatose der Haut. Sie verzeichnet die größte Inzidenzzunahme in dieser Gruppe mit einer Verdopplung innerhalb der letzten 15 Jahre (Hofmann et al., 2018). Inzwischen stellt sie die häufigste bullöse Autoimmunerkrankung in Nordamerika und Mitteleuropa dar (Sadik et al., 2018). Beim bullösen Pemphigoid handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung der vornehmlich älteren Personengruppen, bei welcher es zu einer typischen Blasenbildung der Haut kommt (Moll, 2016).

Charakteristisch ist die Bildung von pathogenen Autoantikörpern gegen Hemidesmosomen, welche Strukturproteine des Proteinadhäsionskomplexes der dermoepidermalen Verbindung sind. Dabei handelt es sich im Speziellen

vorwiegend um die hemidesmosomalen Antigene BPAG1 und BPAG2 (Hébert and Joly, 2017).

Die Erstbeschreibung erfolgte im Jahr 1953 durch Lever (Paul, 2004). Er beschrieb sie als „subepidermal blasenbildende Erkrankung“ (Liu and Diaz, 2001). Erstmals fand die Differenzierung des bullösen Pemphigoids vom Autoimmun-Pemphigus statt (Kirtschig and Khumalo, 2004). Ein Jahrzehnt später (1967) erfolgte durch die Immunfluoreszenz der erstmalige Nachweis von Autoantikörpern, welche gegen die Basalmembran gerichtet sind. Dadurch war eine endgültige Trennung zwischen dem Pemphigus und dem bullösen Pemphigoid möglich. Zudem wurde auch davon ausgegangen, dass IgG-Autoantikörper eine wesentliche Rolle in der Pathogenese spielen (Jordon et al., 1967).

Das Haupterkrankungsalter liegt im hohen Erwachsenenalter, jedoch kann das bullöse Pemphigoid auch im Neonatal-, Kindes- und Jugendalter vorkommen. (Kiritzi and Schauer, 2019). Der erste Fall eines Kindes wurde 1970 durch die Immunfluoreszenz diagnostiziert, der erste Fall eines Säuglings im Jahre 1977 (Schwieger-Briel et al., 2014). Differentialdiagnostisch sind vor allem der Pemphigus vulgaris, das Erythema exsudativum multiforme und die Epidermolysis bullosa aquisata zu erwähnen (Fritsch, 2009).

2.2.2 Epidemiologie

Inzidenz

Das bullöse Pemphigoid ist eine Erkrankung der Älteren. Meist sind Patienten betroffen, welche über 70 Jahre alt sind. Die jährliche Inzidenz wird mit 2,4 bis 23 pro 1 Millionen Einwohner angegeben (Kridin and Ludwig, 2018). In einer Studie in Unterfranken ermittelte man eine Inzidenz von 13,4 pro 1 Millionen Einwohner pro Jahr (Bertram et al., 2009). Dies korrespondiert mit der Inzidenz in Zentraleuropa (Schmidt and Zillikens, 2011).

Auffällig ist ein exponentieller Anstieg der Inzidenz mit dem Alter, die bei über 80-Jährigen bei 190 - 320 Fällen pro 1 Millionen Einwohner liegt (Kridin and Ludwig, 2018). Die höchste Inzidenz liegt in der Gruppe der über 90-Jährigen. Sie beträgt hier 400 Neuerkrankungen pro 1 Millionen Einwohner pro Jahr (Jung et al., 1999).

In einer geschlechter- und altersbasierten Studie zur Inzidenz in Deutschland wurde festgestellt, dass über 90-jährige Personen ein 297-fach erhöhtes Risiko haben, an einem bullösen Pemphigoid zu erkranken, als über 60-Jährige (Jung et al., 1999). Der derzeitige Inzidenzanstieg des bullösen Pemphigoids betrifft alle Altersklassen (Langan et al., 2008). Es wird davon ausgegangen, dass die Gründe dieses Phänomens in einer demografischen Verschiebung des (europäischen) Einwohneralters zum Älteren hin, in den verbesserten Diagnoseverfahren, in der steigenden Zahl der neurologischen Erkrankungen sowie in der Verwendung von krankheitstriggernden Medikamenten liegen (Langan et al., 2008, Schmidt and Zillikens, 2011, Daniel and Murrell, 2019). Vom bullösen Pemphigoid sind mehr Frauen als Männer betroffen, was sich allerdings in der Altersgruppe der über 80-Jährigen umkehrt (Daniel and Murrell, 2019).

Prävalenz

Die Prävalenz des bullösen Pemphigoids in Deutschland wurde mit 259 Fällen pro 1 Millionen Einwohner beziffert (Daniel and Murrell, 2019).

Sterblichkeit

Der Erstbeschreiber Lever verzeichnete im Jahr 1953 bei 30 unbehandelten Patienten im ersten Jahr eine Sterberate von 24 % (Kirtschig and Khumalo, 2004).

In der Schweiz belief sich die 1-Jahres-Mortalitätsrate auf 20,9 %, die 2-Jahres-Rate auf 28 % und die 3-Jahres-Rate auf 38,8 %. In zahlreichen europäischen Studien wurden Sterblichkeitsraten von 19 - 44 % ermittelt (Cortés et al., 2011).

Die 1-Jahres-Mortalitätsrate belief sich in einer deutschen Studie auf 29 % (Rzany et al., 2002). Nach einer neueren Studie betrug die 1-Jahres-Sterberate 23 % (Miyamoto et al., 2019). Joly et al. stellten fest, dass Patienten mit der Diagnose „bullöses Pemphigoid“ ein über sechsfach gesteigertes Sterblichkeitsrisiko im Vergleich zu nichterkrankten Personen haben (Joly et al., 2012).

2.2.3 Einteilung in Stadien

Laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie kann das bullöse Pemphigoid in drei Schweregrade eingeteilt werden, nämlich mild, mittelschwer und schwer.

Der Schweregrad richtet sich dabei nach dem Prozentanteil der betroffenen Körperoberfläche. Bei einem milden Krankheitsgrad sind unter 10 % der Körperoberfläche betroffen, bei einem mittelschweren Grad sind es 10 - 30 %. Sind mehr als 30 % der Körperoberfläche involviert, spricht man von einem schweren Grad der Erkrankung (AWMF-Sk2-Leitlinie, 2019).

Der BPDAI (Bullous Pemphigoid Disease Area Index) kann zur Objektivierung des klinischen Schweregrads des bullösen Pemphigoids dienen (Sadik et al., 2018).

2.2.4 Ätiopathogenese

Ätiologie

Das bullöse Pemphigoid ist eine Autoimmunerkrankung, bei welcher sich Autoantikörper gegen die hauteigene Basalmembran richten. In den 1980er Jahren wurden die Basalmembranantigene des Plattenepithels identifiziert, gegen die sich die Autoantikörper richten. Sie wurden anhand ihres Molekulargewichts in Kilodalton in BP180 und BP230 benannt (Labib et al., 1986, Mueller et al., 1989).

Pathogenese

IgG-Autoantikörper gegen die hemidesmosomalen Strukturproteine BP180 und BP230 von basalen Keratinozyten bewirken eine Aktivierung des Komplementsystems sowie eine Entzündungsreaktion durch Einwanderung von Mastzellen und Leukozyten in die dermoepidermale Junctionszone. Infolge der Aktivierung und der Freisetzung von Proteasen kommt es zu einem Untergang der dermoepidermalen Adhäsion. Schließlich erfolgt eine subepidermale Spaltbildung innerhalb der Lamina lucida der Basalmembran. Seröse Flüssigkeit sammelt sich an und bewirkt eine Vorwölbung der Epidermis, welche im klinischen Bild eine Blasenbildung erkennen lässt (Reichel and Goebeler, 2017).

Assoziationen

Häufig findet sich ein bullöses Pemphigoid bei Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise bei chronischer Polyarthrit, Colitis ulcerosa und Polymyositis (Altmeyer, 2002).

Das bullöse Pemphigoid kann in seltenen Fällen als paraneoplastisches Syndrom auftreten. In diesen Fällen könnte eine primär durch ein Karzinom initiierte Autoantikörperbildung in einer Kreuzreaktion mit den Strukturproteinen

der Haut zum klinischen Bild des bullösen Pemphigoids führen (Moll, 2016). In Einzelfällen wurden Assoziationen mit Pemphigus vulgaris/foliaceus, systemischem Lupus erythematoses, Dermatomyositis, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, rheumatoider Arthritis, Psoriasis, Myasthenia gravis, Lichen ruber, Morbus Parkinson und amyotropher Lateralsklerose dokumentiert (Sadik et al., 2018).

In einer großen Meta-Analyse mit 14 Studien und über 23.000 erkrankten Patienten wurde beobachtet, dass Patienten mit bullösem Pemphigoid auffällig vermehrt an Multipler Sklerose (Relatives Risiko = RR 12,4), Demenz (RR 4,46), Epilepsie (RR 2,98), Schlaganfall (RR 2,68) oder anderen neurologischen Erkrankungen (RR 4,93) leiden (Lai et al., 2016).

Triggerfaktoren

Zahlreiche Medikamente gelten als Triggerfaktoren bei der Entstehung des bullösen Pemphigoids. Diskutiert werden unter anderem: ACE-Hemmer (vor allem Enalapril), Antibiotika wie Penicilline, Cephalexin, Sulfonamide sowie Isoniazid, topisch angewandtes Fluoruracil, Etanercept, Ibuprofen, Sulfasalazin, Terbinafin, Levodopa, Goldpräparate und auch Psychopharmaka wie Diazepam (Altmeyer, 2002, Kneisel and Hertl, 2011).

Als potenzielle Induktoren bei der Blasenbildung spielen weiterhin u.a. Captopril, Diuretika wie Furosemid und Spironolacton sowie Neuroleptika eine Rolle (Hofmann and Bruckner-Tuderman, 2006). Zudem scheinen die häufig zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ II eingesetzten DPP-4-Inhibitoren (Gliptine) das Risiko für das bullöse Pemphigoid zu erhöhen (Kridin, 2020, Molina-Guarneros et al., 2020). Ferner wurden als Triggerfaktoren UV- und Röntgenstrahlung, Verbrennungen, mechanische Trauma, Radiotherapie, Kontrastmittelgabe und Insektenstiche identifiziert (Kneisel and Hertl, 2011, Dănescu et al., 2016).

Mögliche Therapiekontraindikationen einer systemischen Steroidtherapie sind für den klinischen Verlauf zu berücksichtigen. Hier sind vor allem Diabetes mellitus, Malignome, Glaukome, chronische Infekte, Hypertonie, Ulcus ventriculi sowie eine Schwangerschaft zu nennen (Hofmann and Bruckner-Tuderman, 2006). Von besonderer Bedeutung sind zudem auch Medikamente wie beispielsweise

Allopurinol, NSAR oder auch Sulfonamide, bei denen Wechselwirkungen mit Immunsuppressiva bekannt sind (Hofmann and Bruckner-Tuderman, 2006).

2.2.5 Diagnostik

Entscheidend in der Diagnostik sind eine ausführliche Anamnese, die Klinik, serologische Untersuchungen (ELISA und indirekte Immunfluoreszenz) sowie die Biopsie (direkte Immunfluoreszenz und Histologie) (Sterry, 2018).

In vielen Fällen lassen sich als Primäreffloreszenzen vesikuläre und/oder bullöse Hautreaktionen erkennen, welche allerdings im Krankheitsverlauf nicht unbedingt stetig identifizierbar sind. Für eine sichere Diagnosestellung ist daher eine gründliche Anamnese, in welcher speziell auch nach dem Zeitpunkt des Auftretens und der Dauer der Hautveränderungen sowie nach Begleitsymptomen wie beispielsweise Fieber, Schmerzen und Juckreiz gefragt wird, unerlässlich. Zudem ist auch das klinische Bild mit einer charakteristischen Lokalisation der Hautveränderungen von entscheidender Bedeutung (Mlekusch, 2010).

Klinisches Bild

Das Erscheinungsbild des bullösen Pemphigoids ist sehr polymorph. Unterschiedliche klinische Manifestationsformen sind bekannt. Die Gemeinsamkeit aller ist jedoch der Juckreiz (Sadik et al., 2018), welcher bei bis zu 98 % der Patienten vorliegt (Kippes et al., 1999).

Bei maximalem Ausprägungsgrad liegen zahlreiche pralle, meist seröse, jedoch teils auch hämorrhagische Blasen vor. Diese differieren in ihrer Größe von wenigen Millimetern bis zu einigen Zentimetern (Sadik et al., 2018). Typischerweise liegen disseminierte, zusammenfließende Erytheme, pralle Blasen sowie urtikarielle oder ekzemartige Läsionen vor. Dabei liegen die Blasen meist auf entzündlicher Haut, können aber auch auf scheinbar reizloser Haut vorkommen (Netter, 2010). Als Prädilektionsstellen sind intertriginöse Hautareale, Oberschenkelinnenseiten, unteres Abdomen sowie Ellenbeugen zu nennen (Sadik et al., 2018). Bei der klinischen Untersuchung ist das Nikolski-Phänomen I negativ, Nikolski II ist meist positiv (Sterry, 2018).

Eine Schleimhautbeteiligung beim bullösen Pemphigoid ist eher selten und liegt in 10 bis 20 % der Fälle vor (Sadik et al., 2018, Sterry, 2018). Dabei ist fast ausschließlich die Mundschleimhaut betroffen (Sadik et al., 2018). In einer

Würzburger Studie mit 115 Patienten wurde eine Schleimhautbeteiligung bei bis zu 24 % der Erkrankten dokumentiert (Kippes et al., 1999).

Einen typischen Krankheitsverlauf kann man wie folgt beschreiben (Reichel and Goebeler, 2017, Sadik et al., 2018, Hofmann and Bruckner-Tuderman, 2006, Ghohestani et al., 2001):

- 1) Meist unspezifischer Anfang mit urtikariellen Veränderungen, Erythemen, Ekzemen und exkorierten Papulovesikeln.
Dieses Stadium wird auch als „prämonitorisches Pemphigoid“ bezeichnet.
In diesem Stadium ist ein Krankheitsverlauf über Wochen bis Jahre ohne das Auftreten von Bläschen oder Blasen möglich.
Diese unspezifische Symptomatik kann bei einigen Patienten auch der einzige Hinweis auf die Erkrankung darstellen.
- 2) Im Verlauf pralle, unterschiedlich große Blasen, in der Regel auf gerötetem, juckendem Grund.
Die Blasen können mit serösem oder serösblutigem Inhalt gefüllt sein.
- 3) Mechanische Schädigung des stabilen Blasendachs führt zu Erosionen und nach Eintrocknung schließlich zu gelben bzw. hämorrhagischen Krusten. Dabei muss beachtet werden, dass dies auch für eine bakterielle Superinfektion (Impetiginisierung) sprechen kann.
- 4) Oft narbenlose, vom Rand ausgehende Abheilung.
Gelegentlich entwickeln sich Milien, also interfollikuläre Epidermalzysten. Häufig entstehen postinflammatorische Hyperpigmentierungen.



Abbildung 1: Darstellung der klinischen Erscheinungsform des bullösen Pemphigoids: Das charakteristische Bild des bullösen Pemphigoids mit prallen Blasen auf erythematöser Haut ist zu erkennen; Bildquelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Aufgrund des pleomorphen Bildes des bullösen Pemphigoids bedarf es zur eindeutigen Diagnosestellung einer Hautbiopsie, welche zur Durchführung der Histologie und der direkten Immunfluoreszenz genutzt wird. Des Weiteren wird eine Blutprobe zum Nachweis von Autoantikörpern im Blutserum des Patienten sowie für ein Differentialblutbild vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie benötigt (Hofmann and Bruckner-Tuderman, 2006).

Histologie

Die Diagnostik basiert unter anderem auf einer histopathologischen Untersuchung, bei der sich eine subepidermale Ablösung mit Eosinophilen oder eine eosinophile Spongiose erkennen lässt (Miyamoto et al., 2019). Zudem lassen sich in dem Infiltrat auch Lymphozyten und neutrophile Granulozyten finden (Sterry, 2018).

Die subepidermale Spaltbildung lässt sich meist nur aus einer frischen Blase erkennen. Daher sollte bei der Probenentnahme darauf geachtet werden, neben gesunder, periläsionaler Haut auch einen Blasenanteil wie den Blasenrand miteinzubeziehen. Im Normalfall liegt im prämonitorischen Stadium des bullösen Pemphigoids noch keine subepidermale Spaltbildung vor, sodass sich hier eher eine eosinophile Spongiose beobachten lässt (Kneisel and Hertl, 2014).

Histologisch lassen sich die Pemphigoiderkrankungen nach ihrer Krankheitsaktivität und klinischer Variante meist nur in zwei Gruppen einteilen. Man unterscheidet dabei histologisch zwischen einer zellarmen Form mit nur wenig Entzündungsinfiltrat und einer zellreichen Variante, bei der sich am subepidermalen Blasenboden ein auffallendes Infiltrat aus Eosinophilen, Neutrophilen und Lymphozyten darstellen lässt (Sterry, 2014). Zu beachten ist, dass sich diese typischen histologischen Kennzeichen nur in ca. 50 % der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid beobachten lassen (Courville et al., 2000). Dabei ist das eosinophile Infiltrat in der Histologie nicht spezifisch für das bullöse Pemphigoid (Hofmann and Bruckner-Tuderman, 2006). Daher sind noch weitergehende Untersuchungen nötig.

Immunfluoreszenz

→ Direkte Immunfluoreszenz (DIF)

Um eine eindeutige Diagnose stellen zu können, muss als Ergänzung eine DIF durchgeführt werden (Hofmann et al., 2018). Heutzutage stellt die DIF den Goldstandard in der Diagnostik des bullösen Pemphigoids dar (Schmidt and Zillikens, 2011). Bei der DIF sollte eine Probe aus periläsionaler Haut entnommen werden (Hofmann and Bruckner-Tuderman, 2006). Eine Probenentnahme direkt aus der Blase könnte zu einem falsch-negativen Resultat führen. Die Immunreaktion bei Hautarealen, bei denen eine Spaltbildung bereits erfolgt ist, hat meist schon die Immunreaktanten degradiert (Hoffmann et al., 2016). Zudem besteht die Möglichkeit eines falsch-positiven Ergebnisses, da es zu einer unspezifischen Aggregation der Antikörper am Blasendach oder -boden kommen kann (Schulze et al., 2013). Des Weiteren ist darauf zu achten, dass möglichst keine Vortherapien mit Steroiden oder weiteren Immunsuppressiva erfolgt sind (Hoffmann et al., 2016).

Bei der DIF werden in nahezu allen Fällen lineare Ablagerungen von IgG und C3 an der epidermalen Basalmembranzzone ersichtlich (Hofmann et al., 2018, Miyamoto et al., 2019). Sie werden bei bis zu 96 % der Patienten nachgewiesen (Kippes et al., 1999).

→ Indirekte Immunfluoreszenz (IIF)

Durch die indirekte Immunfluoreszenz (IIF) werden im Patientenserum zirkulierende Antikörper nachgewiesen und sie wird somit als Screening-Test

verwendet. Die indirekte IF wird häufig als Suchtest verwendet, da das verdünnte Patientenserum mit Substraten inkubiert wird, welche die vermuteten Autoantigene aufweisen. Als Substrate dienen Organschnitte, vorzugsweise eine normale menschliche Hautprobe, welche mit 1 M NaCl-Lösung im Bereich der Lamina lucida gespalten wurde (Schmidt and Zillikens, 2011, Hofmann et al., 2018). An das hierdurch geschaffene Dach binden sich die gesuchten zirkulierenden Antikörper gegen BP180 und BP230. Dadurch lassen sich bei bis zu 90 % der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid Autoantikörper vom Typ IgG, vor allem IgG4, nachweisen. Die IgG-Antikörper binden sich typischerweise an die epidermale Seite des künstlich erschaffenen Spaltes. In 5 - 10 Prozent der Fälle kann man dort ebenfalls IgA-Autoantikörper nachweisen (Shirakata et al., 1990, Schulze et al., 2013). Nach Roussel et al. beträgt die Spezifität der indirekten IF 63 % und die Sensitivität 81 % (Roussel et al., 2011). Zur endgültigen Bestätigung ist noch ein anderer Test auf einzelne Antikörperspezifitäten (wie ELISA oder Immunoblot) notwendig.

ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)

Im Patientenserum zirkulierende Antikörper gegen BP180 und BP230 können durch kommerziell erhältliche ELISA-Systeme erfasst werden (Schulze et al., 2013). Für diese Methode liegt die Spezifität bei 88 % und die Sensitivität bei 87 %. Es ist dabei anzumerken, dass die Sensitivität bei der Kombination der BP180- und BP230-ELISA- Tests im Verhältnis zum BP180-Test nur eine leichte Verbesserung von 8 % bringt. Daher kommt der BP230-Test allein nur bei wenigen Fällen mit Schleimhautbeteiligung sowie bei nicht nachweisbaren BP180-Antikörpern zum Einsatz. Bei den BP230-ELISAS allein beträgt die Spezifität 96 % und die Sensitivität 61 %, bei den ELISAS gegen BP180 liegt die Spezifität bei 90 % und die Sensitivität bei 79 % (Roussel et al., 2011).

Die Antikörpertiter gegen die NC16A-Domäne des BP180 stehen in Korrelation zur Krankheitsaktivität und spielen daher im Verlaufsmonitoring eine große Rolle (Hofmann et al., 2018). Daher sollte für eine optimierte Therapieanpassung auch bei positiver indirekter IF ein BP180 NC16A-ELISA erfolgen. Bei Patienten, die sich in der klinischen Remissionsphase befinden, deuten hohe BP180-Antikörpertiter zum Therapieende auf ein erhöhtes Rezidivrisiko hin (Schulze et al., 2013).

Immunoblot

Der Immunoblot eignet sich wie auch ELISA als serologischer Bestätigungstest. Es können so Zielantigene genauer spezifiziert werden und dadurch zu einer endgültigen Diagnose beitragen (Kneisel and Hertl, 2014).

Sie verwenden zelluläre Extrakte (aus Epidermis oder kultivierten Keratinozyten) oder rekombinante Fragmente von BP180 und BP230 und dienen dem Nachweis von Autoantikörpern gegen diese beiden hemidesmosomalen Proteine. Sie werden bei speziellen Fragestellungen in spezialisierten Laboren eingesetzt (Schulze et al., 2013).

2.2.6 Therapie

Stadiengerechte Therapie

Die Therapie des bullösen Pemphigoids erfolgt in Abhängigkeit vom Schweregrad. Bei einem milden bullösen Pemphigoid (<10 % betroffene Körperoberfläche) erfolgt eine topische Therapie mit hochpotenten Kortikosteroiden (Joly et al., 2002). Sie wird zum Beispiel mittels 0,05 % Clobetasolpropionat-Salbe zweimal täglich auf der betroffenen Hautregion durchgeführt (Feliciani et al., 2015).

Bei einem mittelschweren bullösen Pemphigoid wird die topische Therapie mit Clobetasolpropionat ebenfalls empfohlen. In diesem Fall werden jedoch nicht nur die betroffenen Körperstellen, sondern initial zweimal täglich das gesamte Integument behandelt, unabhängig davon, ob es sich um erosive, bullöse oder klinisch normal erscheinende Haut handelt. Das Gesicht bleibt dabei ausgenommen. Als Dosis werden 30 - 40 g/Tag empfohlen, 20 g/Tag, wenn das Gewicht < 45 kg liegt. Im Anschluss sollte 15 Tage nach Verlaufskontrolle eine Dosisreduktion erfolgen (Feliciani et al., 2015). Ist die topische Therapie nicht ausreichend, so muss sie mit einer systemischen Therapie kombiniert werden (AWMF-Sk2-Leitlinie, 2019).

Beim einem schweren bullösen Pemphigoid wird ebenfalls eine topische Therapie mit hochpotenten Steroiden empfohlen. Dabei soll der Gesichts- und Genitalbereich ausgeschlossen werden. Diese Dosis wird dann über ein Jahr ausgeschlichen, angefangen ab dem 15. Tag nach einer „positiven“ Kontrolle, das heißt, nach einer Kontrolle, in welcher keine neuen Läsionen und eine

Abheilung der vorangegangenen festzustellen ist (Göbel and Eming, 2019). Dies soll einem Rebound-Phänomen entgegenwirken (Murrell et al., 2012).

Topische Ganzkörperapplikationen mit clobetasolproprionathaltigen Externa als Monotherapie können in der Initialphase der Therapie bei mildem und schwerem bullösen Pemphigoid sicher und effektiv eingesetzt werden. Bei einem Rückfall wird dann obligatorisch eine systemische Glukokortikoidtherapie zusätzlich eingeführt (Terra et al., 2014). Bei einer schweren Verlaufsform des bullösen Pemphigoids mit signifikanter klinischer Aktivität sowie erheblichem Körperbefall findet überwiegend immer eine Kombinationstherapie mit topischen und systemischen Elementen statt (Göbel and Eming, 2019).

Systemische Induktionstherapie

Initial kommen bei der systemischen Therapie mit Glukokortikoiden 0,5 mg Prednisolonäquivalent/kg/Tag zum Einsatz. Wenn es innerhalb von einer Woche sowohl zur 80-prozentigen Abheilung der bereits existierenden Effloreszenzen als auch zum Ausbleiben neuer Hautveränderungen kommt, wird mit der Dosisreduktion begonnen. Dabei wird – unter der Voraussetzung vom Ausbleiben neuer Blasen – die Dosis alle zwei Wochen um 20 % der letzten Dosis reduziert (Sadik et al., 2018).

Als steroideinsparende Medikation kommen vor allem Azathioprin, Dapson, Doxycyclin, Methotrexat und Mycophenolat mofetil zum Einsatz. Dabei können Dapson, Doxycyclin und Methotrexat als adjuvante Therapie oder auch in einer systemischen Monotherapie als Alternative zur Kortikosteroidtherapie genutzt werden; Azathioprin und Mycophenolat mofetil werden nur adjuvant verwendet (AWMF-Sk2-Leitlinie, 2019, Göbel and Eming, 2019).

Systemische Erhaltungstherapie

Ziel der Konsolidierungstherapie ist eine Beobachtung der Krankheitsaktivität durch regelmäßige Kontrollen. Dadurch ist ein schnelles Eingreifen im Falle eines Rezidivs oder bei möglichen Medikamentennebenwirkungen möglich. Zudem kann durch regelmäßige Kontrollen ein frühestmögliches Ausschleichen des Kortikosteroids und eventuell auch der adjuvanten Immunsuppressiva ermöglicht werden. Initial sollten 7-14-tägig und bei einem späteren positiven

Krankheitsverlauf alle drei bis sechs Monate Kontrollen stattfinden.

Laut Leitlinie werden folgende Gegebenheiten als „Rezidiv“ bezeichnet:

- Bei Progredienz schon bestehender Läsionen oder einem täglichen Juckreiz bei bereits kontrollierter Krankheitsaktivität
- Bei Erscheinen von mehr als drei neuen Läsionen in einem Monat, welche binnen einer Woche nicht abgeheilt sind
(Unter Läsionen werden hierbei Blasen, Erosionen, urtikarielle Plaques/Papeln oder auch ekzematöse Veränderungen verstanden.)
- Beim Auftreten von einer über 10 cm großen Läsion (ekzematöse Läsion oder urtikarielle Plaques/Papel), welche ebenfalls nicht innerhalb von einer Woche spontan abheilt

(AWMF-Sk2-Leitlinie, 2019).

Im Falle eines Rezidivs wird eine zweiseitige Dosissteigerung des Glukokortikosteroids empfohlen, welche bei einer positiven Reaktion im Verlauf bis hin zur initialen Dosis verringert wird. In solchen Fällen kann auch die Hinzuziehung einer adjuvanten immunsuppressiven Therapie oder ein Wechsel eines bereits gegebenen Adjuvans in Erwägung gezogen werden. Eventuell kann auch ein Einsatz des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab erwogen werden (AWMF-Sk2-Leitlinie, 2019).

Therapieresistenz

Bei therapierefraktären Patienten werden hochdosierte intravenöse Immunglobuline (IVIg), üblicherweise in einer Dosis von 2 g/kg pro Zyklus in 4-6-wöchigen Abständen, verwendet. Alternativ werden Anti-CD20-Antikörper wie Rituximab sowie die Immunadsorption/Plasmapherese empfohlen. Erwogen werden können in diesen schwierigen Fällen außerdem Cyclophosphamid sowie Anti-IgE monoklonale Antikörper (AWMF-Sk2-Leitlinie, 2019, Kneisel and Hertl, 2014).

Von den bisher genannten Medikamenten werden Doxycyclin, Methotrexat, Mycophenolat mofetil, IVIg, Cyclophosphamid und die Anti-IgE monoklonalen Antikörper „Off-label“ verwendet (AWMF-Sk2-Leitlinie, 2019).

2.2.7 Prognose

Das bullöse Pemphigoid hat einen chronischen, schubweisen Verlauf und weist in bis zu einem Drittel der Fälle einen selbstlimitierenden Verlauf auf (Hengge, 2006, Moll, 2016). Die Prognose hängt größtenteils von der Aggressivität der Therapie und den Komorbiditäten der zumeist älteren Patienten und weniger vom Ausmaß der Blasenbildung ab (Reichel and Goebeler, 2017).

Wenn das bullöse Pemphigoid auch als Paraneoplasie auftritt, nimmt der Verlauf der Tumorerkrankung wesentlichen Einfluss auf die Prognose der Hauterkrankung (Moll, 2016).

2.3 Sonstige bullöse Dermatosen

Im Folgenden wird näher auf weitere Hauterkrankungen des Patientenkollektivs eingegangen, welche neben dem bullösen Pemphigoid existierten.

2.3.1 Epidermolysis bullosa acquisita

Bei der Epidermolysis bullosa acquisita handelt es sich um eine seltene subepidermale blasenbildende Autoimmundermatose, bei welcher sich Autoantikörper gegen Kollagen Typ 7 bilden (Caux, 2010). Es ist eine seltene Erkrankung, welche am häufigsten in der 4. - 5. Lebensdekade beginnt. Ihre Inzidenz liegt bei zwei Fällen pro 1 Millionen Einwohner pro Jahr und kommt bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig vor (Fritsch, 2009).

Äthiologie Die Patienten haben sowohl im Blut zirkulierende als auch gewebegebundene IgG-Antikörper gegen das in den Verankerungsfibrillen der Haut vorkommende Kollagen Typ 7. Da die Verankerungsfibrillen zuständig sind, die Epidermis samt der Basalmembranzzone an der Dermis zu halten, führt deren Zerstörung zu einem dermolytischen Vorgang mit dem typischen Erscheinungsbild (Chen et al., 2012).

Klinik Kennzeichnend sind Erosionen, Blasen sowie Narben und Milien an der Haut und den Schleimhäuten. Für die Epidermolysis bullosa acquisita ist eine große phänotypische Varianz bekannt. Es gibt hauptsächlich drei verschiedene Gruppen. Die häufigste Art ist primär entzündlich und in den Anfangsstadien dem bullösen Pemphigoid ähnlich. Im weiteren Verlauf werden die typische Fragilität

der Haut sowie deren Abheilung mit Milien und Narben sichtbar. Zusätzlich zu den üblichen Prädilektionsstellen des bullösen Pemphigoids kommt noch die Mundschleimhaut hinzu. Des Weiteren gibt es noch den klassischen Typ, welcher nichtentzündlich ist und eine verstärkte Verletzlichkeit der Haut und dadurch eine durch geringe mechanische Einwirkung erzielbare Blasenbildung aufweist, sowie einen dem Schleimhautpemphigoid ähnlichen Typ (Fritsch, 2009, Caux, 2010).

Diagnostik Die klinische Diagnostik gestaltet sich schwer, da sich das Erscheinungsbild häufig mit anderen blasenbildenden Dermatosen überschneidet (Chen et al., 2012). Daher braucht es eine direkte Immunfluoreszenz (DIF) sowie einen serologischen Nachweis von Autoantikörpern gegen das Kollagen Typ 7. Gelingt kein eindeutiger Nachweis durch diese Verfahren, ist ein Bestätigungstest nötig, welcher in spezialisierten Zentren durchgeführt wird (Kridin et al., 2019).

Therapie Der mechanobullöse Typ der Epidermolysis bullosa acquisita ist häufig sehr therapieresistent (Hofmann and Weidinger, 2019). Es kommen in erster Linie Immunsuppressiva zum Einsatz (Kridin et al., 2019). Des Weiteren wurden Einsätze von Dapson, Colchicin, Immunadsorption, Immunglobulinen und Anti-CD20-Antikörpern (Rituximab) beschrieben (Hofmann and Weidinger, 2019).

2.3.2 Schleimhautpemphigoid

Synonyme dieser Erkrankung sind benignes oder auch vernarbendes Schleimhautpemphigoid (Moll et al., 2016). Beim Schleimhautpemphigoid handelt es sich um eine chronische subepitheliale Autoimmundermatose, welche hauptsächlich die Schleimhaut von über 50-jährigen Patienten befällt (Arash and Shirin, 2008). Patienten im Alter zwischen 60 - 80 Jahren sind vor allem betroffen. Die Inzidenz liegt bei ca. einem Fall pro eine Millionen Einwohner pro Jahr, wobei Frauen 1,5- bis 2-mal häufiger betroffen sind (Santi et al., 2019).

Äthiologie Autoantikörper gegen BP180/Typ-XVII-Kollagen können in 75 Prozent der Fälle gefunden werden. Bei den anderen Fällen richten sich die Autoantikörper gegen Laminin 5 (Hengge, 2006).

Diagnostik Charakteristischerweise treten in der DIF Ablagerungen von IgG, C3 oder IgA in der periläsionalen Schleimhaut auf. Ein Nachweis mittels indirekter Immunfluoreszenz gelingt in bis zu 40 Prozent der Fälle (Hengge, 2006).

Klinik Jegliche Schleimhaut mit geschichtetem Plattenepithel kann bei dieser Erkrankung betroffen sein. Am häufigsten ist die Mundschleimhaut befallen. Weitere Areale sind die Konjunktiven, Nasopharynx-, Nasen-, Ösophagus-, Larynx- und Genitalschleimhaut. Die Hautveränderungen heilen meist unter Ausbildung von Narben ab. Eine Ausnahme stellt dabei die Mundschleimhaut dar (Hengge, 2006).

Die ersten Anzeichen können unspezifisch und subtil sein. An der Mundschleimhaut treten erythematöse Plaques sowie Erosionen auf, welche von einer Pseudomembran überdeckt sind. Die Veränderungen liegen meist am Zahnfleisch sowie im Gaumenbereich (Santi et al., 2019).

Bei Beteiligung der Augen lassen sich typische Befunde bemerken. Es kommt zu einer chronischen Konjunktivitis mit Austrocknung der Bindehaut, zur Verlegung der Tränenausführungsgänge und zu einer narbigen Schrumpfung der Bindehaut. Ebenso typische ophthalmologische Befunde sind Entropium, Trichiasis, Symblepharon und Hornhautulzerationen. Meist ist zunächst nur eine Seite betroffen, nach ein bis zwei Jahren folgt meist das andere Auge (Albert, 1996). Beim Befall der Konjunktiven können Synechien auftreten, welche zwischen dem palpebralen und bulbären Blatt der Konjunktiven liegen und die zu cornealen Gefäßneubildungen und bei fehlender therapeutischer Intervention zur Erblindung des Patienten führen können (Hengge, 2006).

Therapie Die Erkrankung hat selbst bei lokalem Befall großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Der Therapieansatz ist abhängig von der jeweiligen Region, der Progressionsrate und dem Schweregrad. Patienten mit einem geringeren Risiko für schwerwiegende Spätschäden wie etwa Patienten mit Mundbeteiligung sprechen häufig besser auf konventionelle Therapien an. Bei Patienten mit hohem Risiko, insbesondere bei Beteiligung der Augen, ist ein meist aggressiverer Therapieansatz erforderlich. Diese Patientengruppe hat eine schlechtere Prognose, reagiert oft nicht auf konventionelle Therapien und ist meist trotz Behandlung von Narbenbildung betroffen. Eine wirksame Therapie

kann beispielweise durch eine Pulstherapie von Glukokortikoiden in Kombination mit Cyclophosphamid sowie mit Rituximab in Verbindung mit IVIG erreicht werden. Ebenso ist eine Langzeitkontrolle erforderlich (Santi et al., 2019).

2.3.3 Anti-p200-Pemphigoid

Bei dem Anti-p200-Pemphigoid handelt es sich um eine seltene Autoimmun-dermatose, welche erstmalig 1996 erwähnt wurde (Drerup and Wehkamp, 2020). Als zusätzliches Zielantigen wurde im Jahre 2009 Laminin γ 1 identifiziert, welches bei über 90 Prozent der Patienten mit einem Anti-p200-Pemphigoid vorkommt. Bisher wurden nur etwa 106 Fälle publiziert, wobei von einer nicht unerheblichen Dunkelziffer auszugehen ist (Holtsche et al., 2019).

Klinik Das klinische Bild ist heterogen und hat aufgrund der prallen Blasenbildung Ähnlichkeit zum bullösen Pemphigoid oder auch zur linearen IgA-Dermatose. Bei etwa einem Fünftel der Patienten kommt es zu einem Schleimhautbefall (Drerup and Wehkamp, 2020). Die Patienten leiden unter juckenden erythematösen Plaques sowie unter Blasen, Erosionen und Vesikeln an Rumpf und Extremitäten. Die meisten Läsionen heilen ohne Narbenbildung ab. Bei japanischen Patienten wurde bei bis zu 30 Prozent der Fälle eine parallele Erkrankung mit Psoriasis diagnostiziert (Goletz et al., 2014).

Diagnostik Histologisch lässt sich eine subepidermale Spaltbildung mit einem neutrophilenreichen Infiltrat erkennen. Um eine Abgrenzung von anderen Dermatosen wie etwa dem bullösen Pemphigoid vornehmen zu können, werden Immunfluoreszenz- und Immunoblotuntersuchungen durchgeführt. Bei der direkten Immunfluoreszenz zeigen sich IgG und/oder C3 -Ablagerungen entlang der Basalmembranzzone. In der indirekten Immunfluoreszenz lassen sich am Blasenboden von humaner Salzspalthaut Ablagerungen von IgG- Autoantikörpern erkennen, wodurch eine Unterscheidung vom bullösen Pemphigoid gewährleistet ist. Für eine Sicherstellung der Diagnose werden in speziellen Laborzentren IgG4-Autoantikörper zielgerichtet gegen Laminin γ 1 identifiziert (Drerup and Wehkamp, 2020).

Therapie Zur Behandlung des Anti-p200-Pemphigoids werden topische und systemische Glukokortikoide und Dapson sowie andere Immunsuppressiva verwendet (Holtsche et al., 2019).

2.3.4 Dermatitis herpetiformis Duhring

Die Dermatitis herpetiformis Duhring, auch Morbus Duhring genannt, hat in Mitteleuropa eine Inzidenz von einem Erkrankten pro 1 Millionen Einwohner pro Jahr. In Skandinavien liegt die Inzidenz bei etwa zehn Erkrankten pro 1 Millionen Einwohner pro Jahr (Altmeyer, 2002). Die Erkrankung kommt in Skandinavien, Ungarn und Irland mit einer Prävalenz von etwa 100 bis 390 Erkrankten pro 1 Millionen Einwohner vor. Tendenziell sind häufiger Männer als Frauen betroffen (Sadik et al., 2018).

Die Dermatitis herpetiformis Duhring ist hochgradig HLA-assoziiert (Sadik et al., 2018, Fritsch, 2009). Es handelt sich um eine polymorphe und oft chronisch rezidivierend verlaufende papulöse und bullöse Hauterkrankung (Moll et al., 2016). Im Gegensatz zu den anderen bullösen Autoimmundermatosen sind hier vor allem jüngere Patienten betroffen. Sie kann schon im Kindesalter auftreten, beginnt jedoch in der Regel erst zwischen der 2.- und 4. Lebensdekade (Sadik et al., 2018).

Äthiologie Bei der Ätiopathogenese ist hervorzuheben, dass die Dermatitis herpetiformis Duhring als eine assoziierte Dermatose einer glutensensitiven Enteropathie angesehen wird, da ein an Morbus Duhring erkrankter Patient immer ebenfalls an einer gegebenenfalls klinisch stummen Zöliakie leidet. Umgekehrt gilt dies jedoch nicht. Die beiden Erkrankungen haben die gleiche immungenetische Ursache und können mit weiteren Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise dem Typ-1-Diabetes oder der Autoimmunthyreoditis assoziiert sein (Sadik et al., 2018).

Es kommt zu einer Gluten-getriggerten Autoimmunreaktion mit einer granulären Ablagerung von IgA in den Papillenspitzen der periläsionalen Haut sowie zu im Serum zirkulierenden IgA-Antikörpern gegen Gewebetransglutaminase und Gliadin im Darm, wobei die epidermale Gewebetransglutaminase als ein wichtiges Autoantigen eine entscheidende Rolle bei der Induktion von Autoantikörpern spielt (Hengge, 2006, Moll et al., 2016).

Klinik Klassischerweise treten gruppierte Vesikel auf erythematösem Grund auf. Aufgrund des starken Juckreizes fehlen oft primäre sichtbare Veränderungen und man erkennt nur erythematöse Läsionen mit zahlreichen darüberliegenden

Exkorationen (Yost et al., 2014). Typisch für die Dermatitis herpetiformis Duhring ist eine synchrone Polymorphie mit einem Nebeneinander von Erythemen, Vesikeln, Krusten und urtikariellen Plaques. Die Schleimhäute bleiben dabei ausgespart (Moll et al., 2016).

Diagnostik Bei der klinischen Untersuchung erkennt man ein polymorphes Exanthem mit charakteristischem Brennen bis hin zu Schmerzen vorzugsweise an den Streckseiten der Extremitäten, im Glutealbereich sowie an den Schultern. Zur Bestätigung der Diagnose kommen histologische und immunhistopathologische Verfahren zum Einsatz (Moll et al., 2016).

Therapie Eine glutenfreie und jodarme Diät spielt bei der Therapie eine wichtige Rolle. Zudem kommen bei akuten Schüben Glukokortikoide zum Einsatz. Dapson als Sulfon ist die First-Line-Therapie bei der Behandlung der Dermatitis herpetiformis Duhring (Yost et al., 2014, Moll et al., 2016).

2.3.5 Lineare IgA-Dermatose

Synonyme dieser Hauterkrankung sind IgA-Pemphigoid sowie chronisch bullöse Dermatose des Kindesalters. Es handelt sich um eine sehr seltene subepidermal blasenbildende Autoimmunerkrankung, von der vor allem Frauen und Kinder betroffen sind (Moll et al., 2016). Die Inzidenz liegt bei etwa 0,5 Neuerkrankungen pro 1 Millionen Einwohner pro Jahr. Bei Erwachsenen manifestiert sich die Erkrankung meist bei über 60-Jährigen (Hengge, 2006).

Die chronisch bullöse Dermatose des Kindesalters stellt eine zumeist selbst-limitierende Sonderform der linearen IgA-Dermatose dar. Sie beginnt meist akut und mit massivem Befall zunächst vor allem der perioralen und perigenitalen Bereiche. Es besteht ein ausgeprägter Juckreiz und eine Gefahr einer sekundären Infektion der Blasenläsionen (Mühlstädt, 2014).

Äthiologie Kennzeichnend für diese Dermatose sind lineare IgA-Ablagerungen entlang der Basalmembranzzone. Diese sind gegen einen extrazellulären Anteil des BPAG2, dem LAD-1, gerichtet (Moll et al., 2016). Es wurde auch über einen Zusammenhang mit der Einnahme bestimmter Medikamente, wie Steroiden, NSAID, Vancomycin und Lithium, berichtet (Mühlstädt, 2014).

Klinik Typische Läsionen sind gruppierte, pralle, serös gefüllte Blasen (Reyes-Baraona et al., 2014). Die Erkrankung hat unterschiedliche klinische Erscheinungsformen und kann dem bullösen Pemphigoid, einem Schleimhautpemphigoid, einem Erythema multiforme und auch einer Dermatitis herpetiformis Duhring ähneln (Waldman et al., 2004).

Diagnostik Neben den IgA-Ablagerungen kommt typischerweise auch ein neutrophilenreiches entzündliches Infiltrat vor (Fulton et al., 2017). Die Diagnosebestätigung und somit auch die Abgrenzung zu anderen Erkrankungen findet vor allem mit der direkten Immunfluoreszenz statt. Es lassen sich lineare IgA-Ablagerungen entlang der Basalmembran identifizieren. C3-Komplementablagerungen sind anders als z.B. beim Morbus Duhring eher selten vorhanden (Mühlstädt, 2014).

Therapie Oft lässt sich die Erkrankung mit Dapson gut kontrollieren, wobei sie einen chronisch-rezidivierenden Charakter aufweist (Hengge, 2006, Reyes-Baraona et al., 2014).

2.4 Dapson

Aufgrund der zentralen Bedeutung für unsere Studie wird im Folgenden der Fokus auf das Medikament Dapson gelegt und die übrigen Medikamente werden lediglich kurz vorgestellt.

Dapson (4,4'-Diaminodiphenylsulfon) ist ein Anilinderivat und lässt sich chemisch der Wirkstoffgruppe der synthetischen Sulfone zuordnen (Wozel and Blasum, 2014, GELBE LISTE, 2020, Sadik et al., 2018).

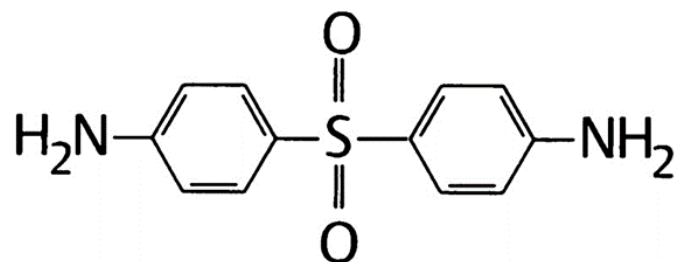


Abbildung 2: Strukturformel Dapson (Wozel and Blasum, 2014): *Beide Anilin-Gruppen sind durch eine kennzeichnende Sulfonbrücke miteinander verbunden (Imming, 2004).*

Dapson, welches 1908 synthetisiert wurde, stellt ein chemisches Analogon von Sulfapyridin dar (Golusin et al., 2000). Die medizinische Sulfonforschung, welche 1937 startete, entdeckte die antimikrobielle Wirkung Dapsons. Die entzündungshemmende Wirkung wurde erst später durch Zufall ermittelt. Dapson ist bis heute das einzige Sulfon, welches in der systemischen Therapie eingesetzt wird (Wozel and Blasum, 2014).

2.4.1 Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiete sind Lepra, Malaria, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises sowie die Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (GELBE LISTE, 2020). Dermatologische Indikationen für den Gebrauch von Dapson sind sehr vielfältig. Hier werden einige Beispiele genannt:

- Lineare IgA-Dermatose
- Erythema elevatum et diutinum
- Chronisch bullöse Dermatose des Kindesalters
- Bullöser systemischer Lupus erythematoses
- Bullöse Autoimmundermatosen

- Neutrophile Dermatosen wie Pyoderma gangraenosum, Sweet-Syndrom oder Behçet Syndrom
- Vaskuläre Dermatosen wie Vaskulitis, urtikarelle Vaskulitis oder leukozytoklastische Vaskulitiden
- weitere Dermatosen wie Dermatitis ulcerosa, Polychondritis recidivans, pustuläre Psoriasis, Granuloma anulare, Granuloma faciale
- eingeschränkt: Acne inversa, Acne conglobata, Rosacea fulminans

(Kurien et al., 2020, Schreml and Gollnick, 2018).

Zentraler Anwendungsbereich, in welchem die antiinflammatorische Wirkung Dapsons zum Einsatz kommt, stellt die Behandlung von chronisch entzündlichen Dermatosen dar (GELBE LISTE, 2020).

Dapson wirkt im Besonderen bei neutrophilen und/oder eosinophilen Dermatosen (Gurcan and Ahmed, 2009, Wozel and Blasum, 2014). Die Verwendung von Dapson für die Dermatitis herpetiformis Duhring ist von der amerikanischen Behörde FDA hierfür zugelassen (Kurien et al., 2020). Dapsons Wirksamkeit in der Behandlung des bullösen Pemphigoids wurde erstmalig 1983 von Piamphongsant beschrieben (Zychowska, 2017).

2.4.2 Pharmakokinetik

Nach oraler Verabreichung kommt es zu einer beinahe vollständigen Resorption aus dem Darm bei einer Bioverfügbarkeit von mehr als 86 %. Die höchste Serumkonzentration wird innerhalb von zwei bis acht Stunden nach Einnahme erwirkt. Dapson durchläuft oral eingenommen einen enterohepatischen Kreislauf. Es wird von der Leber, von mononukleären Zellen und auch von polymorphkernigen Leukozyten metabolisiert. In der Leber wird Dapson über zwei Wege metabolisiert:

- Durch die N-Acetyltransferase findet eine Acetylierung zum ungiftigen Acetyldapson statt.

Acetyldapson umfasst dabei sowohl Monoacetyldapson (MADDS) als auch Diacetyldapson. Monoacetyldapson stellt hierbei den Hauptmetaboliten dar.

- In dem zweiten Metabolisierungsweg kommt es zu einer N-Hydroxylierung durch die Cytochrom-P-450-Enzyme. Dieser Prozess führt zur Bildung vom potenziell toxischen Dapsonhydroxylamin (DDS-NOH). Die Hydroxylamine umfassen dabei sowohl hydroxyliertes Dapson als auch hydroxyliertes Monoacetyldapson.
(Wozel and Blasum, 2014, Zhu and Stiller, 2001).

Dapson-Monohydroxylamin scheint als reaktives Endprodukt verantwortlich für die zahlreichen Nebenwirkungen von Dapson zu sein (ROTE LISTE, 2019, Uetrecht et al., 1988). Bei der N-Hydroxylierung von Dapson zu einem Hydroxylamin-Metaboliten in der Leber gelangen einige davon in die Erythrozyten. Dies führt zu den häufigen hämatologischen Nebenwirkungen wie Methämoglobinämie und Hämolyse (Coleman, 1993). Während Dapson den enterohepatischen Kreislauf durchläuft, besteht im Falle einer Intoxikation eine Möglichkeit, mittels Aktivkohle die Eliminationshalbwertszeit deutlich zu reduzieren. Im Normalfall ist nach einer Einzelgabe nach 24 Stunden etwa die Hälfte des Medikaments ausgeschieden (Zhu and Stiller, 2001).

Dapson verbleibt nach Absetzen der Therapie noch etwa drei Wochen im Körper, speziell in Haut, Leber, Nieren und Muskeln. Bei der Eliminierung werden 70 bis 85 Prozent mit Glucuronsäure konjugiert sowie etwa 20 Prozent unverändert über den Urin ausgeschieden. Die Konjugation mit Glucuronsäure wird durch die Uridindiphosphat (UDP)- Glucuronosyltransferase herbeigeführt (Wozel and Blasum, 2014).

2.4.3 Wirkmechanismus

Die antimikrobielle Wirkung basiert auf der Hemmung der Synthese von Dihydrofolsäure, welche für das Wachstum einiger Bakterienarten wichtig ist. Sie wird beispielsweise bei der Behandlung von Malaria genutzt und spielt seit über 50 Jahren in der Chemotherapie der Lepra eine große Rolle (Golusin et al., 2000, Sadik et al., 2018).

Die inflammatorische Wirkweise Dapsons ist komplex und scheint im Ganzen noch nicht vollständig und eindeutig geklärt zu sein. Dapson hemmt dosisabhängig die Adhäsion von Neutrophilen an Antikörper in der Basalmembranzone (Thuong-Nguyen et al., 1993). Beim bullösen Pemphigoid wäre somit die

Neutrophilenadhäsion an IgG und bei der linearen IgA-Dermatose an IgA unterbunden (Gurcan and Ahmed, 2009).

Dapson verhindert die Chemotaxis von menschlichen neutrophilen Granulozyten, wenn bestimmte Stimuli wie Il-8 (Interleukin 8) als Chemotaxine angewandt werden. Die Hemmwirkung ist dabei dosisabhängig (Wozel and Blasum, 2014). Interleukin 8 spielt eine wichtige Rolle bei neutrophilen Entzündungen. Es wird aus Keratinozyten, durch bullöses Pemphigoid-IgG induziert, freigesetzt und durch Dapson auf posttranskriptionellem Weg unterdrückt (Gurcan and Ahmed, 2009, Wozel and Blasum, 2014).

Die Hemmung der Synthese und Freisetzung von Prostaglandinen durch Mastzellen, insbesondere von Prostaglandin A (PGDA), durch Dapson wurde bewiesen. Es wird eine direkte Hemmung der Cyclooxygenase (COX) vermutet (Ruzicka et al., 1983). Dapson hemmt die Synthese von Leukotrienen, insbesondere von Leukotrien-B₄ (Wozel and Blasum, 2014, Sadik et al., 2018). Durch die Inhibition der Freisetzung von Leukotrienen sowie von Prostaglandinen wird deren entzündlicher Effekt verhindert (Gurcan and Ahmed, 2009). Dapson hemmt zudem die Aktivierung von Lymphozyten (Göbel and Eming, 2019).

2.4.4 Dosis

Begonnen wird meist mit einer täglichen Dosis von 50 mg, welche jedoch bei positiver Verträglichkeit auf bis zu 1,5 mg pro kg Körpergewicht täglich angehoben wird. Wichtig ist, vor Beginn der Dapsontherapie die Enzymaktivität der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD) zu kontrollieren, um hämolytischen Krisen präventiv entgegenwirken zu können (Göbel and Eming, 2019). Die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase stellt das geschwindigkeitsbestimmende Enzym des Pentosephosphatweges dar (Stanton, 2012). Hierbei wird Glucose-6-Phosphat zu 6-Phosphogluconat umgewandelt. Gleichzeitig wird NADP⁺ zu NADPH reduziert, welches einen wichtigen Beitrag für den Zellschutz vor oxidativen Schäden beiträgt. Der Pentosephosphatweg und somit auch die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase sind besonders essenziell für Erythrozyten, da Letztgenannte nur auf diese Weise NADPH erzeugen können (Frank, 2005, Cappellini and Fiorelli, 2008). Ein Mangel von G6PD stellt den häufigsten menschlichen Enzymdefekt bei weltweit über 400 Millionen Menschen dar. Der

Mangel führt zu einem erhöhten Risiko für eine Schädigung der Erythrozytenmembran durch oxidativen Stress. Betroffene Patienten haben im Falle einer Behandlung mit Dapson ein erhöhtes Risiko für eine hämolytische Anämie und eine Methämoglobinämie (Grossman et al., 1995, Piette and Werth, 2011, Cappellini and Fiorelli, 2008).

2.4.5 Kontraindikationen

Absolute Kontraindikation besteht bei einer früheren Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Dapson oder seiner Derivate wie etwa einer Agranulozytose oder dem Dapson-Hypersensitivitätssyndrom. Nach Dapsonverabreichung wurden Todesfälle durch eine aplastische Anämie, eine Agranulozytose oder weitere pathologische Blutveränderungen gemeldet (Kurien et al., 2020).

Weiterhin ist eine Dapsontherapie bei schweren Lebererkrankungen kontraindiziert. Ebenso besteht ein Therapieabrat bei Patienten mit Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption und einer hereditären Galactose-Intoleranz. Besondere Vorsicht ist laut Fachinformation der Roten Liste bei einer Behandlung mit Dapson bei anämischen Patienten mit einem Hämoglobin-Wert von unter 10 g/dl, bei Schwangerschaft und bei AIDS-Patienten, welche mit dem Wirkstoff Zidovudin behandelt werden, geboten (ROTE LISTE, 2019). Es liegen bislang keine Daten über die Gefahren in der Stillzeit vor. Zu vermeiden ist eine Behandlung mit Dapson bei Patienten, welche einen erblichen Mangel an Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD) vorweisen, da hier ein erheblich erhöhtes Risiko für hämatologische Nebenwirkungen vorliegt – siehe Kapitel 2.4.4 – (ROTE LISTE, 2019).

2.4.6 Unerwünschte Arzneimittelreaktionen

Dapson besitzt zahlreiche, seit langem bekannte Nebenwirkungen (Hjelm and de Verdier, 1965). Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelreaktionen gehören eine Hämolyse sowie eine Methämoglobinämie, welche hauptsächlich durch die Dapsonhydroxylamine bedingt sind. Diese hämatologischen Nebenwirkungen sind aufgrund der zwangsläufigen Bildung dieser Metabolite obligat und variieren lediglich in der Intensität (ROTE LISTE, 2019, Wozel and Blasum, 2014).

Dapsonhydroxylamin ist ein toxischer Metabolit, welcher Schäden an der Erythrozytenmembran verursacht und eine vorzeitige Sequestrierung der Erythrozyten durch die Milz induziert (Jollow et al., 1995, Bradshaw et al., 1997). Der genaue Mechanismus der Hämolyse ist noch nicht bekannt, es wird jedoch von einer Veränderung der Erythrozytenmembran aufgrund von Membranproteinwechselwirkungen und von einer Beteiligung von freien Sauerstoffradikalen ausgegangen (Bradshaw et al., 1997, Bordin et al., 2010).

Zu einer Methämoglobinämie kommt es bei einer Dapsontherapie durch eine Oxidation von Hämoglobin bei Anwesenheit von Dapsonhydroxylamin. (Wright et al., 1999). Klinisch zeigt sich dies vor allem durch eine Tachykardie und eine Dyspnoe infolge einer Zyanose (Wozel and Blasum, 2014, Kurien et al., 2020).

Zu den häufigen Nebenwirkungen gehören aber auch viele subjektive Beschwerden wie insbesondere Müdigkeit, Schwäche und Erschöpfung (Hengge, 2006, Hoffmann et al., 2005). Diese Nebenwirkungen können ebenfalls meist aufgrund des Hämoglobin-Abfalls erklärt werden.

Die häufigsten bekannten unerwünschten Arzneimittelreaktionen Dapsons werden im Folgenden tabellarisch dargestellt.

| Nebenwirkungen Dapsons | |
|-------------------------------|--|
| Blut | <ul style="list-style-type: none"> • Methämoglobinämie • Hämolyse • Agranulozytose • Zyanose • Leukopenie |
| Haut | <ul style="list-style-type: none"> • Erythema multiforme • Exfoliative Dermatitis • Morbilliformes Exanthem • Medikamenteninduzierter Lupus erythematodes • Toxische epidermale Nekrolyse |

| | |
|------------------|---|
| HNO | <ul style="list-style-type: none"> • Tinnitus • Schwindel |
| Augen | <ul style="list-style-type: none"> • Verschwommensehen |
| Herz | <ul style="list-style-type: none"> • Tachykardie |
| Lunge | <ul style="list-style-type: none"> • Pulmonale Eosinophilie • Dyspnoe |
| Niere | <ul style="list-style-type: none"> • Albuminurie • Nephrotisches Syndrom • Renale Papillennekrose |
| Leber | <ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis • Cholestatischer Ikterus • Dapson Syndrom • Hypoalbuminämie |
| Gastrointestinal | <ul style="list-style-type: none"> • Magenbeschwerden • Übelkeit • Anorexie • Pankreatitis • Erbrechen |
| Neurologie | <ul style="list-style-type: none"> • Periphere motorische Neuropathie • Kopfschmerzen • Motorische Störungen |
| Psyche | <ul style="list-style-type: none"> • Schlaflosigkeit • Psychose |

Tabelle 1: Nebenwirkungen des Medikaments Dapson (Kurien et al., 2020, ROTE LISTE, 2019)

Dapson-Syndrom

Das Dapson-Syndrom stellt eine seltene schwerwiegende idiosynkratische Nebenwirkung der Therapie mit Dapson dar (Coleman, 1993). Das Dapson-Syndrom ist bei Lepra-Patienten HLA-B*13:01-assoziiert (Zhang et al., 2013). Häufig entwickeln sich die Symptome nach zwei bis sechs Wochen Dapsontherapie. Üblicherweise treten die Trias Exanthem, Fieber und eine interne Organbeteiligung wie beispielsweise eine Hepatitis auf (Zhu and Stiller, 2001, Kurien et al., 2020). Häufige weitere Symptome sind Unwohlsein, Mononukleose, Lymphadenopathie, Anämie, Eosinophilie, verstärkte Methämoglobinämie, Gelbsucht, Lichtempfindlichkeit und eine Hepatho- oder Splenomegalie (ROTE LISTE, 2019, Zhu and Stiller, 2001).

In einem Review von Lorenz et al., welches 114 Artikel analysierte, wurde eine Gesamtprävalenzrate der Überempfindlichkeitsreaktion von etwa 1,4 Prozent aller Fälle bestimmt. Als Risikofaktoren für einen tödlichen Ausgang der Nebenwirkung wurden ein höheres Lebensalter, eine Hepatitis, eine Schleimhautbeteiligung sowie ein Krankheitsauftritt in nicht wohlhabenden Ländern genannt. Die Todesrate lag bei knapp 10 Prozent (Lorenz et al., 2012).

2.5 Weitere Therapien der blasenbildenden Erkrankungen

2.5.1 Steroide

Die Therapie des bullösen Pemphigoids sollte sowohl die Komorbiditäten als auch die Krankheitsaktivität berücksichtigen (Hofmann et al., 2018). Glukokortikosteroide spielen in der Therapie eine wichtige Rolle. Üblicherweise wird die Behandlung mit einer topischen und/oder systemischen Gabe von Steroiden begonnen. Glukokortikoide besitzen eine antiproliferative, immunsuppressive und vor allem eine sehr gute antiinflammatorische Wirkung (Hengge, 2006). Der Wirkmechanismus dieser Substanzklasse liegt hauptsächlich in der Produktionshemmung von Entzündungsmediatoren wie etwa Zytokine oder Arachidonsäureprodukte, in der Sekretion lysosomaler Enzyme, der DNS-Synthese sowie der Zellwanderung (J.C. Frölich, 2013).

Bei einer Therapie mit Glukokortikoiden kann es zu teils erheblichen Nebenwirkungen kommen. Besonders hervorzuheben ist die sogenannte Cushing-Schwelle, welche bei 7,5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag liegt (Hengge, 2006). Diese Dosis sollte vor allem bei einer Langzeittherapie (bzw. einer Erhaltungstherapie) nicht überschritten werden. Zu den Nebenwirkungen zählen das Cushing-Syndrom, bei welchem alle Symptome einer Nebennierenrindenüberfunktion auftreten wie Diabetes mellitus, Osteoporose, Steroidmyopathie, Infektionsanfälligkeit/Erleichterung der Ausbreitung einer Infektion, Magen-Darm-Ulzera, eine schlechtere Wundheilung, Ödembildung, veränderte Psyche, erhöhtes Thromboserisiko, Hautatrophien, Katarakt- und Glaukombildung (Oberdisse, 2002).

Der großflächige Einsatz von hochpotenten topischen Glukokortikoiden gilt als effektiv und sicher (Schulze et al., 2013). In Studien von Joly et al. wurde deutlich, dass die topische Anwendung von initial 40 g 0,05 % Clobetasolpropionat-Salbe zweimal täglich mit anschließender Dosisreduktion über ein Jahr denselben Effekt wie eine systemische Therapie mit Prednisolon 0,5 -1 mg/kg KG täglich erzielt. Nachdem eine Krankheitskontrolle erreicht wurde, behielt man die Initialdosis noch 15 Tage bei. Im Anschluss erfolgte alle drei Wochen eine Reduktion der Dosis um jeweils 15 %. Zudem lieferte eine Dosisreduktion auf 10 - 30 g Clobetasolpropionat-Salbe bei Patienten mit einem moderaten bullösen Pemphigoid dasselbe Endresultat wie bei einer Initialdosis von 40 g, jedoch halbierte sich das Risiko von lebensbedrohlichen Nebenwirkungen. Bei moderaten Fällen führte die dosisreduzierte Gabe zu einer kumulativen Steroid-einsparung von 70 % (Joly et al., 2002, Joly et al., 2009). Um die Steroiddosis zu reduzieren und den Nebenwirkungen entgegenzuwirken, werden adjuvant steroidsparende Medikamente wie Azathioprin, Dapson, Doxycyclin, Methotrexat und Mycophenolat mofetil eingesetzt (Göbel and Eming, 2019).

2.5.2 Weitere Medikation

Alle nachfolgend aufgelisteten Medikamente werden zur Behandlung der blasenbildenden Autoimmundermatosen eingesetzt, wenn auch ihre Häufigkeit und die Empfehlung zur Verwendung nach dem jeweiligen Krankheitsbild differiert.

Zur systemischen Induktionstherapie eignen sich – wie bereits in Kapitel 2.2.6 erwähnt – die folgenden Medikamente (AWMF-Sk2-Leitlinie, 2019):

- Azathioprin
- Doxycyclin
- Methotrexat
- Mycophenolat mofetil.

Zusätzlich können vor allem bei therapieresistenten Patienten die folgenden Medikationen in Betracht gezogen werden (AWMF-Sk2-Leitlinie, 2019):

- Hochdosierte intravenöse Immunglobuline
- Immunadsorption/ Plasmapharese
- Anti-CD20-Antikörper
- Cyclophosphamid
- Anti-IgE monoklonale Antikörper.

3 Methodik und Patientendaten

Im folgenden Kapitel wird der Aufbau dieser Studie genauer dargestellt.

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden klinischen Studie erfolgte eine retrospektive Analyse von Patientendaten des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) sowie des Universitätsklinikums Mannheim.

Um bei der Dissertation auch den ethischen Gesichtspunkten entsprechen zu können, erfolgte die Beantragung von zwei Ethikvota, zum einen für die Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg bei der Ethikkommission II der Universität Heidelberg und zum anderen für die Universität Hamburg bei der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg. Nach Genehmigung der beiden Ethikvota wurde mit der Einsicht und Sammlung der Daten begonnen.

Die Zielgruppe der Beobachtung stellten Patienten mit einer Erkrankung aus dem Bereich der blasenbildenden Autoimmundermatosen dar, welche mit dem Medikament Dapson therapiert wurden oder sich bei Studienabschluss noch in Behandlung befanden. Besonderes Augenmerk wurde im weiteren Verlauf der Untersuchung auf Patienten mit einem bullösen Pemphigoid sowie auf Patienten, welche aufgrund von Nebenwirkungen die Dapsontherapie abbrechen mussten, gelegt.

Die Datenerhebung erfolgte durch Befunderhebung aus den digitalen Patientenakten des UKE sowie des Universitätsklinikums Mannheim.

Am UKE wurde vom Medizincontrolling eine Liste aller Patienten mit den Diagnoseschlüsseln L12 (Pemphigoidkrankheiten) und L13 (Sonstige bullöse Dermatosen) (nach ICD-10, WHO 2019) angefordert, die im Zeitraum der letzten fünf Jahre (von Januar 2015 bis Dezember 2019) am UKE stationär oder ambulant behandelt wurden. Anschließend wurden mit Hilfe der Software Soarian® (Siemens) aus den digitalen Patientenakten diejenigen Patienten identifiziert, welche eine Therapie mit Dapson erhalten hatten und nach den in Kapitel 3.2 definierten Kriterien für die Studie geeignet waren. Gleiches erfolgte auch mit den Patientendaten aus dem Universitätsklinikum Mannheim für den

Zeitraum der letzten fünf Jahre, also von Januar 2015 bis Dezember 2019, jedoch wurde dort mit dem Softwareprogramm SAP® ERP 6.0 (SAP) gearbeitet.

Sämtliche digitale Patientendaten wurden pseudonymisiert in eine eigens erstellte Datenbank in Microsoft Excel 2016 eingegeben. Dafür wurde am Anfang eine Blanko-Excel-Tabelle mit allen zu erhebenden Parametern erstellt, die dann im Zuge der Datenerhebung fortlaufend ergänzt und überprüft wurde.

3.2 Definierung des Patientenkollektivs

Bei der Definierung des Patientenkollektivs wurden folgende Einschluss- und Ausschlusskriterien beachtet:

→ **Einschlusskriterien:**

In die Studie wurden folgende Patienten eingeschlossen:

| | |
|----------------------------|--|
| Einschlusskriterien | ✓ Patienten mit einer Erkrankung aus der Gruppe der blasenbildenden Autoimmundermatosen der ICD-Gruppen L12-L13, welche mit dem Medikament Dapson behandelt wurden |
| | ✓ Patienten, bei denen die Erkrankung innerhalb des Beobachtungszeitraums diagnostiziert wurde |
| | ✓ Patienten, bei denen eine zutreffende Erkrankung früher diagnostiziert wurde bzw. bei denen die Erkrankung im Untersuchungszeitraum bereits bestand |
| | ✓ an die jeweilige Klinik überwiesene Patienten |
| | ✓ Patienten mit Recall-Untersuchungen |

Besonderes Augenmerk kommt dabei den Follow-Up-Untersuchungen zu. Um eine aussagekräftige Charakterisierung des Verlaufs der Dapsontherapie

vornehmen zu können, wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, welche an mindestens einem Follow-Up teilgenommen haben.

→ **Ausschlusskriterien:**

Von der Studie wurden folgende Patienten ausgeschlossen:

| | |
|----------------------------|---|
| Ausschlusskriterien | × Patienten mit unzureichender Datenlage |
| | × Patienten, die nur einmal ambulant vorstellig wurden (und dann meist zum Hausdermatologen wechselten) |
| | × Patienten, bei denen kein Follow-Up erfolgt war |
| | × Patienten, die trotz einer Erkrankung aus dem beschriebenen Formenkreis eine Dapsontherapie ablehnten |

Im Zuge der Datenerhebung konnten aus den Patientenlisten des Medizincontrollings des UKE und der Universitätsklinik Mannheim 95 von 512 Patienten (19 %) in die Studie eingeschlossen werden, davon 64 Patienten aus Mannheim und 31 Patienten aus Hamburg. Hauptgrund des Studienausschlusses war das Fehlen einer Therapie mit Dapson. Weitere Gründe des Studienausschlusses waren ein nicht erfolgter Recall, eine unvollständige Dokumentation des Therapieverlaufs oder eine unbestätigte Verdachtsdiagnose. Zudem gab es zahlreiche Fehlcodierungen der Diagnose.

Ein Verzeichnis der in die Studie eingeschlossenen Patienten und der untersuchten Parameter ist im Anhang beigefügt.

3.3 Parameter

Folgende **studienrelevante Kriterien** wurden untersucht:

- **Patientencharakteristika:**
 - Geschlecht
 - Alter
 - Begleiterkrankungen (sofern angegeben)
 - Patient der Universitätsklinik Hamburg oder Mannheim

- **Erkrankung:**
 - Diagnose
 - Zeitpunkt der Erstdiagnose
 - Patientenalter bei Erstdiagnose

- **Dapsontherapie:**
 - Dauer der Dapsoneinnahme
 - Dapsondosis
 - Dapson abgesetzt oder nicht?
 - Grund Absetzung Dapsons
 - Ansprechen der Therapie

- **Nebenwirkungen der Dapsontherapie:**
 - Allgemeine Gruppe der Nebenwirkungen
 - Blutbildveränderungen (Labor)
 - Hämoglobin-Werte
 - Met-Hämoglobin-Werte
 - Exakte Nebenwirkungen

- **Therapieverlauf:**
 - Vortherapien (soweit eine andere medikamentöse Therapie vor der Dapsontherapie erfolgt war)
 - zielführende Therapie nach Dapsonabsetzung

3.4 Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse der pseudonymisierten Patientendaten wurden die Informationen aus der selbst erstellten Microsoft Excel-Datenbank in das Softwareprogramm SPSS Statistics (IBM) Version 26 übertragen. Dort wurden dann die jeweiligen Parameter einzeln und kombiniert analysiert. Im Anschluss erfolgte zur besseren Veranschaulichung vieler Ergebnisse eine Erstellung von Balken- und Kreisdiagrammen, von Kreuztabellen für Mehrfachantworten sowie von einfachen und kombinierten Boxplots.

3.5 Patientenkollektiv

Anhand der zuvor definierten Kriterien (Kapitel 3.2) konnten insgesamt 95 Patienten in die Studie einbezogen werden. Hiervon waren 31 Patienten (32,6 %) im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und 64 (67,4 %) Patienten in der Uniklinik Mannheim in Behandlung. Während des Untersuchungszeitraums sind fünf Patienten (5,3 %) verstorben.

Geschlecht

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 37 Männern (38,9 %) und 58 Frauen (61,1 %). Das Verhältnis männlich zu weiblich lag somit bei 1 : 1,6.

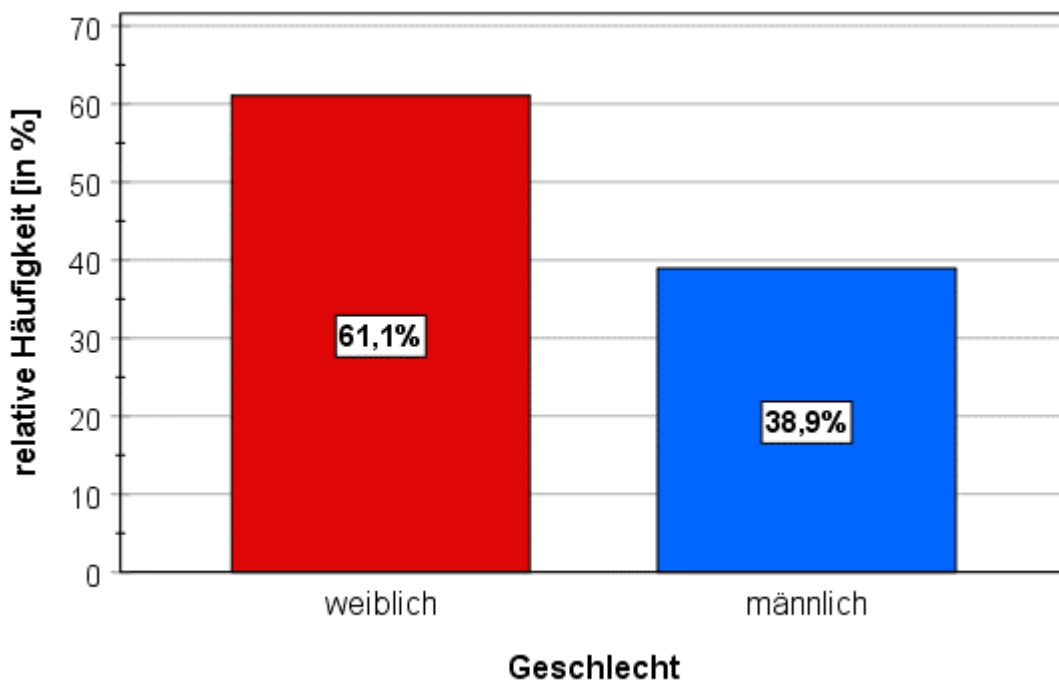


Abbildung 3: Geschlechterverteilung des gesamten Patientenkollektivs; N=95

Alter

Das durchschnittliche Patientenalter am Ende der Therapie bzw. am Ende der Datenerhebung betrug 76 Jahre (Standardabweichung = SD \pm 13,4 Jahre) mit einem Median von 78 Jahren. Der jüngste Fall des gesamten Patientenkollektivs war 31 Jahre und der älteste 102 Jahre alt, wobei beide Fälle weiblich waren. Somit wurde eine Altersspanne von 71 Jahren erreicht. Zur besseren Übersicht wird die Beschreibung der Quartile im Ergebnisteil dieser Studie in kursiver Schriftart durchgeführt. *75 % der Patienten waren über 70 Jahre alt, 50 % waren über 78 Jahre und 25 % waren über 85 Jahre alt.*

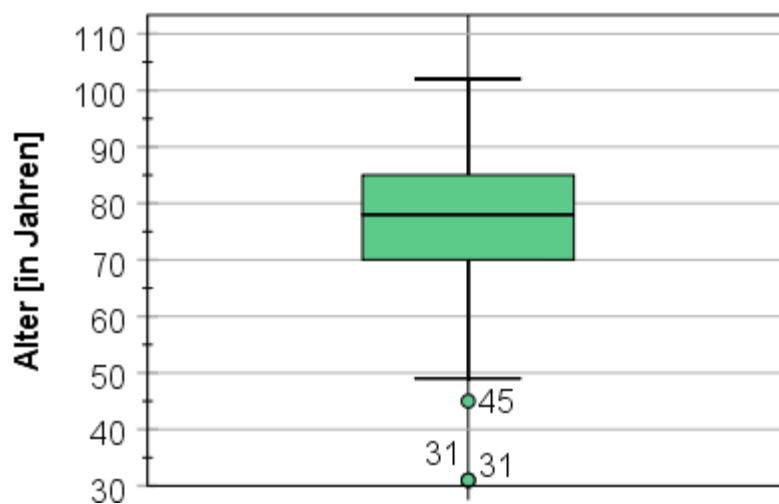


Abbildung 4: Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs; N=95

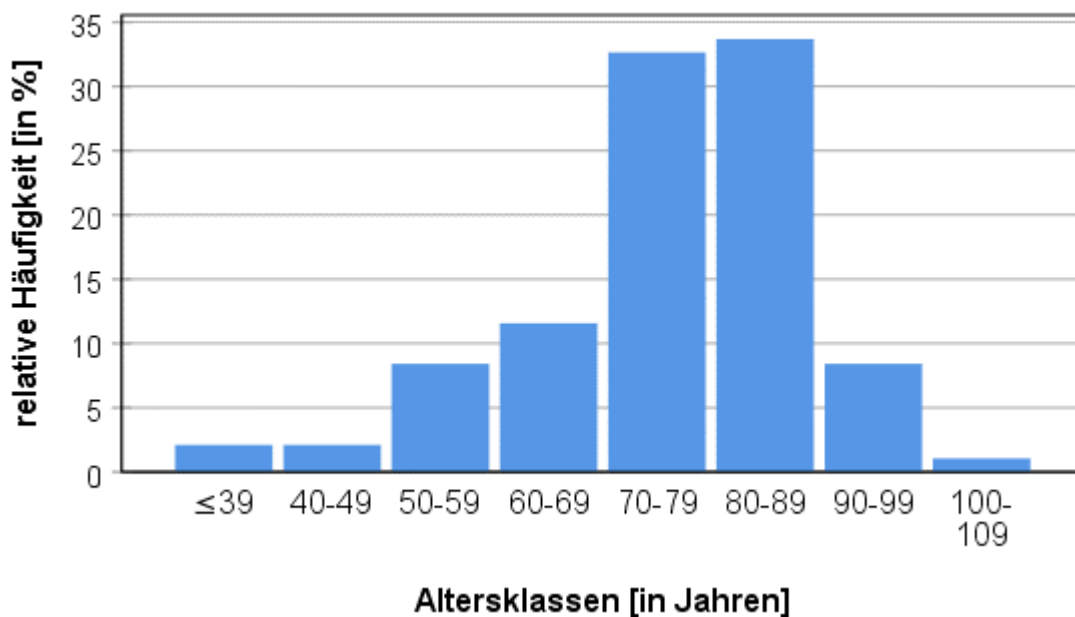


Abbildung 5: Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs II; N=95

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen betrug 74,5 Jahre (SD \pm 15,2 Jahre) mit einem Median von 78 Jahren. Die jüngste Patientin war 31 Jahre und die älteste 102 Jahre alt. 75 % der Patientinnen waren über 67,8 Jahre, 50 % über 78 Jahre und 25 % über 85 Jahre alt (siehe Abbildung 6).

Bei der männlichen Patientengruppe lag im Durchschnitt und im Median ein Alter von 78 Jahren (SD \pm 9,9 Jahre) vor. Die Altersspanne betrug 42 Jahre, wobei der jüngste Patient 56 Jahre und der älteste 98 Jahre alt war. In der männlichen Patientengruppe wiesen 75 % ein Alter von über 73,5 Jahren, 50 % ein Alter von über 78 Jahren und 25 % ein Alter von über 86 Jahren auf.

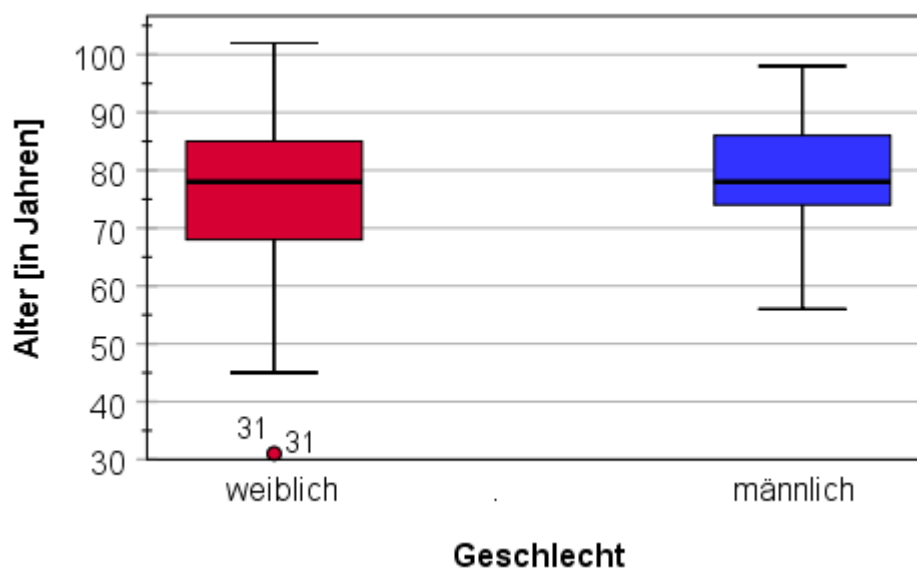


Abbildung 6: Geschlechterabhängige Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs; N=95

Bezogen auf die verschiedenen Diagnosen ergab sich jeweils ein unterschiedliches Durchschnittsalter. Patienten mit einem bullösen Pemphigoid, welche knapp 75 % des Patientenkollektivs darstellten, wiesen mit durchschnittlich 78 Jahren das höchste Durchschnittsalter auf. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit einer Dermatitis herpetiformis Duhring lag bei 68 Jahren. Alle sonstigen Erkrankungen wurden aufgrund der jeweils geringen Fallzahl zusammengefasst; das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug 70 Jahre.

Begleiterkrankungen

Das Patientenkollektiv der Studie hatte zahlreiche dokumentierte Begleiterkrankungen, welche im Folgenden genauer betrachtet werden sollen. Die

Einteilung der Erkrankungen orientiert sich an der ICD-10-GM Version 2020 (DIMDI, 2020).

Gruppe „Herz“

Zu dieser Gruppe zählen ischämische Herzkrankheiten wie Angina pectoris, Myokardinfarkte, die chronisch ischämische Herzkrankheit mit und ohne Stent- oder Bypasssetzung, chronisch rheumatische Herzkrankheiten wie Aorten-, Mitral- oder Trikuspidalklappeninsuffizienz oder -stenosen, sonstige Herzkrankheiten wie Endokarditis, Perikarditis, nichtrheumatische Herzklappenfehler, Vorhofflimmern, paroxysmale Tachykardie und Herzinsuffizienz.

Dreißig Patienten (31,6 %) des Kollektivs wiesen eine unmittelbar mit dem Herz zusammenhängende Erkrankung auf.

Gruppe „weitere Erkrankungen des Kreislaufsystems“

Dazu zählen Hypertonie und Hypotonie, Krankheiten des Lungenkreislaufs wie Lungenembolie und Cor pulmonale, Krankheiten der Arterien wie Atherosklerose und Aneurysmen, Erkrankungen der Venen und des Lymphsystems wie Varizen und Thrombosen.

Dies war im Patientenkollektiv bei 61 Patienten (64,2 %) der Fall.

Gruppe „Atmungssystem“

Zu dieser Gruppe gehören beispielsweise Tuberkulose, chronische Krankheiten der unteren Atemwege wie Asthma bronchiale, COPD oder auch respiratorische Insuffizienz.

Von einer Erkrankung des Atmungssystems waren 14 Patienten (14,7 %) betroffen.

Gruppe „Blut“

In diese Gruppe fallen Bluterkrankungen, hauptsächlich eine hereditäre oder hämolytische Anämie.

Eine Erkrankung des Blutes wiesen fünf Patienten (5,3 %) auf.

Gruppe „Neoplasien“

Hierunter fallen Patienten, welche an einer oder mehreren Neoplasien erkrankt waren und therapiert wurden oder zum Zeitpunkt der Datenerhebung erkrankt waren und sich noch in Therapie befanden. Unter Neoplasien versteht man gut-

und bösartige Tumore des blutbildenden oder lymphatischen Systems, des Knochens, der Gewebe und der Organe.

Dies war bei 27 Patienten (28,4 %) zutreffend.

Gruppe „Psyche und Verhaltensstörungen“

Darunter fallen beispielsweise Verhaltensauffälligkeiten, Depressionen, Persönlichkeits-, Intelligenz- und Entwicklungsstörungen.

Psychische Erkrankungen konnten in 14 Fällen (14,7 %) nachgewiesen werden.

Gruppe „Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten“

In diese Gruppe fallen Erkrankungen der Schilddrüse, Diabetes mellitus, sonstige Regulationsstörungen der Blutglukose wie Hypoglykämie, Erkrankungen sonstiger endokriner Drüsen, Ernährungsstörungen wie Mangelernährung, Überernährung und Adipositas und weitere Stoffwechselstörungen wie beispielsweise Aminosäure -oder Fettsäurestoffwechselstörungen.

Von diesen Erkrankungen waren 55 Patienten (57,9 %) betroffen.

Gruppe „Auge, Ohr“

Zu dieser Gruppe gehören Erkrankungen des Auges und der Augenanhängegebilde wie etwa Sehstörungen, Blindheit und auch Erkrankungen wie das Glaukom. Zudem werden zu dieser Gruppe auch Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes wie Hörverlust und Störungen der Vestibularfunktion gezählt.

Eine Erkrankung dieser Gruppe lag bei 15 Patienten (15,8 %) vor.

Gruppe „Verdauung, Urogenital“

In diese Gruppe fallen Erkrankungen der Organe des Verdauungssystems wie etwa Leber- oder Darmerkrankungen. Gleichzeitig werden hier auch Krankheiten des Urogenitalsystems betrachtet. Hierunter fällt vor allem auch eine Niereninsuffizienz mit verschiedenen Schweregraden.

Eine Krankheit des Verdauungs- oder Urogenitalsystems wurde bei 51 Patienten (53,7 %) dokumentiert.

Gruppe „Muskel-Skelett-System“

Zu dieser Gruppe gehören Erkrankungen wie Arthropathien, Osteopathien, Chondropathien und auch Krankheiten des Weichteil- und Bindegewebes.

Neun Patienten (9,5 %) wiesen eine Erkrankung des Muskel-Skelett-Systems auf.

Gruppe „Nervensystem“

In diese Gruppe lassen sich beispielsweise degenerative Erkrankungen des Nervensystems, Polyneuropathien und auch Lähmungen einordnen.

Krankheiten des Nervensystems traten in zehn Fällen (10,5 %) auf.

Gruppe „Haut“

Diese Gruppe zeigt weitere Hauterkrankungen der Patienten auf. Von weiteren Begleiterkrankungen im Hautbereich waren 28 Patienten (29,5 %) betroffen, wobei zum Teil auch mehrere Erkrankungen pro Person vorlagen.

Im Detail fanden sich folgende Krankheiten wieder: Basalzellkarzinom (6 Fälle), Rosazea (5), aktinische Keratose (3), Psoriasis (3), Plattenepithelkarzinom (2), Malignes Melanom (2), Ekzeme (2), epithelialer Tumor (1), Feldkanzerisierung (1), Morbus Bowen (1), Akanthom (1), Lenigo maligna (1), Z.n. Herpes zoster (1), Intertrigo (1), Candida (1), Dekubitus (1), Z.n. Scabies (1), Tinea (1), Lichen ruber mucosae (1), Z.n. Neurodermitis (1). Eine Zusammenfassung der Häufigkeitsverteilung der einzelnen Begleiterkrankungen des gesamten Patientenkollektivs (Gruppe 1) wird in der folgenden Tabelle dargestellt.

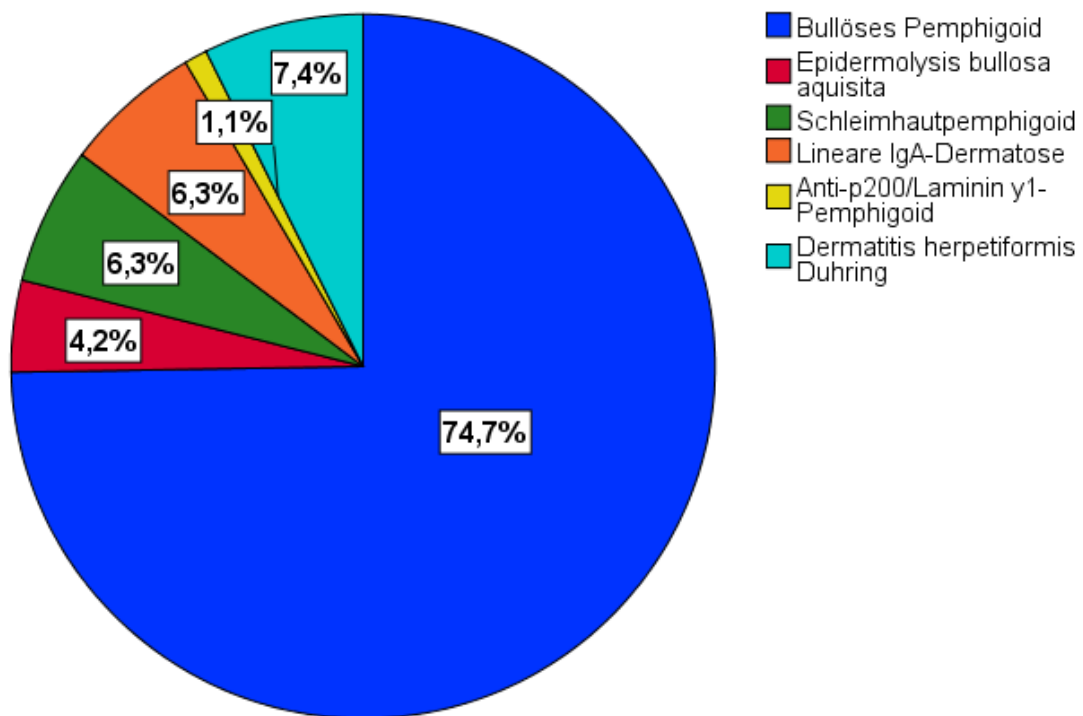
| Gruppe der Begleiterkrankungen | Häufigkeiten; relative Häufigkeit (absolute H.) |
|--|--|
| weitere Kreislauferkrankungen | 64,2 (61) |
| Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten | 57,9 (55) |
| Verdauung, Urogenital | 53,7 (51) |
| Haut | 29,5 (28) |
| Herz | 31,6 (30) |
| Neoplasien | 28,4 (27) |
| Auge, Ohr | 15,8 (15) |
| Psyche und Verhaltensstörung | 14,7 (14) |
| Atmungssystem | 14,7 (14) |
| Nervensystem | 13,7 (13) |
| Muskel-Skelett-System | 9,5 (9) |
| Blut | 5,3 (5) |

Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung der Begleiterkrankungen des gesamten Patientenkollektivs; N=95

Erkrankungen

Diagnosen

Innerhalb des gesamten Patientenkollektivs wiesen 71 Patienten (74,7 %) ein bullöses Pemphigoid auf. In sieben Fällen (7,4 %) lag eine Dermatitis herpetiformis Duhring vor. Jeweils sechs Patienten (je 6,3 %) hatten ein Schleimhautpemphigoid oder eine lineare IgA-Dermatose. Bei vier Patienten wurde eine Epidermolysis bullosa aquisita (4,2 %) und bei einem Patienten ein Anti-p200/Laminin γ 1-Pemphigoid (1,1 %) diagnostiziert.



**Abbildung 7: Diagnosenverteilung des gesamten Patientenkollektivs:
Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Diagnosen aller Studienteilnehmer**

Erstdiagnose

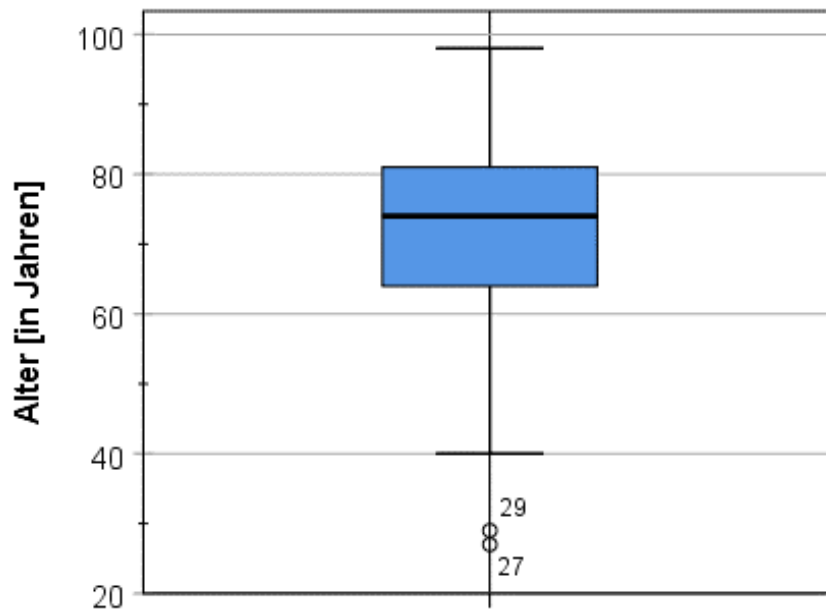


Abbildung 8: Altersverteilung bei Erstdiagnose des gesamten Patientenkollektivs; N=95

Die Erstdiagnose wurde durchschnittlich im Juni 2014 (Median = Juni 2015) getroffen. Der Zeitraum der Stellung der Erstdiagnose lag zwischen Juli 1999 und Dezember 2019.

Im Durchschnitt lag ein Alter von 70,6 Jahren ($SD \pm 14$ Jahren) bei Erstdiagnose vor, der Median lag bei 74 Jahren. Das geringste Alter bei Erstdiagnose betrug 27 Jahre und das höchste 98 Jahre. Auch hier wird die Beschreibung der Quartile in kursiver Schriftart durchgeführt. *75 % der Patienten waren über 64 Jahre, 50 % über 74 Jahre und 25 % aller Fälle waren über 81 Jahre alt (siehe Abbildung 8).*

4 Ergebnisse

Die Auswertung ist in vier große Bereiche gegliedert. Im ersten Teil findet eine an Kapitel 3.5 anschließende weitergehende Analyse des gesamten Patientenkollektivs statt. Im zweiten Teil folgt eine Auswertung der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid. Im Anschluss findet im dritten Teil eine nähere Untersuchung derjenigen Patienten, welche aufgrund von Nebenwirkungen Dapson absetzen mussten, statt. Zuletzt folgt im vierten Teil eine Analyse der Patienten, bei denen sowohl eine gute Verträglichkeit als auch ein verbesserter Hautbefund dokumentiert wurde (siehe Tabelle 3).

Diese Gliederung der Auswertung in drei weitere Gruppen – neben dem gesamten Patientenkollektiv – wurde aus mehreren Gründen gewählt. Da das bullöse Pemphigoid die häufigste aufgetretene Erkrankung darstellte, wurde dieses Krankheitsbild genauer untersucht (Gruppe 2). Eine spezielle Gruppenbildung mit allen Patienten, die wegen Nebenwirkungen Dapson absetzen mussten, wurde durchgeführt, da das primäre Ziel dieser Studie die Analyse der Nebenwirkungen und damit der Verträglichkeit dieses Medikaments ist (Gruppe 3). Zur besseren Ermittlung eines Risikoprofils Dapsons wurden schließlich noch diejenigen Patienten separiert, welche einen positiven Therapieverlauf aufwiesen (Gruppe 4).

| Gruppe | Patientengruppe | Anzahl Patienten der Gruppe |
|---------------|---|------------------------------------|
| Gruppe 1 | Gesamtes Patientenkollektiv | 95 |
| Gruppe 2 | Patienten mit bullösem Pemphigoid | 71 |
| Gruppe 3 | Patienten, welche Dapson aufgrund von Nebenwirkungen absetzen mussten | 50 |
| Gruppe 4 | Dapsontherapie mit positivem Verlauf | 12 |

Tabelle 3: Gruppeneinteilung der Auswertung

Bei allen nachfolgenden Ergebnisdarstellungen ist zu beachten, dass zur besseren Übersichtlichkeit bei den Abbildungs- und Tabellenbezeichnungen zunächst ein Hinweis auf die jeweilige Gruppe laut vorstehender Tabelle 3 erfolgt.

4.1 Gruppe 1: Gesamtes Patientenkollektiv

4.1.1 Dapsontherapie

Therapiedauer

Das gesamte Patientenkollektiv nahm durchschnittlich 16,2 Monate (Median = 6 Monate) Dapson ein. Die niedrigste Einnahmedauer lag bei drei Tagen und die höchste bei 127 Monaten.

Von 58 % des gesamten Patientenkollektivs wurde Dapson ≤ 6 Monate eingenommen, 21 % nahmen Dapson > 24 Monate ein.

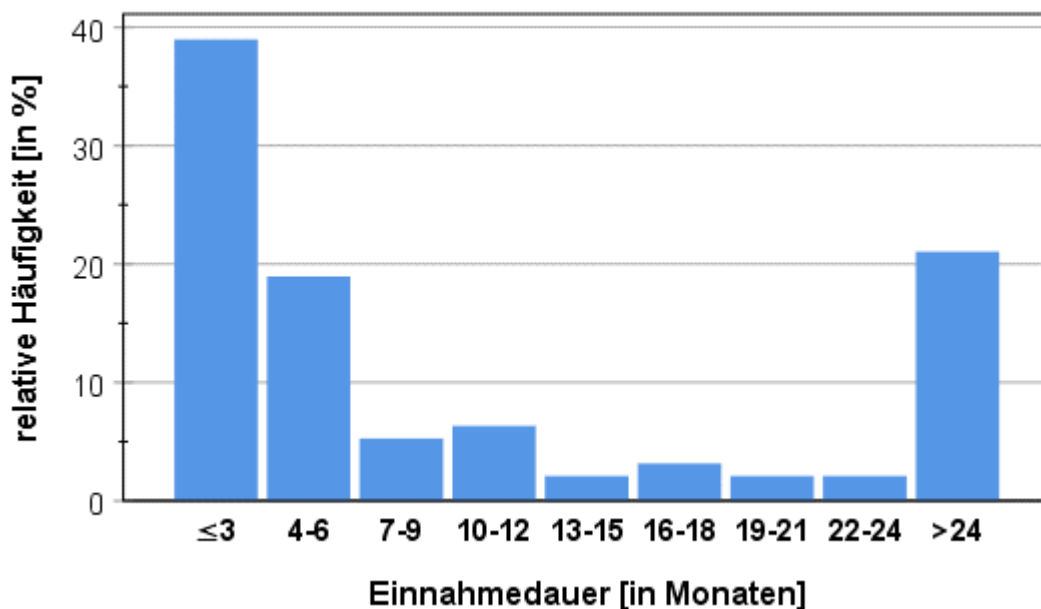


Abbildung 9: Gruppe 1: Häufigkeitsverteilung der Dapsoneinnahmedauer des gesamten Patientenkollektivs; N=95

Dapsondosis

Bei einigen Patienten traten während des Therapieverlaufs teils erhebliche Schwankungen der Dapsondosis auf. Daher wurde in diesen Fällen die durchschnittlich am längsten eingenommene Dosis gewählt.

Im Durchschnitt wurden die Patienten mit einer Dapsondosis von 50 mg therapiert. Zwei Patienten (2,1 %) nahmen durchschnittlich 25 mg, 60 Patienten (63,2 %) 50 mg, elf Patienten (11,6 %) 75 mg, 20 Patienten (21,1 %) 100 mg und zwei (2,1 %) Patienten 150 mg Dapson ein (siehe Abbildung 10).

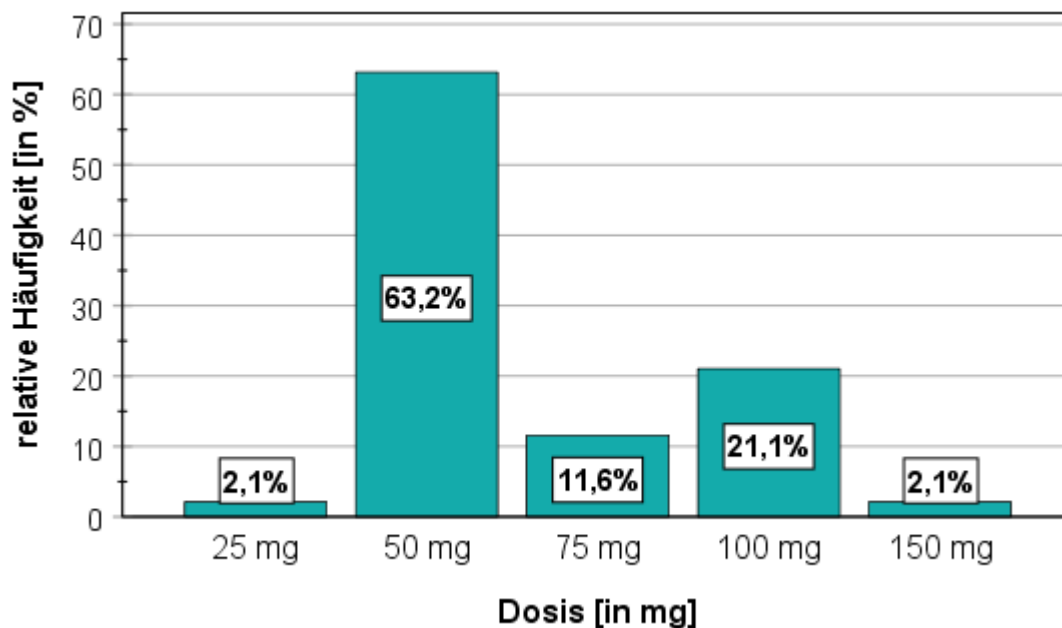


Abbildung 10: Gruppe 1: Dosisverteilung der Dapsonaufnahme des gesamten Patientenkollektivs; N=95

Ansprechen

Bei der Untersuchung dieses Parameters wurde berücksichtigt, welche exakte Aussage in der Dokumentation bezüglich des Ansprechens von Dapson während des Therapieverlaufs von den zuständigen Ärzten notiert wurde. Bei 60 Patienten (63,2 %) konnte eine eindeutige Feststellung über das Ansprechen Dapsons gemacht werden. Ein positives Ansprechen des Medikaments wurde hierbei in 26 Fällen (27,4 %) dokumentiert. Bei 34 Patienten (35,8 %) fand kein oder kein ausreichendes Ansprechen Dapsons statt.

Hingegen konnte bei 35 Fällen (36,8 %) keine klare Aussage über das Ansprechen Dapsons aus der Dokumentation herausgefiltert werden.

Dapson abgesetzt?

Bis zum Ende des Untersuchungszeitraums setzen 68 der insgesamt 95 Patienten (71,6 %) Dapson aus unterschiedlichen Gründen vollständig ab.

Darüber hinaus wurde Dapson bei drei Patienten (3,2 %) abgesetzt, jedoch fand im weiteren Verlauf eine Wiedereinleitung statt. Bei einer Person geschah dies aufgrund eines Rezidivs, bei den beiden anderen Patienten wurde Dapson zunächst aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt und später wieder eingeleitet. In 24 Fällen (25,3 %) erfolgte bis zum Ende des untersuchten Zeitraums keine Absetzung Dapsons.

Grund Absetzung Dapson

Von den 71 Patienten, welche Dapson abgesetzt haben, geschah dies bei 50 Patienten (70,4 %) aufgrund von Nebenwirkungen. In 16 Fällen (22,5 %) musste die Dapsontherapie sine effectu abgebrochen werden. Bei fünf Patienten (7,0 %) konnte die Dapsontherapie aufgrund eines abgeheilten Hautbefundes beendet werden.

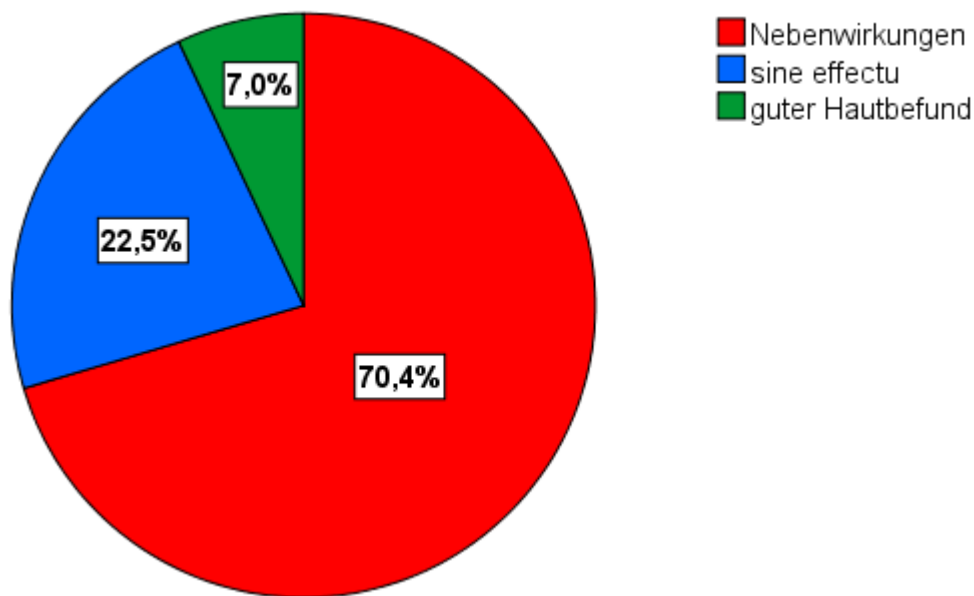


Abbildung 11: Gruppe 1: Absetzungsgründe der Patientengruppe, welche die Dapsontherapie beendet hat; N= 71

4.1.2 Nebenwirkungen

Blutbildveränderungen (Labor)

Die in dieser Studie relevanten Blutbildveränderungen „Hämoglobin (Hb) -Abfall“ sowie „Met-Hämoglobin (Met-Hb) -Anstieg“ wurden folgendermaßen ermittelt: Es wurden alle verfügbaren Laborwerte miteinbezogen und zur Berechnung bzw. Analyse verwendet. Beim Hb-Abfall wurde (sofern vorhanden) ein Vergleich mit

dem Wert dieses Blutparameters zu Therapiebeginn gezogen. Es wurde die größte Differenz zwischen dem Wert bei Therapiestart und dem dokumentierten niedrigsten Wert im Therapieverlauf notiert. Dabei ist zu beachten, dass in einigen Fällen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen sehr zeitnah beendet wurde und der Hb-Abfall daher in diesen Fällen unter Umständen noch ausgeprägter hätte werden können.

Der erwähnte Met-Hb-Wert stellt den im Therapieverlauf dokumentierten maximalen Wert dar. Hierbei ist zu beachten, dass in vielen Fällen keine durchgehende Laborwertdokumentation erfolgte.

Bei 74 Patienten (77,9 %) des gesamten Patientenkollektivs wurde sowohl ein Hämoglobin-Abfall als auch ein Met-Hämoglobin-Anstieg dokumentiert. Zehn Fälle (10,5 %) hatten nur einen Hb-Abfall und drei Fälle (3,2 %) nur einen Met-Hb-Anstieg. Bei acht Patienten (8,4 %) war keine Dokumentation der gesuchten Laborwerte vorhanden.

Hämoglobin-Werte

Bei 82 Patienten (86,3 %) lag eine Labordokumentation über den Hämoglobin-Wert vor. Diese Werte wurden als Basis der folgenden Auswertungen genommen. Der im Therapieverlauf aufgetretene Hb-Abfall des auswertbaren Patientenkollektivs betrug durchschnittlich 2,5 g/dl, der Median 2,4 g/dl. Der Hb-Abfall betrug minimal 0,3 g/dl und maximal 6,0 g/dl. *Einen Hb-Abfall von über 1,5 g/dl wiesen 75 % der Patienten auf, 50 % einen von über 2,4 g/dl und 25 % einen von über 3,4 g/dl (siehe Abbildung 12).* 87 % des Patientenkollektivs hatten einen Hb-Abfall von ≥ 1 g/dl.

In der weiblichen Patientengruppe wurde ein durchschnittlicher Hb-Abfall von 2,57 g/dl dokumentiert, der Median betrug 2,4 g/dl. Der geringste Hb-Abfall lag bei 0,5 g/dl und der höchste bei 6,0 g/dl. *75 % der Patientinnen wiesen einen Hb-Abfall von über 1,4 g/dl, 50 % einen von über 2,4 g/dl und 25 % einen Hb-Abfall von über 3,4 g/dl auf (siehe Abbildung 13).*

Bei den Männern wurde im Mittel ein Abfall des dokumentiertes Hämoglobin-Wertes von 2,5 g/dl (Median = 2,5 g/dl) beschrieben. Die Spanne lag zwischen 0,3 g/dl und 5,3 g/dl. *Einen Hb-Wert-Abfall von über 1,5 g/dl wiesen 75 % der Patienten auf, 50 % einen von über 2,5 g/dl und 25 % einen von über 3,4 g/dl.*

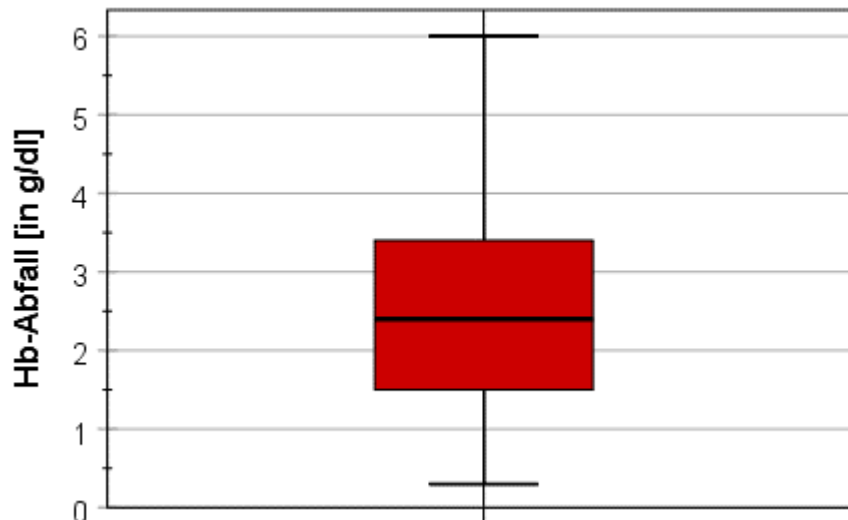


Abbildung 12: Gruppe 1: Hämoglobin-Abfall während der Dapsontherapie des gesamten Patientenkollektivs

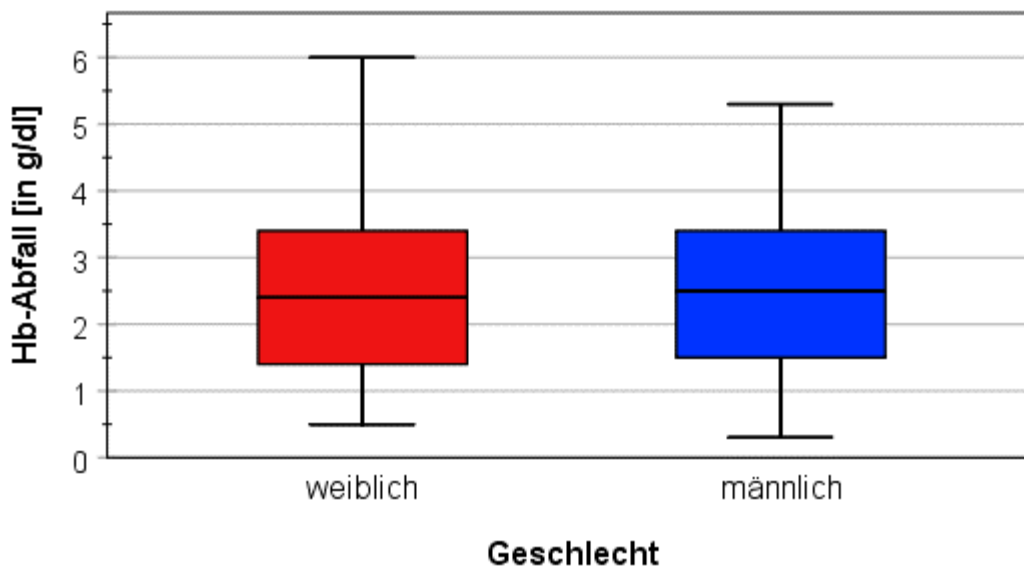


Abbildung 13: Gruppe 1: Geschlechterabhängiger Hämoglobin-Abfall während der Dapsontherapie des gesamten Patientenkollektivs

Met-Hämoglobin-Werte

Ein Met-Hämoglobinwert von bis zu 1,5 % wird am UKE als im Normbereich liegend betrachtet. Durchschnittlich wurde in unserer Studie während der Therapie mit Dapson ein maximaler Met-Hämoglobinwert von 2,3 % mit einem Median von 1,9 % erreicht. Der niedrigste dokumentierte Wert lag bei 0,4 % und der höchste bei 8,9 %. *75 % der Patienten erzielten im Therapieverlauf einen maximalen Met-Hb-Wert von über 1,1 %, 50 % einen Wert von über 1,9 % und 25 % einen Wert von über 2,9 % (siehe Abbildung 14).* 44 der 77 dokumentierten Met-Hb-Werte (57 %) lagen über der Norm von 1,5 %.

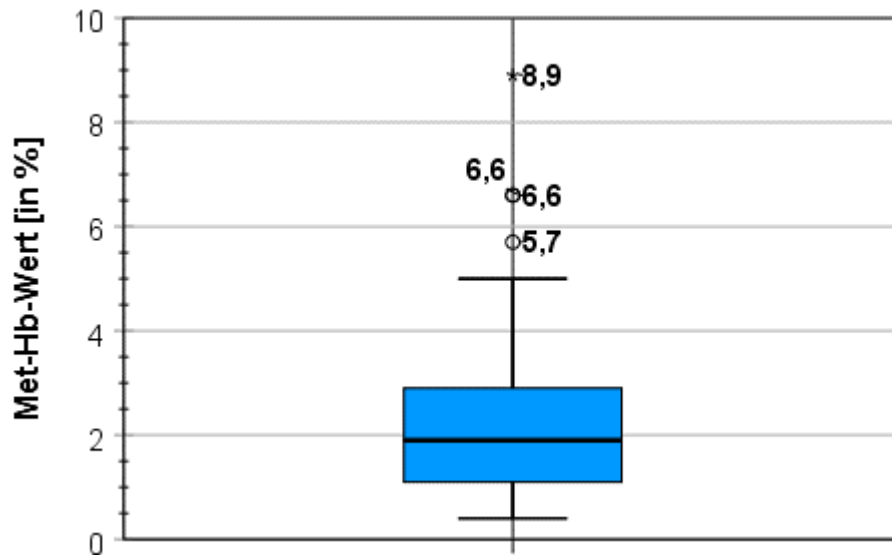


Abbildung 14: Gruppe 1: Met-Hämoglobin-Werte während der Dapsonthherapie des gesamten Patientenkollektivs

In der weiblichen Patientengruppe wurde im Mittel ein Met-Hb-Anstieg von 2,5 % (Median = 2,0 %) erreicht. Der geringste dokumentierte Met-Hb-Wert während der Dapsonthherapie betrug 0,5 %, der größte 8,9 %. *Einen Met-Hb-Wert von über 1 % erzielten 75 % der Patientinnen, 50 % einen von über 2 % und 25 % einen Wert von über 3 % (siehe Abbildung 15).*

Die männliche Patientengruppe erreichte im Durchschnitt einen Met-Hb-Wert von 2,0 % (Median = 1,7 %). Der niedrigste Wert lag bei 0,4 % und der höchste bei 5 %. *Bei 75 % der Männer wurde ein Met-Hb-Wert von über 1,1 %, bei 50 % von über 1,7 % und bei 25 % ein Wert von über 2,6 % verzeichnet.*

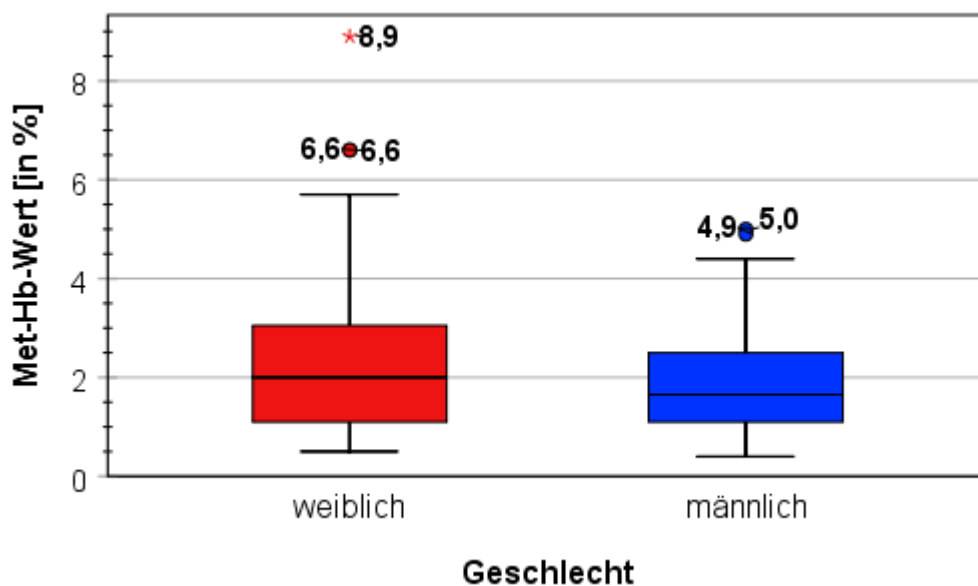


Abbildung 15: Gruppe 1: Geschlechterabhängige Met-Hämoglobin-Werte während der Dapsonthherapie des gesamten Patientenkollektivs

Differenzierung der Nebenwirkungen

Bei 70 (73,7 %) der 95 Patienten wurden Nebenwirkungen durch den behandelnden Arzt dokumentiert.

Bei 48 Patienten wurde eine Nebenwirkung, bei 14 Patienten wurden zwei Nebenwirkungen und bei acht Patienten wurden drei Nebenwirkungen erfasst.

Die häufigste dokumentierte Nebenwirkung in der untersuchten Patientengruppe war ein Hämoglobin-Abfall. Dieser trat in 35,7 % (25 Patienten) der beschriebenen Fälle (N=70) auf.

Als zweithäufigste Nebenwirkung wurde ein Met-Hb-Anstieg in 28,6 % der Fälle (20 Patienten) gelistet.

An dritter Stelle folgte eine Dyspnoe, welche in 12,9 % der Fälle (9 Patienten) erfasst wurde, gefolgt von einer Zyanose bei 10 % der Fälle (7 Patienten) und einer Fatigue bei ebenfalls 10 % der Fälle (7 Patienten).

In 8,6 % der Fälle (6 Patienten) trat eine Leberwerterhöhung auf. Herzrasen, Schwindel, Diarrhoe oder eine Leukozytose wurden in jeweils 2,9 % (je 2 Patienten) der Fälle als Nebenwirkung dokumentiert.

Bei jeweils einem Patienten (je 1,4 %) traten folgende Nebenwirkungen auf: Eosinophilie, Leukopenie, Lymphozytopenie, Thrombozytopenie, pektanginöse Beschwerden, Kribbelparästhesien, Verschwommensehen, Übelkeit, Verwirrtheit, Taubheitsgefühl, Pankreatitis, das Dapson-Syndrom sowie eine Dapson-Unverträglichkeit mit starker Erythembildung am ganzen Körper.

Die zuvor erwähnten aufgetretenen Nebenwirkungen sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

| Nebenwirkungen | Fälle pro NW | Prozent der Fälle (N_{insg.} = 70) |
|---|---------------------|---|
| Hb-Abfall | 25 | 35,7 % |
| Met-Hb-Anstieg | 20 | 28,6 % |
| Leberwerterhöhung | 6 | 8,6 % |
| Eosinophilie | 1 | 1,4 % |
| Leukozytose | 2 | 2,9 % |
| Leukopenie | 1 | 1,4 % |
| Lymphozytopenie | 1 | 1,4 % |
| Thrombozytopenie | 1 | 1,4 % |
| Diarrhoe | 2 | 2,9 % |
| Dyspnoe | 9 | 12,9 % |
| Herzrasen | 2 | 2,9 % |
| pektanginöse Beschwerden | 1 | 1,4 % |
| Kribbelparästhesien | 1 | 1,4 % |
| Unwohlsein | 4 | 5,7 % |
| Schwindel | 2 | 2,9 % |
| Fatigue/Müdigkeit/Schwäche | 7 | 10,0 % |
| Verschwommensehen | 1 | 1,4 % |
| Übelkeit | 1 | 1,4 % |
| Verwirrtheit | 1 | 1,4 % |
| Taubheitsgefühl | 1 | 1,4 % |
| Zyanose mit blauen Lippen/Fingern | 7 | 10,0 % |
| Dapson-Syndrom | 1 | 1,4 % |
| Pankreatitis | 1 | 1,4 % |
| Dapson-Unverträglichkeit mit starker Erythembildung | 1 | 1,4 % |
| Gesamt | 99 | 141,3 % |

Tabelle 4: Gruppe 1: Dokumentierte Nebenwirkungen des gesamten Patientenkollektivs; Mehrfachnennungen von Nebenwirkungen pro Patient sind möglich; bei N_{insg.} =70 Fällen lag eine Dokumentation vor

Weitere Laborauffälligkeiten

Hierbei handelt es sich um laborchemische Nebenwirkungen, welche klinisch stumm waren und von den behandelnden Ärzten nicht als Nebenwirkungen explizit dokumentiert wurden. Sofern eine Nebenwirkung bereits zuvor

ärztlicherseits dokumentiert wurde (siehe Tabelle 4), ist diese bei den „weiteren Laborauffälligkeiten“ (siehe Tabelle 5) nicht nochmals erfasst worden.

Von den 95 Patienten konnten in 78 Fällen (82,1 %) im Therapieverlauf ärztlicherseits unerwähnte Nebenwirkungen anhand der Labordaten beobachtet werden. Die häufigste Nebenwirkung war dabei ein Abfall des Hämoglobins, welcher bei 78,2 % (61 Patienten) der Fälle auftrat, dicht gefolgt von einem Met-Hb-Anstieg bei 75,6 % (59 Personen) der Fälle. Beide Parameter wurden jeweils in dieser Studie als Abweichung vom Ausgangswert definiert. Ein Hb-Abfall stellt somit ein Unterschreiten des Hb-Ausgangswertes dar. Als Met-Hb-Anstieg wird ein Überschreiten des Met-Hb-Ausgangswertes definiert. Diese beiden Definitionen gelten für die gesamte Studie. Durchschnittlich fand als ärztlicherseits undokumentierte „weitere laborchemische Auffälligkeit“ ein Hb-Abfall von 2,3 g/dl statt. 48 der 61 Patienten (79 %) mit einem Hb-Abfall wiesen einen Hb-Abfall von > 1 g/dl auf. Zusammenfassend lässt sich daher feststellen, dass 86 der 95 Patienten der Studie (91 %) einen Abfall des Hämoglobin-Wertes – ärztlicherseits erwähnt oder nicht – aufwiesen. Jeweils 5,1 % der Fälle (je 4 Patienten) wiesen eine bislang unerwähnte Leberwerterhöhung oder eine Neutrophilie auf. In 2,6 % der Fälle (2 Patienten) trat eine Eosinophilie und in jeweils 1,3 % (je 1 Patient) trat eine Leukozytose oder Leukopenie auf.

| Weitere laborchemische Auffälligkeiten | | |
|---|--------------|--|
| | Fälle pro NW | Prozent der Fälle (N _{insg.} = 78) |
| Hb-Abfall | 61 | 78,2 % |
| Met-Hb-Anstieg | 59 | 75,6 % |
| Leberwerterhöhung | 4 | 5,1 % |
| Eosinophilie | 2 | 2,6 % |
| Leukozytose | 1 | 1,3 % |
| Leukopenie | 1 | 1,3 % |
| Lymphozytopenie | 3 | 3,8 % |
| Neutrophilie | 4 | 5,1 % |
| Gesamt | 135 | 173,0 % |

Tabelle 5: Gruppe 1: Weitere Laborauffälligkeiten des gesamten Patientenkollektivs; Mehrfachnennungen von Nebenwirkungen pro Patient sind möglich; bei N_{insg.} = 78 Fälle lag eine Dokumentation vor

Patientenkategorien

Um das gesamte Patientenkollektiv besser charakterisieren zu können, wurden die Patienten nach Abschluss der Datenerhebung in verschiedene Kategorien eingeteilt, welche schnelle Rückschlüsse auf den gesamten Therapieverlauf unter der Medikation mit Dapson ermöglichen.

Insgesamt konnten sieben Patientenkategorien definiert werden, deren Häufigkeiten in der folgenden Tabelle dargestellt werden.

| Patientenkategorien | Absolute Häufigkeit | Relative Häufigkeit [in %] |
|---|---------------------|-------------------------------|
| Dapson abgesetzt wegen NW | 50 | 52,6 |
| Absetzung Dapsons wegen sine effectu | 15 | 15,8 |
| Dapson gut vertragen und Hautbefund gebessert | 12 | 12,6 |
| Dosisreduktion wegen NW | 10 | 10,5 |
| Fortsetzung Dapsons trotz NW | 4 | 4,2 |
| Dapson-Ergänzungen wegen unzureichender Wirkung | 3 | 3,2 |
| Dosiserhöhung wegen sine effectu | 1 | 1,1 |
| Gesamt | 95 | 100 |

Tabelle 6: Gruppe 1: Häufigkeitsverteilung der definierten Kategorien des gesamten Patientenkollektivs

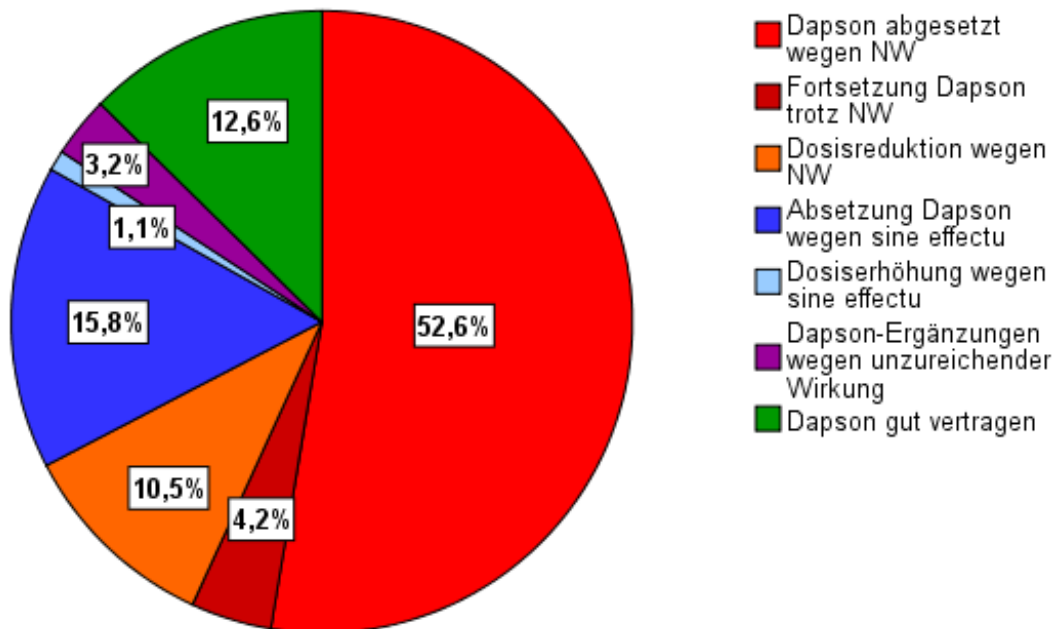


Abbildung 16: Gruppe 1: Kategorienverteilung des gesamten Patientenkollektivs

Die Einteilung in diese sieben Kategorien (Tabelle 6) wurde gewählt, um alle in der Studie aufgetretenen Fallkonstellationen zu erfassen.

Primär sollten in dieser Studie die Nebenwirkungen Dapsons näher untersucht werden. Dabei galt es zur Verbesserung der Übersichtlichkeit eine den Zielen der Studie gerecht werdende Einteilung vorzunehmen. Um ein Abweichen von der geplanten Therapie aufgrund von Nebenwirkungen besser darstellen zu können, wurden die die betroffenen Patienten in drei Unterkategorien eingeteilt

Parallel wurden auch diejenigen Patienten mit einem positiven Therapieverlauf und auch diejenigen mit einer mangelnden Wirkung Dapsons herausgefiltert.

Die größte Kategorie stellten mit 52,6 % diejenigen Patienten dar, welche Dapson wegen Nebenwirkungen absetzen mussten. Mit großem prozentualen Abstand zu dieser Kategorie ließen sich Patienten beobachten, welche Dapson wegen Wirkungslosigkeit absetzten (15,8 %). An dritter Stelle mit einer Häufigkeit von 12,6 % standen diejenigen Patienten, die Dapson gut vertragen haben und bei denen Dapson zu einem verbesserten Hautbefund geführt hat. Bei 10,5 % aller Patienten musste die gewählte Dapsondosis reduziert werden, da Nebenwirkungen aufgetreten waren. Dapson wurde trotz aufgetretener Nebenwirkungen in 4,2 % aller Fälle fortgesetzt. Wegen unzureichender Wirkung

erfolgte in 3,2 % des Patientenkollektivs eine Ergänzung Dapsons mit einem weiteren Medikament und in 1,1 % eine Erhöhung der Dapsondosis.

4.1.3 Therapieverlauf

Dapson in der Therapier Reihenfolge

Beim Patientenkollektiv dieser Studie wurde Dapson nicht als Monotherapie, sondern in allen Fällen als Adjuvans zur Kortikosteroidtherapie eingesetzt. In 80 % (76 Patienten) der Fälle dieser Studie stellte Dapson das zuerst eingesetzte Adjuvans dar. Bei 16 Personen (16,8 %) wurde Dapson an zweiter Stelle herangezogen, in drei Fällen (3,2 %) an dritter Stelle.

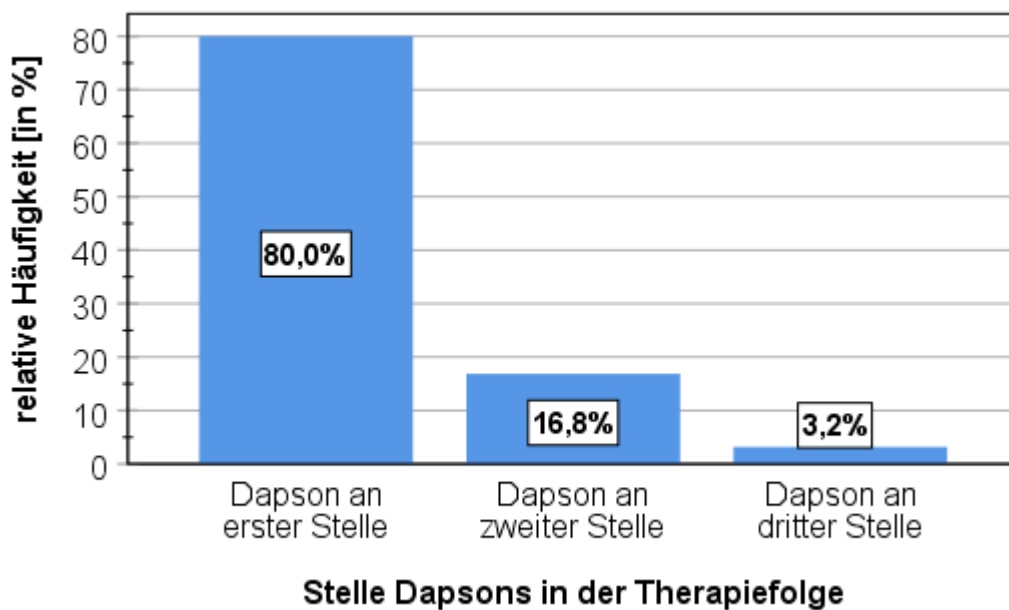


Abbildung 17: Gruppe 1: Stelle Dapsons in der Therapier Reihenfolge des gesamten Patientenkollektivs

Vortherapien

Bei diesem Parameter wurde eine ausschleichende interne Kortikosteroidtherapie nicht als Vortherapie im Sinne einer Erstlinientherapie gewertet.

Bei 19 Patienten (20 %) kam Dapson nicht als erstes Adjuvans zum Einsatz.

Bei sechs dieser 19 Patienten (31,6 %) wurde Azathioprin als erstes Adjuvans gegeben. Hiervon mussten fünf Patienten (26,3 %) Azathioprin aufgrund von

Nebenwirkungen und eine Person (5,3 %) aufgrund einer mangelnden Wirksamkeit absetzen.

Bei drei der 19 Patienten (15,8 %) wurde mit Doxycyclin als erstes Adjuvans begonnen, welches bei zwei Patienten aufgrund von Nebenwirkungen und bei einem Patienten aufgrund unzureichender Wirkung abgesetzt werden musste.

Ebenfalls drei Patienten (15,8 %) wurden zunächst ausschließlich mit einer intermittierenden Kortisonpulstherapie behandelt.

Bei einer Person (5,3 %) kam als Ersttherapie Infliximab zum Einsatz, welches sine effectu beendet wurde. Bei ebenfalls jeweils einer Person (je 5,3 %) wurde eine Cyclophosphamid-Dexamethason-Stoßtherapie, Cyclosporin oder Mycophenolat mofetil angewendet, wobei letzteres wegen Nebenwirkungen und auch Wirkungslosigkeit abgesetzt wurde.

Drei Patienten (15,8 %) wurden mit einer Dapsontherapie erst an dritter Stelle der medikamentösen Therapierihenfolge behandelt. Eine Person erhielt zuvor eine intermittierende Kortisonpulstherapie und das Medikament Azathioprin, eine weitere Person erhielt zunächst Doxycyclin und eine intermittierende Kortisonpulstherapie und der dritte Fall erhielt zuvor Mycophenolat mofetil sowie Sulfasalazin, welche beide aufgrund von Wirkungslosigkeit abgesetzt wurden.

4.2 Gruppe 2: Patienten mit bullösem Pemphigoid

4.2.1 Patientencharakteristika

In die vorliegende Studie konnten insgesamt 71 Patienten (74,7 %) mit der Diagnose „bullöses Pemphigoid“ anhand der zuvor definierten Kriterien einbezogen werden. Hiervon waren 19 Patienten (26,8 %) im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und 52 Patienten (73,2 %) im Universitätsklinikum Mannheim in Behandlung. Im Untersuchungszeitraum sind drei Patienten (4,2 %) mit einem bullösen Pemphigoid verstorben.

Geschlecht

Die Gruppe der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid (N=71) setzte sich aus 29 (40,8 %) Männern und 42 (59,2 %) Frauen zusammen. Das Verhältnis männlich zu weiblich betrug somit 1 : 1,45.

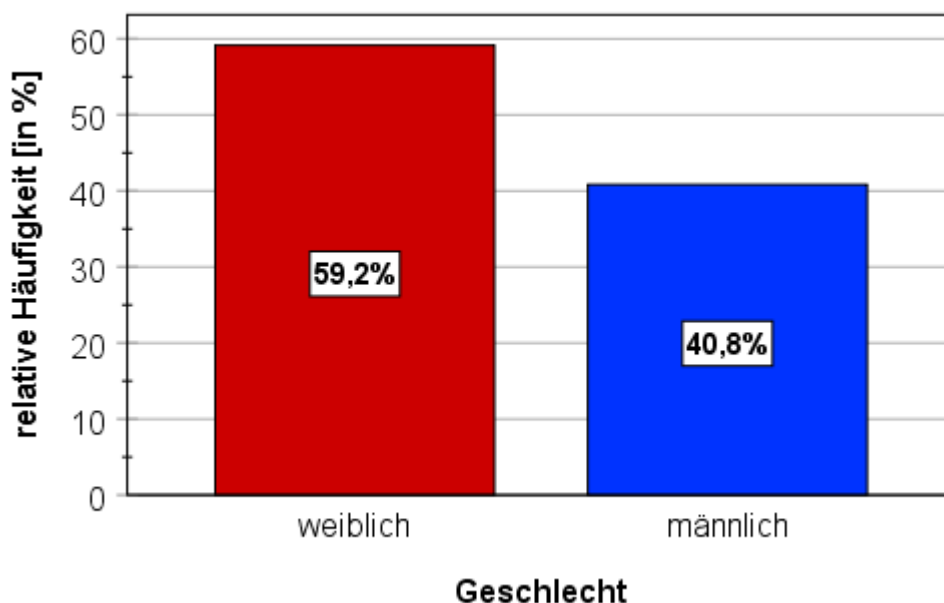


Abbildung 18: Gruppe 2: Geschlechterverteilung der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid; N=71

Alter

Das durchschnittliche Alter aller Patienten mit einem bullösen Pemphigoid belief sich im Mittel auf 78 Jahre (SD \pm 12,3 Jahre; Median = 79 Jahre). Der jüngste Patient war 31 Jahre, der älteste 102 Jahre alt, beide weiblich. Es lag somit insgesamt eine Altersspanne von 71 Jahren vor. *75% der Patienten waren über*

73 Jahre alt, 50 % über 79 Jahre und 25 % der Patienten waren über 86 Jahre alt (siehe Abbildung 19).

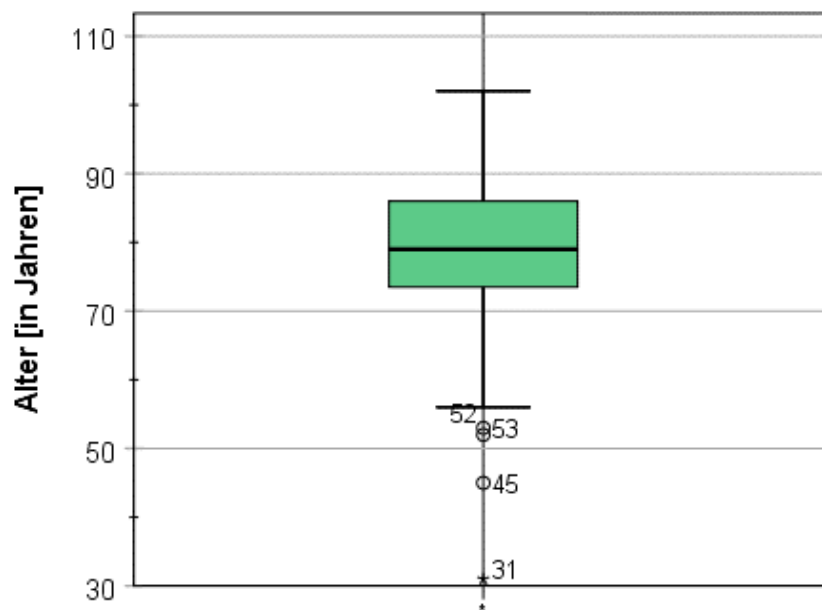


Abbildung 19: Gruppe 2: Altersverteilung der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid; N=71

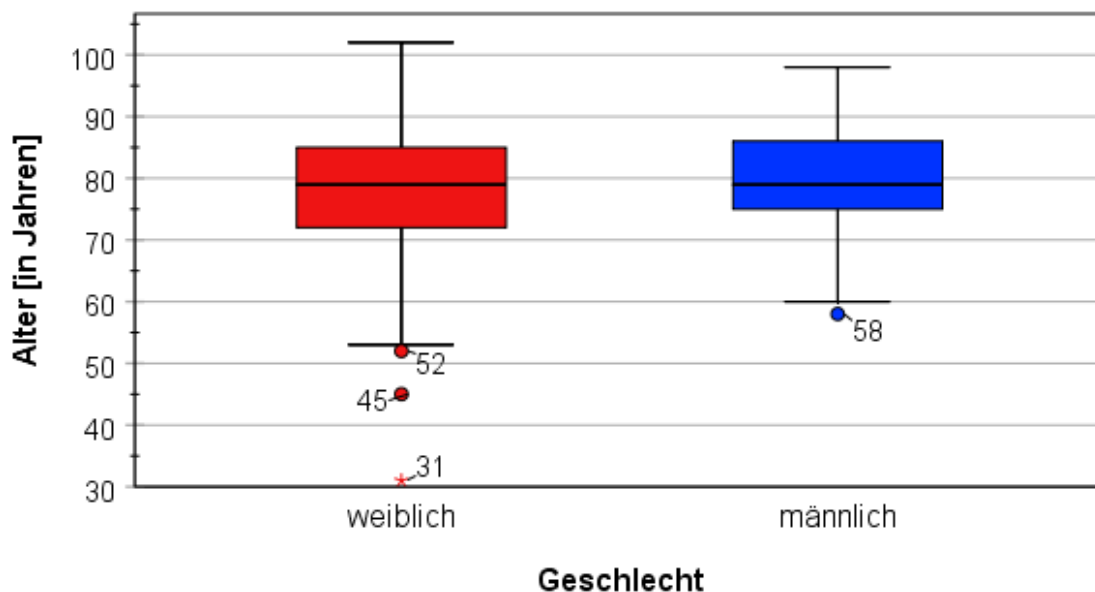


Abbildung 20: Gruppe 2: Geschlechterabhängige Altersverteilung der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid; N=71

Bei den weiblichen Patienten mit einem bullösen Pemphigoid lag der Altersdurchschnitt bei 77 Jahren (SD \pm 14 Jahre; Median = 79 Jahre), mit einem niedrigsten Lebensalter von 31 Jahren und einem höchsten von 102 Jahren. Über 71 Jahre

alt waren 75 % der Patientinnen, 50 % waren über 79 Jahre und 25 % über 86 Jahre alt.

Die männliche Patientengruppe war gekennzeichnet durch ein mittleres Alter von 80 Jahren (SD \pm 9,4 Jahre; Median = 79 Jahre), welches höher als das der weiblichen Patientengruppe war. Die Altersspanne der männlichen Fälle war geringer als bei den Frauen. Sie lag zwischen 58 und 98 Jahren und betrug somit 40 Jahre. *75 % der Patienten befanden sich in einem Alter von über 75 Jahren, die Hälfte der Patienten waren über 79 Jahre und 25 % über 87 Jahre alt (siehe Abbildung 20).*

Das Durchschnittsalter aller Patienten, die nicht an einem bullösen Pemphigoid erkrankt waren, lag bei 69 Jahren (SD \pm 14,7 Jahre).

Begleiterkrankungen

Die genaue Definition der einzelnen Gruppen der Begleiterkrankungen erfolgte bereits in Kapitel 3.5.

Gruppe „Herz“

Eine unmittelbar mit dem Herz zusammenhängende Erkrankung trat singulär oder häufig auch in kombinierter Form bei 24 (33,8 %) der 71 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid auf.

Gruppe „weitere Erkrankungen des Kreislaufsystems“

Weitere Erkrankungen des Kreislaufsystems wurden bei 48 Patienten (67,6 %) festgehalten.

Gruppe „Atmungssystem“

Bei zehn Patienten (14,1 %) wurden Erkrankungen dieser Gruppe dokumentiert, zwei Patienten (2,8 %) hiervon litten unter Tuberkulose.

Gruppe „Blut“

Von einer Erkrankung des Blutes waren vier Patienten (5,6 %) betroffen.

Gruppe „Neoplasien“

Neoplasien wie etwa bösartige Tumore wurden bei 22 Patienten (31 %) dokumentiert.

Gruppe „Psyche und Verhaltensstörungen“

Zwölf Patienten (16,9 %) mit einem bullösen Pemphigoid litten unter derartigen Erkrankungen.

Gruppe „Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten“

Eine Erkrankung aus dieser Gruppe wurde bei 44 Patienten (62 %) beschrieben.

Gruppe „Auge, Ohr“

Elf Fälle (15,5 %) einer Augen- oder Ohrenerkrankung wurden in der untersuchten Patientengruppe erfasst.

Gruppe „Verdauung, Urogenital“

Eine Krankheit des Verdauungs- oder Urogenitalsystems konnte bei 38 Patienten (53,5 %) aufgelistet werden.

Gruppe „Muskel-Skelett-System“

Eine Erkrankung dieser Gruppe wurde bei acht Patienten (11,3 %) dokumentiert.

Gruppe „Nervensystem“

In der Patientengruppe mit bullösem Pemphigoid waren zehn Personen (14,1 %) von Erkrankungen des Nervensystems betroffen. Hiervon hatten zwei Patienten (2,8 %) Multiple Sklerose und ein Patient (1,4 %) hatte Parkinson.

Gruppe „Haut“

Von weiteren Begleiterkrankungen im Hautbereich waren 23 Patienten (32,4 %) betroffen, wobei zum Teil auch mehrere Erkrankungen pro Person auftraten. Es lagen im Speziellen folgende Erkrankungen vor:

Basalzellkarzinom (6 Fälle), Rosazea (3), aktinische Keratose (3), Psoriasis (3), Plattenepithelkarzinom (2), Malignes Melanom (2), Ekzeme (2), epithelialer Tumor (1), Feldkanzerisierung (1), Morbus Bowen (1), Akanthom (1), Lentigo maligna (1), Z.n. Herpes zoster (1), Intertrigo (1), Candida (1), Dekubitus (1), Tinea (1), Lichen ruber mucosae (1).

Die Häufigkeiten der Begleiterkrankungen bei Patienten mit einem bullösen Pemphigoid (Gruppe 2) sind in der folgenden Darstellung tabellarisch zusammengefasst.

| Gruppe der Begleiterkrankungen | Häufigkeiten; relative Häufigkeit (absolute H.) |
|--|--|
| weitere Kreislauferkrankungen | 67,6 (48) |
| Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten | 62,0 (44) |
| Verdauung, Urogenital | 53,5 (38) |
| Haut | 32,4 (23) |
| Herz | 33,8 (24) |
| Neoplasien | 31,0 (22) |
| Auge, Ohr | 15,5 (11) |
| Psyche und Verhaltensstörung | 16,9 (12) |
| Atmungssystem | 14,1 (10) |
| Nervensystem | 14,1 (10) |
| Muskel-Skelett-System | 11,3 (8) |
| Blut | 5,6 (4) |

Tabelle 7: Gruppe 2: Häufigkeitsverteilung der Begleiterkrankungen bei Patienten mit einem bullösen Pemphigoid; N=71

4.2.2 Erkrankung

Stadium des bullösen Pemphigoids

Bei diesem Parameter wurde eine Differenzierung des bullösen Pemphigoids nach dem Entwicklungsstadium in ein präbullöses und ein bullöses Stadium vorgenommen. Das bullöse Pemphigoid wird in der Regel in ein mildes, mittelschweres und ein schweres Stadium unterteilt. Diese Einteilung konnte jedoch in dieser Studie nicht vorgenommen werden, da – abgesehen von zwei Fällen – keine weitere Differenzierung in den Patientenakten notiert war.

Ein klassisches bullöses Pemphigoid in einem blasenbildenden Entwicklungsstadium lag bei 87,3 % (62 Patienten) der Patientengruppe vor. Dies inkludierte auch einen Patienten mit einem schweren und einen Patienten mit einem therapieresistenten Pemphigoid.

In einem präbullösen Stadium waren 12,7 % (9 Patienten) der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid (siehe Abbildung 21).

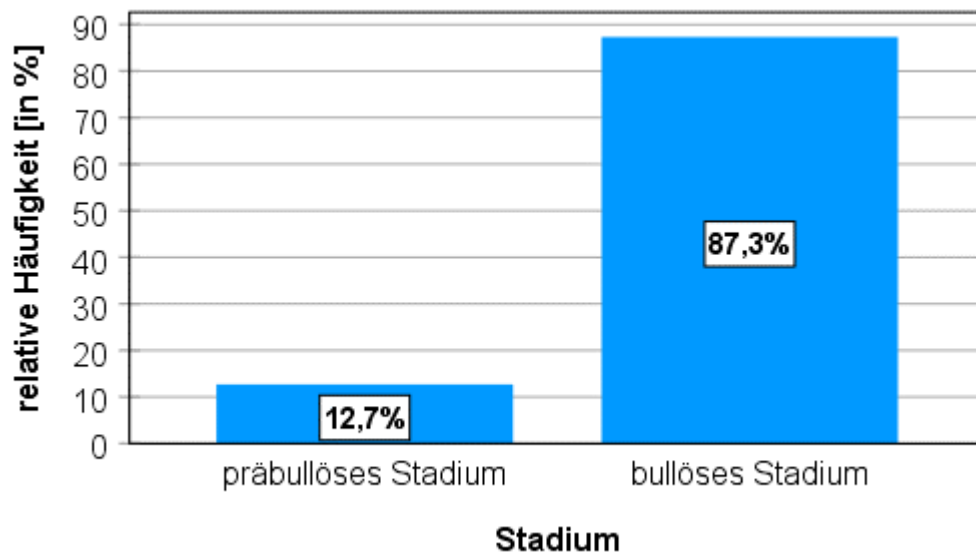


Abbildung 21: Gruppe 2: Krankheitsstadium der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid; N=71

Erstdiagnose

Das Alter bei Erstdiagnose lag im Durchschnitt bei knapp 74 Jahren (SD \pm 12,2 Jahre; Median = 75 Jahre). Das geringste Alter bei Erstdiagnose lag bei 27 Jahren, das höchste Alter bei 98 Jahren. 75 % der Patienten waren bei Erstdiagnose über 68 Jahre alt, 50 % über 75 Jahre und 25 % der Patienten waren älter als 82 Jahre.

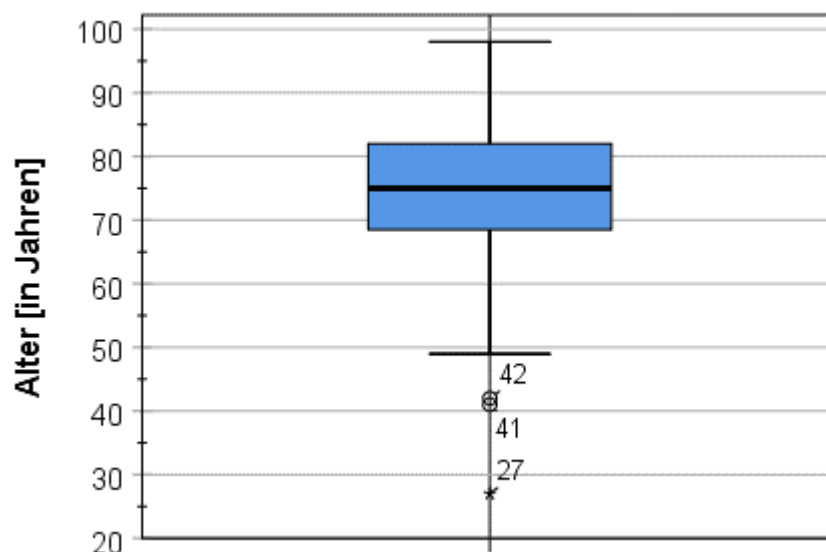


Abbildung 22: Gruppe 2: Altersverteilung bei Erstdiagnose der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid; N=71

4.2.3 Dapsontherapie

Patientenkategorien

Auf Basis des Therapieverlaufs unter Dapson wurde die folgende Einteilung der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid vorgenommen:

| Patientenkategorien | Absolute Häufigkeit | Relative Häufigkeit [in %] |
|---|---------------------|----------------------------|
| Dapson abgesetzt wegen NW | 40 | 56,3 |
| Absetzung Dapsons wegen sine effectu | 9 | 12,7 |
| Dapson gut vertragen und Hautbefund gebessert | 9 | 12,7 |
| Dosisreduktion wegen NW | 8 | 11,3 |
| Fortsetzung Dapson trotz NW | 2 | 2,8 |
| Dapson-Ergänzungen wegen unzureichender Wirkung | 2 | 2,8 |
| Dosiserhöhung wegen sine effectu | 1 | 1,4 |
| Gesamt | 71 | 100 |

Tabelle 8: Gruppe 2: Häufigkeitsverteilung der Kategorien der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid; N=71

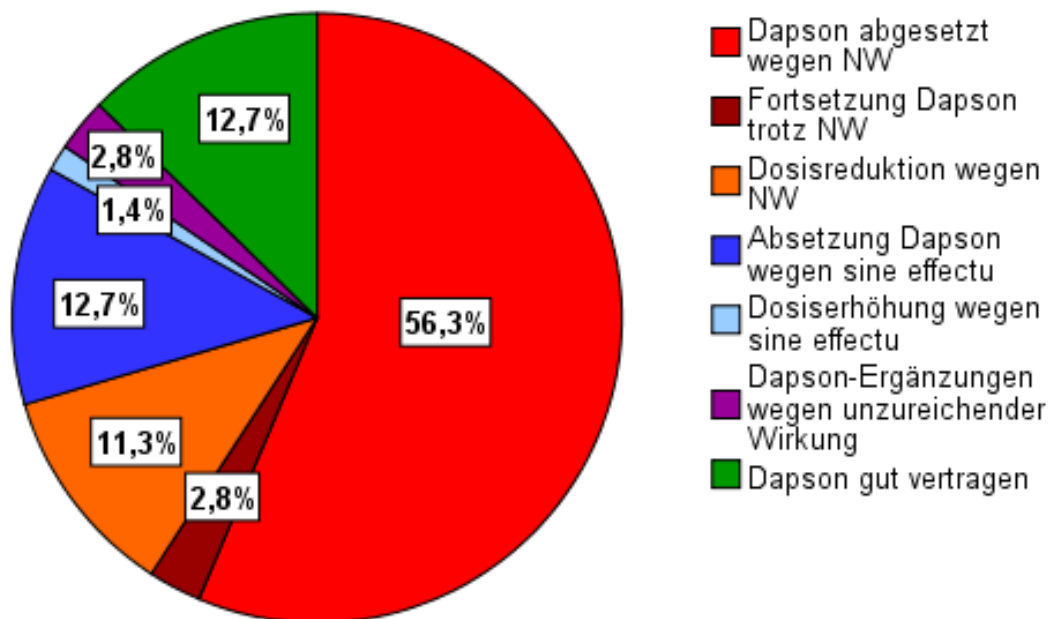


Abbildung 23: Gruppe 2: Kategorienverteilung der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid; N=71

Therapiedauer

Die Patientengruppe mit einem bullösen Pemphigoid nahm durchschnittlich 12,7 Monate Dapson ein (Median = 4 Monate). Die kürzeste Dauer der Einnahme betrug drei Tage und die längste 127 Monate. Eine Einnahmedauer von ≤ 6 Monaten lag bei 63 % der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid vor, eine Einnahmedauer von > 24 Monaten lag bei 15 % vor.

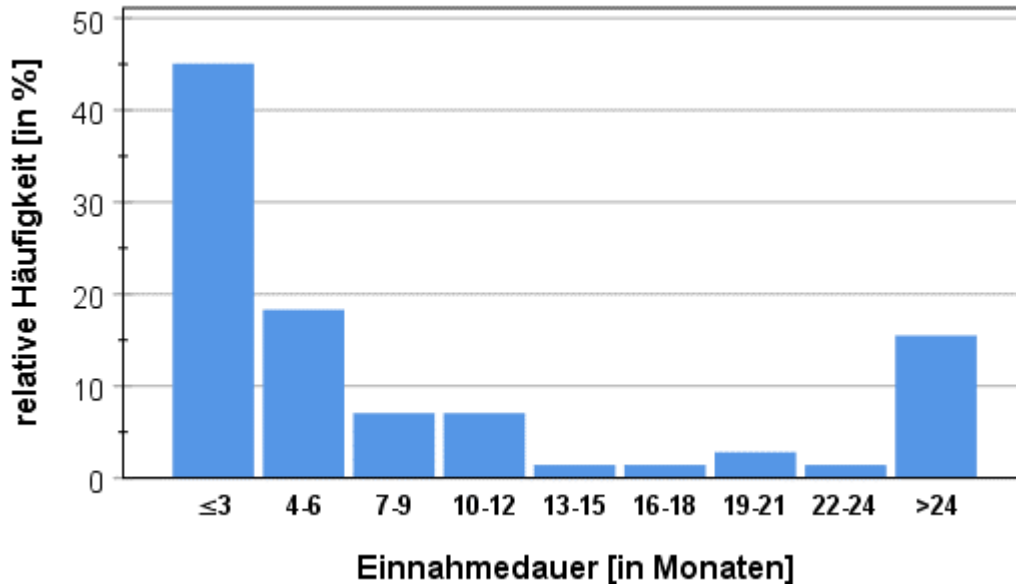


Abbildung 24: Gruppe 2: Häufigkeitsverteilung der Dapsoneinnahmedauer bei Patienten mit einem bullösem Pemphigoid; N=71

Dapsondosis

Die Dosis der Dapsoneinnahme bezieht sich auf die durchschnittliche Gabe von Dapson im Therapieverlauf. Im Median wurde in dieser Patientengruppe 50 mg Dapson eingenommen.

Insgesamt nahmen zwei Personen (2,8 %) durchschnittlich 25 mg Dapson, 45 Personen (63,4 %) nahmen 50 mg, fünf Personen (7 %) nahmen 75 mg, 18 Personen (25,4 %) nahmen 100 mg und eine Person (1,4 %) nahm 150 mg Dapson ein (siehe Abbildung 25).

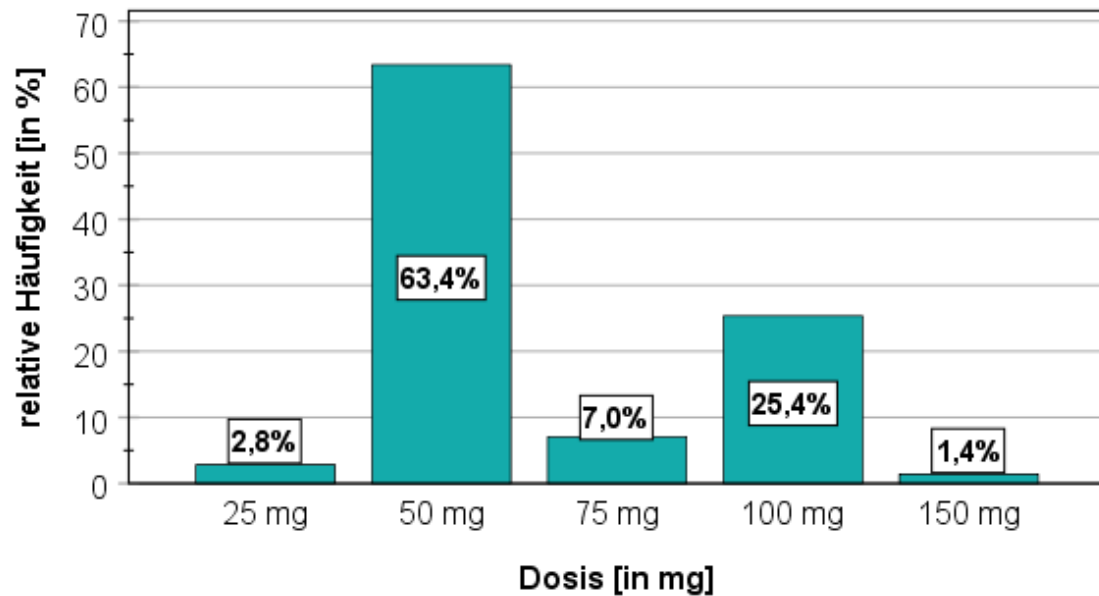


Abbildung 25: Gruppe 2: Dosisverteilung der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid; N=71

Ansprechen

Eindeutige Aussagen zum Ansprechen waren in knapp 60 Prozent der Fälle notiert. Bei 19 (26,8 %) der 71 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid war ein positives Ansprechen dokumentiert. In 23 Fällen (32,4 %) wurde eindeutig kein Ansprechen Dapsons beschrieben.

Bei 29 Patienten (40,8 %) ließ sich anhand der Dokumentation aus den Patientenakten keine eindeutige Aussage über das Ansprechen treffen.

Dapsone abgesetzt?

Von den Patienten mit bullösem Pemphigoid haben 52 Patienten (73,2 %) Dapsone bis zum Ende des Untersuchungszeitraums vollständig abgesetzt. Zwei Patienten setzen Dapsone zunächst ab, jedoch fand im Therapieverlauf bei beiden ein Restart statt. Dapsone musste bei dem ersten Fall aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt werden und wurde später wiedereingeleitet. Beim zweiten Fall wurde Dapsone zunächst aufgrund eines gebesserten Hautbefundes abgesetzt, musste jedoch wegen eines Rezidivs wiedereingeleitet werden.

Bis zum Ende der Datenerhebung setzten 17 Patienten (23,9 %) Dapsone nicht oder noch nicht ab.

Grund Absetzung Dapsons

Vierzig (56,3 %) der 71 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid mussten aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie mit Dapson abbrechen. Bei neun Patienten (12,7 %) musste Dapson sine effectu abgesetzt werden. Aufgrund eines guten Hautbefundes konnte bei fünf Patienten (7 %) die Dapsontherapie beendet werden. Bei 17 Personen (23,9 %) wurde bis zum Ende der Datenerhebung kein Absetzen von Dapson vermerkt.

Von allen 24 Patienten des gesamten Kollektivs, die nicht an einem bullösen Pemphigoid erkrankt waren, setzten 17 Patienten (70,8 %) die Dapsontherapie ab, sieben Patienten (29,1 %) setzten Dapson nicht ab. Absetzungsgründe waren in zehn Fällen (58,8 %) Nebenwirkungen und in sieben Fällen (41,2 %) eine unzureichende Wirkung Dapsons.

Bei der Untersuchung derjenigen Fälle mit einem bullösen Pemphigoid, in welchen Dapson abgesetzt wurde (N=54), war auffällig, dass dies bei einem Großteil (74,1 %) aufgrund von Nebenwirkungen geschah. Bei 16,7 % erfolgte das Absetzen der Dapsontherapie wegen sine effectu und bei 9,3 % wegen eines verbesserten Hautbefundes (siehe Abbildung 26).

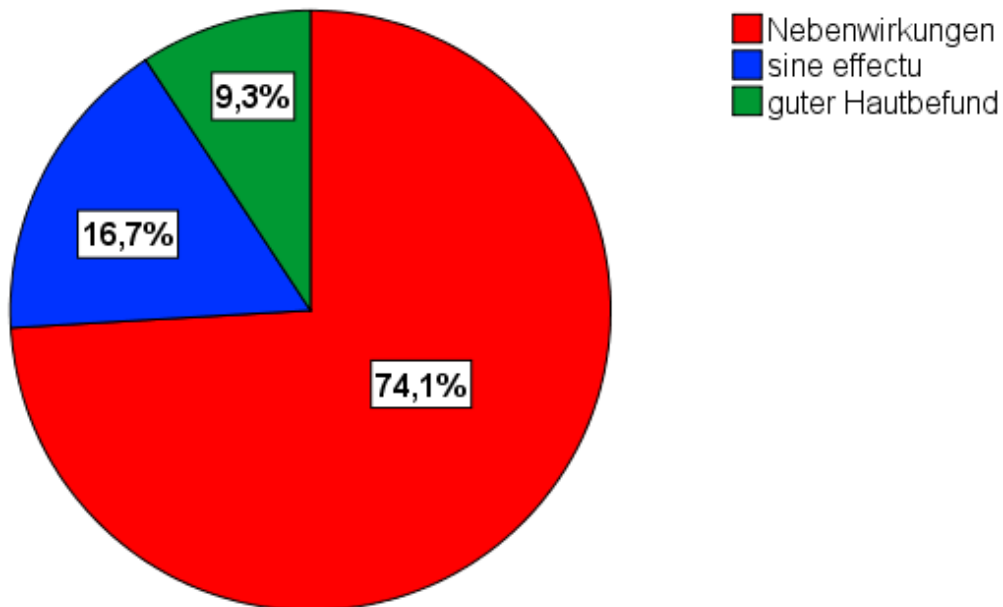


Abbildung 26: Gruppe 2: Gründe des Therapieabbruchs bei denjenigen Patienten mit einem bullösen Pemphigoid, welche die Dapsontherapie abgesetzt haben; N=54

4.2.4 Nebenwirkungen

Allgemeine Gruppe der NW, welche zum Abbruch führte

Dieser Parameter dient zur ersten Einteilung der Gründe des Therapieabbruchs. Genauere Untersuchungen werden in der weiteren Auswertung vorgenommen. Neunzehn (47,5 %) der 40 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid, welche aufgrund von Nebenwirkungen Dapson absetzen mussten, taten dies allein aufgrund einer vom behandelnden Arzt notierten Blutbildveränderung. Bei 13 Personen (32,5 %) führten explizit klinische Symptome einer Unverträglichkeit oder auch eine durch Dapson induzierte Erkrankung zu einem Abbruch. In acht Fällen (20 %) musste die Dapsontherapie sowohl aufgrund von Blutbildveränderungen als auch aufgrund von klinischen Symptomen einer Unverträglichkeit und/oder durch Dapson initiiertes Erkrankungen abgebrochen werden.

Blutveränderungen (Labor)

Die Patienten mit einem bullösen Pemphigoid wurden auf Blutbildveränderungen in den dokumentierten Laborwerten untersucht. Bei sieben (9,9 %) der 71 Patienten war ein alleiniger Hb-Abfall und in drei (4,2 %) Fällen ein isolierter Met-Hb-Anstieg auffällig. Für fünf Personen (7 %) befand sich in den Unterlagen keine Dokumentation der Blutwerte. Bei 56 Personen (78,9 %) lag sowohl ein Hb-Abfall als auch ein Met-Hb-Anstieg kombiniert vor.

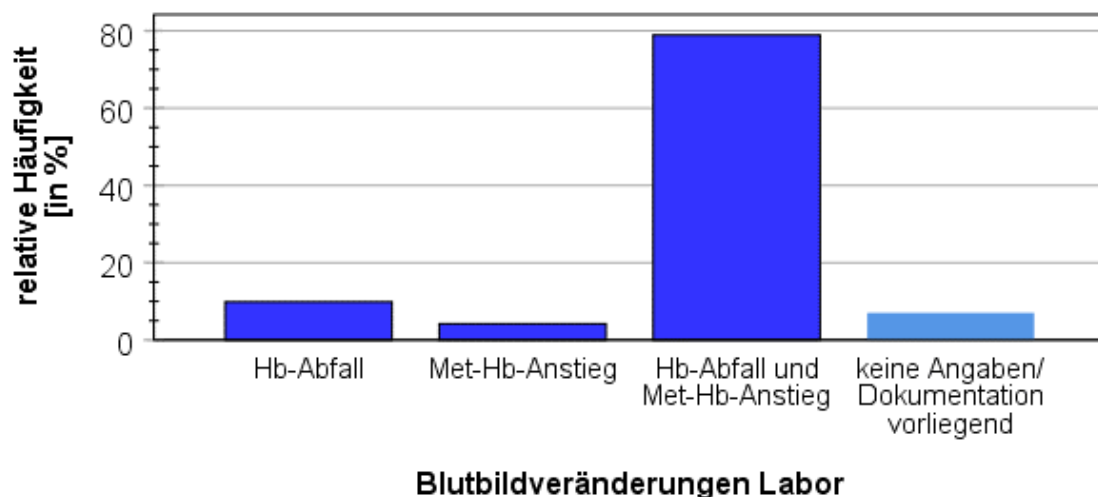


Abbildung 27: Gruppe 2: Blutbildveränderungen (Labor) bei Patienten mit einem bullösen Pemphigoid

Hämoglobin-Werte

Bei der Untersuchung der Hämoglobin-Werte wurde der größte Hb-Abfall während des Therapieverlaufs mit Dapson erfasst. Bei zehn Patienten (14,1 %) lagen keine Hb-Werte vor. Im Durchschnitt lag der Abfall des Hb-Wertes während der Therapie im Vergleich zum Wert bei Therapiestart bei 2,6 g/dl. Zu beachten ist bei diesen Werten jedoch auch, dass bei einigen Patienten keine Werte vor Therapiebeginn vorlagen. In 13 von 71 Fällen (18 %) wurde dann mit dem ersten dokumentierten Wert nach Therapieanfang mit Dapson gearbeitet. Der geringste Hb-Abfall lag bei 0,3 g/dl, der größte bei 5,4 g/dl. 75 % der Patienten wiesen einen Hb-Abfall von mehr als 1,5 g/dl, 50 % der Fälle einen von über 2,5 g/dl und 25 % einen Hb-Abfall von über 3,4 g/dl auf (Abbildung 28).

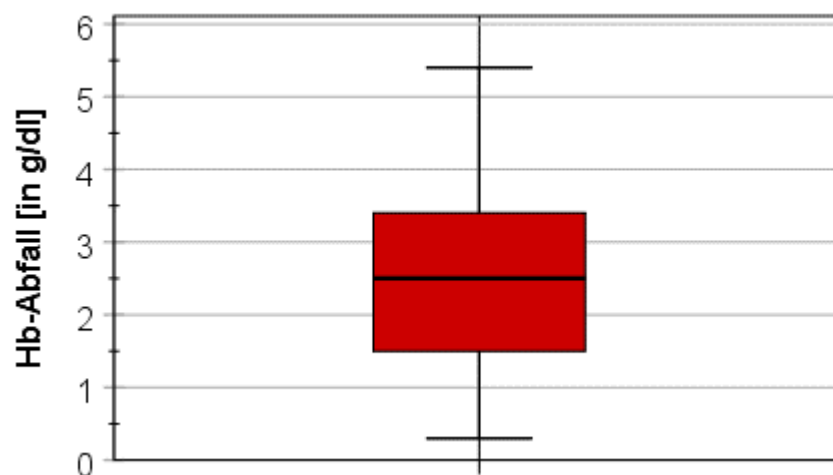


Abbildung 28: Gruppe 2: Hämoglobin-Abfall während der Dapsontherapie bei Patienten mit einem bullösen Pemphigoid

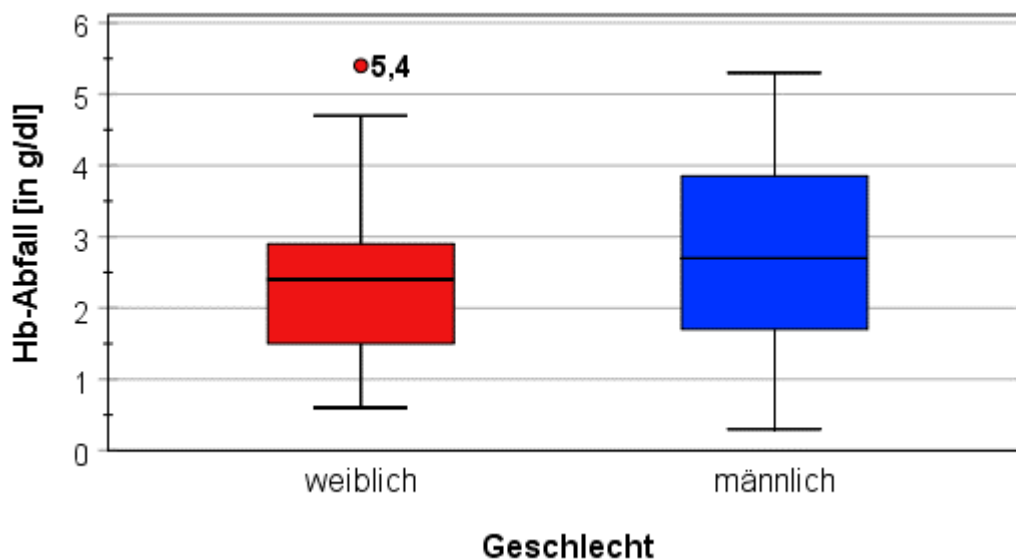


Abbildung 29: Gruppe 2: Geschlechterabhängiger Hämoglobin-Abfall während der Dapsontherapie bei Patienten mit einem bullösen Pemphigoid

Bei einem geschlechterbezogenen Vergleich der Hb-Werte ist auffällig, dass bei der männlichen Personengruppe eine viel höhere Streuung, erkennbar am größeren Interquartilsabstand, vorlag. Durchschnittlich wurde bei den Frauen mit einem bullösen Pemphigoid ein Hb-Abfall von 2,4 g/dl und bei den Männern einer von über 2,7 g/dl dokumentiert.

Met-Hämoglobin-Werte

Bei der Auswertung wurden die höchsten Met-Hb-Werte, welche während des Therapieverlaufs erreicht wurden, dokumentiert. Für zwölf Patienten (16,9 %) lagen keine Unterlagen über den Verlauf der Met-Hb-Werte vor.

Durchschnittlich lag der Met-Hb-Wert bei 2,2 % mit einem Minimalwert von 0,4% und einem maximal erreichten dokumentierten Wert von 8,9 %. 75 % der Patienten wiesen eine Met-Hb-Wert von über 1,1 %, 50 % der Patienten einen Wert von über 1,8 % und 25 % der Fälle einen Met-Hb-Wert von über 2,9 % auf (siehe Abbildung 30). 33 der 59 dokumentierten Met-Hb-Werte (56 %) lagen > 1,5 %.

In der weiblichen Patientengruppe konnte eine größere Streuung der Werte beobachtet werden. Im Durchschnitt fand ein Anstieg des Met-Hämoglobins von 2,5 % statt. Bei den Männern fand ein durchschnittlicher Anstieg von 2 % statt.

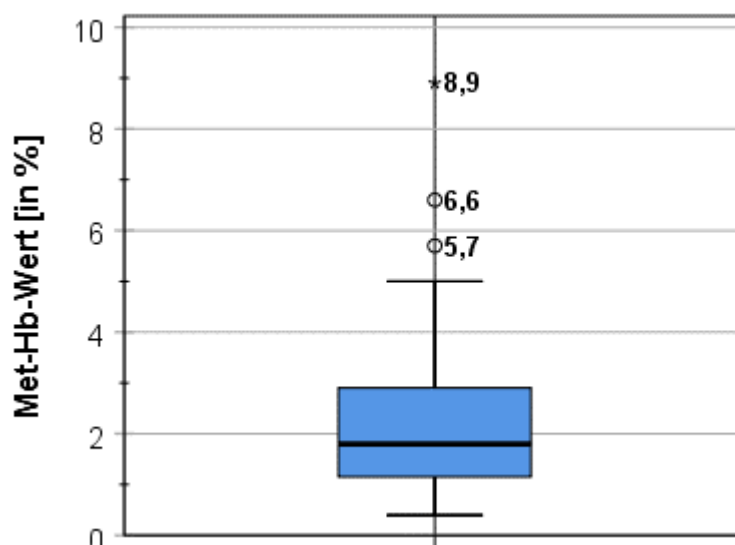


Abbildung 30: Gruppe 2: Met-Hämoglobin-Werte während der Dapsontherapie bei Patienten mit einem bullösen Pemphigoid

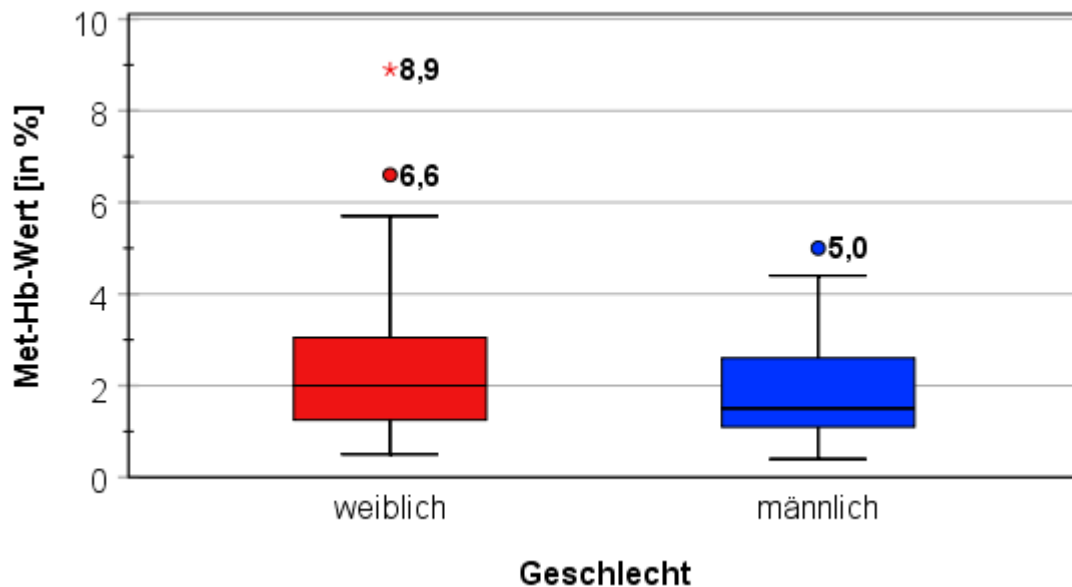


Abbildung 31: Gruppe 2: Geschlechterabhängige Met-Hämoglobin-Werte während der Dapsontherapie bei Patienten mit einem bullösen Pemphigoid

Differenzierung der Nebenwirkungen

Von den 71 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid lag bei 56 Patienten (79 %) eine Dokumentation über Nebenwirkungen vor, wobei auch mehrere Nebenwirkungen pro Person vorkommen konnten.

Die häufigste Nebenwirkung war mit 37,5 % (21 Patienten) der dokumentierten Fälle ein Abfall des Hämoglobinspiegels, gefolgt von einem Met-Hb-Anstieg, welcher bei 28,6 % (16 Patienten) der Fälle notiert wurde.

An dritter Stelle mit 14,3 % (8 Patienten) ist eine Dyspnoe zu nennen, gefolgt von sechs Patienten (10,7 %) mit einer Fatigue und Müdigkeit sowie von fünf Patienten (8,9 %) mit einer Zyanose.

In jeweils 5,4 % (je 3 Patienten) der Fälle trat eine Leberwerterhöhung auf und es wurde über Unwohlsein geklagt. Herzrasen und Diarrhoe wurden bei jeweils zwei Patienten (je 3,6 %) dokumentiert.

Jeweils ein Patient (1,8 %) hatte labortechnisch durch die Dapsontherapie eine Eosinophilie, Leukozytose, Leukopenie oder Lymphozytopenie als Nebenwirkung dokumentiert. In gleicher Häufigkeit traten als klinische Symptome beziehungsweise Erkrankungen pektanginöse Beschwerden, Kribbelparästhesien, Schwindel, Verschwommensehen, Verwirrtheit und bei einem Patienten

das Dapson-Syndrom auf. Die detaillierten Nebenwirkungen der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid können der folgenden Tabelle entnommen werden.

| Nebenwirkungen | Fälle pro NW | Prozent der Fälle (N_{insg.} = 56) | Anzahl Klinik * | Anzahl Labor * (Hb-Abfall) |
|-----------------------------------|---------------------|---|------------------------|-----------------------------------|
| Hb-Abfall | 21 | 37,5 % | 5 | - |
| Met-Hb-Anstieg | 16 | 28,6 % | 6 | - |
| Leberwerterhöhung | 3 | 5,4 % | 1 | - |
| Eosinophilie | 1 | 1,8 % | 0 | - |
| Leukozytose | 1 | 1,8 % | 0 | - |
| Leukopenie | 1 | 1,8 % | 0 | - |
| Lymphozytopenie | 1 | 1,8 % | 1 | - |
| Diarrhoe | 2 | 3,6 % | - | 0 |
| Dyspnoe | 8 | 14,3 % | - | 1 |
| Herzrasen | 2 | 3,6 % | - | 0 |
| pektanginöse Beschwerden | 1 | 1,8 % | - | 0 |
| Kribbelparästhesien | 1 | 1,8 % | - | 0 |
| Unwohlsein | 3 | 5,4 % | - | 1 |
| Schwindel | 1 | 1,8 % | - | 1 |
| Fatigue/Müdigkeit | 6 | 10,7 % | - | 1 |
| Verschwommensehen | 1 | 1,8 % | - | 0 |
| Verwirrtheit | 1 | 1,8 % | - | 0 |
| Zyanose mit blauen Lippen/Fingern | 5 | 8,9 % | - | 1 |
| Dapson-Syndrom | 1 | 1,8 % | - | 0 |
| Gesamt | 76 | 136 % | 13 | 5 |

Tabelle 9: Gruppe 2: Dokumentierte Nebenwirkungen bei Patienten mit bullösem Pemphigoid; Mehrfachnennungen von Nebenwirkungen pro Patient sind möglich; bei N_{insg.} = 56 Fällen lag eine Dokumentation vor; die markierten Spalten (*) stellen eine Koexistenz von Blutbildveränderungen und klinischen Symptomen dar

Sofern ein Hb-Abfall auftrat, gab es in fünf von 21 Fällen (24 %) eine Kombination mit einem klinischen Symptom. Wenn ein Met-Hb-Anstieg erfolgte, lag in sechs von 16 Fällen (38 %) eine Kombination mit einem klinischen Symptom vor. Falls ein klinisches Symptom bei einem Patienten mit einem bullösen Pemphigoid dokumentiert wurde, lag gleichzeitig auch ein Hb-Abfall bei den Symptomen Schwindel in dem einzigen Fall (100 %), Unwohlsein in einem von drei Fällen (33,3 %), Zyanose in einem von fünf Fällen (20 %), Fatigue in einem

von sechs Fällen (17 %) und Dyspnoe in einem von acht Fällen (12,5 %) vor (siehe Tabelle 9).

Weitere Laborauffälligkeiten

Neben den dokumentierten Nebenwirkungen gab es bei 59 Patienten (83,1 %) in der Patientengruppe mit einem bullösen Pemphigoid ärztlicherseits bislang undokumentierte Nebenwirkungen, welche erst bei einer Untersuchung der Laborergebnisse erkannt werden konnten.

Hauptsächlich handelte es sich dabei um einen Met-Hb-Anstieg in 45 Fällen (76,3 %) und einen Hb-Abfall in 44 Fällen (74,6 %), in welchen eine bislang ärztlicherseits undokumentierte Nebenwirkung auftrat. Durchschnittlich fand als ärztlicherseits undokumentierte „weitere laborchemische Auffälligkeit“ ein Hb-Abfall von 2,35 g/dl statt. 35 der 44 Patienten (80 %) mit einem Hb-Abfall wiesen einen Hb-Abfall von > 1 g/dl auf.

Bei vier Patienten (6,8 %) konnte eine Neutrophilie, bei drei Patienten (5,1 %) eine Lymphozytopenie, bei zwei Patienten (3,4 %) eine Eosinophilie und bei jeweils einem Fall (je 1,7 %) eine Leukozytose oder eine Leukopenie vorgefunden werden.

| Weitere laborchemische Auffälligkeiten | | |
|---|---------------------|--|
| Nebenwirkungen | Fälle pro NW | Prozent der Fälle; (N_{insg.}=59) |
| Hb-Abfall | 44 | 74,6 % |
| Met-Hb-Anstieg | 45 | 76,3 % |
| Eosinophilie | 2 | 3,4 % |
| Leukozytose | 1 | 1,7 % |
| Leukopenie | 1 | 1,7 % |
| Lymphozytopenie | 3 | 5,1 % |
| Neutrophilie | 4 | 6,8 % |
| Gesamt | 100 | 169,6 % |

Tabelle 10: Gruppe 2: Weitere Laborauffälligkeiten bei Patienten mit bullösem Pemphigoid; Mehrfachnennungen von Nebenwirkungen pro Patient sind möglich; bei N_{insg.} = 59 Fällen lag eine Dokumentation vor

4.2.5 Therapieverlauf

Dapson in der Therapierihenfolge

Von den 71 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid, welche im Therapieverlauf mit Dapson behandelt wurden, war Dapson in 58 Fällen (81,7 %) das zuerst eingesetzte Adjuvans.

Bei zwölf Patienten (16,9 %) kam Dapson an zweiter Stelle als Adjuvans zum Einsatz und bei einem Patienten (1,4 %) an dritter Stelle.

Vortherapie

Von 71 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid wurde bei 13 Patienten (18,3 %) Dapson nicht als systemisches Ersttherapeutikum verwendet (neben einer ausschleichenden Glukokortikoidgabe). In 30,8 % dieser Fälle (4 Patienten) wurde das bullöse Pemphigoid zuerst mit Azathioprin behandelt, welches in drei von den vier Fällen wegen Nebenwirkungen (meist Leberwerterhöhung) abgesetzt werden musste und in einem Fall sine effectu beendet wurde.

Drei Patienten (23,1 %) nahmen nach Erstdiagnose zunächst Doxycyclin ein, welches in zwei Fällen wegen Nebenwirkungen und in einem Fall wegen unzureichender Wirkung beendet wurde.

Ebenfalls drei Patienten (23,1 %) erhielten zunächst eine intermittierende Glukokortikosteroidpulstherapie, eine Person (7,7 %) erhielt Mycophenolat mofetil, welches jedoch aufgrund von Nebenwirkungen und unzureichender Wirkung abgesetzt wurde.

Eine weitere Person (7,7 %) erhielt nach Erstdiagnose zunächst eine Cyclophosphamid- Dexamethason-Stoßtherapie, welche jedoch wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden musste.

In einem Fall (7,7 %) wurde Dapson laut Dokumentation erst an dritter Stelle in der Therapiefolge nach Doxycyclin und einer intermittierenden Kortisonpulstherapie gegeben. Es handelte sich dabei um eine Patientin mit einem therapieresistenten bullösen Pemphigoid.

Nachfolgende Therapien

Im Folgenden werden diejenigen Medikamente dokumentiert, welche schlussendlich zum Therapieerfolg geführt haben, unabhängig davon, an welcher Stelle das Medikament nach Abbruch der Dapsontherapie eingesetzt wurde.

Bei den 39 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid, welche aufgrund von Nebenwirkungen Dapson endgültig absetzen mussten, führte Doxycyclin bei 18 Patienten (46,2 %) letztendlich zum Therapieerfolg.

Mycophenolat mofetil führte bei sieben Patienten (17,9 %) und eine intermittierende Kortisonpulstherapie in fünf Fällen (12,8 %) schließlich zum Erfolg.

Bei jeweils drei Patienten (jeweils 7,7 %) wurde durch eine Therapie mit Azathioprin oder eine verstärkte Lokalthherapie ein positives Behandlungsergebnis erzielt. In einem Fall (2,6 %) führte Hydroxychloroquinsulfat zum Therapieerfolg. Bei zwei Patienten (5,2 %) war ein neues Medikament in Planung oder es lagen noch keine Angaben über die Wirkung eines neu eingeführten Medikaments vor.

4.3 Gruppe 3: Therapieabbruch aufgrund von NW

In diese Gruppe wurden Patienten eingeschlossen, welche die Dapsontherapie aufgrund von Nebenwirkungen absetzen mussten. Zur besseren Übersichtlichkeit werden diese an einigen Stellen als „NW-Absetzer“ bezeichnet.

4.3.1 Patientencharakteristika

Insgesamt mussten 50 Patienten (52,6 %) Dapson aufgrund von Nebenwirkungen im Therapieverlauf abbrechen. Bei 48 Patienten hiervon, also bei 50,5 % des gesamten Patientenkollektivs (N=95), wurde Dapson langfristig abgesetzt, bei den restlichen zwei Patienten (2,1 %) wurde die Therapie zunächst ebenfalls aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen, jedoch zu einem späteren Zeitpunkt wieder aufgenommen.

Drei Patienten (6 %) sind während des Beobachtungszeitraums verstorben.

Von den Fällen, welche Dapson aufgrund von Nebenwirkungen absetzen mussten (N=50), stammten 15 Patienten (30 %) aus dem Patientenkollektiv des UKE in Hamburg und 35 Patienten (70 %) aus dem Universitätsklinikum Mannheim. Daraus ergeben sich die klinikspezifischen Abbruchquoten von 48,4 % bei Patienten des UKE und 54,7 % bei Patienten der Uniklinik Mannheim.

Geschlecht

Die Gruppe der Patienten, welche Dapson wegen Nebenwirkungen absetzen mussten, setzte sich aus 35 Frauen (70 %) und 15 Männern (30 %) zusammen. Das Verhältnis männlich zu weiblich betrug somit 1 : 2,3.

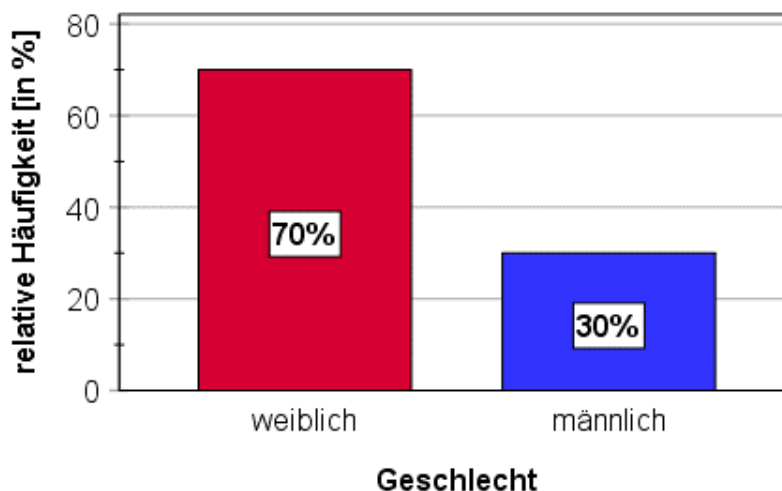


Abbildung 32: Gruppe 3: Geschlechterverteilung der NW-Absetzer; N=50

Bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv ergab sich eine geschlechter-spezifische Abbruchquote aufgrund von Nebenwirkungen von 60,3 % bei den Frauen und 40,5 % bei den Männern.

Alter

Das durchschnittliche Patientenalter der NW-Absetzer belief sich auf 77 Jahre (SD \pm 13,1 Jahre) mit einem Median von 79 Jahren. Der jüngste Patient war 31 Jahre und der älteste 102 Jahre alt. Die Altersspanne betrug 71 Jahre. 75 % der Patienten waren über 70 Jahre alt, 50 % der Patienten waren über 79 Jahre alt und 25 % gehörten zur Gruppe der über 87-Jährigen (siehe Abbildung 33).

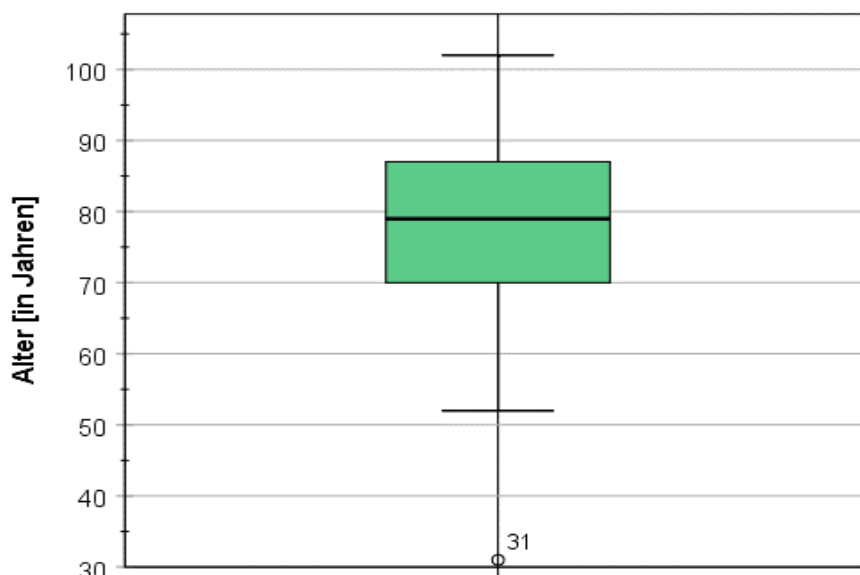


Abbildung 33: Gruppe 3: Altersverteilung der NW-Absetzer; N=50

Im Durchschnitt befanden sich die Patienten, welche aufgrund von Nebenwirkungen die Dapsontherapie abbrechen mussten, in der Altersklasse der 70 - 79-Jährigen, genauer in der Gruppe der 75 - 79-Jährigen. Bei einer weiteren Differenzierung der Altersklassen ließen sich Peaks in der Altersklasse der 85 - 89-Jährigen mit elf Patienten (22 %) und in der Altersklasse der 75 - 79-Jährigen mit zehn Patienten (20 %) feststellen.

Die weibliche Patientengruppe besaß ein durchschnittliches Alter von 77,3 Jahren (SD \pm 14,5 Jahre; Median = 80 Jahre). Die Altersspanne reichte von 31 bis 102 Jahren. 75 % der Patientinnen, welche aufgrund von Nebenwirkungen absetzen mussten, waren über 69 Jahre, 50 % waren über 80 Jahre und 25 % waren über 88 Jahre alt (siehe Abbildung 34).

Bei der männlichen Patientengruppe lag im Mittel ein Alter von 77 Jahren (SD \pm 9,8 Jahre; Median = 77 Jahre) vor. Die Altersspanne war im Vergleich zur Gruppe der Patientinnen geringer und bewegte sich zwischen 58 und 91 Jahren. 75 % der männlichen Patienten waren über 70,5 Jahre, 50 % über 77 Jahre und 25 % über 86 Jahre alt.

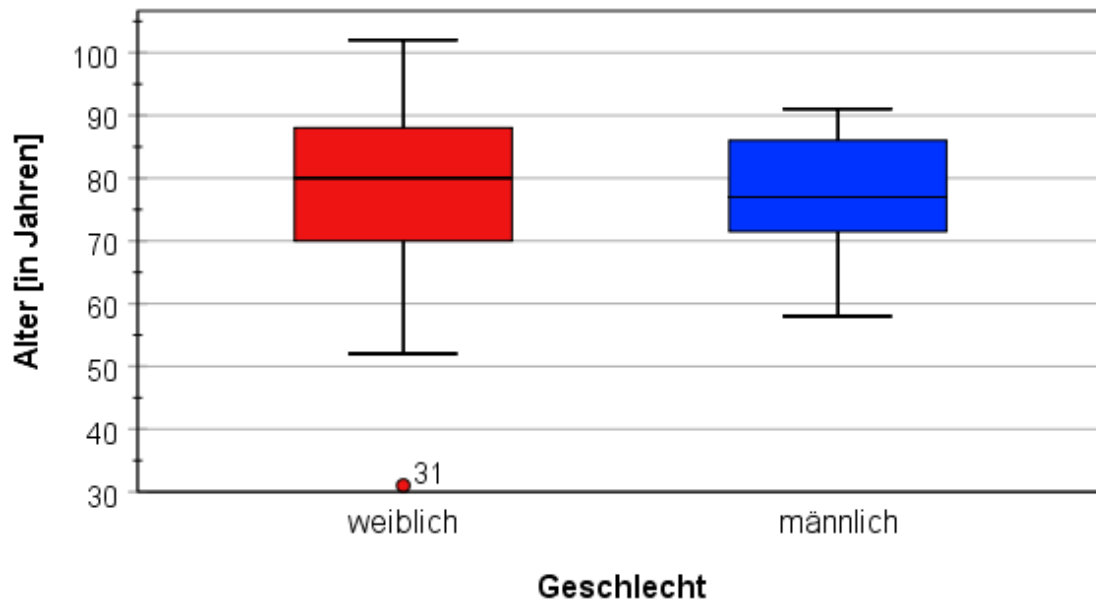


Abbildung 34: Gruppe 3: Geschlechterabhängige Altersverteilung der NW-Absetzer; N=50

| Altersklasse [in Jahren] | Anzahl Patienten der Altersklasse | Häufigkeit der Altersklasse [in %] | Anzahl der NW-Absetzer | Abbruchquote pro Altersklasse [in %] | Relative Häufigkeit Hb-Abfall [in %] |
|--------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------|---|--------------------------------------|
| ≤ 69 | 23 | 24,2 | 11 | 47,8 | 87 |
| 70-79 | 31 | 32,6 | 15 | 48,4 | 90 |
| 80-89 | 32 | 33,7 | 18 | 56,3 | 91 |
| ≥ 90 | 9 | 9,5 | 6 | 66,7 | 100 |
| Gesamt | 95 | 100 | 50 | - | - |

Tabelle 11: Gruppe 3: Abbruchquoten aufgrund von Nebenwirkungen nach Altersklassen und relative Häufigkeit des Hb-Abfalls nach Altersklassen; N=50

Eine fortlaufende Steigerung der Abbruchquote aufgrund von Nebenwirkungen war erkennbar (siehe Tabelle 11). In jeder Altersklasse trat eine hohe Therapieabbruchquote auf. Die Steigerung der Abbruchquote von der Altersklasse der 70-79-Jährigen hin zu der Altersklasse der 80-89-Jährigen betrug 16 %. Die größte

Steigerung der Abbruchquote lag zwischen den Altersklassen der 80-89-Jährigen und der ≥ 90 -Jährigen. Diese betrug 18,5 %. Zudem stieg die relative Häufigkeit des Auftretens eines Hb-Abfalls mit zunehmendem Alter der Patienten.

Begleiterkrankungen

Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Gruppen der Begleiterkrankungen erfolgte bereits im Auswertungsteil des gesamten Patientenkollektivs (Gruppe 1).

Gruppe „Herz“

Von den 50 Patienten, welche aufgrund von Nebenwirkungen Dapson absetzen mussten, wiesen 17 Fälle (34 %) eine unmittelbar mit dem Herz zusammenhängende Erkrankung auf.

Gruppe „weitere Erkrankungen des Kreislaufsystems“

Weitere Erkrankungen des Kreislaufsystems wurden bei 30 der 50 Fälle (60 %) dokumentiert.

Gruppe „Atmungssystem“

Von einer Erkrankung des Atmungssystems waren neun der 50 Patienten (18 %) betroffen.

Gruppe „Blut“

Bluterkrankungen wie eine Anämie wurden bei vier der 50 Patienten (8 %) vor dem Beginn der Dapsontherapie beschrieben.

Gruppe „Neoplasien“

Neoplasien wie etwa Tumore lagen bei 13 der 50 Patienten (26 %) vor.

Gruppe „Psyche und Verhaltensstörungen“

Eine psychische Erkrankung wiesen acht der 50 Patienten (16 %) auf.

Gruppe „Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselerkrankungen“

Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselerkrankungen lagen bei 29 der 50 Patienten, also bei 58 %, vor.

Gruppe „Auge, Ohr“

Eine Erkrankung dieser Gruppe lag bei neun der 50 Patienten (18 %) vor.

Gruppe „Verdauung, Urogenital“

Krankheiten des Verdauungs- und/oder Urogenitalsystems konnten bei 28 der 50 Personen (56 %) erfasst werden.

Gruppe „Muskel-Skelett-System“

Eine Erkrankung aus der Gruppe des Muskel- bzw. Skelettsystems wie etwa eine Arthropathie wiesen zwei der 50 Patienten (4 %) auf.

Gruppe „Nervensystem“

Sieben der insgesamt 50 Patienten (14 %) hatten eine Erkrankung des Nervensystems. Hiervon lag bei zwei Patienten (4 %) eine Multiple Sklerose und bei einem Patienten (2 %) Parkinson vor.

Gruppe „Haut“

Eine oder teilweise auch mehrere weitere Hauterkrankungen wurden in der untersuchten Patientengruppe bei 17 der insgesamt 50 Fälle (34 %) dokumentiert. Aufgelistet waren dabei: Basalzellkarzinom (3 Fälle), Rosazea (4), aktinische Keratose (2), Psoriasis vulgaris (2), Lichen ruber mucosae (1), Pyoderma gangraenosum (1), Z.n. Scabies (1), Tinea (1), Z.n. Herpes zoster (1), Intertrigo (1), Candida (1), Morbus Bowen (1). Die Begleiterkrankungen der Patienten, welche die Dapsontherapie wegen Nebenwirkungen abbrechen mussten (Gruppe 3), sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

| Gruppe der Begleiterkrankungen | Häufigkeiten relative Häufigkeit (absolute H.) |
|--|---|
| weitere Kreislauferkrankungen | 60 (30) |
| Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten | 58 (29) |
| Verdauung, Urogenital | 56 (28) |
| Haut | 34 (17) |
| Herz | 34 (17) |
| Neoplasien | 26 (13) |
| Auge, Ohr | 18 (9) |
| Psyche und Verhaltensstörung | 16 (8) |
| Atmungssystem | 18 (9) |
| Nervensystem | 14 (7) |
| Muskel-Skelett-System | 4 (2) |
| Blut | 8 (4) |

Tabelle 12: Gruppe 3: Häufigkeitsverteilung der Begleiterkrankungen der NW-Absetzer

4.3.2 Erkrankungen

Diagnosen

Das bullöse Pemphigoid trat in der definierten Patientengruppe von insgesamt 50 Patienten bei 40 Patienten (80 %) auf.

Fünf Patienten (10 %) wiesen eine Dermatitis herpetiformis Duhring auf. Zwei Patienten (4 %) besaßen die Diagnose einer Epidermolysis bullosa aquisita, ebenfalls zwei Patienten (4 %) eine lineare IgA-Dermatose. Ein Patient (2 %) konnte der Diagnose Anti-p200/Laminin γ 1-Pemphigoid zugeordnet werden. In dieser Gruppe war niemand an einem Schleimhautpemphigoid erkrankt.

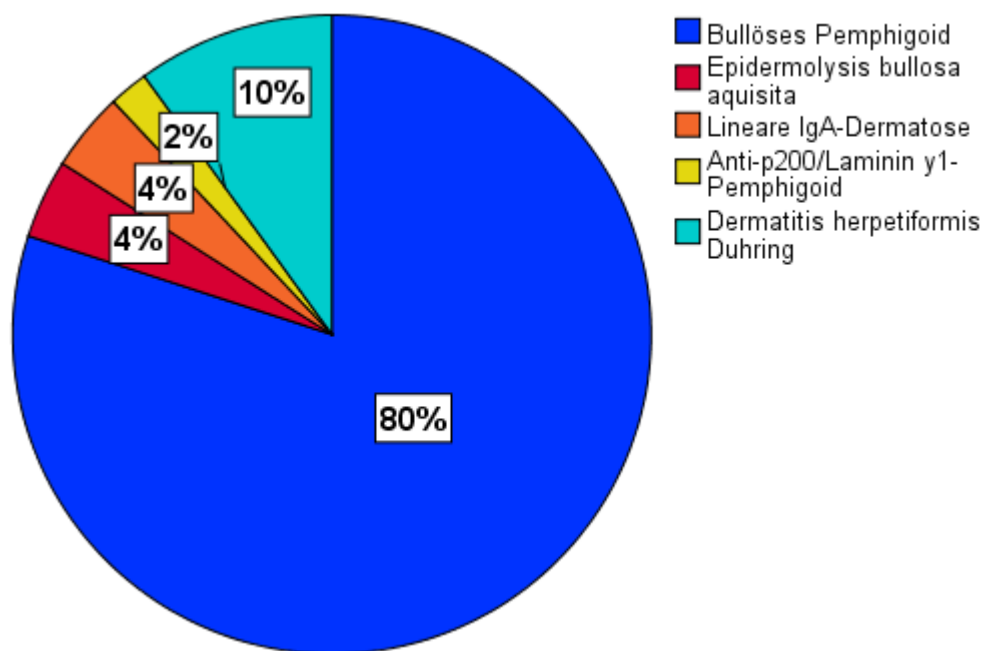


Abbildung 35: Gruppe 3: Diagnosenverteilung der NW-Absetzer; N=50

Differenzierung der NW-Absetzer mit bullösem Pemphigoid:

Von den 40 NW-Absetzern mit einem bullösen Pemphigoid befanden sich sechs Patienten (15 %) in einem präbullösen Erkrankungsstadium und 34 Patienten (85 %) in einem klassischen bullösen Stadium. Somit ergab sich eine Abbruchquote in dieser Erkrankungsgruppe von 66,7 % im präbullösen und 54,8 % im klassischen bullösen Stadium.

Erstdiagnose

Das Patientenalter bei Erstdiagnose betrug im Mittel 73 Jahre (SD \pm 13 Jahre), der Median betrug 74 Jahre. Das niedrigste Alter lag bei 29 Jahren und das höchste Erkrankungsalter bei 98 Jahren. 75 % der Patienten waren bei Erstdiagnose über 66 Jahre alt, 50 % waren über 74 Jahre und 25 % waren über 82 Jahre alt.

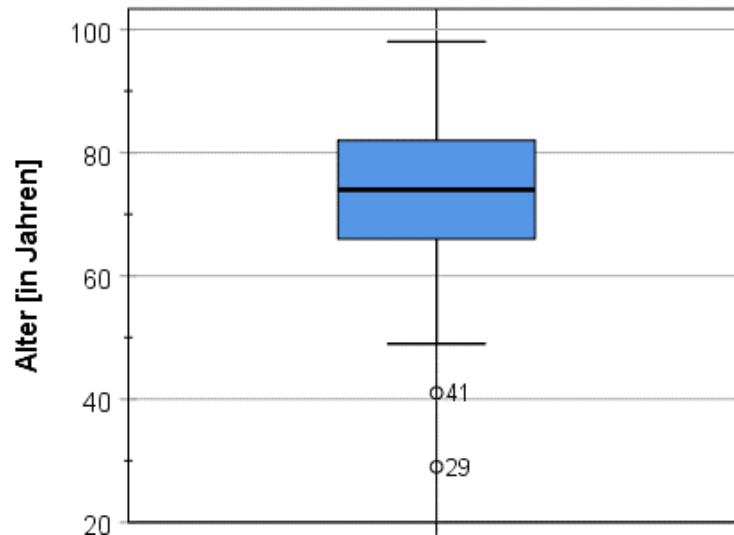


Abbildung 36: Gruppe 3: Altersverteilung bei Erstdiagnose der NW-Absetzer; N=50

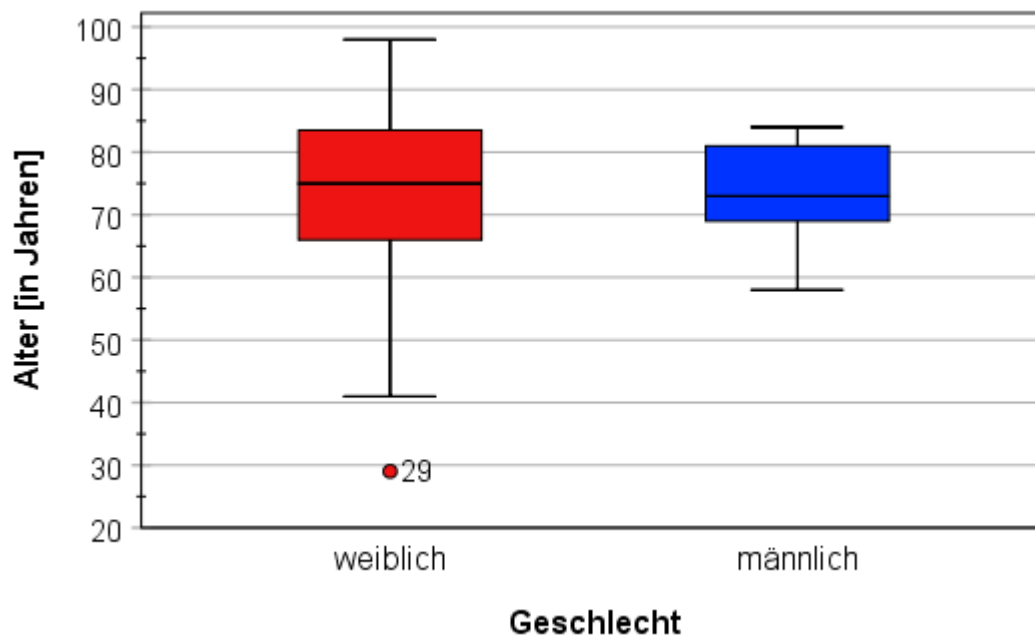


Abbildung 37: Gruppe 3: Geschlechterabhängige Altersverteilung bei Erstdiagnose der NW-Absetzer; N=50

In der weiblichen Patientengruppe wurde die Erstdiagnose im Durchschnitt mit 73,3 Jahren (SD \pm 14,6 Jahre; Median = 75 Jahre) gestellt. Die Altersspanne reichte von 29 bis 98 Jahren. 75 % der Patientinnen waren über 66 Jahre, 50 % waren über 75 Jahre und 25 % waren über 84 Jahre alt (siehe Abbildung 37).

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose der männlichen Patienten betrug 73 Jahre (SD \pm 8,5 Jahre; Median = 73 Jahre) bei einem Minimum von 58 Jahren und einem Maximum von 84 Jahren. Die Altersspanne war geringer als bei den Patientinnen und lag bei 26 Jahren. Ein Alter von über 69 Jahren wiesen 75 % der Patienten auf. Die Hälfte der Patienten war über 73 Jahre und 25 % der Patienten waren über 82 Jahre alt (siehe Abbildung 37).

4.3.3 Dapsontherapie

Therapiedauer

Die untersuchte Patientengruppe wies eine durchschnittliche Dapsoneinnahmedauer von acht Monaten auf. Der Median lag bei drei Monaten. Die minimale Einnahmedauer betrug drei Tage und die maximale 127 Monate. 25 % der Patienten nahmen dabei das Medikament kürzer als einen Monat ein, 50 % länger als drei Monate und ein Viertel der Patienten nahmen es länger als sechs Monate ein.

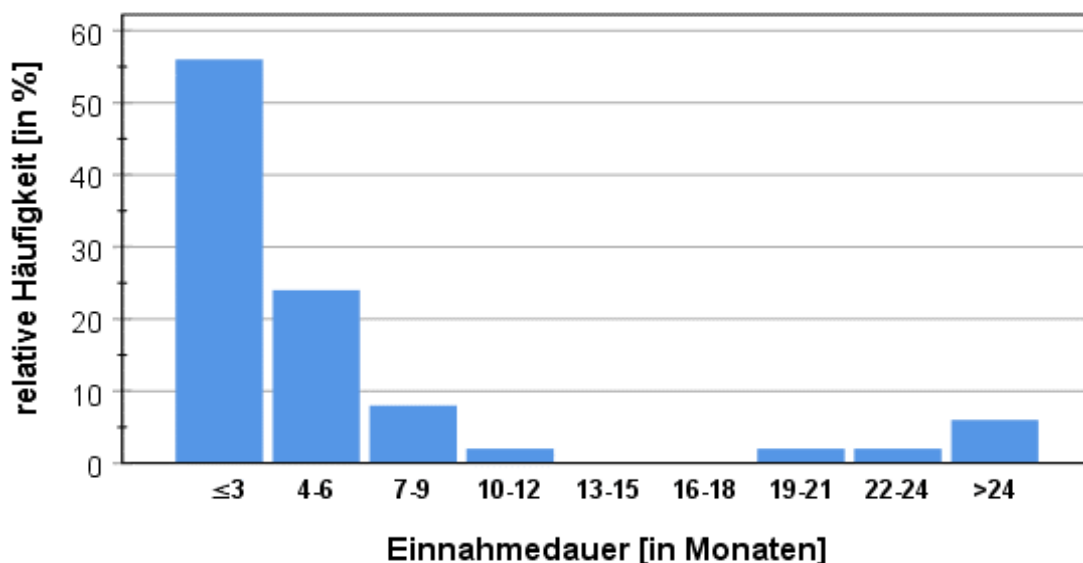


Abbildung 38: Gruppe 3: Häufigkeitsverteilung der Dapsoneinnahmedauer der NW-Absetzer; N=50

Dapsondosis

Im Median wurden die Patienten, welche aufgrund von Nebenwirkungen Dapson absetzen mussten, mit einer Dosis von 50 mg therapiert.

Zwei Patienten (4 %) nahmen 25 mg Dapson ein. In 36 Fällen (72 %) wurden 50 mg, in vier Fällen (8 %) wurden 75 mg und in acht Fällen (16 %) wurden 100 mg Dapson eingenommen (siehe Abbildung 39).

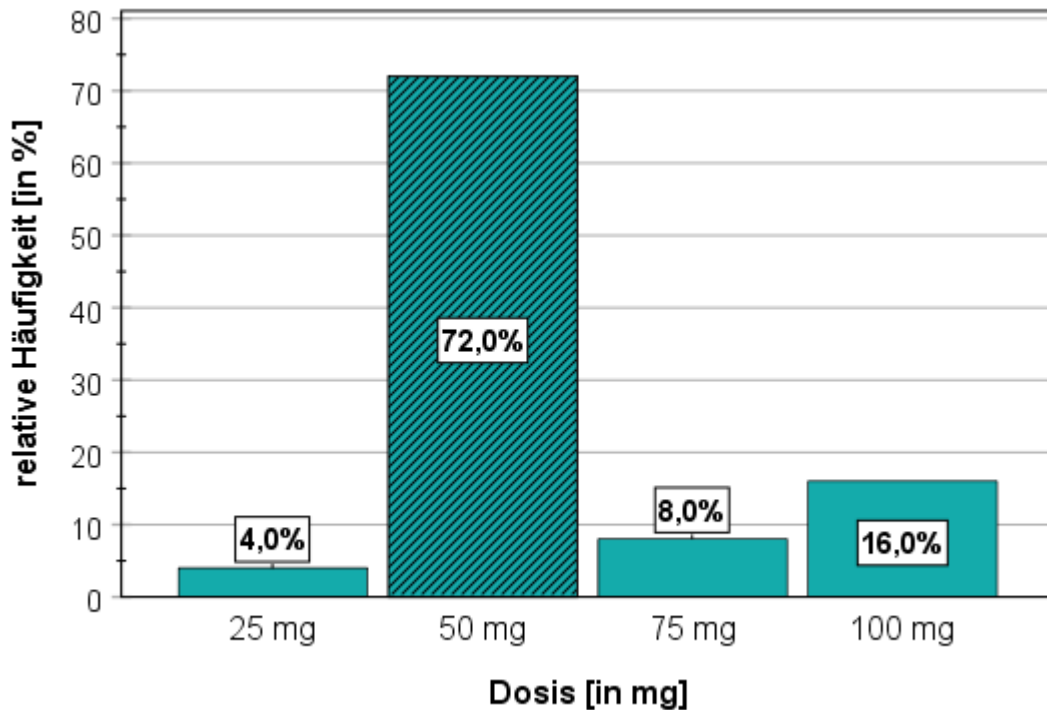


Abbildung 39: Gruppe 3: Dosisverteilung der NW-Absetzer; N=50

Bezogen auf das Gesamtkollektiv ließen sich je nach überwiegend eingesetzter Dosierung differenzierte Abbruchquoten feststellen (siehe Tabelle 13). Alle Patienten (2 von 2 Patienten/ 100%) mit einer Dosis von 25 mg mussten Dapson wegen Nebenwirkungen absetzen. Bei einer Dosis von 50 mg haben 36 der 60 Patienten (60 %) abgebrochen. Bei 75 mg waren es vier von elf Patienten (36 %), bei 100 mg waren es acht von 20 Patienten (40 %) und bei 150 mg keiner der beiden Patienten (0 %).

| Dosis [in mg] | Anzahl der NW- Absetzer (N = 50) | Therapieabbruchquote [in %] |
|--------------------------|---|--|
| 25 | 2 | 100 |
| 50 | 36 | 60 |
| 75 | 4 | 37 |
| 100 | 8 | 40 |
| 150 | 0 | 0 |

Tabelle 13: Gruppe 3: Therapieabbruchquoten aufgrund von Nebenwirkungen je Dosis

Ansprechen

Für diesen Parameter war es erschwert, eine eindeutige Aussage über das Therapieansprechen Dapsons treffen zu können. Dies hing hauptsächlich mit einer mangelnden klaren Dokumentation über das Ansprechen zusammen. Zudem wurde Dapson teilweise nur kurz angewandt und aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt, sodass in der Folge keine fundierte Aussage über das Therapieansprechen Dapsons zu treffen war. Diese Gegebenheiten trafen bei 32 Patienten (64 %) zu.

Bei neun Patienten (18 %) war eindeutig notiert, dass Dapson angesprochen hatte, bei ebenfalls neun Patienten (18 %) war evident, dass kein Ansprechen erfolgt war.

4.3.4 Nebenwirkungen

Allgemeine Gruppe der NW, welche zum Abbruch führte

Bei 24 (48 %) der 50 Patienten, welche Dapson aufgrund von Nebenwirkungen absetzen mussten, geschah dies wegen laborchemischer Blutbildveränderungen ohne klinische Symptome.

Bei 17 Patienten (34 %) fand ein Abbruch der Dapsontherapie aufgrund rein klinischer Symptome oder Dapson-induzierter Erkrankungen statt.

Ein Therapieabbruch aufgrund einer Kombination aus Blutbildveränderungen sowie klinischen Symptomen einer Medikamentenunverträglichkeit und/oder einer Dapson-induzierten Erkrankung wurde bei neun Patienten (18 %) dokumentiert.

Blutbildveränderungen (Labor)

Bei zehn Patienten (20 %) war ein alleiniger Hb-Abfall auffällig. Zu beachten ist, dass hierunter auch Patienten fallen, bei denen zwar ein Hb-Wert, jedoch kein Met-Hb-Wert gemessen und dokumentiert wurde.

In 37 Fällen (74 %) der NW-Absetzer wurde sowohl ein Hb-Abfall als auch ein Met-Hb-Anstieg ersichtlich. Bei drei Patienten (6 %) lagen keine Labordokumente bezüglich der Hb- und Met-Hb-Werte vor.

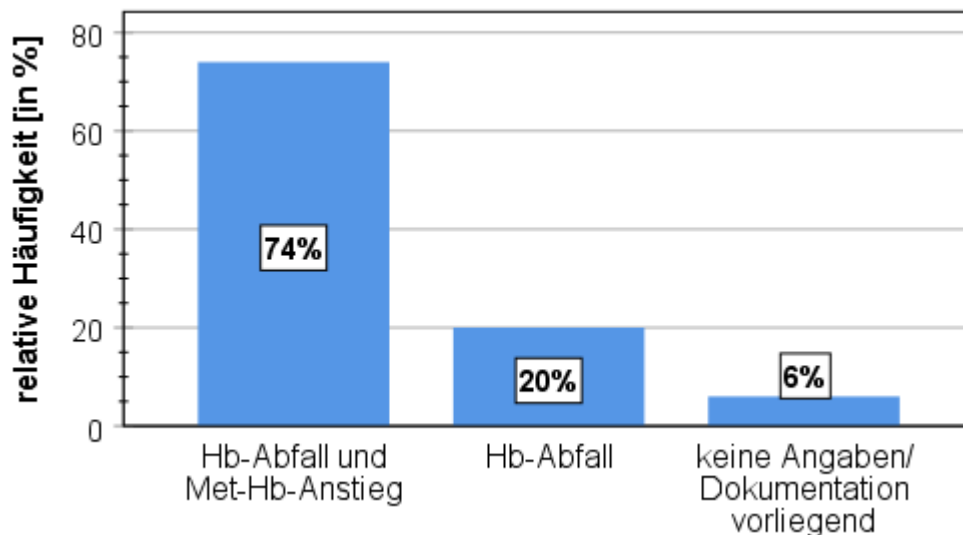


Abbildung 40: Gruppe 3: Blutbildveränderungen (Labor) der NW-Absetzer; N=50

Hämoglobin-Werte

Bei der Untersuchung des im Therapieverlauf erfolgten Hb-Abfalls konnte ein durchschnittlicher Hb-Abfall von 2,6 g/dl ermittelt werden. Das Minimum lag bei 0,3 g/dl und der maximale Hb-Abfall bei 6,0 g/dl. 75 % der Patienten hatten einen Hb-Abfall von über 1,4 g/dl, 50 % der Fälle hatten einen Abfall von über 2,4 g/dl und 25 % hatten einen Hb-Abfall von über 3,4 g/dl (siehe Abbildung 41).

Bei den männlichen Patienten lag ein durchschnittlicher Hb-Abfall von 2,0 g/dl mit einem Minimum von 0,3 g/dl und einem Maximum von 4,5 g/dl vor. Bei 75 % der Männer wurde während der Therapie ein Abfall des Hämoglobin-Wertes von über 1,0 g/dl, bei 50 % ein Hb-Abfall von über 1,5 g/dl und bei 25 % ein Abfall von über 3,4 g/dl dokumentiert.

In der weiblichen Patientengruppe wurde ein durchschnittlich höherer Hämoglobinabfall von 2,83 g/dl erzielt. Die Spanne reichte von 0,7 g/dl bis 6,0 g/dl. Einen Hb-Abfall von über 1,7 g/dl hatten 75 % der Patientinnen, einen von über 2,6 g/dl hatten 50 % und einen Hb-Abfall von über 3,5 g/dl hatten 25% der Patientinnen (siehe Abbildung 42).

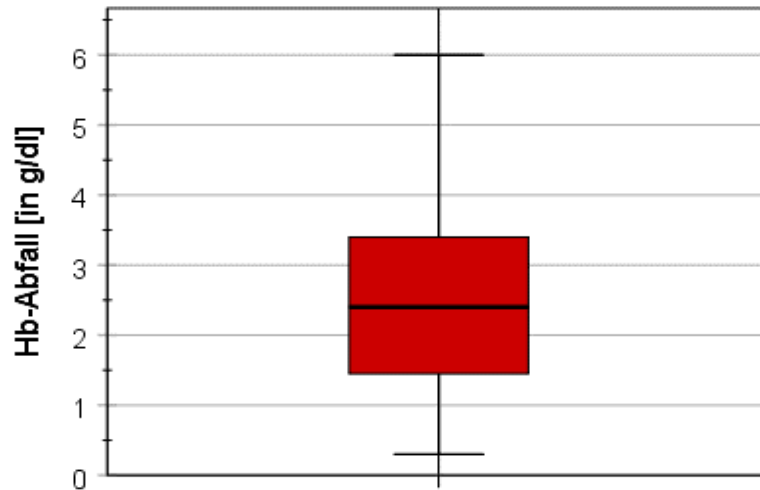


Abbildung 41: Gruppe 3: Hämoglobin-Abfall während der Dapsontherapie bei NW-Absetzern

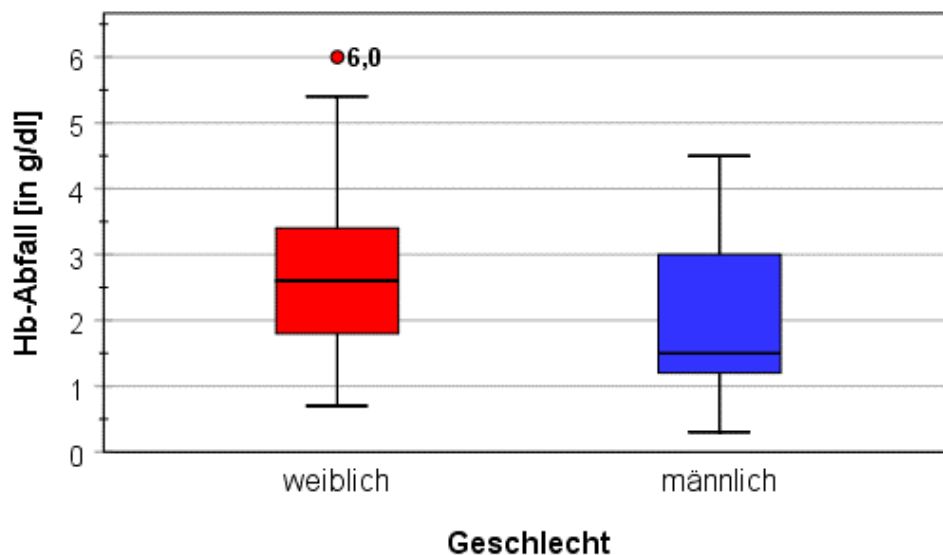


Abbildung 42: Gruppe 3: Geschlechterabhängiger Hämoglobin-Abfall während der Dapsontherapie bei NW-Absetzern

Männliche Patienten mit einem bullösen Pemphigoid, welche aufgrund von Nebenwirkungen Dapson absetzen mussten, wiesen einen durchschnittlichen Hb-Abfall von 2,5 g/dl auf.

Met-Hämoglobin-Werte

Aus den vorliegenden Labordokumenten konnte ein Met-Hb-Wert von durchschnittlich 2,23 % ermittelt werden. Das Minimum lag bei 0,5 % und der Maximalwert bei 8,9 %. 75 % der Patienten erreichten einen Met-Hb-Wert von über 1 %, 50 % der Patienten einen von über 1,5 % (Normwert) und 25 % einen Wert von über 2,9 %.

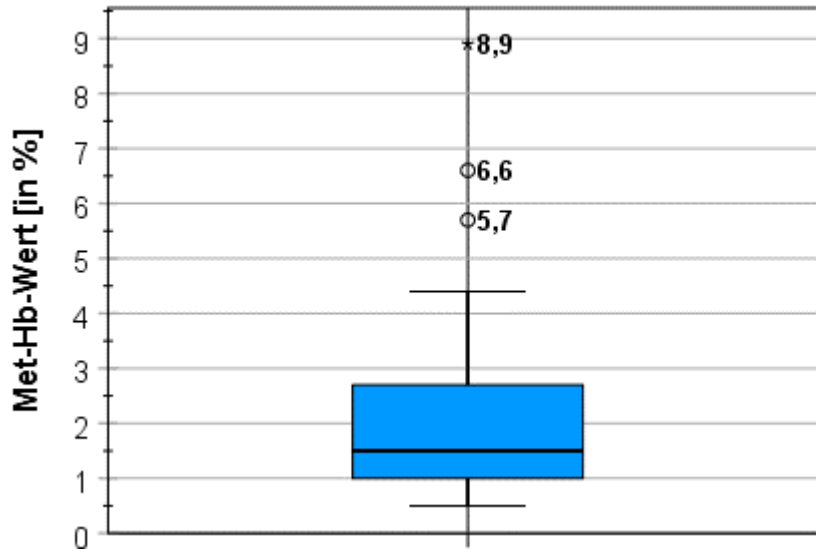


Abbildung 43: Gruppe 3: Met-Hämoglobinwerte während der Dapsontherapie bei NW-Absetzern

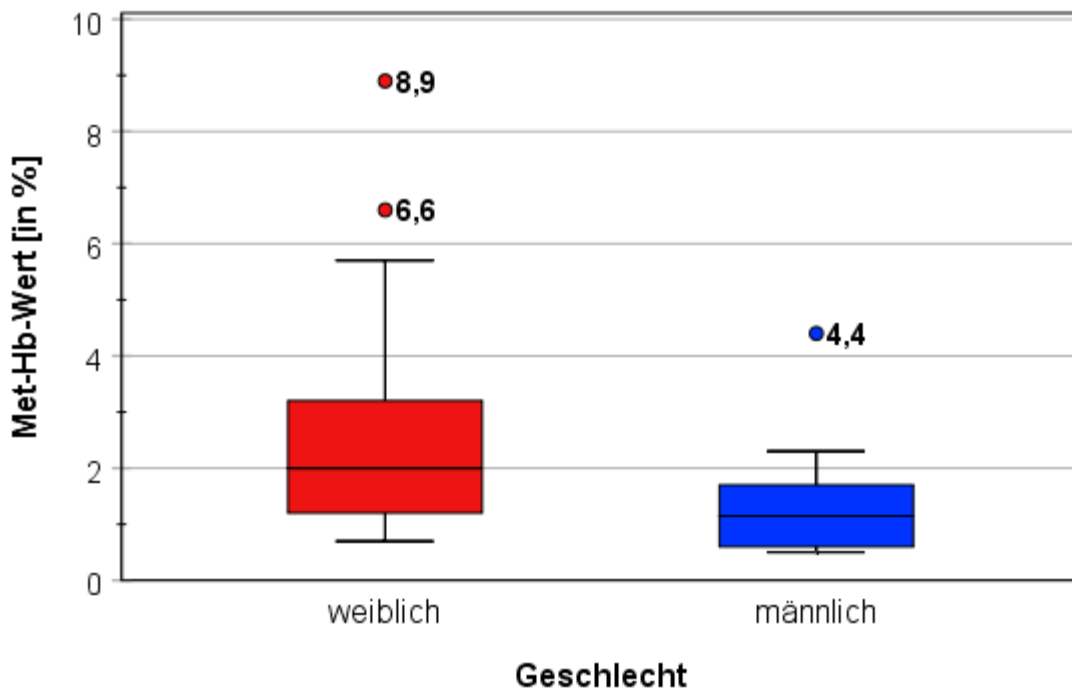


Abbildung 44: Gruppe 3: Geschlechterabhängige Met-Hämoglobinwerte während der Dapsontherapie bei NW-Absetzern

Bei der Betrachtung des Met-Hb-Wertes in der Gruppe der Patientinnen ließ sich im Durchschnitt ein dokumentierter maximaler Wert des Met-Hämoglobins von 2,6 % feststellen. Der geringste Wert lag bei 0,7 % und der höchste Wert bei 8,9 %. *75 % der Patientinnen wiesen während der Dapsontherapie einen Met-Hb-Wert von über 1,1 %, 50 % einen Wert von über 2 % und 25 % einen Wert von über 3,5 % auf (siehe Abbildung 44).* 15 der 25 dokumentierten Met-Hb-Werte (60 %) lagen > 1,5 %.

In der männlichen Patientengruppe konnte man im Durchschnitt einen Anstieg auf 1,4 % erkennen, wobei das Minimum bei 0,5 % und das Maximum bei 4,4 % lag. *Bei 75 % der männlichen Patienten wurde ein Met-Hb-Wert von über 0,6 %, bei 50 % ein Wert von über 1,2 % und bei 25 % ein Wert von über 1,8 % dokumentiert (siehe Abbildung 44).* Drei der zwölf dokumentierten Met-Hb-Werte (25 %) lagen > 1,5 %.

NW-Absetzer mit einem bullösen Pemphigoid wiesen durchschnittlich einen Met-Hb-Wert-Anstieg auf 2,34 % auf. Bei Patientinnen dieser Gruppe lag im Durchschnitt ein Met-Hb-Anstieg auf 2,8 % und bei männlichen Patienten ein durchschnittlicher Anstieg auf 1,4 % vor.

Differenzierung der Nebenwirkungen

Ziel dieses Untersuchungsschrittes war es, die Gründe für einen Abbruch der Dapsontherapie detailliert zu untersuchen. Generell ist zu beachten, dass bei einigen Patienten mehr als ein Abbruchgrund vorlag.

Bei den Patienten, welche Dapson aufgrund von Nebenwirkungen absetzen mussten, wurde in 66 % (33 Patienten) der Fälle ein Absetzgrund dokumentiert. Bei 22 % (11 Patienten) lagen zwei Abbruchgründe und bei 12 % (6 Patienten) drei Therapieabbruchgründe parallel vor.

Im Folgenden werden die ärztlicherseits dokumentierten Nebenwirkungen, welche zum Abbruch der Dapsontherapie geführt haben, näher untersucht.

Besonders hervorzuheben als häufigster Grund für einen Therapieabbruch mit Dapson ist ein Hämoglobinabfall, welcher in 40 % der Fälle (20 Patienten) zum Abbruch führte. Der zweithäufigste Grund war ein Anstieg des Met-Hämoglobins, welcher bei 22 % der Fälle (11 Patienten) als ursächlich für einen Abbruch

genannt wurde. An dritter Stelle mit 12 % der Fälle (6 Patienten) wurde als Abbruchgrund eine Dyspnoe des Patienten beschrieben.

Danach wurden in jeweils 10 % der Fälle (5 Patienten) eine Zyanose mit Blaufärbung vor allem der Lippen und der Finger sowie ebenfalls in 10 % der Fälle (5 Patienten) eine Fatigue dokumentiert. An fünfter Stelle folgte eine Leberwertserhöhung bei 8 % der Patienten (4 Fälle), die absetzen mussten.

Unwohlsein führte in 6 % der Fälle (3 Patienten) zu einem Therapieabbruch, Herzrasen, Schwindel und Diarrhoe in jeweils 4 % der Fälle (jeweils 2 Patienten).

Bei jeweils einem Patienten (je 2%) führten Leukozytose, Leukopenie, Eosinophilie, Thrombozytopenie und klinische Beschwerden wie pektanginöse Beschwerden, Kribbelparästhesien, Verschwommensehen, Übelkeit, Verwirrtheit, Taubheitsgefühl, Pankreatitis und eine Dapsonunverträglichkeit mit einer starken Erythembildung zur Absetzung Dapsons. Das als selten eingestufte Dapson-Syndrom trat bei einem Patienten (2 % der Fälle) auf und führte zum Therapieabbruch.

Im Folgenden werden nun die dokumentierten Nebenwirkungen nach Geschlechtern getrennt betrachtet.

Frauen

Festzustellen ist, dass 46 % der Frauen aufgrund eines Hämoglobin-Abfalls die Dapsontherapie abbrechen mussten, gefolgt von einem Met-Hämoglobinanstieg bei 29 %.

Unter einer Zyanose mit Blaufärbung von Körperstellen sowie unter einer Fatigue litten jeweils 14,3 % der Frauen, unter einer Dyspnoe litten 11,4 %.

Ein Leberwertanstieg führte bei 8,6 % der Frauen zu einem Therapieabbruch einer Medikation mit Dapson. In jeweils 5,7 % waren die Gründe hierfür Herzrasen, Schwindel und Unwohlsein.

Mit jeweils einem Fall (je 2,9 %) bei den Frauen sind Leukopenie, Thrombozytopenie, pektanginöse Beschwerden, Kribbelparästhesien, Verschwommensehen, Übelkeit, Verwirrtheit, Taubheitsgefühl und auch das seltene Dapson-Syndrom zu nennen.

Männer

Bei den Männern stellte der Hauptgrund für das Absetzen Dapsons ebenfalls an erster Stelle ein Abfall des Hämoglobins dar, welcher in dieser Patientengruppe in 27 % der Fälle genannt wurde.

An zweiter Stelle folgte nicht ein Met-Hämoglobin-Anstieg, sondern eine Dyspnoe und eine Diarrhoe mit jeweils 13,3 %.

Mit jeweils einem Fall (6,7 %) wurden die Ursachen Met-Hb-Anstieg, Leberwerterhöhung, Leukozytose, Eosinophilie, Pankreatitis, Unwohlsein und auch eine Dapson-Unverträglichkeit mit starker großflächiger Erythembildung dokumentiert.

Die zuvor genannten Nebenwirkungen können detailliert der nachfolgenden Tabelle entnommen werden (Tabelle 14).

| Nebenwirkungen | Anzahl | | Fälle pro NW insgesamt | Relative Häufigkeit der Fälle [in %]; N _{insg.} = 50 |
|--|-----------------|-----------------|------------------------|--|
| | weiblich (N=35) | männlich (N=15) | | |
| Hb-Abfall | 16 | 4 | 20 | 40 |
| Met-Hb-Anstieg | 10 | 1 | 11 | 22 |
| Leberwerterhöhung | 3 | 1 | 4 | 8 |
| Eosinophilie | 0 | 1 | 1 | 2 |
| Leukozytose | 0 | 1 | 1 | 2 |
| Leukopenie | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Thrombozytopenie | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Diarrhoe | 0 | 2 | 2 | 4 |
| Dyspnoe | 4 | 2 | 6 | 12 |
| Herzrasen | 2 | 0 | 2 | 4 |
| pektanginöse Beschwerden | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Kribbelparästhesien | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Unwohlsein | 2 | 1 | 3 | 6 |
| Schwindel | 2 | 0 | 2 | 4 |
| Fatigue/Müdigkeit/Schwäche | 5 | 0 | 5 | 10 |
| Verschwommensehen | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Übelkeit | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Verwirrtheit | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Taubheitsgefühl | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Zyanose mit blauen Lippen/Fingern | 5 | 0 | 5 | 10 |
| Dapson-Syndrom | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Pankreatitis | 0 | 1 | 1 | 2 |
| Dapson-Unverträglichkeit mit starker Erythem-bildung | 0 | 1 | 1 | 2 |
| Gesamt | 58 | 15 | 73 | 146 |

Tabelle 14: Gruppe 3: Dokumentierte Nebenwirkungen der NW-Absetzer, welche zum Therapieabbruch mit Dapson führten; Mehrfachnennungen von Nebenwirkungen pro Patient sind möglich; bei N_{insg.} = 50 Fällen lag eine Dokumentation vor; NW = Nebenwirkung

Weitere Laborauffälligkeiten

Bei der genauen Untersuchung der Laborwerte zeigte sich, dass parallel zu den durch die Ärzte dokumentierten Nebenwirkungen, welche zum Abbruch der Dapsontherapie führten, auch noch bislang unerwähnte Nebenwirkungen mit vielen deutlichen laborchemischen Normabweichungen erkennbar waren. Dies war bei 39 (78 %) der 50 Patienten der Fall.

In Tabelle 15 werden diese bislang unerwähnten Nebenwirkungen detailliert aufgelistet, wobei es häufig auch zu mehrfachen Laborauffälligkeiten pro Person kam. Zu den besonders hervortretenden Nebenwirkungen gehörten bei 71,8 % (28 Personen) der 39 Fälle ein Met-Hb-Anstieg sowie bei 69,2 % (27 Patienten) ein Hb-Abfall, welche sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen mit Abstand am häufigsten vorgefunden wurden. Durchschnittlich fand als ärztlicherseits undokumentierte „weitere laborchemische Auffälligkeit“ ein Hb-Abfall von 2,1 g/dl statt. 20 der 27 Patienten (74 %) mit einem Hb-Abfall wiesen einen Hb-Abfall von > 1 g/dl auf.

Ein in Arztbriefen unerwähnter Leberwertanstieg kam nur bei der weiblichen Patientengruppe in 5,1 % der Fälle insgesamt vor. Weitere Laborauffälligkeiten wie eine Eosinophilie (5,1 %), eine Leukozytose (2,6 %) und eine Lymphozytopenie (2,6 %) traten nur bei den Männern auf. Eine Neutrophilie trat jeweils bei einem Patienten und einer Patientin (je 2,6 %) auf.

| Weitere laborchemische Auffälligkeiten | | | | |
|---|------------------------|------------------------|--------------|--|
| Nebenwirkungen | Anzahl weiblich (N=24) | Anzahl männlich (N=15) | Fälle pro NW | Prozent der Fälle; (N _{insg.} = 39) |
| Hb-Abfall | 16 | 11 | 27 | 69,2 % |
| Met-Hb-Anstieg | 17 | 11 | 28 | 71,8 % |
| Leberwerterhöhung | 2 | 0 | 2 | 5,1 % |
| Eosinophilie | 0 | 2 | 2 | 5,1 % |
| Leukozytose | 0 | 1 | 1 | 2,6 % |
| Lymphozytopenie | 0 | 1 | 1 | 2,6 % |
| Neutrophilie | 1 | 1 | 2 | 5,1 % |
| Gesamt | 36 | 27 | 63 | 161,5 % |

Tabelle 15: Gruppe 3: Weitere Laborauffälligkeiten der NW-Absetzer;
Mehrfachnennungen von Nebenwirkungen pro Patient sind möglich; bei N_{insg.} = 39 Fällen lag eine Dokumentation vor

Von den insgesamt 47 NW-Absetzern mit einem Hb-Abfall – sowohl einem ärztlicherseits dokumentierten Hb-Abfall als auch einem Hb-Abfall als „weitere Laborauffälligkeit“ – hatten, nach genauer Analyse der Patientendaten, 23 NW-Absetzer einer Kombination aus einem Hb-Abfall und einem oder mehreren klinischen Symptomen. Insgesamt konnten 14 verschiedene klinische Symptome festgestellt werden. Da jedoch einige Patienten mehrere Symptome aufwiesen, ergaben sich 30-mal klinische Symptome (Tabelle 16).

Jeweils fünfmal (je 16,7 %) zeigten sich eine Dyspnoe und eine Zyanose. Viermal (13,3 %) trat eine Fatigue und dreimal (10 %) das klinische Symptom Unwohlsein auf. Jeweils zweimal (je 6,6 %) traten Schwindel, Herzrasen und Diarrhoe auf. Jeweils einmal (3,3 %) wurden die klinischen Symptome Übelkeit, Verwirrtheit, Taubheitsgefühl, ein Dapson-Syndrom, eine Pankreatitis, eine starke Erythem-bildung und pektanginöse Beschwerden dokumentiert.

Von diesen 30 Symptomen waren 18 (60 %) typisch für einen Hb-Abfall (Dyspnoe, Zyanose, Schwindel, Herzrasen und Fatigue/Müdigkeit/Schwäche).

| Klinische Symptome | Anzahl |
|--|---------------|
| Diarrhoe | 2 |
| Dyspnoe | 5 |
| Herzrasen | 2 |
| pektanginöse Beschwerden | 1 |
| Kribbelparästhesien | 0 |
| Unwohlsein | 3 |
| Schwindel | 2 |
| Fatigue/Müdigkeit/Schwäche | 4 |
| Verschwommensehen | 0 |
| Übelkeit | 1 |
| Verwirrtheit | 1 |
| Taubheitsgefühl | 1 |
| Zyanose | 5 |
| Dapson-Syndrom | 1 |
| Pankreatitis | 1 |
| Dapson-Unverträglichkeit mit starker Erythem-bildung | 1 |
| Gesamt | 30 |

Tabelle 16: Gruppe 3: Klinische Symptome aller NW-Absetzer mit einem Hb-Abfall; Hb-bedingte klinische Symptome wurden hervorgehoben

4.3.5 Therapieverlauf

Dapson in der Therapierihenfolge

Dapson wurde in 88 % (44 Patienten) der 50 Fälle, in denen dieses Medikament aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt werden musste, als Ersttherapie herangezogen. Bei sechs Patienten (12 %) stellte Dapson die Zweittherapie dar.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv ließ sich bei den Patienten, deren Erstmedikation Dapson war (N=76), eine Abbruchquote aufgrund von Nebenwirkungen von 57,9 % ermitteln. Sofern Dapson die Zweitmedikation darstellte (N=16), ergab sich eine Therapieabbruchquote von 37,5 %.

Vorthérapien

In den sechs Fällen, in welchen Dapson an zweiter Stelle in der Therapierihenfolge eingesetzt wurde, war zuvor in 50 % (3 Patienten) der Fälle Azathioprin als Ersttherapie in Gebrauch. Hiervon mussten zwei Patienten (33,3 %) Azathioprin wegen Nebenwirkungen absetzen. Ein Patient (16,7 %) musste Azathioprin wegen Wirkungslosigkeit absetzen.

Bei zwei Patienten (33,3 %) kam Doxycyclin zuvor zum Einsatz, welches bei einer Person wegen Nebenwirkungen und bei der anderen wegen unzureichender Wirkung abgesetzt wurde.

Ein Patient (16,7 %) erhielt eine intermittierende Kortisonpulstherapie, bevor Dapson zum Einsatz kam.

Nachfolgende Therapien

Doxycyclin führte bei 19 (39,6 %) der 48 Patienten, welche Dapson langfristig abgesetzt haben, schlussendlich zum gewünschten Therapieerfolg.

An zweiter Stelle mit einem Erfolg bei jeweils sieben Patienten sind Mycophenolat mofetil und eine verstärkte Lokalthérapie zu nennen (jeweils 14,6 %).

Eine intermittierende Kortisonpulstherapie führte bei sechs Personen (12,5 %) zum gewünschten Therapieergebnis, eine Therapie mit Azathioprin bei drei Personen (6,3 %).

Als weitere Medikamente wurden Sulfasalazin sowie Hydroxychloroquinsulfat bei jeweils einer Person (jeweils 2,1 %) eingesetzt. In 8,3 % der Fälle (4 Personen) lagen noch keine genauen Angaben über die Wirksamkeit eines neu eingeleiteten Medikaments vor oder eine Medikation war noch in Planung.

4.4 Gruppe 4: Dapsontherapie mit positivem Verlauf

In dieser Patientengruppe werden Patienten mit einem positiven Therapieverlauf unter einer Medikation mit Dapson zusammengefasst. Darunter werden Patienten verstanden, bei denen sowohl eine gute Verträglichkeit Dapsons als auch eine Verbesserung des Hautbefundes ärztlicherseits dokumentiert wurde. Im Folgenden werden diese Patienten näher analysiert.

4.4.1 Patientencharakteristika

Das Auftreten der positiven Verträglichkeit kombiniert mit einer guten Wirkung Dapsons traf auf zwölf Patienten (12,6 %) des gesamten Patientenkollektivs (N=95) zu. Davon wurden zwei der zwölf Patienten (16,7 %) im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und zehn der zwölf Patienten (83,3 %) im Universitätsklinikum Mannheim behandelt.

Geschlecht

Die Gruppe der Patienten mit positivem Behandlungsverlauf unter Dapson (N=12) bestand aus sieben Männern (58,3 %) und fünf Frauen (41,7 %). Das Verhältnis männlich zu weiblich betrug somit 1,4 : 1.

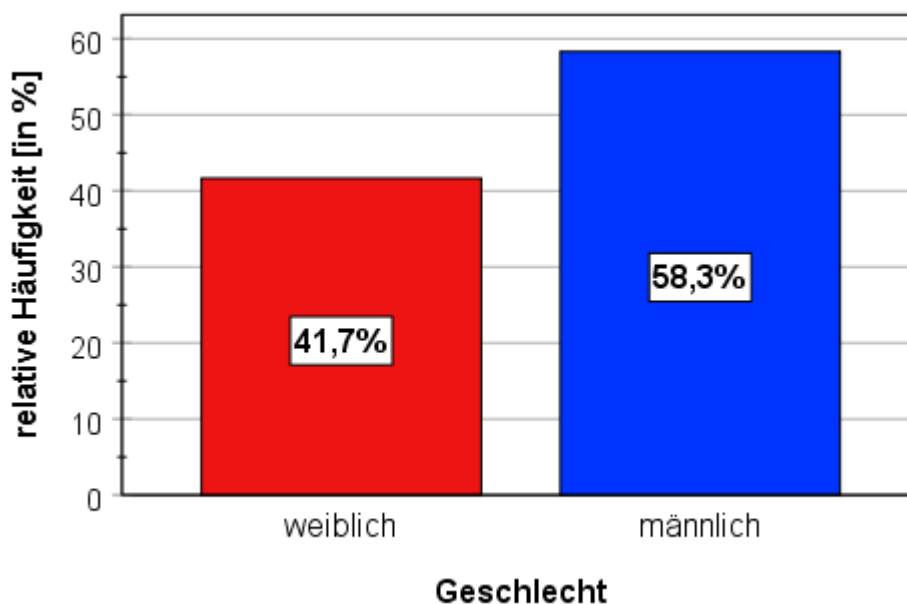


Abbildung 45: Gruppe 4: Geschlechterverteilung der Patienten mit positivem Therapieverlauf; N=12

Alter

Das durchschnittliche Patientenalter lag bei 74 Jahren (SD \pm 15,2 Jahre), der Median lag bei 79 Jahren. Der jüngste Fall war 31 Jahre, der älteste Fall 85 Jahre alt. Eine Spanne von 54 Jahren wurde somit erreicht. *75 % der Patienten waren über 71 Jahre, 50 % waren über 79 Jahre und 25 % waren über 83 Jahre alt.*



Abbildung 46: Gruppe 4: Altersverteilung der Patienten mit positivem Therapieverlauf; N=12

Das durchschnittliche Alter der weiblichen Patienten betrug 68 Jahre (SD \pm 22,8 Jahre). Die jüngste Patientin war 31 Jahre und die älteste 85 Jahre alt. *75 % der Patientinnen waren über 46 Jahre alt, 50 % waren über 79 Jahre und 25 % waren über 84 Jahre alt.*

Die männliche Patientengruppe wies ein Durchschnittsalter von 78 Jahren (SD \pm 4,9 Jahre) auf. *75 % der Patienten hatten ein Alter von über 76 Jahren, 50 % ein Alter von über 79 Jahren und 25 % ein Alter von über 82 Jahren.*

Begleiterkrankungen

Die Häufigkeitsverteilung der Begleiterkrankungen dieser definierten Gruppe ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

| Gruppe der Begleiterkrankungen | Häufigkeiten; relative Häufigkeit (absolute H.) |
|--|--|
| weitere Kreislauferkrankungen | 75,0 (9) |
| Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten | 41,7 (5) |
| Verdauung, Urogenital | 50,0 (6) |
| Haut | 25,0 (3) |
| Herz | 25,0 (3) |
| Neoplasien | 25,0 (3) |
| Auge, Ohr | 0 (0) |
| Psyche und Verhaltensstörung | 8,3 (1) |
| Atmungssystem | 8,3 (1) |
| Nervensystem | 16,7 (2) |
| Muskel-Skelett-System | 16,7 (2) |
| Blut | 0 (0) |

Tabelle 17: Gruppe 4: Häufigkeitsverteilung der Begleiterkrankungen bei Patienten mit einem positiven Verlauf der Dapsontherapie; N=12

4.4.2 Erkrankungen

Diagnosen

Von den 12 Patienten dieser Gruppe hatten neun Patienten (75 %) ein bullöses Pemphigoid, zwei Patienten (16,7 %) eine Dermatitis herpetiformis Duhring und ein Patient (8,3 %) ein Schleimhautpemphigoid.

Alle Fälle mit einem bullösen Pemphigoid befanden sich in einem bullösen Erkrankungsstadium.

Im Folgenden werden die Therapieerfolgsquoten der jeweiligen Diagnosen untersucht (Tabelle 18). Bei neun der insgesamt 71 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid wurde sowohl eine gute Verträglichkeit Dapsons als auch ein verbessertes Behandlungsergebnis dokumentiert. Dies entsprach einer Erfolgsquote von 12,7 %. Bei Patienten mit einem Schleimhautpemphigoid waren dies 16,7 %. Patienten mit einer Dermatitis herpetiformis Duhring hatten eine Therapieerfolgsquote von 28,6 %.

Patienten mit einer Epidermolysis bullosa aquisita, einer linearen IgA-Dermatose und auch mit einem Anti-p200-Pemphigoid konnten keinen positiven Therapieverlauf aufweisen und hatten somit eine Therapieerfolgsquote von 0 %.

| Diagnose | Therapieerfolgsquote | Anzahl der Patienten mit positivem Therapieverlauf unter Dapson | Anzahl der Patienten der jeweiligen Diagnose insgesamt |
|----------------------------------|-----------------------------|--|---|
| Dermatitis herpetiformis Duhring | 28,6 % | 2 | 7 |
| Schleimhautpemphigoid | 16,7 % | 1 | 6 |
| Bullöses Pemphigoid | 12,7 % | 9 | 71 |
| Epidermolysis bullosa aquisita | 0 % | 0 | 4 |
| IgA-Dermatose | 0 % | 0 | 6 |
| Anti-p200-Pemphigoid | 0 % | 0 | 1 |

Tabelle 18: Gruppe 4: Darstellung der Therapieerfolgsquoten der jeweiligen Diagnosen

Erstdiagnose

Die Patienten wiesen bei Erstdiagnose ein durchschnittliches Alter von 67,6 Jahren (SD \pm 15,7 Jahre) auf. Das geringste Alter bei Erstdiagnose betrug 27 Jahre und das höchste 81 Jahre. *Bei 75 % der Patienten lag das Alter über 62 Jahre, bei 50 % lag es über 75 Jahre und bei 25 % lag das Alter über 79 Jahre (siehe Abbildung 47).*

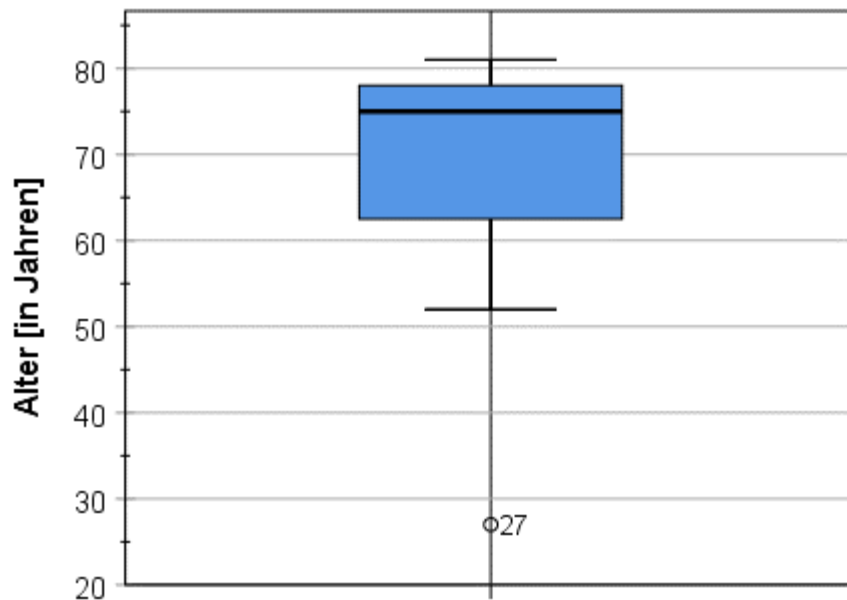


Abbildung 47: Gruppe 4: Altersverteilung bei Erstdiagnose der Patienten mit positivem Therapieverlauf; N=12

4.4.3 Dapsontherapie

Therapiedauer

Im Durchschnitt nahm die untersuchte Patientengruppe Dapson über einen Zeitraum von 34,3 Monaten (Median = 22,5 Monate) ein. Die geringste Einnahmedauer lag bei zwei Monaten, die höchste bei 120 Monaten. *In 75 % der Fälle wurde Dapson länger als 5,3 Monate, in 50 % der Fälle länger als 22,5 Monate und in 25 % der Fälle länger als 49 Monate eingenommen.*

Dapsondosis

Im Mittel wurde eine Dosis von 50 mg Dapson eingenommen. Zehn Patienten (83,3 %) nahmen 50 mg Dapson und jeweils ein Patient (je 8,3 %) 75mg und 100 mg Dapson ein.

Dapson abgesetzt?

Bis zum Ende der Datenerhebung setzten 83,3 % (10 Patienten) dieser Gruppe Dapson nicht ab. Ein Patient (8,3 %) setzte Dapson ab und ein weiterer Patient (8,3 %) setzte zunächst Dapson aufgrund eines verbesserten Hautbefundes ab, jedoch folgte wegen eines Rezidivs im Krankheitsverlauf eine Wiedereinleitung Dapsons.

4.4.4 Nebenwirkungen

Zunächst einmal ist zu erwähnen, dass keine der nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen zu einem Therapieabbruch Dapsons führte.

Blutbildveränderungen

Bei neun (75 %) der zwölf Patienten trat sowohl ein Hb-Abfall als auch ein Met-Hb-Anstieg auf. Bei zwei Patienten (16,7 %) war ein alleiniger Met-Hb-Anstieg dokumentiert. Bei einer Person (8,3 %) waren keine Laborwerte vorhanden.

Hb-Werte

Bei zehn Patienten (83,3 %) lag eine Dokumentation des Hb-Wertes vor. Im Durchschnitt fand ein Abfall des Hämoglobin-Wertes um 2,2 g/dl statt. *75 % der Patienten wiesen eine Hb-Abfall von über 1,4 g/dl, 50 % einen Abfall von über 1,9 g/dl und 25 % einen Hb-Abfall von über 2,6 g/dl auf (siehe Abbildung 48).*

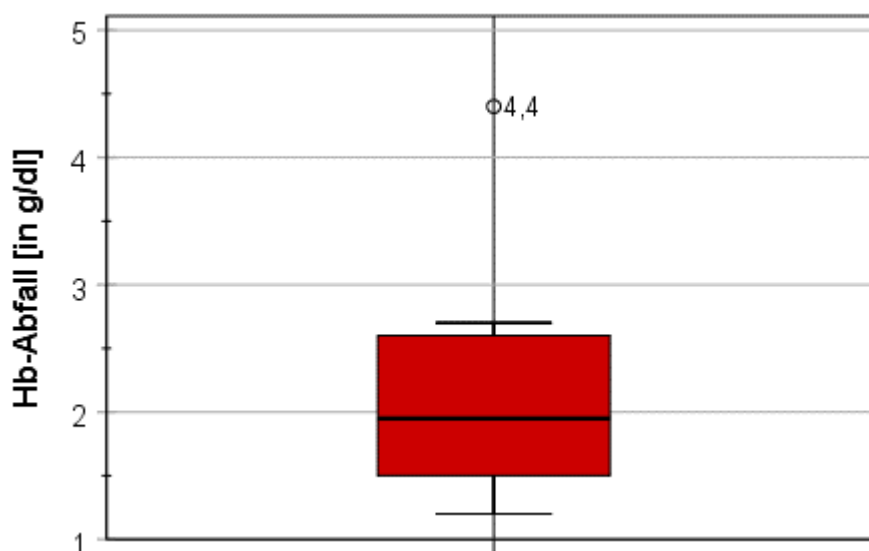


Abbildung 48: Gruppe 4: Hämoglobin-Abfall während der Dapsontherapie der Patienten mit positivem Therapieverlauf

In der weiblichen Patientengruppe lag ein durchschnittlicher Hb-Abfall von 1,8 g/dl mit einem minimalen Hb-Abfall von 1,3 g/dl und einem maximalen Hb-Abfall von 2,7 g/dl vor. *Einen Hb-Abfall von über 1,3 g/dl wiesen 75 % der Patientinnen und einen Abfall von über 1,6 g/dl wiesen 50 % der Patientinnen auf.*

Die männliche Patientengruppe hatte im Durchschnitt einen Hb-Abfall von 2,3 g/dl, wobei ein Hb-Abfall von 1,2 g/dl bis 4,4 g/dl dokumentiert wurde. 75 % der männlichen Patienten wiesen einen Hb-Abfall von über 1,5 g/dl, 50 % einen von über 2 g/dl und 25 % einen Hb-Abfall von über 2,6 g/dl auf.

Met-Hb-Werte

Bei elf Patienten (91,7 %) lag eine Dokumentation des Met-Hb-Wertes vor. Während des Therapieverlaufs mit Dapson wurde durchschnittlich ein Met-Hämoglobinwert von 1,5 % erreicht. Die Spanne lag dabei zwischen 0,4 % und 2,9 %. 75 % der Patienten wiesen einen Met-Hb-Wert von über 1,1 %, 50 % der Patienten einen Wert von über 1,3 % und 25 % der Patienten wiesen einen maximal erreichten Met-Hb-Wert von über 2,1 % auf (siehe Abbildung 49). Fünf von elf dokumentierten Met-Hb-Werten (45 %) lagen > 1,5 %.

In der weiblichen Patientengruppe lag im Durchschnitt ein maximaler Met-Wert von 1,5 % vor. 75 % der Patientinnen erreichten einen Met-Hb-Wert von über 0,6 %, 50 % einen Wert von über 1,3 % und 25 % einen Met-Hb-Wert von über 2,6 %.

Bei den männlichen Patienten wurde durchschnittlich ein maximaler Met-Hb-Wert von 1,6 % erzielt. Bei 75 % der Patienten lag ein Met-Hb-Wert von über 1,2 %, bei 50 % ein Wert von über 1,3 % und bei 25 % ein Met-Hb-Wert von über 2,1 % vor.

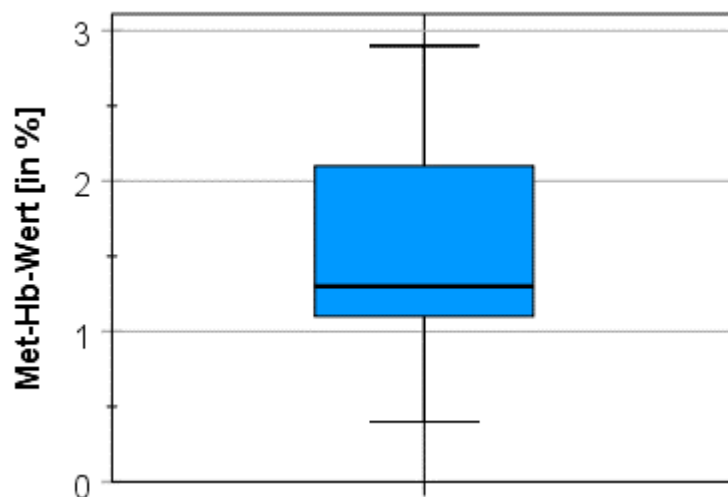


Abbildung 49: Gruppe 4: Met-Hämoglobin-Werte während der Dapsontherapie der Patienten mit positivem Therapieverlauf

Differenzierung der Nebenwirkungen

In 16,7 % der Fälle (2 Patienten) wurden Nebenwirkungen in den ärztlichen Berichten dokumentiert. In beiden Fällen handelte es sich um einen Anstieg des Met-Hb-Wertes.

Laborchemische Auffälligkeiten, welche klinisch meist stumm blieben, waren in 91,7 % (11 Patienten) anhand der Labordokumente ersichtlich, wobei teilweise auch kombinierte Nebenwirkungen auftraten. In allen dokumentierten Fällen (11 Patienten) gab es einen Hb-Abfall und in neun der elf Fälle (81,8 %) einen Anstieg des Met-Hb-Wertes. Durchschnittlich trat als ärztlicherseits undokumentierte „weitere laborchemische Auffälligkeit“ ein Hb-Abfall von 2,2 g/dl auf. Alle Patienten mit einem Abfall des Hämoglobin-Wertes wiesen einen Hb-Abfall von > 1 g/dl auf.

4.4.5 Therapieverlauf

Dapson in der Therapierihenfolge

Bei 83,3 % der Fälle (10 Patienten) stellte Dapson das zuerst eingesetzte Adjuvans dar. In den anderen 16,7 % der Fälle (2 Patienten) wurden Patienten an zweiter Stelle in der Therapiefolge mit Dapson behandelt.

Vorthérapien

In den beiden Fällen, in denen Dapson erst als zweites Adjuvans eingesetzt wurde, kam bei dem einen Patienten zunächst Doxycyclin zum Einsatz, welches aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt wurde, und bei dem anderen Patienten zuerst Mycophenolat mofetil, welches sowohl wegen Nebenwirkungen als auch wegen Wirkungslosigkeit abgesetzt wurde.

5 Diskussion

Bullöse Autoimmundermatosen stellen schwere, chronisch verlaufende Erkrankungen der Haut und der Schleimhäute dar (Hengge, 2006). Das bullöse Pemphigoid als häufigster Vertreter dieser Erkrankungen weist in Europa eine Inzidenz von 40 Fällen pro 1 Millionen Einwohner pro Jahr auf, wobei sich die Inzidenz innerhalb der letzten 15 Jahre verdoppelt hat (Schmidt and Zillikens, 2011, Hofmann et al., 2018). Trotz zahlreicher Therapieoptionen weisen betroffene Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine dreifach erhöhte Sterblichkeitsrate auf (Cortés et al., 2011).

Als initiale Standardtherapie wird meist mit einer topischen und systemischen Glukokortikoidgabe begonnen. Schon seit Jahrzehnten ist bekannt, dass vor allem ältere Patienten und solche mit einem schlechten Allgemeinzustand bei einer Langzeittherapie ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen einer systemischen Glukokortikoidtherapie aufweisen. Um dieses zu reduzieren, wird üblicherweise ein steroideinsparendes Immunsuppressivum ergänzt (Roujeau et al., 1998, Göbel and Eming, 2019). Diese Adjuvanzen weisen jedoch auch zahlreiche Nebenwirkungen auf.

Ein weitverbreitetes und auch in der aktuellen AWMF-Sk2-Leitlinie empfohlenes Medikament stellt Dapson dar (AWMF-Sk2-Leitlinie, 2019). Zur Optimierung der Patientenversorgung ist es wichtig, das Nebenwirkungsprofil Dapsons kritisch zu untersuchen. Diese Analyse wurde in unserer retrospektiven Studie anhand der Daten von 95 mit Dapson therapierten Patienten durchgeführt.

Im Rahmen der Diskussion findet eine Analyse der Studienergebnisse statt. Hierbei werden die Ergebnisse der Datenauswertung der zuvor definierten Patientengruppen in Zusammenhang gebracht. Patientengruppe 1 umfasste das gesamte Patientenkollektiv. Patienten mit einem bullösen Pemphigoid stellten die Patientengruppe 2 dar. Alle Patienten, welche Dapson aufgrund von Nebenwirkungen absetzen mussten, bildeten die Patientengruppe 3. Patienten, die Dapson gut vertragen hatten und einen verbesserten Hautbefund aufwiesen, wurden in der Gruppe 4 zusammengefasst.

Die ermittelten Ergebnisse werden im Folgenden auch vor dem Hintergrund des aktuellen Standes der Wissenschaft in diesem Bereich betrachtet.

Zunächst wird eine Analyse der Patientencharakteristika durchgeführt. Diese beinhaltet unter anderem die Interpretation der demografischen Patientendaten und der Komorbiditäten. Anschließend findet die Analyse der Dapsontherapie statt, gefolgt von einer Diskussion der genauen Nebenwirkungen. Danach wird auf medikamentöse Alternativen eingegangen. Zuletzt erfolgt eine kritische Beurteilung der Studienlimitationen.

5.1 Analyse der Patientencharakteristika

Das bullöse Pemphigoid ist die häufigste blasenbildende Autoimmundermatose (Hofmann et al., 2018). Dies bestätigt sich auch in unserer Studie. Der Anteil von Patienten mit einem bullösen Pemphigoid am gesamten untersuchten Patientenkollektiv betrug 74,7 %.

Geschlecht

Von einem bullösen Pemphigoid sind häufiger Frauen als Männer betroffen (Daniel and Murrell, 2019). Dies spiegelt sich in unserer Studie ebenfalls wider.

Das gesamte Patientenkollektiv wies ein Geschlechterverhältnis von 1 : 1,6 (m : w) auf. Speziell die Patientengruppe mit einem bullösen Pemphigoid hatte ein Verhältnis von 1 : 1,45. Eine neuere israelische Studie aus dem Jahr 2018 mit 287 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid wies ein ähnliches Verhältnis von 1 : 1,41 auf (Kridin and Bergman, 2018). Eine noch umfangreichere Studie mit 502 Patienten dieser Erkrankung in Frankreich zeigte ein annähernd gleiches Verhältnis zu unserer Studie mit einem Geschlechterverhältnis von 1 : 1,5 (Joly et al., 2012).

Bei den Patienten, welche aufgrund von Nebenwirkungen die Dapsontherapie absetzen mussten („NW-Absetzer“), lag in unserer Studie ein Geschlechterverhältnis von 1 : 2,3 (m : w) vor. Dies zeigt auf, dass Frauen in der Gruppe der NW-Absetzer noch häufiger als im Gesamtkollektiv vertreten waren. Dies bestätigt sich, wenn man sich die Geschlechterverteilung der Gruppe derjenigen Patienten, welche die Dapsontherapie gut vertragen haben, anschaut. Dort lag eine Verteilung von 1,4 : 1 vor (m : w) vor. Dies bedeutet also, dass Patienten mit einem positiven Behandlungsergebnis durch Dapson eher der männlichen Patientengruppe angehören.

Die geschlechterspezifische Therapieabbruchquote aufgrund von Nebenwirkungen lag für das gesamte Patientenkollektiv für die Frauen bei 60,3 % und für die Männer bei 40,5 %. Dieses Ergebnis zeigt auf, dass Frauen etwa 1,5-fach häufiger von einem Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen Dapsons betroffen sind.

Alter

Insgesamt lag eine große Altersspanne im Patientenkollektiv der Studie vor, welche von 31 bis 102 Jahren reichte. Eine ähnlich große Altersspanne konnte in einer Studie mit an einem bullösen Pemphigoid erkrankten Patienten in Würzburg festgestellt werden. Dort reichte sie von 39 bis 99 Jahren (Kippes et al., 1999).

Das durchschnittliche Alter des gesamten Patientenkollektivs lag bei 76 Jahren. Hingegen lag das Durchschnittsalter der Patienten, welche aufgrund von Nebenwirkungen absetzen mussten, bei 77 Jahren. Im Gegensatz hierzu betrug das durchschnittliche Alter der Patientengruppe mit einem positiven Behandlungsergebnis durch die Dapsontherapie 74 Jahre. Zudem ist zu bemerken, dass bei den im Kollektiv vertretenen Altersklassen mit wachsendem Patientenalter eine erhebliche Steigerung der Therapieabbruchquote aufgrund von Nebenwirkungen auftrat. Hiervon waren über 75-jährige Patienten betroffen. Dies lässt vermuten, dass Patienten mit einem höheren Lebensalter ein gesteigertes Risiko aufweisen, die Dapsontherapie aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen zu müssen.

Das bullöse Pemphigoid stellt eine Erkrankung der Älteren dar, wobei meist über 70-Jährige betroffen sind (Kridin and Ludwig, 2018). In einer aktuellen Studie lag das Durchschnittsalter der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid bei 76 Jahren (Lee et al., 2020). In unserer Studie wurde bei Patienten mit einem bullösen Pemphigoid ein Durchschnittsalter von 78 Jahren ermittelt. In der Patientengruppe des bullösen Pemphigoids wiesen die Männer mit durchschnittlich 80 Jahren ein um drei Jahre höheres Alter als die Frauen (77 Jahre) mit diesem Krankheitsbild auf. Ein Viertel der männlichen Erkrankten hatte sogar ein Alter von über 87 Jahren.

Beim Vergleich der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid mit dem gesamten Patientenkollektiv fällt ein geschlechterunabhängig durchgehend höheres Alter bei Patienten mit einem bullösen Pemphigoid auf. Das Durchschnittsalter der männlichen Patientengruppe mit einem bullösen Pemphigoid war im Vergleich zum Durchschnitt des gesamten Patientenkollektivs um zwei Jahre erhöht. Bei den weiblichen Patienten mit einem bullösen Pemphigoid lag sogar eine durchschnittliche Erhöhung um 2,5 Jahre vor.

Zudem wiesen Patienten mit einem bullösen Pemphigoid im Vergleich mit den anderen Erkrankungsgruppen das höchste Durchschnittsalter auf. Das Durchschnittsalter der Patienten mit einer Dermatitis herpetiformis Duhring war mit 68 Jahren um zehn Jahre geringer als beim bullösen Pemphigoid. Bei allen anderen Erkrankungen der Studie lag ein Durchschnittsalter von 70 Jahren vor und war somit um acht Jahre niedriger als beim bullösen Pemphigoid. Patienten mit einem bullösen Pemphigoid wiesen also nicht nur das höchste Durchschnittsalter des Patientenkollektivs auf, sondern hatten einen erheblichen Abstand zu den Altersdurchschnitten der anderen aufgetretenen Erkrankungen der Studie.

Da zuvor festgestellt wurde, dass ein steigendes Patientenalter mit einem Anstieg der Therapieabbruchquote aufgrund von Nebenwirkungen einhergeht, ergibt sich die Vermutung, dass die an einem bullösen Pemphigoid Erkrankten aufgrund ihres hohen Lebensalters ein erhöhtes Risiko haben, die Dapsontherapie wegen Nebenwirkungen beenden zu müssen.

Bei Betrachtung der Ergebnisse stellt sich die Frage nach der am stärksten vom Therapieabbruch betroffenen Patientengruppe. Die Analyse der NW-Absetzer zeigte einen im Vergleich zum Gesamtkollektiv erhöhten Altersdurchschnitt, welcher bei der weiblichen Patientengruppe ausgeprägter war. Die weibliche Gruppe der NW-Absetzer war im Durchschnitt etwa drei Jahre älter als die Frauen des gesamten Patientenkollektivs und über neun Jahre älter als jene Frauen, welche durch eine Dapsontherapie zu einem positiven Behandlungsergebnis gelangt sind. Die Hälfte der weiblichen NW-Absetzer wies ein Alter von über 80 Jahren auf, ein Viertel war sogar über 88 Jahre alt. Diese Beobachtung ließ sich bei der männlichen Patientengruppe nicht tätigen.

Diese Erkenntnisse zeigen eindeutig, dass Frauen im Falle eines Abbruchs aufgrund von Nebenwirkungen ein erheblich höheres Durchschnittsalter aufweisen. Hingegen ist bei den männlichen Patienten kein signifikanter Altersunterschied zwischen NW-Absetzern und Patienten mit gutem Therapieerfolg mit einer Dapsonmedikation feststellbar.

Alter bei Erstdiagnose

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose des gesamten Patientenkollektivs lag bei 70,6 Jahren. Patienten mit einem positiven Behandlungsverlauf wiesen ein Durchschnittsalter bei Erstdiagnose von 67,6 Jahren auf. Die NW-Absetzer hingegen hatten bei Erstdiagnose schon ein überdurchschnittlich hohes Alter von 73 Jahren. Ein Viertel dieser Patientengruppe wies sogar ein Alter von über 82 Jahren bei Erstdiagnose auf.

Insgesamt ist die Altersverteilung der NW-Absetzer also zum Älteren hin verschoben. Die Altersdifferenz zu den Patienten mit einem positiven Therapieverlauf betrug sogar durchschnittlich 5,4 Jahre. Dies lässt darauf schließen, dass Patienten, bei denen Nebenwirkungen zum Abbruch der Dapsontherapie führten, schon bei Erstdiagnose ein erhöhtes Alter vorweisen und dementsprechend ein gesteigertes Risiko für einen Therapieabbruch besitzen.

Begleiterkrankungen

Die folgende Übersicht stellt eine Zusammenfassung aller Begleiterkrankungen der jeweiligen Patientengruppe dar.

| Gruppe der Begleiterkrankungen | Gruppe 1* | Gruppe 2* | Gruppe 3* | Gruppe 4* |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|
| weitere Kreislauf-erkrankungen | 64,2 (61) | 67,6 (48) | 60 (30) | 75,0 (9) |
| Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechsel-krankheiten | 57,9 (55) | 62,0 (44) | 58 (29) | 41,7 (5) |
| Verdauung, Urogenital | 53,7 (51) | 53,5 (38) | 56 (28) | 50,0 (6) |
| Haut | 29,5 (28) | 32,4 (23) | 34 (17) | 25,0 (3) |
| Herz | 31,6 (30) | 33,8 (24) | 34 (17) | 25,0 (3) |
| Neoplasien | 28,4 (27) | 31,0 (22) | 26 (13) | 25,0 (3) |
| Auge, Ohr | 15,8 (15) | 15,5 (11) | 18 (9) | 0 (0) |
| Psyche und Verhaltensstörung | 14,7 (14) | 16,9 (12) | 16 (8) | 8,3 (1) |
| Atmungssystem | 14,7 (14) | 14,1 (10) | 18 (9) | 8,3 (1) |
| Nervensystem | 13,7 (13) | 14,1 (10) | 14 (7) | 16,7 (2) |
| Muskel-Skelett-System | 9,5 (9) | 11,3 (8) | 4 (2) | 16,7 (2) |
| Blut | 5,3 (5) | 5,6 (4) | 8 (4) | 0 (0) |

Tabelle 19: Übersicht der Begleiterkrankungen der Patienten der jeweiligen definierten Gruppe; dargestellt ist die relative Häufigkeit [in %] sowie die Anzahl der betroffenen Patienten (in Klammern dahinter); Mehrfachantworten pro Patient sind die Regel; (*) Gruppe 1 = gesamtes Patientenkollektiv, Gruppe 2 = Patienten mit einem bullösen Pemphigoid, Gruppe 3 = NW-Absetzer, Gruppe 4 = Patienten mit positivem Therapieverlauf

In der Regel wiesen die Patienten der Studie mehrere Begleiterkrankungen parallel auf. Am häufigsten waren Kreislauf-erkrankungen, gefolgt von Stoffwechselstörungen vertreten. Das Ranking der einzelnen Begleiterkrankungen war in allen vier Patientengruppen nahezu identisch, jedoch differierte die Häufigkeit der Begleiterkrankungen in den jeweiligen Gruppen.

Festzustellen ist, dass Patienten mit einem bullösen Pemphigoid tendenziell eine höhere Häufigkeit bei nahezu allen Begleiterkrankungen aufwiesen. Dabei waren prozentual vor allem mehr Kreislauferkrankungen, Stoffwechselstörungen, weitere Hautkrankheiten sowie Herzerkrankungen als beim gesamten Patientenkollektiv zu beobachten. In dieser Studie konnten zudem einige mit dem bullösen Pemphigoid assoziierten Erkrankungen wie beispielsweise eine Multiple Sklerose vorgefunden werden (Lai et al., 2016).

Beim direkten Vergleich der Patienten, die wegen Nebenwirkungen Dapson absetzen mussten, und derjenigen, welche Dapson gut vertragen haben, gibt es einige Auffälligkeiten. Bei den NW-Absetzern sind vor allem Erkrankungen des Atmungssystems (Relatives Risiko = RR 2,17), der Psyche (RR 1,93), des Stoffwechsels (RR 1,39), weitere Hautkrankheiten (RR 1,36) und Herzerkrankungen (RR 1,36) prozentual stärker vertreten.

Abramovits mahnt zur Vorsicht bei der Anwendung Dapsons unter anderem bei Herzinsuffizienz und pulmonalen Vorerkrankungen (Abramovits, 2018).

Vier der insgesamt fünf Patienten mit einer Bluterkrankung mussten die Dapsontherapie wegen Nebenwirkungen abbrechen. Betroffen waren ausschließlich Frauen mit einem Durchschnittsalter von 86 Jahren, die als Vorerkrankung alle eine Anämie aufwiesen. Dabei handelte es sich um eine Eisenmangelanämie, eine Folsäureanämie und zwei renale Anämien. Zudem hatten zwei der vier Patientinnen zusätzlich weitere erhebliche Begleiterkrankungen. Diese hohe Abbruchquote von 80 % impliziert die Empfehlung, bei Patienten mit Bluterkrankungen Dapson eher zurückhaltend einzusetzen bzw. zu vermeiden. In der Gruppe der erfolgreich mit Dapson Therapierten gab es hingegen keinerlei Erkrankungen des Blutes.

Zusammenfassend zeigt die Analyse der Patientencharakteristika, dass Frauen ein höheres Risiko für einen Therapieabbruch Dapsons aufgrund von Nebenwirkungen haben als Männer. Ein gesteigertes Risiko haben ferner Patienten höheren Lebensalters, insbesondere ältere Patientinnen. Zudem steigern geschlechterunabhängig bestimmte Begleiterkrankungen (Erkrankungen von Atmungssystem, Psyche, Haut, Stoffwechsel, Herz sowie Anämien) das Risiko für einen Therapieabbruch Dapsons aufgrund von Nebenwirkungen.

5.2 Analyse der Dapsontherapie

Therapiedauer

Das gesamte Patientenkollektiv nahm Dapson im Durchschnitt 16 Monate ein. Bei denjenigen Patienten, welche aufgrund von Nebenwirkungen absetzen mussten, halbierte sich die durchschnittliche Einnahmedauer auf etwa acht Monate. Ein Viertel der NW-Absetzer nahm Dapson sogar ≤ 1 Monat ein. Ein weiteres Viertel dieser Patientengruppe nahm Dapson länger als sechs Monate ein.

Dies lässt den Schluss zu, dass bei ca. 75 % der Patienten die ersten sechs Monate nach Therapiestart mit Dapson die ausschlaggebende Zeit für ein Absetzen dieses Medikaments sind und hier besondere Wachsamkeit angezeigt ist. Dies deckt sich auch mit dem von der Leitlinie bereits empfohlenen Laborprotokollplan für Dapson (AWMF-Sk2-Leitlinie, 2019).

In der Leitlinie wird ab Anfang des vierten Monats eine Lockerung des Laborkontrollen-Zyklus auf alle ein bis drei Monate empfohlen. In unserer Studie konnte jedoch festgestellt werden, dass über die Hälfte aller Patienten, die schließlich aufgrund von Nebenwirkungen Dapson absetzen mussten, das Medikament länger als drei Monate eingenommen hat. Dies führt zur Überlegung, auch nach dem dritten Monat noch ein eher kürzeres Untersuchungsintervall zu wählen.

Bei der Patientengruppe mit einem positiven Therapieverlauf Dapsons, welche aus 12 Patienten bestand, wurde eine erheblich längere durchschnittliche Einnahmedauer von 34 Monaten bei Abschluss der Datenerhebung erreicht. Ein Viertel dieser Patientengruppe nahm Dapson sogar > 49 Monate ein, wobei über 83 % der Patienten dieser Gruppe Dapson bei Studienende noch nicht abgesetzt hatten und 8,3 % wegen eines Rezidivs Dapson wieder einleiten mussten. Diese teils jahrelange Einnahme von Dapson lässt vermuten, dass ein Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen nicht in direktem Zusammenhang mit der Dauer der Dapsonaufnahme steht.

Die Patienten, welche Dapson sine effectu absetzten, nahmen das Medikament durchschnittlich 13 Monate ein. Dies zeigt, dass ein ausreichend langer

Therapieversuch durchgeführt wurde, bevor die Dapsontherapie aufgrund unzureichender Wirkung oder vollständiger Wirkungslosigkeit abgebrochen werden musste.

Dapsondosis

Die Dapsondosis des Patientenkollektivs betrug in unserer Studie im Mittel 50 mg täglich.

Bei der Patientengruppe, welche Dapson aufgrund von unzureichender Wirkung oder vollständiger Wirkungslosigkeit absetzen musste, lag die Dapsondosis durchschnittlich zwischen 75 und 100 mg täglich. Sogar 100 mg und mehr (bis 150 mg) Dapson nahmen 60 % dieser Patientengruppe ein und mussten erfolglos absetzen. Anhand dieser Ergebnisse lässt sich feststellen, dass das Ausbleiben des Therapieerfolgs in dieser Patientengruppe nicht mit einer zu niedrigen Dosierung zu erklären ist.

Bei Analyse der Gruppe der Patienten, welche aufgrund von Nebenwirkungen absetzen mussten, fällt eine wichtige Erkenntnis auf. Die durchschnittliche Dapsondosis der NW-Absetzer lag bei gerade einmal 50 mg täglich. Eine durchschnittliche Dosis von 50 mg und weniger (25 mg) nahmen 76 % dieser Patientengruppe ein. Die maximale Dosis lag bei 100 mg. Diese Dosierung entspricht den Empfehlungen der Leitlinie. Der Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen kann in unserer Studie also nicht mit einer zu hohen Dosis des Medikaments in Zusammenhang stehen.

Bei Betrachtung der Therapieabbruchquote aufgrund von Nebenwirkungen je Dosis zeigt sich, dass mit steigender durchschnittlich gegebener Dapsondosis die Wahrscheinlichkeit des Therapieabsetzens sank. Eine mögliche Erklärung wäre, dass Patienten mit einem schweren Krankheitsbild aufgrund ihres Leidensdrucks eher bereit sind, Nebenwirkungen zu erdulden. Zudem kommt es bei einer Unverträglichkeit Dapsons zu Therapiebeginn oft gar nicht erst zu einer Steigerung der Dosis, sodass die Therapieabbruchquote bei niedrigen Dosierungen höher liegt.

Ansprechen

Bei diesem Parameter wurden exakt die dokumentierten Bemerkungen über das Ansprechen Dapsons aus den Patientenakten herangezogen. Diese Dokumentationen lagen bei einigen Patienten jedoch nicht vor. Ebenfalls wurde bei einem Absetzen Dapsons wegen Nebenwirkungen oftmals keine Notiz bezüglich des Ansprechens gemacht. Insgesamt war eine Dokumentation bei 63,2 % Prozent (60 Patienten) des gesamten Patientenkollektivs vorhanden. Sowohl bei dem gesamten Patientenkollektiv als auch bei Patienten mit einem bullösen Pemphigoid überwog eher das Nicht-Ansprechen Dapsons. In der Gruppe der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid wurde bei den Patienten, welche nicht auf eine Dapsontherapie angesprochen haben (N=23), bei knapp neun der 23 Patienten (39 %) eine Dosis von ≥ 100 mg verabreicht. Dieses Ausbleiben des Ansprechens kann also nicht in einer zu geringen Dosis begründet sein.

Generell sollte der Fokus nicht nur auf das Ansprechen eines Medikamentes gerichtet sein, sondern auch dessen Verträglichkeit beachtet werden.

Patientenkategorien

Alle Patienten wurden anhand ihres Therapieverlaufs und aller dokumentierten Berichte in sieben verschiedene Patientenkategorien eingeteilt. Anhand dieser Einteilung lassen sich einige Auffälligkeiten feststellen.

Der mit Abstand größte Teil der Patienten (52,6 %) musste die Therapie mit Dapson aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen. Bei weiteren 10,5 % des Patientenkollektivs musste wegen Nebenwirkungen eine Dosisreduktion durchgeführt werden und bei 4,2 % fand eine Fortsetzung der Dapsontherapie trotz aufgetretener Nebenwirkungen statt.

Aufgrund von Wirkungslosigkeit mussten 15,8 % aller Patienten Dapson absetzen. Eine Ergänzung Dapsons mit anderen Medikamenten wie etwa Mycophenolat mofetil aufgrund unzureichender Wirkung Dapsons erfolgte bei 3,2 % des Kollektivs. Keine oder eine unzureichende Wirkung Dapsons wurde somit bei insgesamt 19 % (18 Patienten) des Patientenkollektivs, also etwa bei einem Fünftel aller Patienten, festgestellt.

Im Gegensatz hierzu ist ein positiver Therapieverlauf mit Dapson nur bei einem geringen Teil des Patientenkollektivs dokumentiert. Der Anteil dieser Patienten lag gerade einmal bei 12,6 % (12 Patienten).

Absetzung Dapsons

Die Dapsontherapie setzen 71 Patienten (75 %) des gesamten Patientenkollektivs aus verschiedenen Gründen ab. Über 70,4 % dieser Absetzungen erfolgten wegen Nebenwirkungen, 22,5 % aufgrund mangelnder Wirkung und bei nur sieben Prozent aufgrund einer abgeschlossenen positiven Endwirkung Dapsons. Die Reihenfolge dieser Absetzgründe traf auch für die Patienten mit einem bullösen Pemphigoid, welche die Dapsontherapie beendeten, zu. Bei 74,1 % der Absetzer erfolgte hier der Abbruch der Dapsontherapie aufgrund von Nebenwirkungen.

Bei den Patientengruppen, welche eine andere Diagnose als das bullöse Pemphigoid hatte, erfolgte in 71 % der Fälle ein Therapieabbruch. Gründe hierfür waren in 59 % der Abbruchfälle Nebenwirkungen und in den restlichen 41 % eine unzureichende Wirkung Dapsons. Eine Beendigung der Dapsontherapie aufgrund eines positiven Behandlungsergebnisses gab es in diesen Erkrankungsgruppen nicht.

Patienten, welche aufgrund von Nebenwirkungen Dapson absetzen mussten, stellten somit den mit Abstand größten Teil sowohl des gesamten Patientenkollektivs als auch aller Therapieabsetzer dar.

Therapieabbruchquoten nach Klinikort

Die Abbruchquoten der Dapsontherapie aufgrund von Nebenwirkungen lagen am UKE bei 48,4 % und an der Uniklinik Mannheim bei 54,7 %. Sie wiesen in beiden Universitätskliniken somit eine starke Ähnlichkeit auf. Diese Ergebnisse sind ein Indiz dafür, dass die beobachteten Therapierisiken von Dapson klinikunabhängig auftreten.

Diagnosenverteilung

Ein bullöses Pemphigoid lag bei knapp 75 % des gesamten Patientenkollektivs vor. Eine Dermatitis herpetiformis Duhring hatten 7,4 %, ein Schleimhaut-

pemphigoid bzw. eine lineare IgA-Dermatose jeweils 6,3 %, eine Epidermolysis bullosa acquisita 4,2 % und ein Anti-p200-Pemphigoid 1,1 % des gesamten Patientenkollektivs.

Unabhängig von der Diagnose mussten 50 der 95 Patienten (52,6 %) des Gesamtkollektivs die Dapsontherapie aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen.

Therapieabbruchquoten nach Diagnose

Dapson wird bei der Dermatitis herpetiformis Duhring häufig als Firstline-Therapie eingesetzt. In dieser Studie haben 71,4 % der Patienten mit diesem Krankheitsbild positiv auf Dapson angesprochen. Bei der Analyse der Therapieabbruchquoten innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen ist jedoch auch eine hohe Abbruchquote wegen Nebenwirkungen von 71,4 % (5 von insgesamt 7 Fällen) bei den Patienten mit einer Dermatitis herpetiformis Duhring auffällig. Da aber insgesamt eine geringe Fallzahl (N = 7) dieser Erkrankung in der Studie vorlag, würden sich weitere Studien zu diesem Thema empfehlen, um eine Therapie mit Dapson bei einer Dermatitis herpetiformis Duhring genauer untersuchen zu können. Zudem ist auffällig, dass die Patienten in dieser Studie mit einem durchschnittlichen Alter von 60 Jahren bei Erstdiagnose weit über dem in der Literatur beschriebenen Krankheitsbeginn von der zweiten bis vierten Lebensdekade liegen (Sadik et al., 2018). Dies impliziert die Vermutung, dass die hohe Therapieabbruchquote durch das vergleichsweise höhere Lebensalter verursacht ist.

Die zweithöchste Therapieabbruchquote dieser Studie ergab sich bei Patienten mit einem bullösen Pemphigoid. Vierzig der 71 Patienten mit dieser Erkrankung mussten die Dapsontherapie aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen. Dies ergibt eine hohe Abbruchquote von 56,3 %. Selbst bei Außerachtlassung von einem Patienten dieser Gruppe mit einer Wiedereinführung von Dapson im späteren Therapieverlauf erhält man dennoch eine bemerkenswert hohe Abbruchquote von 54,9 %.

Beim Vergleich dieses wichtigen Ergebnisses unserer Studie mit dem aktuellen Stand der Wissenschaft lässt sich feststellen, dass nur wenige Studien zum Therapieverlauf mit Dapson unter besonderer Berücksichtigung der Nebenwirkungen und der Therapieabbruchquoten existieren. Dabei ist zu bemerken,

dass es zwar einige Einzelfallberichte gibt, jedoch nur wenige Studien auf einem größeren Patientenkollektiv basieren.

Erwähnenswert ist eine relativ große Studie von Schmidt et al. aus dem Jahr 2005, in welcher Daten von 62 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid retrospektiv aus den Jahren 1990 - 2000 untersucht wurden. Bei der Therapie wurde Dapson sowohl mit systemischen und lokalen Steroiden sowie Zusätzen von 600 U/d Vitamin E und 150 mg Ranitidin kombiniert. Bei einer durchschnittlichen Dosis von 1,0-1,5 mg/kg KG pro Tag traten bei 31 % der Patienten Nebenwirkungen auf, welche in 8 % zum Abbruch der Therapie führten. Darunter befand sich auch ein Patient mit einer Dapson-induzierten Agranulozytose (Schmidt et al., 2005). Diese relativ niedrigen Nebenwirkungsquoten konnten wir in unserer Studie nicht reproduzieren und lassen vermuten, dass sie – bei Betrachtung der genauen Nebenwirkungen – größtenteils auf die in der Studie jeweils festgelegten Grenzwerte bei den für eine Dapsontherapie häufigen Nebenwirkungen wie einem Hb-Abfall und auch einer Methämoglobinämie zurückzuführen sind. Laut aktueller Leitlinie ist ein Met-Hb-Wert von 3 - 5 % bei Ausbleiben einer subjektiven Symptomatik tolerabel. In der Studie von Schmidt et al. wurde ein Met-Hb-Wert von ≤ 5 % nicht als Nebenwirkung gewertet. Somit wurde also der von der Leitlinie empfohlene, maximal mögliche Grenzwert gewählt. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass bei dem Abfall des Hämoglobinwertes nur Hb-Werte von ≤ 9 g/dl notiert wurden. Dabei erfolgte keine Berücksichtigung des individuellen Wertes bei Therapiebeginn und auch nicht der geschlechterspezifischen Unterschiede des Hämoglobin-Werts. Zudem war das Durchschnittsalter der Patienten der Studie vier Jahre niedriger als das unserer Studie.

Eine der ersten Studien aus dem Jahr 1989, die sich mit dem Therapieverlauf unter Dapson beschäftigten, stellt die Studie von Venning et al. dar. Diese Studie beschäftigte sich unter anderem mit 17 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid mit einem Durchschnittsalter von 73 Jahren, die mit 50 bis maximal 100 mg Dapson therapiert wurden. Signifikante Nebenwirkungen traten bei 35,3 % der Patienten auf. Ein Therapieabbruch erfolgte bei 23,5 % der Patienten (N=4), davon bei zwei Patienten aufgrund einer hämolytischen Anämie, bei einem Patienten aufgrund von Kopfschmerzen und Unwohlsein und bei einem weiteren

Patienten wegen einer ausgeprägten Leukopenie in Verbindung mit einer Fatigue und Übelkeit. Aufgrund der aufgetretenen Nebenwirkungen kam diese Studie – genau wie unsere Studie – zu dem Postulat, dass eine Therapie unter Dapson engmaschig überwacht werden sollte (Venning et al., 1989).

Wenige Jahre später traten bei einer französischen Studie von Bouscarat et al. mit 36 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid sogar bei 58,3 % Nebenwirkungen im Verlauf der Dapsontherapie auf. Eine Abbruchquote aufgrund von Nebenwirkungen wurde nicht explizit dargestellt. Bei den aufgetretenen Nebenwirkungen handelte es sich – noch häufiger als in unserer aktuellen Studie – hauptsächlich um hämatologische Nebenwirkungen wie eine Anämie, Methämoglobinämie, Zyanose, Hämolyse oder eine Neutrozytopenie (Bouscarat et al., 1996).

In einer weiteren Studie von Jeffes und Ahmed wurden 13 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid untersucht. Die Patienten litten dabei unter einer schweren klinischen Krankheitsaktivität, welche mit > 40 Läsionen definiert wurde. Aufgrund des Schweregrads musste eine höhere Dosis als in unserer Studie eingenommen werden. Sie lag im Durchschnitt bei etwa 200 mg/d. Bei sieben der 13 Patienten (53,8 %) traten zum Teil schwere Nebenwirkungen auf. Genau wie in unserer Studie traten bei einigen Patienten mehrere Nebenwirkungen parallel auf. Eine Besserung der Nebenwirkungen konnte nur durch eine Dosisreduktion oder einen Therapieabbruch erreicht werden (Jeffes and Ahmed, 1989).

In einer neueren Studie von Tirado-Sánchez et al. aus dem Jahr 2012 haben sieben Patienten mit einem Durchschnittsalter von 64 Jahren Dapson in einer Kombinationstherapie mit Prednisolon eingenommen. Mit einer Tagesdosis von 100 mg Dapson traten bei bemerkenswerten 71,4 % der Patienten Nebenwirkungen auf. Am häufigsten wurden hierbei Funktionsstörungen der Leber diagnostiziert. Zu einem Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen kam es bei 14 % der Patienten. Es sollte aber beachtet werden, dass bei dieser Studie der Recall lediglich acht Wochen betrug. Bei einer längeren Untersuchungsdauer wären möglicherweise noch weitere Therapieabbrüche zu erwarten gewesen (Tirado-Sánchez et al., 2012).

In unserer Studie musste ein Drittel der Patienten mit einer linearen IgA-Dermatose aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie mit Dapson absetzen. Zwei von vier Patienten (50 %) mit einer Epidermolysis bullosa aquisata brachen aufgrund von Nebenwirkungen ab. Der einzige Patient mit einem Anti-p200-Pemphigoid musste ebenfalls abbrechen. Zwar brach keiner der sechs Patienten mit einem Schleimhautpemphigoid die Therapie wegen Nebenwirkungen ab, bei vier dieser Patienten erfolgte jedoch ein Therapieabbruch wegen Wirkungslosigkeit. Aufgrund der geringen Patientenzahl mit den letztgenannten Diagnosen in dieser Studie sollte kein aussagekräftiger Vergleich der Abbruchquoten aufgrund von Nebenwirkungen mit anderen Studien getroffen werden. Die Auswirkungen einer Dapsontherapie bei diesen speziellen Erkrankungen könnten in weiteren Studien noch näher untersucht werden.

Stadium des bullösen Pemphigoids

Einem bullösen Erkrankungsstadium gehörten 87,3 % der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid an. Über 54,8 % der Patienten in diesem Stadium mussten die Dapsontherapie aufgrund von Nebenwirkungen absetzen. Ein präbullöses Stadium hatten 12,7 % der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid. Die Abbruchquote aufgrund von Nebenwirkungen bei Patienten mit einem präbullösen Pemphigoid lag bei 66,7 % und war somit höher als die Abbruchquote bei einem bullösen Stadium.

Bei Betrachtung der schlussendlich zielführenden Therapie bei den Patienten mit einem präbullösen Pemphigoid lassen sich in unserer Studie jeweils zu gleichen Häufigkeiten eine intermittierende Kortisonpulstherapie, Doxycyclin, aber auch eine verstärkte Lokalthherapie beobachten. Auch in der aktuellen Leitlinie wird bei einem milden bullösen Pemphigoid eher eine topische Therapie mit Clobetasolpropionat empfohlen (AWMF-Sk2-Leitlinie, 2019).

5.3 Analyse der Nebenwirkungen

Da sich die bisherigen Studien nicht hauptsächlich mit dem Nebenwirkungsprofil Dapsons bei bullösen Autoimmundermatosen auseinandersetzten, wird im Nachfolgenden auf die in unserer Studie aufgetretenen Nebenwirkungen Dapsons im Detail eingegangen.

Bei der Analyse der Gruppe der Nebenwirkungen, welche schließlich zum Therapieabbruch mit Dapson führte, war zu erkennen, dass etwa die Hälfte (48 %) der Patienten, die wegen Nebenwirkungen Dapson abgesetzt hatten, die Therapie aufgrund von auffälligen Blutbildveränderungen abbrechen mussten. Auch in anderen Studien wie etwa in denen von Venning et al. und Bouscarat et al. spielten Blutbildveränderungen als Abbruchgrund der Therapie eine wichtige Rolle (Venning et al., 1989, Bouscarat et al., 1996).

Klinische Symptome und durch Dapson induzierte Erkrankungen führten in unserer Studie bei 34 % der Patienten zum Absetzen. Bei 18 % wurde ein Abbruch aufgrund einer Kombination von Blutbildveränderungen und klinischen Symptomen dokumentiert.

Zusammengefasst lässt sich also bemerken, dass bei 66 % der NW-Absetzer Blutbildveränderungen und bei 52 % klinische Symptome/Erkrankungen zum Therapieabbruch führten, wobei eine Kombination aus beiden Gründen auftreten konnte. Diese Erkenntnisse sind von besonderer Relevanz, da sie aufzeigen, dass nicht nur Laborauffälligkeiten Abbruchgründe waren, sondern sich bei mehr als der Hälfte der Patienten unserer Studie klinische Symptome bemerkbar machten, welche schließlich zum Therapieabbruch führten.

Besonders zu erwähnen ist, dass im gesamten Patientenkollektiv dieser Studie eine Variation von 24 verschiedenen Nebenwirkungen dokumentiert wurde. Viele Patienten litten zudem unter mehreren Nebenwirkungen parallel, wie dies beispielsweise auch in der Studie von Jeffes und Ahmed der Fall war (Jeffes and Ahmed, 1989).

Bei 74 % des gesamten Patientenkollektivs wurden ärztlicherseits Nebenwirkungen dokumentiert, unabhängig davon, ob diese zum Therapieabbruch führten oder nicht. Bei der Analyse aller Patienten sind als notierte Nebenwirkungen vorrangig ein Hb-Abfall bei fast 35,7 % (25 Patienten) als häufigste Nebenwirkung, gefolgt von einem Met-Hb-Anstieg bei 28,6 % (20 Patienten), zu erkennen.

Zu erwähnen ist ferner, dass selbst bei Patienten mit einem dokumentierten positiven Behandlungsverlauf mit Dapson noch Nebenwirkungen aus der

Patientenakte zu entnehmen waren. Bei allen Patienten dieser Gruppe traten Blutbildveränderungen, speziell ein Hb-Wert-Abfall und ein Met-Hb-Anstieg, auf. Untersuchungen der dokumentierten Nebenwirkungen, die schließlich zum Therapieabbruch führten, zeigten in 40 % der Fälle einen Hb-Wert-Abfall und in 22 % der Fälle einen Met-Hb-Wert-Anstieg. Dies impliziert, dass ein Hb-Abfall eine größere Bedeutung für das Absetzen Dapsons als ein Met-Hb-Wert-Anstieg hat. Anschließend folgten überwiegend klinische Symptome wie eine Dyspnoe (12 %), eine Zyanose (10 %), eine Fatigue (10 %), ein Leberwertanstieg (8 %), Unwohlsein (6 %), Herzrasen, Schwindel und auch Diarrhoe (je 4 %). Viele dieser Dapson-typischen Nebenwirkungen konnten auch in zahlreichen anderen Studien beobachtet werden (Jeffes and Ahmed, 1989, Schmidt et al., 2005).

Bei Betrachtung der geschlechterspezifischen Unterschiede in der Gruppe der NW-Absetzer ist auffällig, dass weibliche Patienten häufiger unter einer Blutbildveränderung als Nebenwirkung litten, welche dann schließlich zum Therapieabbruch führte. Bei den Patientinnen führte in 46 % der Fälle ein Hb-Wert-Abfall und in 29 % ein Met-Hb-Anstieg zu einem Therapieabbruch. Zu beachten ist, dass sich auch Kombinationen dieser Blutbildveränderungen zeigten. An dritter Stelle traten eine Zyanose und eine Fatigue in jeweils 14,3 % der Fälle, gefolgt von einer Dyspnoe (11,4 %), auf.

In der männlichen Patientengruppe lag an oberster Stelle ebenfalls ein Hb-Wert-Abfall vor, jedoch in einer geringeren Häufigkeit (27 %). An zweiter Stelle folgten bei den Männern klinische Symptome wie eine Dyspnoe und eine Diarrhoe (je 13,3 %). Erst als dritthäufigste Ursache eines Therapieabbruchs war ein alleiniger Met-Hb-Anstieg (6,7 %) vermerkt.

Daraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass bei Frauen vorrangig Blutbildveränderungen als Ursache für einen Therapieabbruch mit Dapson eine große Rolle spielen. Zwar ist bei Männern ein Hb-Abfall ebenfalls die Hauptursache, jedoch sind direkt danach in 26,6 % der Fälle klinische Auffälligkeiten wie eine alleinige Dyspnoe und Magen-Darm-Unverträglichkeiten ursächlich für einen Therapieabbruch. Ein Anstieg des Met-Hämoglobins scheint bei Männern eine eher untergeordnete Rolle als Abbruchgrund zu spielen.

Eine Ursache des Therapieabbruchs mit Dapson aufgrund von hämatologischen Nebenwirkungen bei Frauen könnten die höheren Serumspiegel Dapsons bei weiblichen Patienten sein (ROTE LISTE, 2019). Dies könnte zu einer Aufsummierung des Dapson-Spiegels im Blut und somit zu einem gesteigerten Risiko für Nebenwirkungen führen. Gleichzeitig könnte der vergleichsweise geringere Norm-Hämoglobingehalt bei Frauen eine Rolle spielen. In der Folge könnten bei einem Hämoglobinabfall schneller kritische Werte einer Anämie erreicht werden.

Bei der Gruppe der NW-Absetzer ist interessant, dass 34 % der Patienten aufgrund von zwei oder drei Gründen die Therapie abbrechen mussten. Es lag also nicht nur ein einziger Grund vor, sondern es gab auch oft eine Kombination von Gründen, welche schließlich zu einem Therapieabbruch führte.

Die Hälfte der dokumentierten Leberwertanstiege der NW-Absetzer trat in unserer Studie bei Patienten mit einer Dermatitis herpetiformis Duhring auf. Ein Leberwertanstieg war damit der häufigste Absetzgrund bei dieser Diagnose. In einem aktuellen Artikel der Zeitschrift „Drug and Chemical Toxicology“ wurde dringend vor der hepatotoxischen Wirkung Dapsons gewarnt. Diese mache sich immer häufiger während der Therapie mit Dapson bemerkbar und sei nicht zu unterschätzen (Ezhilarasan, 2019).

Im Folgenden wird auf die Blutbildveränderungen Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg eingegangen.

Durch Dapson verursachte Blutbildveränderungen werden durch die obligate N-Hydroxilierung Dapsons in der Leber zu einem Hydroxylamin-Metaboliten verursacht. Einige dieser Metaboliten entweichen aus der Leber und gelangen zügig in die Erythrozyten, wodurch unerwünschte Arzneimittelreaktionen hervorgerufen werden (Coleman, 1993, Sago and Hall III, 2002).

Vor Beginn der Dapsongabe wurde bei allen Patienten ein Test der Enzymaktivität der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD) durchgeführt, um das erhöhte Risiko für eine hämolytische Anämie und eine Methämoglobinämie bei einem Mangel dieses Enzyms zu vermeiden (Grossman et al., 1995, Piette and Werth, 2011). Die besondere Bedeutung dieses Enzyms wurde in Kapitel 2.4.4 erläutert.

Hämoglobin

Die Erkenntnisse der Studie basieren auf den in den Patientenakten vorgefundenen Laborwerten. Partiiell waren die Hb- und Met-Hb-Werte in einigen Fällen nicht oder nicht fortlaufend dokumentiert. Nicht dokumentierte Laborwerte blieben bei der Auswertung unberücksichtigt.

Ein durch die Dapsontherapie hervorgerufener Abfall des Hämoglobins stellt laut Fachinformation der Roten Liste eine häufige Nebenwirkung dar (ROTE LISTE, 2019). Dies konnte in unserer Studie eindeutig bestätigt werden. 86 der insgesamt 95 Patienten (91 %) wiesen einen Hb-Abfall – ärztlicherseits dokumentiert oder nicht – auf.

Bei Betrachtung der Patienten mit einem Hb-Abfall (sowohl dem ärztlich dokumentierten Hb-Abfall als auch dem Hb-Abfall als „weitere Laborauffälligkeit“) zeigte sich, dass mit steigendem Alter der Patienten die relative Häufigkeit des Auftretens eines Hb-Abfalls ebenfalls anstieg. So wiesen Patienten aus der Altersklasse der ≤ 69 -Jährigen eine relative Häufigkeit des Hb-Abfalls von 87 % auf, welche sich bis zur Altersklasse der ≥ 90 -Jährigen auf bis zu 100 % steigerte (siehe Tabelle 11). Dies führt zur Vermutung, dass ältere Patienten anfälliger für einen Abfall des Hämoglobin-Wertes unter einer Dapsontherapie sind.

Besonders auffällig ist die Gruppe der weiblichen Patienten. Patientinnen, welche aufgrund von Nebenwirkungen die Dapsontherapie absetzen mussten, erlitten während des Therapieverlaufs einen im Vergleich zum weiblichen Gesamtkollektiv überdurchschnittlichen Hb-Abfall von 2,8 g/dl vom Ausgangs-Hb-Wert. Die Hälfte dieser Patientinnen erlitt einen Hb-Abfall von über 2,6 g/dl, ein Viertel sogar einen von über 3,5 g/dl. Der höchste dokumentierte Wert war einen Hb-Abfall von 6,0 g/dl.

Insgesamt gab es 32 weibliche NW-Absetzer mit einem Hb-Abfall, von denen 16 (50 %) eine Kombination aus einem Hb-Abfall und einem oder mehreren klinischen Symptomen aufwiesen. Bei diesen 16 Patientinnen wurden 23 klinische Symptome festgestellt. Von diesen 23 Symptomen waren 16 (70 %) bedingt durch einen Hb-Abfall. Von diesen 16 Symptomen stellten fünf (31 %) eine Zyanose, vier (25 %) eine Fatigue, drei (19 %) eine Dyspnoe, zwei (12,5 %) Herzrasen und ebenfalls zwei (12,5 %) Schwindel dar.

Demgegenüber wiesen sieben (47 %) der 15 männlichen NW-Absetzer eine Kombination aus einem Hb-Abfall und einem klinischen Symptom auf. Zwei (29 %) der sieben Symptome waren durch einen Hb-Abfall bedingt. Dabei handelte es sich in beiden Fällen um eine Dyspnoe.

Dieser geschlechterspezifische Vergleich ergibt, dass weibliche NW-Absetzer mit einem Hb-Abfall wesentlich häufiger klinische Symptome haben, die mit einem Hb-Abfall zusammenhängen, als männliche NW-Absetzer (70 % bei weiblichen gegenüber 29 % bei männlichen NW-Absetzern).

Bei einem Vergleich zwischen den weiblichen NW-Absetzern und den Patientinnen, welche Dapson gut vertragen haben, ist ein großer Unterschied erkennbar. Patientinnen, welche aufgrund von Nebenwirkungen Dapson absetzen mussten, hatten einen um durchschnittlich 1,0 g/dl stärkeren Abfall des Hb-Wertes als diejenigen, welche Dapson gut vertragen haben. Bei den männlichen Patienten ist diese Beobachtung nicht zu machen.

Bei männlichen Patienten mit der Diagnose „bullöses Pemphigoid“ trat bei den NW-Absetzern ein stärkerer Hb-Abfall als bei den Patienten mit einem positiven Behandlungsverlauf unter Dapson auf. Zudem war im geschlechterspezifischen Vergleich der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid der durchschnittliche Hb-Abfall bei den Männern größer als bei den Frauen. Er lag bei den Männern bei 2,7 g/dl.

Zusammenfassend lässt sich nach der vorangegangenen Analyse der Hb-Werte dieser Studie feststellen, dass Patienten, welche aufgrund von Nebenwirkungen Dapson absetzen mussten, generell einen höheren Hb-Wert-Abfall aufwiesen. Besonders ausgeprägt war dieses Phänomen bei den weiblichen Patienten. Bei den Männern war dies nur bei Patienten mit einem bullösen Pemphigoid dokumentiert. Darüber hinaus zeigten weibliche NW-Absetzer wesentlich häufiger einen Hb-Abfall in Kombination mit klinischen Symptomen. Zudem lässt sich bemerken, dass mit steigendem Alter die Anfälligkeit für einen Hb-Abfall ebenfalls anstieg.

Die besondere Bedeutung eines stabilen Hämoglobin-Wertes ergibt sich aus einer aktuellen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie. Sie betont, dass bei multimorbiden Patienten höheren Lebensalters eine Anämie als

Risikofaktor für zahlreiche Einschränkungen der körperlichen und kognitiven Funktionalität sowie für Morbidität und Mortalität angesehen werden muss. Eine Anämie im Alter dürfe nicht als tolerabel eingestuft werden. Bei Patienten über 60 Jahren sollte der Hämoglobin-Wert nicht unter 12 g/dl bei Frauen und nicht unter 13 g/dl bei Männern liegen. (DGG, 2018). Die überwiegende Mehrheit des Patientenkollektivs unserer Studie zählt aufgrund seines hohen Durchschnittsalters sowie der zahlreichen Komorbiditäten zu dem Personenkreis, auf den sich die Stellungnahme bezieht.

Laut Leitlinie wird schon ein Abfall des Hämoglobinwertes ab 1 g/dl generell als kritisch angesehen, insbesondere bei einem niedrigen Ausgangswert (AWMF-Sk2-Leitlinie, 2019). In unserer Studie lag bei 87 % des Patientenkollektivs mit einer entsprechenden Labordokumentation ein Hb-Wert-Abfall von ≥ 1 g/dl vor.

Die hervorzuhebende Bedeutung des Hämoglobin-Abfalls im Zusammenhang mit einem Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen Dapsons wird bei folgender Betrachtung deutlich: Von den 50 NW-Absetzern erfolgte bei 20 Patienten ein Abbruch aufgrund eines ärztlicherseits dokumentierten Hb-Abfalls. Bei weiteren 27 Patienten zeigte sich in den Labordokumenten ein Hb-Abfall, welcher jedoch nicht ärztlicherseits als Abbruchgrund erwähnt wurde. Diese zuletzt genannte Laborauffälligkeit trat jedoch immer in Kombination mit einer anderen Nebenwirkung auf, welche dann ärztlicherseits als Abbruchgrund aufgelistet war. In der Addition ist somit bei 47 von 50 NW-Absetzern (94 %) ein Hb-Abfall aufgetreten, welcher direkt oder indirekt zum Abbruch der Dapsontherapie beigetragen hat.

Von diesen 47 NW-Absetzern mit einem Hb-Abfall hatten 23 NW-Absetzer (49 %) eine Kombination aus einem Hb-Abfall und einem oder mehreren klinischen Symptomen, wobei 14 verschiedene klinische Symptome vertreten waren. Diese 23 NW-Absetzer wiesen 30 klinische Symptome auf, wobei insgesamt 18 (60 %) der 30 Symptome durch einen Hb-Abfall bedingt waren. Dabei handelte es sich bei fünf (28 %) der 18 Symptome um eine Zyanose, bei ebenfalls fünf (28 %) der 18 Symptome um eine Dyspnoe, bei vier (22 %) der 18 Symptome um eine Fatigue, bei zwei (11 %) der 18 Symptome um Herzrasen und bei ebenfalls zwei (11 %) der 18 Symptome um Schwindel. Dieses Ergebnis bekräftigt die hohe Relevanz des Hämoglobinwertes in einer Dapsontherapie.

Dem Hämoglobinwert sowie den typischen Symptomen bei einem Hb-Abfall (vor allem einer Zyanose und einer Dyspnoe) sollte im Therapieverlauf eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. Eine engmaschige Kontrolle ist empfehlenswert.

Met-Hämoglobin

In 78 % der Fälle wurde sowohl ein Hb-Wert-Abfall als auch Met-Hb-Wert-Anstieg parallel beschrieben. Hierzu sollte vorher erwähnt werden, dass einige Met-Hb-Werte fehlten (bei 18 Personen des gesamten Kollektivs). Zur Berechnung konnten nur die dokumentierten Werte hinzugezogen werden. In vielen Fällen wurden während des Therapieverlaufs keine regelmäßigen Met-Hb-Wert-Kontrollen durchgeführt.

Auffällig ist eine klare Differenz von 0,7 % Met-Hb-Wert-Anstieg zwischen den Patienten, welche aufgrund von Nebenwirkungen Dapson absetzen mussten, und den Patienten, welche Dapson gut vertragen haben. Bei Letzteren lag der maximal erreichte Met-Hb-Wert im Durchschnitt bei 1,5 % und somit noch in der Norm.

Patientinnen, welche Dapson aufgrund von Nebenwirkungen absetzen mussten, wiesen einen durchschnittlich maximal erreichten Met-Hb-Wert von 2,6 % während der Therapie auf, wobei die Hälfte der Patientinnen einen Wert von über 2 % und ein Viertel der Patientinnen sogar einen Wert von über 3,5 % aufwiesen. Insgesamt wurden in dieser Studie in der Gruppe der weiblichen NW-Absetzer (N=35) drei besonders herausragende Met-Hb-Werte von 5,7 %, 6,6 % und sogar 8,9 % erreicht. Bei Patientinnen mit positivem Behandlungsverlauf lag im Gegensatz hierzu lediglich ein Met-Hb-Anstieg von durchschnittlich 1,5 % vor.

In der Patientengruppe der NW-Absetzer ist ein klarer geschlechterspezifischer Unterschied der Met-Hb-Werte erkennbar. Bei den Frauen wurde ein um 1,2 % höherer Wert als bei den Männern gemessen. Bei den Männern war der Met-Hb-Wert durchschnittlich nicht so stark angestiegen. Er scheint weniger relevant im Hinblick auf ein Absetzen wegen Nebenwirkungen zu sein, als dies in der Gruppe der Frauen der Fall ist.

Besonders ausgeprägt war der Met-Hb-Anstieg bei den weiblichen NW-Absetzern mit einem bullösen Pemphigoid. Dieser betrug durchschnittlich 2,8 %. Dies indiziert, dass Frauen mit der Diagnose „bullöses Pemphigoid“ während einer Dapsontherapie einen stärkeren Met-Hb-Wert-Anstieg entwickeln als Männer.

Zur Prävention und auch zur Minimierung der Bildung von Met-Hämoglobin kann Vitamin C als Zusatz zur Dapsontherapie verabreicht werden. In der Literatur wird der Einsatz von Vitamin C kontrovers diskutiert (Prussick et al., 1992, Park et al., 2014). Auch in unserer Studie ergaben sich keine eindeutigen Hinweise auf eine präventive Wirkung von Vitamin C, da auch bei einer Substitution Patienten aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie mit Dapson abbrechen mussten.

Bei einigen Patienten dieser Studie traten sogar schwerwiegende und als selten eingestufte Erkrankungen unter der Dapsontherapie auf.

- Eine 88-jährige Patientin mit einem bullösen Pemphigoid erlitt ein Dapson-Syndrom, auch Hypersensitivitätssyndrom genannt. Unmittelbar nach Erstdiagnose erfolgte eine Einleitung der Dapsontherapie. Kurz nach Steigerung der Dosis auf 100 mg täglich litt sie unter Herzrasen, Blaufärbung der Lippen sowie einem Met-Hb-Anstieg. Daher wurde die Dapsondosis auf 50 mg reduziert, wobei unmittelbar das Dapson-Syndrom auftrat. Dies ist eine Seltenheit, da in der Literatur nur wenige Fälle beschrieben sind, in denen es bei Dosen unter 100 mg Dapson zum Hypersensitivitätssyndrom kam (Zhu and Stiller, 2001). Es wird von einem Auftreten des Syndroms bei über 1 % aller Fälle sowie von einer Mortalitätsrate von etwa 10 % ausgegangen (Wozel and Blasum, 2014).
- Ein 77-jähriger Patient mit einem Anti-p-200-Pemphigoid erlitt bei einer durchschnittlichen Einnahme von 50 mg eine durch Dapson induzierte Pankreatitis. Erst wenige Male ist bislang von dieser Dapson-induzierten Erkrankung in der Literatur berichtet worden (Ghishan, 1998, Jha et al., 2003, Das and Jawed, 2014).

- Ein Patient mit einer Dermatitis herpetiformis Duhring erlitt wegen einer Dapson-Unverträglichkeit eine großflächige Erythembildung der gesamten Körperoberfläche, welche schon nach einigen Tagen der Dapson-einnahme von 50 mg auftrat und sich unmittelbar nach Absetzung erheblich besserte.

Eine weitere interessante Erkenntnis ist, dass bei 82 % des gesamten Patientenkollektivs zusätzlich zu den in der Patientenakte explizit ärztlicherseits erwähnten Nebenwirkungen noch weitere Nebenwirkungen anhand der Analyse der Labordokumente zu ermitteln waren. Dabei handelte es sich bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs vor allem um einen Hb-Wert-Abfall, dicht gefolgt von einem Met-Hb-Anstieg, wobei immer ein Vergleich zu den Ausgangswerten dieser Blutwerte gezogen wurde. Diese weiteren labortechnischen Auffälligkeiten wurden zwar nicht in den Patientenakten ärztlicherseits als Gründe für den Abbruch festgehalten, es ist jedoch nicht auszuschließen, dass es sich dabei um die Ursachen der aufgetretenen klinischen Symptome handelt. Möglich wäre auch eine Summierung mit den bereits notierten Nebenwirkungen, welche schließlich zum Therapieabbruch führte.

5.4 Medikamentöse Alternativen

Unsere Studie bezog sich auf Patienten, welche im Therapieverlauf zu jeweils unterschiedlichen Zeitpunkten mit Dapson behandelt wurden. Dabei wurde Dapson als Adjuvans in der Therapierihenfolge in 76 von 95 Fällen (80 %) an erster Stelle verwendet. In 16 von 95 Fällen (16,8 %) kam Dapson an zweiter Stelle und nur in drei von 95 Fällen (3,2 %) an dritter Stelle zum Einsatz.

In der Gruppe der Patienten, welche Dapson aufgrund von Nebenwirkungen absetzen mussten, war diese Beobachtung noch deutlicher. Hier nahmen 88 % der Patienten Dapson direkt als erstes Adjuvans und in nur 12 % an zweiter Stelle ein. Dies stellt ein eindeutiges Indiz dafür dar, dass die während der Therapie mit Dapson aufgetretenen Nebenwirkungen keine Folge von negativen Auswirkungen einer Vormedikation sein können, sondern allein Dapson zuzuordnen sind.

Als Vortherapie der NW-Absetzer wurde in 50 % der Fälle (3 Patienten) Azathioprin verwendet, welches in 66,7 % der Anwendungen wegen Nebenwirkungen und in 33,3 % der Anwendungen wegen unzureichender Wirkung abgesetzt wurde. Diese Reihenfolge der Absetzgründe der Vortherapie mit Azathioprin bestand auch beim gesamten Patientenkollektiv sowie bei den Patienten mit einem bullösen Pemphigoid. Die Abbruchquote aufgrund von Nebenwirkungen lag dort jedoch noch höher und betrug beim gesamten Kollektiv 83 % und bei Patienten mit einem bullösen Pemphigoid 75 %. Da es insgesamt nur wenige Patienten gab, in denen überhaupt eine Vortherapie stattgefunden hatte, konnte man hier nur eine Tendenz bestimmen.

Betrachtet man die nachfolgenden zielführenden Therapien bei den Patienten, welche aufgrund von Nebenwirkungen Dapson absetzen mussten, so konnte bei 19 der 50 Patienten (38 %) ein Behandlungserfolg durch Doxycyclin erzielt werden. Bei sieben der 50 NW-Absetzer (14 %) führte schließlich Mycophenolat mofetil (MMF) zum Erfolg, ebenso häufig wie eine verstärkte Lokalthherapie. Daneben kamen vereinzelt noch weitere Medikationen zum Einsatz.

Da in unserer Studie über die Hälfte aller Therapien mit Dapson wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden mussten, ist es opportun, im Interesse der Patienten zur Optimierung der Behandlung eine verträglichere Alternativmedikation zu Dapson zu finden.

Azathioprin gilt seit Jahrzehnten als effektives Medikament in der Dermatologie zur Behandlung von bullösen Autoimmundermatosen. Eine neuere prospektive multizentrische Studie von Sticherling et al. kam zum Ergebnis, dass Dapson im Vergleich zu Azathioprin als Adjuvans in der Therapie von Patienten mit einem bullösen Pemphigoid ein tendenziell höheres steroideinsparendes Potenzial besitzt. Leider standen von anfänglichen 54 Patienten am Studienende lediglich acht Patienten zur Evaluation zur Verfügung. Zwischen den beiden Medikamenten konnte kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Nebenwirkungen festgestellt werden (Sticherling et al., 2017).

Azathioprin kann einige schwerwiegende Nebenwirkungen hervorrufen. Es gilt als hepatotoxisch und karzinogen (Kirtschig and Khumalo, 2004). Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einem Mangel des Enzyms Thiopurinmethyl-

transferase (TPMT) geboten, wodurch es zu einer Anreicherung von Azathioprin kommt (Göbel and Eming, 2019). Bei diesen Patienten kommt es schon bei konventionellen therapeutischen Dosen von Azathioprin zu einer Myelosuppression sowie zu einem gesteigerten Risiko für eine schnelleinsetzende, lebensbedrohliche Panzytopenie (Anstey et al., 2004). Von einem Mangel des Enzyms sind elf Prozent der Bevölkerung betroffen. Aufgrund der aufwändigen und nur in wenigen Laboren verfügbaren Möglichkeiten zur Bestimmung wird von einer nicht diagnostizierten höheren Rate von Betroffenen ausgegangen (Weinshilboum and Sladek, 1980, Anstey et al., 2004). Im Hinblick auf das kritische Nebenwirkungsprofil Azathioprins kommen Kirtschig und Khumalo zur Empfehlung, Azathioprin als Sekundärmedikation einzusetzen (Kirtschig and Khumalo, 2004).

In einer weiteren prospektiven multizentrischen Studie von Beissert et al. aus dem Jahr 2007 mit 73 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid erfolgte ein Vergleich von Azathioprin mit Mycophenolat mofetil, jeweils als Kombinationstherapie mit systemischer Methylprednisolongabe. Die Behandlung mit Azathioprin führte zu einer schnelleren Remission der Erkrankung mit einer tendenziell geringeren kumulativen Steroiddosis. Jedoch wurde festgestellt, dass Azathioprin häufiger stärkere Nebenwirkungen als Mycophenolat mofetil hervorruft. Zudem zeigte Mycophenolat mofetil signifikant geringere lebertoxische Nebenwirkungen als Azathioprin auf (Beissert et al., 2007).

Mycophenolat mofetil wird erfolgreich als steroideinsparendes Adjuvans angewandt. Dieses Medikament gilt als generell gut verträglich. Als typische Nebenwirkungen sind vor allem gastrointestinale oder dosisabhängige hämatopoetische Nebenwirkungen zu nennen. Allerdings erfolgt die Verwendung von Mycophenolat mofetil *off-label* (AWMF-Sk2-Leitlinie, 2019).

Ein vielversprechendes Medikament scheint Doxycyclin darzustellen. In die sogenannte BLISTER-Studie [BLISTER = Bullous Pemphigoid Steroids and Tetracyclines] wurden 253 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid aus 54 britischen und sieben deutschen Kliniken eingeschlossen. Bei dieser prospektiven, randomisierten, klinischen Studie wurde eine Behandlung von Doxycyclin mit einer systemischen Glukokortikosteroidtherapie verglichen. Bei einem Durchschnittsalter von 77,7 Jahren wiesen 68 % der Patienten eine

mittelschwere bis schwere Ausprägung der Erkrankung auf. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass Doxycyclin eine gute Alternative zur klassischen Therapie mit oralen Kortikosteroiden darstellt. Besonders langfristig betrachtet wurden bei der Behandlung mit Doxycyclin signifikant weniger schwere Nebenwirkungen und Todesfälle dokumentiert (Chalmers et al., 2015, Williams et al., 2017).

In einer aktuellen Bewertung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Behandlung des bullösen Pemphigoids mit Doxycyclin wird darauf hingewiesen, dass Doxycyclin als Therapieoption zu empfehlen ist, wenn auf topische Therapien nicht genügend angesprochen wird. Dies ist insbesondere bei mittelschweren Erkrankungsformen der Fall. Als Kombinationstherapie könnte Doxycyclin bei schweren Formen hinzugezogen werden. Zusammenfassend kommt die Expertengruppe des BfArMs zu dem Schluss, dass Doxycyclin ein sicheres und verträgliches Medikament bei der Behandlung des bullösen Pemphigoids insbesondere bei Patienten höheren Alters und mit ausgeprägten Komorbiditäten ist (BfArM, 2019).

Diese Beobachtung ließ sich auch in unserer Studie machen. Speziell bei den 40 Patienten mit einem bullösen Pemphigoid, welche Dapson aufgrund von Nebenwirkungen absetzen mussten, konnte schlussendlich bei 45 % der Patienten ein Therapieerfolg mit Doxycyclin erreicht werden.

Vor allem die Therapiemöglichkeit mit Doxycyclin sollte daher im Rahmen nachfolgender Studien genauer untersucht werden, um eine eventuell zielführende Medikation für blasenbildende Autoimmundermatosen, speziell für das bullöse Pemphigoid, ermitteln zu können.

5.5 Limitationen der Studie

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung von Patientendaten. Dies geht einher mit einigen Beschränkungen:

- Als wichtigstes Defizit einer solchen Studienart ist zu nennen, dass teilweise unvollständige Basisdaten vorliegen. Dies betrifft sowohl allgemeine Patientendaten als auch Informationen zum Therapieverlauf.
- Bei einer retrospektiven Studie gibt es auch keine Einflussmöglichkeiten auf die Kontinuität einiger Datenerhebungen wie beispielsweise der Labordaten.
- Bezogen auf die weiteren Erkrankungen neben dem bullösen Pemphigoid war das Patientenkollektiv relativ begrenzt. Bei einer größeren Fallzahl dieser weiteren Krankheitsbilder hätte sich eine stärkere Aussagekraft bezüglich der Erkenntnisse dieser Studie auch bei diesen Erkrankungen ergeben.
- Vereinzelt fand ein Therapieabbruch nur aufgrund von Laborwerten wie einem Met-Hb-Anstieg, einem Leberwertanstieg, einer Eosinophilie, einer Leukozytose und einer Leukopenie statt, welche klinisch keinen Abbruchgrund darstellen.
- Da es sich insgesamt um seltene Erkrankungen handelt, mussten zwei Unikliniken in die Studie miteinbezogen werden, um die Aussagekraft der Studie zu erhöhen. Dies kann sowohl als Nachteil als auch als Vorteil gewertet werden, da bestimmte Ergebnisse, vor allem die Abbruchquote der Dapsontherapie aufgrund von Nebenwirkungen, klinikunabhängig bekräftigt werden konnten.

6 Zusammenfassung

Aufgrund der steigenden Inzidenz und Schwere von bullösen Autoimmundermatosen muss der Behandlung dieser Erkrankungen verstärkte Aufmerksamkeit gewidmet werden. Dapson stellt hierbei ein häufig eingesetztes Medikament dar. Ziel dieser Studie war es, zur Überprüfung der Indikation Dapsons die Risiken dieses Medikaments durch Erstellung eines Nebenwirkungsprofils näher zu untersuchen. Dies wurde in der vorliegenden retrospektiven Studie anhand der Daten von 95 Patienten des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf sowie der Universitätsklinik Mannheim mit den Diagnosen nach den ICD-Codes 12-13 durchgeführt. Die mit Abstand häufigste bullöse Autoimmundermatose stellt das bullöse Pemphigoid dar, welches daher in unserer Studie besonders betrachtet wurde. Dapson wurde in der Studie ausschließlich als steroideinsparendes Adjuvans verwendet und stellte bei seinem Einsatz in 76 von 95 Fällen (80 %) das zuerst verwendete Adjuvans der Therapie dar. Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs betrug 76 Jahre, das Geschlechterverhältnis lag bei 1 : 1,6 (m : w). Insgesamt setzen ca. 75 % der Patienten Dapson bis zum Ende des Untersuchungszeitraums ab. Die Analyse der Studienergebnisse verdeutlichte, dass mit steigendem Alter, vor allem bei den über 75-Jährigen, die Häufigkeit des Abbruchs der Dapsontherapie wegen Nebenwirkungen stieg. Besonders betroffen waren Frauen, welche eine um etwa 1,5-fach höhere Therapieabbruchquote als Männer aufwiesen. Das Patientenkollektiv bestand zu 74,7 % aus Patienten mit einem bullösen Pemphigoid, welche überdurchschnittlich viele Komorbiditäten besaßen. Die Studie zeigte, dass eine Dapsontherapie für Patienten mit einer bekannten Anämie ein höheres Risiko für Nebenwirkungen hat. Begleiterkrankungen von Atmungssystem, Psyche, Stoffwechsel, Herz und weitere Hauterkrankungen erhöhen zudem das Risiko, Dapson aufgrund von Nebenwirkungen absetzen zu müssen. Nebenwirkungen wurden bei 74 % des gesamten Patientenkollektivs dokumentiert. Ein Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte bei 52,6 % des Kollektivs, wobei in beiden Universitätskliniken eine ähnlich hohe Abbruchquote erreicht wurde. In dieser Studie führte zudem eine Wirkungslosigkeit Dapsons bei 15,8 % zum Abbruch der Therapie. Die durchschnittlich eingenommene Dapsondosis, welche schließlich wegen Nebenwirkungen zum Abbruch führte, lag bei 50 mg. Innerhalb der ersten sechs

Monate nach Therapiebeginn entschied sich, ob das Medikament wegen Unverträglichkeit abgesetzt werden musste. Daher sind in diesem Zeitraum konsequente und engmaschige Kontrollen zu empfehlen. In dem Patientenkollektiv wurde eine Variation von 24 verschiedenen Nebenwirkungen dokumentiert, wobei oft auch mehrere Nebenwirkungen parallel auftraten. Ein Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte in über einem Drittel der Fälle aufgrund von mehr als einer Nebenwirkung. Blutbildveränderungen, insbesondere ein Hb-Abfall, stellten bei nahezu der Hälfte der Patienten den häufigsten Abbruchgrund wegen Nebenwirkungen dar. In gut einem Drittel der Fälle erfolgte hingegen ein Abbruch allein aufgrund von klinischen Symptomen sowie von Dapson-induzierten Erkrankungen. In 18 % der Fälle lag als Abbruchgrund eine Kombination von Blutbildveränderungen und klinischen Symptomen vor. Ein Abfall des Hämoglobinwertes stellte die geschlechterunabhängige, dominierende Nebenwirkung dar und trat bei 91 % des gesamten Patientenkollektivs auf. Selbst bei den 12,6 % der Patienten, bei denen eine gute Verträglichkeit sowie ein verbesserter Hautbefund dokumentiert wurde, trat ein Hb-Abfall auf. Patientinnen setzten vorrangig wegen Blutbildveränderungen wie einem Hb-Abfall und einem Met-Hb-Anstieg ab, bei männlichen Patienten erfolgte dies eher aufgrund klinischer Symptome wie einer Dyspnoe, einer Zyanose, Unwohlsein, Herzrasen, Schwindel und Diarrhoe. In dieser Studie traten zudem einige schwerwiegende und als selten eingestufte Nebenwirkungen wie etwa das Dapson-Syndrom auf. Im Hinblick auf das hier dokumentierte Nebenwirkungsprofil sollte der Einsatz von Dapson bei bullösen Autoimmundermatosen, vor allem beim bullösen Pemphigoid, kritisch diskutiert werden und immer einer eingehenden Kontrolle folgen. In unserer Studie zeigte sich Doxycyclin als eine vielversprechende Alternative. Doxycyclin führte bei 40 % der Patienten, welche Dapson aufgrund von Nebenwirkungen absetzen mussten, schlussendlich zum Erfolg. Aufgrund der Limitationen einer retrospektiven Studie sollten zukünftig weitere prospektive Studien folgen.

7 Abstract

Due to the increasing incidence and severity of bullous autoimmune diseases, rising attention must be paid to the treatment. Dapsone is a commonly used drug in dermatology. The aim of this study was to examine the risks of this drug by creating a side effect profile in order to review dapsone's indication. This was carried out in the present retrospective study based on data from 95 patients from the University Hospital Hamburg-Eppendorf and the University Hospital Mannheim with the diagnoses according to ICD codes 12-13. By far the most common bullous autoimmune disease is the bullous pemphigoid, which is therefore particularly considered in our study. Dapsone was used exclusively as a steroid-saving adjuvant in the study and represented in 76 of 95 cases (80 %) the first adjuvant of therapy used. The average age of the patient collective was 76 years, the gender ratio was 1 : 1.6 (m : w). Overall, about 75 % of patients dropped dapsone by the end of the study period. Analysis of the study results showed that with age, especially among those over 75 years old, the frequency of discontinuation of therapy with dapsone increased due to side effects. Women were particularly affected and had a rate of discontinuation of therapy about 1.5 times higher than men. The patient collective consisted of 74.7 % of patients with a bullous pemphigoid who had an above-average number of comorbidities. The study showed that patients with a known anemia are of higher risks to dapsone side-effects. Concomitant diseases of respiratory system, psyche, metabolism, heart and other skin diseases increase the risk of stopping dapsone treatment. Adverse reactions have been documented in 74 % of the total patient collective. Discontinuation of therapy due to side effects occurred in 52.6 % of the collective with a similarly high dropout rate in both university hospitals. In this study dapsone's ineffectiveness led to discontinuation of therapy in 15.8 %.

The average dose taken, which finally led to cancellation due to side effects, was 50 mg. Mostly within the first six months after starting therapy it was decided whether the drug had to be discontinued due to intolerance. Consistent and close-knit controls are therefore recommended during this period. In the patient collective a variation of 24 different side effects was documented, often with several side effects simultaneously. Discontinuation of therapy due to side effects occurred in more than one third of cases due to more than one side effect. Blood

count changes, especially a Hb drop, were the most common cause of discontinuation due to side effects in nearly half of patients. In just over a third of cases, however, termination occurred solely based on clinical symptoms and dapson-induced diseases. In 18 % of cases the reason of discontinuation was a combination of blood count changes and clinical symptoms. A decrease of hemoglobin levels was the gender-independent, dominant side effect and occurred in 91 % of the entire patient collective. Even in the 12.6 % of patients who were documented good tolerability and improved skin findings Hb decrease had occurred. Female patients are primarily affected by changes in blood count such as Hb drop and Met Hb increase. Male patients were more likely affected to clinical symptoms such as dyspnea, cyanosis, malaise, rapid heartbeat, dizziness and diarrhea. In this study there were even some serious and rare side effects such as dapson syndrome. With regard to the side effect profile documented here the use of dapson in bullous autoimmune dermatoses, especially in bullous pemphigoid, should be critically discussed and should always follow a thorough control. In our study a promising alternative was doxycycline. Doxycycline ultimately led to success in 40 % of patients who had to stop dapson due to side effects. Due to the limitations of a retrospective study further prospective studies should follow in the future.

8 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|---|
| ACE | Angiotensin-Converting-Enzym |
| BfArM | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte |
| BP | Bullöses Pemphigoid |
| BPAG1 | Bullöses Pemphigoid-Antigen 1 |
| BPAG2 | Bullöses Pemphigoid-Antigen 2 |
| BPDAI | <i>engl.</i> Bullous Pemphigoid Disease Area Index |
| bzw. | beziehungsweise |
| ca. | circa |
| C3 | <i>engl.</i> Complement component 3 |
| COPD | <i>engl.</i> chronic obstructive pulmonary disease |
| COX | Cyclooxygenase |
| DDS-NOH | Dapsonhydroxylamin |
| DIF | direkte Immunfluoreszenz |
| dl | Deziliter |
| DPP-4 | Dipeptidylpeptidase 4 |
| ELISA | <i>engl.</i> Enzyme-linked Immunosorbent Assay |
| et al. | et alii |
| FDA | <i>engl.</i> Food and Drug Administration |
| g | Gramm |
| G6PD | Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase |
| GM | <i>engl.</i> German Modification |
| H. | Häufigkeit |
| Hb | Hämoglobin |
| HLA | Humanes Leukozyten Antigen |

| | |
|---------------|---|
| ICD | <i>engl.</i> International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems |
| IF | Immunfluoreszenz |
| IFF | indirekte Immunfluoreszenz |
| IgA, IgE, IgG | Immunglobuline der Klassen A, E, G |
| IL | Interleukin |
| IVIG | Intravenöse Immunglobuline |
| kg | Kilogramm |
| KG | Körpergewicht |
| LAD-1 | Ladinin-1 |
| MADDS | Monoacetyldapson |
| Met-Hb | Met-Hämoglobin |
| mg | Milligramm |
| N | Anzahl |
| NSAID | <i>engl.</i> Non-steroidal anti-inflammatory drugs |
| NSAR | nichtsteroidales Antirheumatikum |
| NW | Nebenwirkung |
| NW-Absetzer | Patienten, welche aufgrund von Nebenwirkungen die Dapsontherapie absetzen mussten |
| RR | Relatives Risiko |
| SD | Standardabweichung |
| u.a. | unter anderem |
| UKE | Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf |
| WHO | <i>engl.</i> World Health Organisation |
| z.B. | zum Beispiel |

9 Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Darstellung der klinischen Erscheinungsform des bullösen Pemphigoids | 17 |
| Abbildung 2: Strukturformel Dapson | 30 |
| Abbildung 3: Geschlechterverteilung des gesamten Patientenkollektivs | 44 |
| Abbildung 4: Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs | 45 |
| Abbildung 5: Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs II | 45 |
| Abbildung 6: Geschlechterabhängige Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs | 46 |
| Abbildung 7: Diagnosenverteilung des gesamten Patientenkollektivs | 50 |
| Abbildung 8: Altersverteilung bei Erstdiagnose des gesamten Patientenkollektivs | 51 |
| Abbildung 9: Gruppe 1: Häufigkeitsverteilung der Dapsoneinnahmedauer des gesamten Patientenkollektivs | 53 |
| Abbildung 10: Gruppe 1: Dosisverteilung der Dapsoneinnahme des gesamten Patientenkollektivs | 54 |
| Abbildung 11: Gruppe 1: Absetzungsgründe der Patientengruppe, welche die Dapsontherapie beendet hat | 55 |
| Abbildung 12: Gruppe 1: Hämoglobin-Abfall während der Dapsontherapie des gesamten Patientenkollektivs | 57 |
| Abbildung 13: Gruppe 1: Geschlechterabhängiger Hämoglobin-Abfall während der Dapsontherapie des gesamten Patientenkollektivs | 57 |
| Abbildung 14: Gruppe 1: Met-Hämoglobin-Werte während der Dapsontherapie des gesamten Patientenkollektivs | 58 |
| Abbildung 15: Gruppe 1: Geschlechterabhängige Met-Hämoglobin-Werte während der Dapsontherapie des gesamten Patientenkollektivs | 58 |
| Abbildung 16: Gruppe 1: Kategorienverteilung des gesamten Patientenkollektivs | 63 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 17: Gruppe 1: Stelle Dapsons in der Therapiereihenfolge des gesamten Patientenkollektivs | 64 |
| Abbildung 18: Gruppe 2: Geschlechterverteilung der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid..... | 66 |
| Abbildung 19: Gruppe 2: Altersverteilung der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid..... | 67 |
| Abbildung 20: Gruppe 2: Geschlechterabhängige Altersverteilung der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid..... | 67 |
| Abbildung 21: Gruppe 2: Krankheitsstadium der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid..... | 71 |
| Abbildung 22: Gruppe 2: Altersverteilung bei Erstdiagnose der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid | 71 |
| Abbildung 23: Gruppe 2: Kategorienverteilung der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid..... | 72 |
| Abbildung 24: Gruppe 2: Häufigkeitsverteilung der Dapsoneinnahmedauer bei Patienten mit einem bullösem Pemphigoid..... | 73 |
| Abbildung 25: Gruppe 2: Dosisverteilung der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid..... | 74 |
| Abbildung 26: Gruppe 2: Gründe des Therapieabbruchs bei denjenigen Patienten mit einem bullösen Pemphigoid, welche die Dapsontherapie abgesetzt haben. | 75 |
| Abbildung 27: Gruppe 2: Blutbildveränderungen (Labor) bei Patienten mit einem bullösen Pemphigoid | 76 |
| Abbildung 28: Gruppe 2: Hämoglobin-Abfall während der Dapsontherapie bei Patienten mit einem bullösen Pemphigoid..... | 77 |
| Abbildung 29: Gruppe 2: Geschlechterabhängiger Hämoglobin-Abfall während der Dapsontherapie bei Patienten mit einem bullösen Pemphigoid | 77 |
| Abbildung 30: Gruppe 2: Met-Hämoglobin-Werte während der Dapsontherapie bei Patienten mit einem bullösen Pemphigoid | 78 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 31: Gruppe 2: Geschlechterabhängige Met-Hämoglobin-Werte während der Dapsontherapie bei Patienten mit einem bullösen Pemphigoid .. | 79 |
| Abbildung 32: Gruppe 3: Geschlechterverteilung der NW-Absetzer | 84 |
| Abbildung 33: Gruppe 3: Altersverteilung der NW-Absetzer | 85 |
| Abbildung 34: Gruppe 3: Geschlechterabhängige Altersverteilung der NW-Absetzer..... | 86 |
| Abbildung 35: Gruppe 3: Diagnosenverteilung der NW-Absetzer | 89 |
| Abbildung 36: Gruppe 3: Altersverteilung bei Erstdiagnose der NW-Absetzer | 90 |
| Abbildung 37: Gruppe 3: Geschlechterabhängige Altersverteilung bei Erstdiagnose der NW-Absetzer | 90 |
| Abbildung 38: Gruppe 3: Häufigkeitsverteilung der Dapsoneneinnahmedauer der NW-Absetzer..... | 91 |
| Abbildung 39: Gruppe 3: Dosisverteilung der NW-Absetzer | 92 |
| Abbildung 40: Gruppe 3: Blutbildveränderungen (Labor) der NW-Absetzer... | 94 |
| Abbildung 41: Gruppe 3: Hämoglobin-Abfall während der Dapsontherapie bei NW-Absetzern..... | 95 |
| Abbildung 42: Gruppe 3: Geschlechterabhängiger Hämoglobin-Abfall während der Dapsontherapie bei NW-Absetzern | 95 |
| Abbildung 43: Gruppe 3: Met-Hämoglobinwerte während der Dapsontherapie bei NW-Absetzern..... | 96 |
| Abbildung 44: Gruppe 3: Geschlechterabhängige Met-Hämoglobinwerte während der Dapsontherapie bei NW-Absetzern | 96 |
| Abbildung 45: Gruppe 4: Geschlechterverteilung der Patienten mit positivem Therapieverlauf | 105 |
| Abbildung 46: Gruppe 4: Altersverteilung der Patienten mit positivem Therapieverlauf | 106 |
| Abbildung 47: Gruppe 4: Altersverteilung bei Erstdiagnose der Patienten mit positivem Therapieverlauf | 109 |

Abbildung 48: Gruppe 4: Hämoglobin-Abfall während der Dapsontherapie der Patienten mit positivem Therapieverlauf.....110

Abbildung 49: Gruppe 4: Met-Hämoglobin-Werte während der Dapsontherapie der Patienten mit positivem Therapieverlauf111

10 Tabellenverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Tabelle 1: Nebenwirkungen des Medikaments Dapson | 36 |
| Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung der Begleiterkrankungen des gesamten Patientenkollektivs | 49 |
| Tabelle 3: Gruppeneinteilung der Auswertung | 52 |
| Tabelle 4: Gruppe 1: Dokumentierte Nebenwirkungen des gesamten Patientenkollektivs | 60 |
| Tabelle 5: Gruppe 1: Weitere Laborauffälligkeiten des gesamten Patientenkollektivs | 61 |
| Tabelle 6: Gruppe 1: Häufigkeitsverteilung der definierten Kategorien des gesamten Patientenkollektivs | 62 |
| Tabelle 7: Gruppe 2: Häufigkeitsverteilung der Begleiterkrankungen bei Patienten mit einem bullösen Pemphigoid..... | 70 |
| Tabelle 8: Gruppe 2: Häufigkeitsverteilung der Kategorien der Patienten mit einem bullösen Pemphigoid | 72 |
| Tabelle 9: Gruppe 2: Dokumentierte Nebenwirkungen bei Patienten mit bullösem Pemphigoid | 80 |
| Tabelle 10: Gruppe 2: Weitere Laborauffälligkeiten bei Patienten mit bullösem Pemphigoid..... | 81 |
| Tabelle 11: Gruppe 3: Abbruchquoten aufgrund von Nebenwirkungen nach Altersklassen und relative Häufigkeit des Hb-Abfalls nach Altersklassen | 86 |
| Tabelle 12: Gruppe 3: Häufigkeitsverteilung der Begleiterkrankungen der NW- Absetzer..... | 88 |
| Tabelle 13: Gruppe 3: Therapieabbruchquoten aufgrund von Nebenwirkungen je Dosis | 93 |
| Tabelle 14: Gruppe 3: Dokumentierte Nebenwirkungen der NW-Absetzer, welche zum Therapieabbruch mit Dapson führten | 100 |
| Tabelle 15: Gruppe 3: Weitere Laborauffälligkeiten der NW-Absetzer | 101 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 16: Gruppe 3: Klinische Symptome aller NW-Absetzer mit einem Hb- Abfall; Hb-bedingte klinische Symptome wurden hervorgehoben | 102 |
| Tabelle 17: Gruppe 4: Häufigkeitsverteilung der Begleiterkrankungen bei Patienten mit einem positiven Verlauf der Dapsontherapie | 107 |
| Tabelle 18: Gruppe 4: Darstellung der Therapieerfolgsquoten der jeweiligen Diagnosen..... | 108 |
| Tabelle 19: Übersicht der Begleiterkrankungen der Patienten der jeweiligen definierten Gruppe | 118 |

11 Literaturverzeichnis

- ABRAMOVITS, W. 2018. Dapsone in dermatology. *Biologic and systemic agents in dermatology*. Springer.
- ALBERT, J. A. 1996. *Augenheilkunde*, Springer Verlag, J. F. Collins and A. J. Augustin.
- ALTMAYER, P. 2002. *Altmeyers Enzyklopädie der Dermatologie, Venerologie, Allergologie, Umweltmedizin* [Online]. Springer Verlag. Available: <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/dermatologie/pemphigoid-bulloses-2948> [Accessed 15.05.2020 2020].
- ANSTEY, A. V., WAKELIN, S. & REYNOLDS, N. 2004. Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology. *British Journal of Dermatology*, 151, 1123-1132.
- ARASH, A. & SHIRIN, L. 2008. The management of oral mucous membrane pemphigoid with dapsone and topical corticosteroid. *J Oral Pathol Med*, 37, 341-4.
- AWMF-SK2-LEITLINIE 2019. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie zu "Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris/foliaceus und bullösen Pemphigoid".
- BEISSERT, S., WERFEL, T., FRIELING, U., BÖHM, M., STICHERLING, M., STADLER, R., ZILLIKENS, D., RZANY, B., HUNZELMANN, N., MEURER, M., GOLLNICK, H., RUZICKA, T., PILLEKAMP, H., JUNGHANS, V., BONSMANN, G. & LUGER, T. A. 2007. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*, 143, 1536-42.
- BERTRAM, F., BRÖCKER, E.-B., ZILLIKENS, D. & SCHMIDT, E. 2009. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 7, 434-440.
- BFARM 2019. Doxycyclin zur Behandlung des Bullösen Pemphigoids. 20.08.2019 ed.: Bundesinstitut für Medizinprodukte und Arzneimittel (BfArM).
- BORDIN, L., FIORE, C., ZEN, F., COLEMAN, M. D., RAGAZZI, E. & CLARI, G. 2010. Dapsone hydroxylamine induces premature removal of human erythrocytes by membrane reorganization and antibody binding. *British journal of pharmacology*, 161, 1186-1199.
- BOUSCARAT, F., CHOSIDOW, O., PICARD-DAHAN, C., SAKIZ, V., CRICKX, B., PROST, C., ROUJEAU, J. C., REVUZ, J. & BELAICH, S. 1996. Treatment of bullous pemphigoid with dapsone: retrospective study of thirty-six cases. *J Am Acad Dermatol*, 34, 683-4.
- BRADSHAW, T. P., MCMILLAN, D. C., CROUCH, R. K. & JOLLOW, D. J. 1997. Formation of free radicals and protein mixed disulfides in rat red cells exposed to dapsone hydroxylamine. *Free Radic Biol Med*, 22, 1183-93.

- CAI, S., ALLEN, J., LIM, Y., CHUA, S., TAN, S. & TANG, M. 2014. Mortality of bullous pemphigoid in Singapore: risk factors and causes of death in 359 patients seen at the National Skin Centre. *British Journal of Dermatology*, 170, 1319-1326.
- CAPPELLINI, M. D. & FIORELLI, G. 2008. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*, 371, 64-74.
- CAUX, F. 2010. [Epidermolysis bullosa acquisita]. *Presse Med*, 39, 1081-8.
- CHALMERS, J. R., WOJNAROWSKA, F., KIRTSCHIG, G., NUNN, A. J., BRATTON, D. J., MASON, J., FOSTER, K. A., WHITHAM, D. & WILLIAMS, H. C. 2015. A randomized controlled trial to compare the safety and effectiveness of doxycycline (200 mg daily) with oral prednisolone (0.5 mg kg⁻¹ daily) for initial treatment of bullous pemphigoid: a protocol for the Bullous Pemphigoid Steroids and Tetracyclines (BLISTER) Trial. *Br J Dermatol*, 173, 227-34.
- CHEN, M., KIM, G. H., PRAKASH, L. & WOODLEY, D. T. 2012. Epidermolysis bullosa acquisita: autoimmunity to anchoring fibril collagen. *Autoimmunity*, 45, 91-101.
- COLEMAN, M. D. 1993. Dapsone: modes of action, toxicity and possible strategies for increasing patient tolerance. *Br J Dermatol*, 129, 507-13.
- CORTÉS, B., MARAZZA, G., NALDI, L., COMBESCURE, C., BORRADORI, L. & AUTOIMMUNE BULLOUS DISEASE SWISS STUDY, G. 2011. Mortality of bullous pemphigoid in Switzerland: a prospective study. *The British journal of dermatology*, 165, 368-374.
- COURVILLE, P., KUPFER, I., GILBERT, D., THOMINE, E., METAYER, J. & JOLY, P. 2000. [Evaluation of histological criteria for bullous pemphigoid. Correlation with antigens recognized by immunoblotting of anti-epidermal autoantibodies]. *Ann Pathol*, 20, 564-9.
- DĂNESCU, S., CHIOREAN, R., MACOVEI, V., SITARU, C. & BAICAN, A. 2016. Role of physical factors in the pathogenesis of bullous pemphigoid: Case report series and a comprehensive review of the published work. *The Journal of dermatology*, 43, 134-140.
- DANIEL, B. S. & MURRELL, D. F. 2019. Review of autoimmune blistering diseases: the Pemphigoid diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 33, 1685-1694.
- DAS, A. K. & JAWED, Q. 2014. Drug-induced acute pancreatitis: a rare manifestation of an incomplete "dapsone syndrome". *Indian journal of pharmacology*, 46, 455.
- DGG 2018. Anämie-Grenzwerte: "Blutarmut im Alter ist nicht normal". 28.03.2018 ed.: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V. (DGG).
- DIMDI. 2020. *ICD-10-GM Version 2020, Systemisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme* [Online]. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im

Gesundheitswesen (KKG). Available:
<https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/> [Accessed 01.06. 2020].

- DRERUP, K. A. & WEHKAMP, U. 2020. [Anti-p200 pemphigoid: clinical, diagnostic and therapeutic aspects]. *Hautarzt*, 71, 130-133.
- EZHILARASAN, D. 2019. Dapsone-induced hepatic complications: it's time to think beyond methemoglobinemia. *Drug Chem Toxicol*, 1-4.
- FELICIANI, C., JOLY, P., JONKMAN, M. F., ZAMBRUNO, G., ZILLIKENS, D., IOANNIDES, D., KOWALEWSKI, C., JEDLICKOVA, H., KÁRPÁTI, S., MARINOVIC, B., MIMOUNI, D., UZUN, S., YAYLI, S., HERTL, M. & BORRADORI, L. 2015. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *The British journal of dermatology*, 172, 867-877.
- FRANK, J. E. 2005. Diagnosis and management of G6PD deficiency. *Am Fam Physician*, 72, 1277-82.
- FRITSCH, P. 2009. *Dermatologie und Venerologie für das Studium*, Springer Berlin Heidelberg.
- FULTON, E., JAN, F. & ZIMAROWSKI, M. J. 2017. Flame figures in linear IgA bullous dermatosis: a novel histopathologic finding. *Dermatol Online J*, 23.
- GELBE LISTE 2020. GELBE LISTE PHARMAINDEX. <https://www.gelbe-liste.de:> Medizinische Medien Informations GmbH.
- GHISHAN, F. K. 1998. The sulfone syndrome complicated by pancreatitis and pleural effusion in an adolescent receiving dapsone for treatment of acne vulgaris. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 26, 103-105.
- GHOHESTANI, R. F., NOVOTNEY, J., CHAUDHARY, M. & AGAH, R. S. 2001. Bullous pemphigoid: from the bedside to the research laboratory. *Clinics in dermatology*, 19, 690-696.
- GÖBEL, M. & EMING, R. 2019. Management of bullous pemphigoid. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*, 70, 236-242.
- GOLETZ, S., HASHIMOTO, T., ZILLIKENS, D. & SCHMIDT, E. 2014. Anti-p200 pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*, 71, 185-91.
- GOLUSIN, Z., POLJACKI, M., PREVEDEN, R., STOJANOVIC, S. & RAJIC, N. 2000. [What do we know today about diaminodiphenylsulfone?]. *Med Pregl*, 53, 369-72.
- GROSSMAN, S., BUDINSKY, R. & JOLLOW, D. 1995. Dapsone-induced hemolytic anemia: role of glucose-6-phosphate dehydrogenase in the hemolytic response of rat erythrocytes to N-hydroxydapsone. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 273, 870-877.
- GURCAN, H. M. & AHMED, A. R. 2009. Efficacy of dapsone in the treatment of pemphigus and pemphigoid: analysis of current data. *Am J Clin Dermatol*, 10, 383-96.

- HÉBERT, V. & JOLY, P. 2017. Bullous pemphigoid, a dermatosis of the elderly. *La Revue du praticien*, 67, 1080-1083.
- HENGGE, R. 2006. *Roter Faden, Dermatologie und Venerologie*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Prof. Dr. med. Ulrich Hengge MBA, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Ruzicka.
- HJELM, M. & DE VERDIER, C. H. 1965. Biochemical effects of aromatic amines. I. Methaemoglobinaemia, haemolysis and Heinz-body formation induced by 4,4'-diaminodiphenylsulphone. *Biochem Pharmacol*, 14, 1119-28.
- HOFFMANN, K., HERTL, M. & SITARU, C. 2016. [Molecular diagnosis of autoimmune dermatoses]. *Hautarzt*, 67, 33-9.
- HOFFMANN, T. K., VON SCHMIEDEBERG, S., WULFERINK, M., THIER, R., BIER, H., RUZICKA, T. & LEHMANN, P. 2005. Dapsone-induzierte Agranulozytose. *Der Hautarzt*, 56, 673-678.
- HOFMANN, S. C. & BRUCKNER-TUDERMAN, L. 2006. [Bullous pemphigoid: diagnostics and new therapeutic strategies]. *Dtsch Med Wochenschr*, 131, 389-92.
- HOFMANN, S. C., JURATLI, H. A. & EMING, R. 2018. Bullöse Autoimmundermatosen. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 16, 1339-1360.
- HOFMANN, S. C. & WEIDINGER, A. 2019. [Epidermolysis bullosa acquisita]. *Hautarzt*, 70, 265-270.
- HOLTSCHE, M. M., GOLETZ, S. & ZILLIKENS, D. 2019. [Anti-p200 pemphigoid]. *Hautarzt*, 70, 271-276.
- IMMING, C. 2004. Dapsone. Thieme Gruppe.
- J.C. FRÖLICH, W. K. 2013. *Praktische Arzneitherapie*, Springer Verlag.
- JEFFES, E. W., 3RD & AHMED, A. R. 1989. Adjuvant therapy of bullous pemphigoid with dapsone. *Clin Exp Dermatol*, 14, 132-6.
- JHA, S. H., REDDY, J. A. & DAVE, J. K. 2003. Dapsone-induced acute pancreatitis. *Annals of Pharmacotherapy*, 37, 1438-1440.
- JOLLOW, D. J., BRADSHAW, T. P. & MCMILLAN, D. C. 1995. Dapsone-induced hemolytic anemia. *Drug Metab Rev*, 27, 107-24.
- JOLY, P., BARICAULT, S., SPARSA, A., BERNARD, P., BÉDANE, C., DUVERT-LEHEMBRE, S., COURVILLE, P., BRAVARD, P., RÉMOND, B., DOFFOEL-HANTZ, V. & BÉNICHOU, J. 2012. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *The Journal of investigative dermatology*, 132, 1998-2004.
- JOLY, P., ROUJEAU, J.-C., BENICHOU, J., PICARD, C., DRENO, B., DELAPORTE, E., VAILLANT, L., D'INCAN, M., PLANTIN, P., BEDANE, C., YOUNG, P., BERNARD, P. & BULLOUS DISEASES FRENCH STUDY, G. 2002. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *The New England journal of medicine*, 346, 321-327.

- JOLY, P., ROUJEAU, J. C., BENICHO, J., DELAPORTE, E., D'INCAN, M., DRENO, B., BEDANE, C., SPARSA, A., GORIN, I., PICARD, C., TANCREDE-BOHIN, E., SASSOLAS, B., LOK, C., GUILLAUME, J. C., DOUTRE, M. S., RICHARD, M. A., CAUX, F., PROST, C., PLANTIN, P., CHOSIDOW, O., PAUWELS, C., MAILLARD, H., SAIAG, P., DESCAMPS, V., CHEVRANT-BRETON, J., DEREURE, O., HELLOT, M. F., ESTEVE, E. & BERNARD, P. 2009. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol*, 129, 1681-7.
- JORDON, R. E., BEUTNER, E. H., WITEBSKY, E., BLUMENTAL, G., HALE, W. L. & LEVER, W. F. 1967. Basement zone antibodies in bullous pemphigoid. *JAMA*, 200, 751-756.
- JUNG, M., KIPPES, W., MESSER, G., ZILLIKENS, D. & RZANY, B. 1999. Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: A population-based study on incidence. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 41, 266-268.
- KIPPES, W., SCHMIDT, E., ROTH, A., RZANY, B., BRÖCKER, E. B. & ZILLIKENS, D. 1999. Immunopathologic changes in 115 patients with bullous pemphigoid. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*, 50, 866-872.
- KIRITSI, D. & SCHAUER, F. 2019. Autoimmune blistering dermatoses in children. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*, 70, 277-282.
- KIRTSCHIG, G. & KHUMALO, N. P. 2004. Management of bullous pemphigoid: recommendations for immunomodulatory treatments. *American journal of clinical dermatology*, 5, 319-326.
- KNEISEL, A. & HERTL, M. 2011. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. *J Dtsch Dermatol Ges*, 9, 844-56; quiz 857.
- KNEISEL, A. & HERTL, M. 2014. [Bullous pemphigoid: diagnosis and therapy]. *Wien Med Wochenschr*, 164, 363-71.
- KOURIS, A., PLATSIDAKI, E., CHRISTODOULOU, C., ARMYRA, K., KORKOLIAKOU, P., STEFANAKI, C., TSATOVIDOU, R., RIGOPOULOS, D. & KONTOCHRISTOPOULOS, G. 2016. Quality of life, depression, anxiety and loneliness in patients with bullous pemphigoid. A case control study. *Anais brasileiros de dermatologia*, 91, 601-603.
- KRIDIN, K. 2018. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*, 66, 255-270.
- KRIDIN, K. 2020. Dipeptidyl-peptidase IV inhibitors (DPP4i)-associated bullous pemphigoid: Estimating the clinical profile and exploring intraclass differences. *Dermatol Ther*.
- KRIDIN, K. & BERGMAN, R. 2018. Ethnic variations in the epidemiology of bullous pemphigoid in Israel. *Int J Dermatol*, 57, 34-39.
- KRIDIN, K., KNEIBER, D., KOWALSKI, E. H., VALDEBRAN, M. & AMBER, K. T. 2019. Epidermolysis bullosa acquisita: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*, 18, 786-795.

- KRIDIN, K. & LUDWIG, R. J. 2018. The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. *Frontiers in medicine*, 5, 220-220.
- KURIEN, G., JAMIL, R. T. & PREUSS, C. V. 2020. Dapsone. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- LABIB, R. S., ANHALT, G. J., PATEL, H. P., MUTASIM, D. F. & DIAZ, L. A. 1986. Molecular heterogeneity of the bullous pemphigoid antigens as detected by immunoblotting. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 136, 1231-1235.
- LAI, Y. C., YEW, Y. W. & LAMBERT, W. C. 2016. Bullous pemphigoid and its association with neurological diseases: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 30, 2007-2015.
- LANGAN, S. M., SMEETH, L., HUBBARD, R., FLEMING, K. M., SMITH, C. J. P. & WEST, J. 2008. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 337, a180-a180.
- LEE, S., RASTOGI, S., HSU, D. Y., NARDONE, B. & SILVERBERG, J. I. 2020. Association of bullous pemphigoid and comorbid health conditions: a case-control study. *Arch Dermatol Res*.
- LIU, Z. & DIAZ, L. A. 2001. Bullous pemphigoid: end of the century overview. *The Journal of dermatology*, 28, 647-650.
- LORENZ, M., WOZEL, G. & SCHMITT, J. 2012. Hypersensitivity reactions to dapsone: a systematic review. *Acta Derm Venereol*, 92, 194-9.
- MIYAMOTO, D., SANTI, C. G., AOKI, V. & MARUTA, C. W. 2019. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol*, 94, 133-146.
- MLEKUSCH, I. 2010. Bullöse Exantheme- Blasen als Alarmsignal. *Österreichische Ärztezeitung*.
- MOLINA-GUARNEROS, J. A., SAINZ-GIL, M., SANZ-FADRIQUE, R., GARCÍA, P., RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ, P., NAVARRO-GARCÍA, E. & MARTIN, L. H. 2020. Bullous pemphigoid associated with the use of dipeptidil peptidase-4 inhibitors: analysis from studies based on pharmacovigilance databases. *Int J Clin Pharm*, 42, 713-720.
- MOLL, I. 2016. Bullöses Pemphigoid. In: MOLL, I. (ed.) *Duale Reihe Dermatologie*. 8. vollständig überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag.
- MOLL, I., BAYERL, C., MEISSNER, M., ROSE, C., SCHOCH, D., SIEMANN-HARMS, U., VARWIG-JANßEN, D., WITTE, J. & KIMMIG, W. 2016. Allgemeine Dermatologie. In: MOLL, I. (ed.) *Duale Reihe Dermatologie*. 8. vollständig überarbeitete Auflage ed.: Georg Thieme Verlag.
- MUELLER, S., KLAUS-KOVTUN, V. & STANLEY, J. R. 1989. A 230-kD basic protein is the major bullous pemphigoid antigen. *The Journal of investigative dermatology*, 92, 33-38.

- MÜHLSTÄDT, M. 2014. *Kurzlehrbuch Dermatologie*, Elsevier GmbH, Urban&Fischer Verlag, Michael Mühlstädt.
- MURRELL, D. F., DANIEL, B. S., JOLY, P., BORRADORI, L., AMAGAI, M., HASHIMOTO, T., CAUX, F., MARINOVIC, B., SINHA, A. A., HERTL, M., BERNARD, P., SIROIS, D., CIANCHINI, G., FAIRLEY, J. A., JONKMAN, M. F., PANDYA, A. G., RUBENSTEIN, D., ZILLIKENS, D., PAYNE, A. S., WOODLEY, D., ZAMBRUNO, G., AOKI, V., PINCELLI, C., DIAZ, L., HALL, R. P., MEURER, M., MASCARO, J. M., JR., SCHMIDT, E., SHIMIZU, H., ZONE, J., SWERLICK, R., MIMOUNI, D., CULTON, D., LIPOZENCIC, J., BINCE, B., GRANDO, S. A., BYSTRYN, J.-C. & WERTH, V. P. 2012. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 66, 479-485.
- NETTER, F. H. 2010. *Netters Dermatologie mit 183 Farbtafeln*, Thieme.
- OBERDISSE, H., KUSCHINSKY 2002. *Pharmakologie und Toxikologie*, Springer Verlag.
- PARK, S. Y., LEE, K. W. & KANG, T. S. 2014. High-dose vitamin C management in dapsone-induced methemoglobinemia. *Am J Emerg Med*, 32, 684.e1-3.
- PAUL, J. 2004. Bullous pemphigoid in a patient with psoriasis and possible drug reaction: a case report. *Connecticut medicine*, 68, 611-615.
- PIETTE, E. W. & WERTH, V. P. 2011. Dapsone in the management of autoimmune bullous diseases. *Dermatologic clinics*, 29, 561-564.
- PRUSSICK, R., ALI, M. A. M., ROSENTHAL, D. & GUYATT, G. 1992. The Protective Effect of Vitamin E on the Hemolysis Associated With Dapsone Treatment in Patients With Dermatitis Herpetiformis. *Archives of Dermatology*, 128, 210-213.
- REICHEL, A. & GOEBELER, M. 2017. Autoimmunkrankheiten und Krankheiten des Bindegewebes. In: GOEBELER, M. & HAMM, H. (eds.) *Basiswissen Dermatologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- REYES-BARAONA, F., ANDINO, R., CARRASCO, J. E., ARRIAGADA, C. & GUERRERO, S. 2014. [Linear IgA bullous dermatosis of childhood: case report]. *Arch Argent Pediatr*, 112, e57-60.
- ROTE LISTE, G. R. L. G. 2019. *ROTE LISTE*, Rote Liste Service GmbH.
- ROUJEAU, J.-C., LOK, C., BASTUJI-GARIN, S., MHALLA, S., ENGINGER, V. & BERNARD, P. 1998. High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Archives of dermatology*, 134, 465-469.
- ROUSSEL, A., BENICHO, J., RANDRIAMANANTANY, Z. A., GILBERT, D., DRENOVSKA, K., HOUIVET, E., TRON, F. & JOLY, P. 2011. Enzyme-linked immunosorbent assay for the combination of bullous pemphigoid antigens 1 and 2 in the diagnosis of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*, 147, 293-8.
- RUZICKA, T., WASSERMAN, S. I., SOTER, N. A. & PRINTZ, M. P. 1983. Inhibition of rat mast cell arachidonic acid cyclooxygenase by dapsone. *J Allergy Clin Immunol*, 72, 365-70.

- RZANY, B., PARTSCHT, K., JUNG, M., KIPPES, W., MECKING, D., BAIMA, B., PRUDLO, C., PAWELCZYK, B., MESSMER, E. M., SCHUHMANN, M., SINKGRAVEN, R., BÜCHNER, L., BÜDINGER, L., PFEIFFER, C., STICHERLING, M., HERTL, M., KAISER, H.-W., MEURER, M., ZILLIKENS, D. & MESSER, G. 2002. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Archives of dermatology*, 138, 903-908.
- SADIK, C., ZILLIKENS, D. & HERTL, M. 2018. Bullöse Autoimmundermatosen. In: PLEWIG, G., RUZICKA, T., KAUFMANN, R. & HERTL, M. (eds.) *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- SAGO, J. & HALL III, R. P. 2002. Dapsone. *Dermatologic Therapy*, 15, 340-351.
- SANTI, C. G., GRIPP, A. C., ROSELINO, A. M., MELLO, D. S., GORDILHO, J. O., MARSILLAC, P. F. & PORRO, A. M. 2019. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: bullous pemphigoid, mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*, 94, 33-47.
- SCHMIDT, E., KASPERKIEWICZ, M. & JOLY, P. 2019. Pemphigus. *Lancet (London, England)*, 394, 882-894.
- SCHMIDT, E., KRAENSEL, R., GOEBELER, M., SINKGRAVEN, R., BROCKER, E. B., RZANY, B. & ZILLIKENS, D. 2005. Treatment of bullous pemphigoid with dapsone, methylprednisolone, and topical clobetasol propionate: a retrospective study of 62 cases. *Cutis*, 76, 205-9.
- SCHMIDT, E. & ZILLIKENS, D. 2011. The diagnosis and treatment of autoimmune blistering skin diseases. *Deutsches Ärzteblatt international*, 108, 399-III.
- SCHREML, S. & GOLLNICK, H. 2018. Systemische Therapie bei Hauterkrankungen. In: PLEWIG, G., RUZICKA, T., KAUFMANN, R. & HERTL, M. (eds.) *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- SCHULZE, F., KASPERKIEWICZ, M., ZILLIKENS, D. & SCHMIDT, E. 2013. [Bullous pemphigoid]. *Hautarzt*, 64, 931-43; quiz 944-5.
- SCHWIEGER-BRIEL, A., MOELLMANN, C., MATTULAT, B., SCHAUER, F., KIRITSIS, D., SCHMIDT, E., SITARU, C., OTT, H. & KERN, J. S. 2014. Bullous pemphigoid in infants: characteristics, diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*, 9, 185.
- SEBARATNAM, D. F., MCMILLAN, J. R., WERTH, V. P. & MURRELL, D. F. 2012. Quality of life in patients with bullous dermatoses. *Clin Dermatol*, 30, 103-7.
- SHIRAKATA, Y., SHIRAISHI, S., SAYAMA, K. & MIKI, Y. 1990. Subclass characteristics of IgG autoantibodies in bullous pemphigoid and pemphigus. *The Journal of dermatology*, 17, 661-666.
- STANTON, R. C. 2012. Glucose-6-phosphate dehydrogenase, NADPH, and cell survival. *IUBMB life*, 64, 362-369.
- STERRY, W.-. 2014. *Checkliste Dermatologie*, Georg Thieme Verlag KG.

- STERRY, W. 2018. *Kurzlehrbuch Dermatologie*, Georg Thieme Verlag.
- STICHERLING, M., FRANKE, A., ABERER, E., GLAESER, R., HERTL, M., PFEIFFER, C., RZANY, B., SCHNEIDER, S., SHIMANOVICH, I. & WERFEL, T. 2017. An open, multicentre, randomized clinical study in patients with bullous pemphigoid comparing methylprednisolone and azathioprine with methylprednisolone and dapsone. *British Journal of Dermatology*, 177, 1299-1305.
- TERHORST, D.-. 2019. *BASICS Dermatologie*, Elsevier.
- TERRA, J. B., POTZE, W. J. & JONKMAN, M. F. 2014. Whole body application of a potent topical corticosteroid for bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 28, 712-8.
- THUONG-NGUYEN, V., KADUNCE, D. P., HENDRIX, J. D., GAMMON, W. R. & ZONE, J. J. 1993. Inhibition of neutrophil adherence to antibody by dapsone: a possible therapeutic mechanism of dapsone in the treatment of IgA dermatoses. *J Invest Dermatol*, 100, 349-55.
- TIRADO-SÁNCHEZ, A., DÍAZ-MOLINA, V. & PONCE-OLIVERA, R. M. 2012. Efficacy and safety of azathioprine and dapsone as an adjuvant in the treatment of bullous pemphigoid. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 40, 152-5.
- UETRECHT, J., ZAHID, N., SHEAR, N. H. & BIGGAR, W. D. 1988. Metabolism of dapsone to a hydroxylamine by human neutrophils and mononuclear cells. *J Pharmacol Exp Ther*, 245, 274-9.
- VENNING, V., MILLARD, P. & WOJNAROWSKA, F. 1989. Dapsone as first line therapy for bullous pemphigoid. *British Journal of Dermatology*, 120, 83-92.
- WALDMAN, M. A., BLACK, D. R. & CALLEN, J. P. 2004. Vancomycin-induced linear IgA bullous disease presenting as toxic epidermal necrolysis. *Clin Exp Dermatol*, 29, 633-6.
- WEINSHILBOUM, R. M. & SLADEK, S. L. 1980. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *American journal of human genetics*, 32, 651.
- WILLIAMS, H. C., WOJNAROWSKA, F., KIRTSCHIG, G., MASON, J., GODEC, T. R., SCHMIDT, E., CHALMERS, J. R., CHILDS, M., WALTON, S., HARMAN, K., CHAPMAN, A., WHITHAM, D. & NUNN, A. J. 2017. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet*, 389, 1630-1638.
- WOZEL, G. & BLASUM, C. 2014. Dapsone in dermatology and beyond. *Arch Dermatol Res*, 306, 103-24.
- WRIGHT, R. O., LEWANDER, W. J. & WOOLF, A. D. 1999. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med*, 34, 646-56.
- YOST, J. M., HALE, C. S., MEEHAN, S. A. & MCLELLAN, B. N. 2014. Dermatitis herpetiformis. *Dermatol Online J*, 20.

- ZHANG, F. R., LIU, H., IRWANTO, A., FU, X. A., LI, Y., YU, G. Q., YU, Y. X., CHEN, M. F., LOW, H. Q., LI, J. H., BAO, F. F., FOO, J. N., BEI, J. X., JIA, X. M., LIU, J., LIANY, H., WANG, N., NIU, G. Y., WANG, Z. Z., SHI, B. Q., TIAN, H. Q., LIU, H. X., MA, S. S., ZHOU, Y., YOU, J. B., YANG, Q., WANG, C., CHU, T. S., LIU, D. C., YU, X. L., SUN, Y. H., NING, Y., WEI, Z. H., CHEN, S. L., CHEN, X. C., ZHANG, Z. X., LIU, Y. X., PULIT, S. L., WU, W. B., ZHENG, Z. Y., YANG, R. D., LONG, H., LIU, Z. S., WANG, J. Q., LI, M., ZHANG, L. H., WANG, H., WANG, L. M., XIAO, P., LI, J. L., HUANG, Z. M., HUANG, J. X., LI, Z., LIU, J., XIONG, L., YANG, J., WANG, X. D., YU, D. B., LU, X. M., ZHOU, G. Z., YAN, L. B., SHEN, J. P., ZHANG, G. C., ZENG, Y. X., DE BAKKER, P. I., CHEN, S. M. & LIU, J. J. 2013. HLA-B*13:01 and the dapsone hypersensitivity syndrome. *N Engl J Med*, 369, 1620-8.
- ZHU, Y. I. & STILLER, M. J. 2001. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol*, 45, 420-34.
- ZYCHOWSKA, M. 2017. Dapsone: a forgotten and underestimated treatment option for bullous pemphigoid? *Br J Dermatol*, 177, 1156-1157.

12 Anhang

Patientenverzeichnis der Studie

| Patient Nr. | Universitätsklinikum | Geschlecht | Alter | Altersklassen | Patient verstorben? | ED | Alter bei ED | Diagnose | Stadium BP | Dauer [in Monaten] | Dosis [in mg] | Dapson abgesetzt? |
|-------------|----------------------|------------|-------|---------------|---------------------|------------|--------------|----------------------------------|------------|--------------------|---------------|---------------------------------|
| 1 | HH | w | 71 | 70-79 | Nein | 01. Apr 13 | 64 | Epidermolysis bullosa acquisita | - | 1,0 | 100 mg | Ja |
| 2 | HH | m | 77 | 70-79 | Nein | 01. Mz 16 | 73 | Anti-p200-Pemphigoid | - | 39,0 | 50 mg | Ja |
| 3 | HH | w | 80 | 80-89 | Nein | 01. Jun 18 | 79 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 2,0 | 100 mg | Ja |
| 4 | HH | w | 58 | 50-59 | Nein | 01. Mz 13 | 51 | Dermatitis herpetiformis Duhring | - | 5,0 | 50 mg | Ja |
| 5 | HH | w | 95 | 90-99 | Nein | 01. Jan 15 | 90 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 2,0 | 50 mg | Ja |
| 6 | HH | w | 77 | 70-79 | Nein | 01. Apr 14 | 71 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 6,0 | 50 mg | Ja |
| 7 | HH | w | 53 | 50-59 | Nein | 01. Mz 08 | 41 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 127,0 | 100 mg | Ja |
| 8 | HH | w | 56 | 50-59 | Nein | 01. Feb 19 | 55 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 3,0 | 50 mg | Ja |
| 9 | HH | m | 76 | 70-79 | Nein | 01. Apr 18 | 74 | Dermatitis herpetiformis Duhring | - | 0,3 | 50 mg | Ja |
| 10 | HH | w | 69 | 60-69 | Nein | 01. Sep 17 | 66 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 1,5 | 100 mg | Ja |
| 11 | HH | w | 79 | 70-79 | Nein | 01. Apr 15 | 74 | Bullöses Pemphigoid | präbullös | 1,0 | 50 mg | Ja |
| 12 | HH | w | 68 | 60-69 | Nein | 01. Apr 18 | 66 | Bullöses Pemphigoid | präbullös | 2,0 | 50 mg | Ja |
| 13 | HH | m | 87 | 80-89 | Nein | 01. Dez 14 | 82 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 9,0 | 100 mg | Ja |
| 14 | HH | w | 72 | 70-79 | Nein | 01. Feb 20 | 72 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 2,0 | 50 mg | Ja |
| 15 | HH | w | 49 | 40-49 | Nein | 01. Nov 17 | 46 | Epidermolysis bullosa acquisita | - | 12,0 | 75 mg | Nein |
| 16 | HH | w | 31 | ≤39 | Nein | 01. Okt 18 | 29 | Dermatitis herpetiformis Duhring | - | 6,0 | 50 mg | abgesetzt wg. NW, dann Re-Start |
| 17 | HH | m | 86 | 80-89 | Nein | 01. Jan 16 | 82 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 11,0 | 100 mg | Nein |
| 18 | HH | m | 77 | 70-79 | Nein | 01. Okt 16 | 73 | Bullöses Pemphigoid | präbullös | 6,0 | 50 mg | Nein |
| 19 | HH | w | 78 | 70-79 | Nein | 01. Jul 11 | 68 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 32,0 | 50 mg | Nein |
| 20 | HH | w | 50 | 50-59 | Nein | 01. Jul 15 | 46 | Schleimhautpemphigoid | - | 17,0 | 150 mg | Ja |
| 21 | HH | m | 89 | 80-89 | Nein | 01. Jul 12 | 81 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 17,0 | 50 mg | Ja |
| 22 | HH | w | 56 | 50-59 | Nein | 01. Apr 04 | 40 | Schleimhautpemphigoid | - | 18,0 | 75 mg | Ja |
| 23 | HH | m | 70 | 70-79 | Nein | 01. Jun 15 | 65 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 12,0 | 100 mg | Ja |
| 24 | HH | m | 75 | 70-79 | Nein | 01. Sep 16 | 72 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 22,0 | 150 mg | Ja |
| 25 | HH | w | 61 | 60-69 | Nein | 01. Mz 15 | 56 | Epidermolysis bullosa acquisita | - | 13,0 | 100 mg | Ja |

| Patient Nr. | Patientengruppe insgesamt | Grund der Absetzung | Gruppe der NW, die zum Abbruch führte | Blutbildveränderungen (Labor) | dokumentierte NW 1 | dokumentierte NW 2 | dokumentierte NW 3 |
|-------------|-------------------------------------|---------------------|---------------------------------------|-------------------------------|--|--------------------|--------------------|
| 1 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Klinik/Erkrankungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Zyanose mit blauen Lippen/ Fingern | Schwäche | Taubheitsgefühl |
| 2 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Klinik/Erkrankungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Pankreatitis | - | - |
| 3 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildveränderungen | Hb-Abfall | Hb-Abfall | - | - |
| 4 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildveränderungen | Hb-Abfall | Lebervererhöhung | - | - |
| 5 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildv. + Klinik | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Zyanose mit blauen Lippen/ Fingern | Met-Hb-Anstieg | - |
| 6 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildveränderungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Hb-Abfall | - | - |
| 7 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildveränderungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Lebervererhöhung | - | - |
| 8 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildv. + Klinik | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Met-Hb-Anstieg | Fatigue/ Müdigkeit | - |
| 9 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Klinik/Erkrankungen | Hb-Abfall | Dapson- Unverträglichkeit mit starker Erythembildung | - | - |
| 10 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Klinik/Erkrankungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | pektanginöse Beschwerden | - | - |
| 11 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Klinik/Erkrankungen | keine Doku | Kribbelparästhesien | - | - |
| 12 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildv. + Klinik | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Fatigue/ Müdigkeit | Met-Hb-Anstieg | - |
| 13 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildveränderungen | Hb-Abfall | Hb-Abfall | - | - |
| 14 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildv. + Klinik | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | Dyspnoe |
| 15 | Fortsetzung Dapson trotz NW | D. nicht abgesetzt | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | - | - | - |
| 16 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildveränderungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - |
| 17 | Fortsetzung Dapson trotz NW | D. nicht abgesetzt | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | - | - | - |
| 18 | Dosisreduktion wegen NW | D. nicht abgesetzt | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Fatigue/ Müdigkeit | Hb-Abfall | Erythropenie |
| 19 | Dosisreduktion wegen NW | D. nicht abgesetzt | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Fatigue/ Müdigkeit | Lebervererhöhung | - |
| 20 | Absetzung Dapson wegen sine effectu | sine effectu | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | - | - | - |
| 21 | Absetzung Dapson wegen sine effectu | sine effectu | - | Met-Hb-Anstieg | - | - | - |
| 22 | Absetzung Dapson wegen sine effectu | sine effectu | - | keine Doku | - | - | - |
| 23 | Absetzung Dapson wegen sine effectu | sine effectu | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | - | - | - |
| 24 | Absetzung Dapson wegen sine effectu | sine effectu | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Met-Hb-Anstieg | - | - |
| 25 | Absetzung Dapson wegen sine effectu | sine effectu | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Unwohlsein | - | - |

| Patient Nr. | weitere Laborauf- fälligkeiten 1 | weitere Laborauf- fälligkeiten 2 | weitere Laborauf- fälligkeiten 3 | Hb-Abfall | max. Met-Hb | Ansprechen | Dapson als Erstmed. ? | Stelle Dapsons in der Therapie- reihenfolge | Vortherapien |
|-------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------|----------------|-----------------|--------------------------|---|--|
| 1 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 5,1 | 3,2 | Nein | Nein | D. an zweiter Stelle | Azathioprin, abgesetzt wg. NW |
| 2 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 1,5 | 2,3 | Ja | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 3 | - | - | - | keine Doku | keine Doku | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 4 | Hb-Abfall | - | - | 3,0 | keine Doku | Ja | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 5 | Hb-Abfall | - | - | 2,6 | 2,4 | nicht eindeutig | Nein | D. an zweiter Stelle | Azathioprin, abgesetzt wg. NW |
| 6 | Met-Hb-Anstieg | - | - | 3,3 | 1,6 | Nein | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 7 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 0,7 | 4,0 | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 8 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | Neutrophilie | 1,5 | 1,3 | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 9 | Hb-Abfall | - | - | 0,5 | keine Doku | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 10 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 2,4 | 1,0 | nicht eindeutig | Nein | D. an zweiter Stelle | Doxycyclin, abgesetzt wg. sine effectu |
| 11 | - | - | - | keine Doku | keine Doku | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 12 | Hb-Abfall | - | - | 3,4 | 3,2 | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 13 | Erythropenie | Leukozytose | - | 3,4 | keine Doku | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 14 | Erythropenie | - | - | 2,1 | 6,6 | Nein | Nein | D. an zweiter Stelle | Azathioprin, abgesetzt wg. sine effectu |
| 15 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | Erythropenie | 0,5 | 2,7 | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 16 | Erythropenie | - | - | 1,1 | 1,0 | Ja | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 17 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | Erythropenie | 3,0 | 3,6 | Ja | Nein | D. an zweiter Stelle | Azathioprin, abgesetzt wg. NW |
| 18 | Met-Hb-Anstieg | Neutrophilie | Lymphozytopenie | 3,4 | 1,8 | Ja | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 19 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 1,1 | 0,9 | nicht eindeutig | Nein | D. an dritter Stelle | Doxycyclin, abgesetzt wg. sine effectu + Prednisolonstherapie |
| 20 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | Erythropenie | 0,6 | 6,6 | Nein | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 21 | Met-Hb-Anstieg | Erythropenie | - | keine Doku | 3,2 | Nein | Nein | D. an zweiter Stelle | Glukokortikoidstherapie |
| 22 | - | - | - | keine Doku | keine Doku | Nein | Nein | D. an dritter Stelle | Steroide UND Azathioprin |
| 23 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | Neutrophilie | 5,1 | 3,5 | Nein | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 24 | Hb-Abfall | - | - | 4,3 | 5,0 | Nein | Nein | D. an zweiter Stelle | Glukokortikoidstherapie |
| 25 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | Leberwerterhöhung | 2,2 | 0,8 | Nein | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |

| Patient Nr. | BE. Herz | BE. weitere Kreislaufkrankungen | BE. Blut | BE. Atmungs-system | BE. Neubildungen | BE. Psyche | BE. Endokrin/Ernährung/Stoffwechel | BE. Auge/Ohr | BE. Verdauung/Urogenital |
|-------------|------------------|---------------------------------|------------------|-------------------------|------------------|------------------|------------------------------------|------------------|--------------------------|
| 1 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend |
| 2 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 3 | zutreffend | zutreffend | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 4 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 5 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | zutreffend | zutreffend |
| 6 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 7 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 8 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 9 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 10 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 11 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 12 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 13 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 14 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 15 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend, Tuberkulose | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 16 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 17 | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 18 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | keine Doku | zutreffend | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 19 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend, Tuberkulose | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 20 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 21 | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 22 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend |
| 23 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 24 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 25 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |

| Patient Nr. | BE. Muskel-Skelett-System | BE. Nervensystem | BE. weitere Hauterkrankungen | zielführende Therapie nach Absetzung wg. NW |
|-------------|---------------------------|----------------------------------|---|--|
| 1 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Kortikosteroid |
| 2 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Rosacea | verstärkte Lokalthherapie |
| 3 | zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Doxycyclin |
| 4 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | (noch) keine Angaben über Wirkung des neuen Med. |
| 5 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Doxycyclin |
| 6 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Tinea pedis | verstärkte Lokalthherapie |
| 7 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Quensyl |
| 8 | nicht zutreffend | zutreffend, Multiple Sklerose | Nein | Doxycyclin |
| 9 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Z.n. Scabies | verstärkte Lokalthherapie |
| 10 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Azathioprin |
| 11 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Rosacea | Kortikosteroid |
| 12 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | verstärkte Lokalthherapie |
| 13 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Kortikosteroid |
| 14 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Kortikosteroid |
| 15 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | - |
| 16 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Dapson-Restart |
| 17 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | - |
| 18 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Malignes Melanom, Aktinische Keratose, Lentigo Maligna | - |
| 19 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Dapson-Restart |
| 20 | nicht zutreffend | zutreffend | Nein | verstärkte Lokalthherapie |
| 21 | zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Kortikosteroid |
| 22 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | verstärkte Lokalthherapie |
| 23 | nicht zutreffend | zutreffend | Nein | Azathioprin |
| 24 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | hyperkeratotisches Handekzem | Doxycyclin |
| 25 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Rosacea | Azathioprin |

| Patient Nr. | Universitätsklinikum | Geschlecht | Alter | Altersklassen | Patient verstorben? | ED | Alter bei ED | Diagnose | Stadium BP | Dauer [in Monaten] | Dosis [in mg] | Dapson abgesetzt? |
|-------------|----------------------|------------|-------|---------------|---------------------|------------|--------------|----------------------------------|------------|--------------------|---------------|-------------------|
| 26 | HH | m | 78 | 70-79 | Nein | 01. Jul 09 | 67 | Schleimhautpemphigoid | - | 6,0 | 50 mg | Ja |
| 27 | HH | w | 78 | 70-79 | Nein | 01. Sep 17 | 75 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 8,0 | 50 mg | Ja |
| 28 | HH | w | 80 | 80-89 | Nein | 01. Jul 03 | 63 | Schleimhautpemphigoid | - | 2,0 | 50 mg | Ja |
| 29 | HH | w | 45 | 40-49 | Nein | 01. Jan 17 | 42 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 2,0 | 75 mg | Nein |
| 30 | HH | w | 61 | 60-69 | Nein | 01. Jul 11 | 52 | Schleimhautpemphigoid | - | 49,0 | 75 mg | Nein |
| 31 | HH | m | 79 | 70-79 | Nein | 01. Apr 17 | 75 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 32,0 | 50 mg | Ja |
| 32 | MA | m | 86 | 80-89 | Nein | 01. Jul 13 | 80 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 7,0 | 100 mg | Ja |
| 33 | MA | w | 76 | 70-79 | Nein | 01. Okt 17 | 74 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 8,0 | 50 mg | Ja |
| 34 | MA | m | 58 | 50-59 | Nein | 01. Jan 19 | 58 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 2,0 | 50 mg | Ja |
| 35 | MA | w | 76 | 70-79 | Nein | 01. Feb 19 | 76 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 0,5 | 75 mg | Ja |
| 36 | MA | w | 80 | 80-89 | Nein | 01. Jul 12 | 72 | Dermatitis herpetiformis Duhring | - | 2,0 | 50 mg | Ja |
| 37 | MA | m | 86 | 80-89 | Nein | 01. Mai 15 | 82 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 5,0 | 50 mg | Ja |
| 38 | MA | m | 91 | 90-99 | Nein | 01. Dez 12 | 84 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 3,0 | 50 mg | Ja |
| 39 | MA | m | 60 | 60-69 | Nein | 01. Jun 18 | 58 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 4,0 | 100 mg | Ja |
| 40 | MA | w | 67 | 60-69 | Nein | 01. Apr 17 | 65 | Bullöses Pemphigoid | präbullös | 5,0 | 75 mg | Ja |
| 41 | MA | m | 87 | 80-89 | Nein | 01. Jun 15 | 83 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 3,0 | 75 mg | Ja |
| 42 | MA | w | 68 | 60-69 | Nein | 01. Jul 15 | 64 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 1,0 | 50 mg | Ja |
| 43 | MA | m | 70 | 70-79 | Nein | 01. Okt 13 | 64 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 0,1 | 50 mg | Ja |
| 44 | MA | m | 80 | 80-89 | Nein | 01. Jul 10 | 71 | Dermatitis herpetiformis Duhring | - | 24,0 | 50 mg | Ja |
| 45 | MA | m | 70 | 70-79 | Nein | 01. Okt 19 | 69 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 3,0 | 50 mg | Ja |
| 46 | MA | w | 81 | 80-89 | Ja | 01. Jul 18 | 81 | Lineare IgA-Dermatose | - | 4,0 | 75 mg | Ja |
| 47 | MA | w | 89 | 80-89 | Nein | 01. Jul 12 | 82 | Epidermolysis bullosa aquisita | - | 3,0 | 50 mg | Ja |
| 48 | MA | w | 81 | 80-89 | Nein | 01. Feb 17 | 79 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 0,3 | 50 mg | Ja |
| 49 | MA | m | 77 | 70-79 | Nein | 01. Mai 16 | 74 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 6,0 | 50 mg | Ja |
| 50 | MA | m | 77 | 70-79 | Nein | 01. Jul 11 | 69 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 4,0 | 50 mg | Ja |

| Patient Nr. | Patientengruppe insgesamt | Grund der Absetzung | Gruppe der NW, die zum Abbruch führte | Blutbildveränderungen (Labor) | dokumentierte NW 1 | dokumentierte NW 2 | dokumentierte NW 3 |
|-------------|--|---------------------|---------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|--------------------|--------------------|
| 26 | Absetzung Dapson wegen sine effectu | sine effectu | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | - | - | - |
| 27 | Absetzung Dapson wegen sine effectu | sine effectu | - | keine Doku | - | - | - |
| 28 | Absetzung Dapson wegen sine effectu | sine effectu | - | keine Doku | - | - | - |
| 29 | Dosiserhöhung wegen sine effectu | D. nicht abgesetzt | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Zyanose mit blauen Lippen/ Fingern | - | - |
| 30 | Dapson vertragen und verbesserter Hautbefund | D. nicht abgesetzt | - | keine Doku | - | - | - |
| 31 | Dapson vertragen und verbesserter Hautbefund | guter Hautbefund | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | - | - | - |
| 32 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildveränderungen | Hb-Abfall | Lebervererhöhung | - | - |
| 33 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildveränderungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Hb-Abfall | - | - |
| 34 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildveränderungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Hb-Abfall | - | - |
| 35 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildveränderungen | Hb-Abfall | Hb-Abfall | - | - |
| 36 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildveränderungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Lebervererhöhung | - | - |
| 37 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildveränderungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Hb-Abfall | - | - |
| 38 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildveränderungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Hb-Abfall | - | - |
| 39 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildveränderungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Met-Hb-Anstieg | - | - |
| 40 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Klinik/Erkrankungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Dyspnoe | Herzrasen | - |
| 41 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Klinik/Erkrankungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Unwohlsein | - | - |
| 42 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbild. + Klinik | Hb-Abfall | Unwohlsein | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg |
| 43 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Klinik/Erkrankungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Dyspnoe | - | - |
| 44 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Klinik/Erkrankungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Dyspnoe | - | - |
| 45 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildveränderungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Eosinophilie | - | - |
| 46 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildveränderungen | Hb-Abfall | Hb-Abfall | Thrombozytopenie | - |
| 47 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildveränderungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - |
| 48 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildveränderungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Met-Hb-Anstieg | - | - |
| 49 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Klinik/Erkrankungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Diarrhoe | - | - |
| 50 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildveränderungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Leukozytose | - | - |

| Patient Nr. | weitere Laborauf-fälligkeiten 1 | weitere Laborauf-fälligkeiten 2 | weitere Laborauf-fälligkeiten 3 | Hb-Abfall | max. Met-Hb | Ansprechen | Dapson als Erstmed. ? | Stelle Dapsons in der Therapie-reihenfolge | Vortherapien |
|-------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------|-------------|-----------------|-----------------------|--|-------------------------------|
| 26 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 2,9 | 0,9 | Nein | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 27 | - | - | - | keine Doku | keine Doku | Nein | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 28 | - | - | - | keine Doku | keine Doku | Nein | Nein | D. an zweiter Stelle | Azathioprin, abgesetzt wg. NW |
| 29 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | Erythropenie | 1,9 | 1,4 | Nein | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 30 | - | - | - | keine Doku | keine Doku | Ja | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 31 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | Erythropenie | 4,4 | 1,2 | Ja | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 32 | Hb-Abfall | Eosinophilie | - | 0,3 | keine Doku | nicht eindeutig | Nein | D. an zweiter Stelle | Glukokortikoidstofftherapie |
| 33 | Met-Hb-Anstieg | - | - | 2,6 | 2,6 | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 34 | Met-Hb-Anstieg | Eosinophilie | - | 1,5 | 1,5 | Nein | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 35 | - | - | - | 3,4 | keine Doku | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 36 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 1,2 | 0,7 | Ja | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 37 | Met-Hb-Anstieg | Neutrophilie | - | 2,1 | 1,2 | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 38 | Met-Hb-Anstieg | Erythropenie | - | 4,1 | 0,5 | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 39 | Hb-Abfall | Lymphozytopenie | - | 3,8 | 4,4 | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 40 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 2,1 | 2,3 | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 41 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 1,5 | 0,5 | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 42 | - | - | - | keine Doku | keine Doku | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 43 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 1,4 | 1,9 | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 44 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 1,7 | 0,6 | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 45 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 4,5 | 1,1 | Nein | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 46 | Erythropenie | - | - | 5,1 | keine Doku | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 47 | Leberwerterhöhung | Erythropenie | - | 6,0 | 2,7 | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 48 | Hb-Abfall | - | - | 1,4 | 8,9 | Nein | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 49 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 2,6 | 1,1 | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 50 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 1,0 | 1,4 | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |

| Patient Nr. | BE. Herz | BE. weitere Kreislaufkrankungen | BE. Blut | BE. Atmungs-system | BE. Neubildungen | BE. Psyche | BE. Endokrin/Ernährung/ Stoffwechsel | BE. Auge/Ohr | BE. Verdauung/ Urogenital |
|-------------|------------------|---------------------------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|--------------------------------------|------------------|---------------------------|
| 26 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 27 | zutreffend | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 28 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 29 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend |
| 30 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 31 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 32 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 33 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 34 | nicht zutreffend | keine Doku | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 35 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 36 | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 37 | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 38 | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend |
| 39 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend |
| 40 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 41 | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 42 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 43 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 44 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 45 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 46 | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 47 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 48 | zutreffend | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 49 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 50 | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend |

| Patient Nr. | BE. Muskel-Skelett -System | BE. Nerven-system | BE. weitere Hauterkrankungen | zielführende Therapie nach Absetzung wg. NW |
|-------------|----------------------------|-----------------------|--|--|
| 26 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Zn. Neurodermitis | Cyclophosphamid-Fortecortin |
| 27 | zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Doxycyclin |
| 28 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | (noch) keine Angaben über Wirkung des neuen Med. |
| 29 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Schuppenflechte | - |
| 30 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | - |
| 31 | nicht zutreffend | zutreffend | Nein | - |
| 32 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Aktinische Keratose, Basalzellkarzinom | CellCept |
| 33 | nicht zutreffend | zutreffend, Parkinson | Intertrigo inguinal bds. | Doxycyclin |
| 34 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Doxycyclin |
| 35 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Azathioprin |
| 36 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | verstärkte Lokaltherapie |
| 37 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | CellCept |
| 38 | zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Doxycyclin |
| 39 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Rosazea | CellCept |
| 40 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Rosazea, Lichen ruber mucosae | Doxycyclin |
| 41 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Basalzellkarzinom | CellCept |
| 42 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Zn. Herpes zoster | CellCept |
| 43 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Psoriasis vulgaris | CellCept |
| 44 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Azulfidine |
| 45 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | neues Med. in Planung |
| 46 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Pyoderma gangraenosum | (noch) keine Angaben über Wirkung des neuen Med. |
| 47 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Doxycyclin |
| 48 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Doxycyclin |
| 49 | nicht zutreffend | zutreffend | Nein | Doxycyclin |
| 50 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | aktinische Keratose | Doxycyclin |

| Patient Nr. | Universitäts- Klinikum | Geschlecht | Alter | Altersklassen | Patient verstorben? | ED | Alter bei ED | Diagnose | Stadium BP | Dauer [in Monaten] | Dosis [in mg] | Dapson abgesetzt? |
|-------------|---------------------------|------------|-------|---------------|------------------------|------------|-----------------|-----------------------|------------|-----------------------|------------------|------------------------------------|
| 51 | MA | w | 89 | 80-89 | Nein | 01. Jul 16 | 86 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 1,0 | 50 mg | Ja |
| 52 | MA | w | 88 | 80-89 | Ja | 01. Mai 15 | 87 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 12,0 | 25 mg | Ja |
| 53 | MA | w | 78 | 70-79 | Nein | 01. Aug 17 | 75 | Bullöses Pemphigoid | präbullös | 2,0 | 50 mg | Ja |
| 54 | MA | w | 85 | 80-89 | Nein | 01. Jun 16 | 82 | Bullöses Pemphigoid | präbullös | 21,0 | 50 mg | Ja |
| 55 | MA | w | 83 | 80-89 | Nein | 01. Apr 17 | 81 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 1,0 | 50 mg | Ja |
| 56 | MA | w | 52 | 50-59 | Nein | 01. Jul 16 | 49 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 1,0 | 50 mg | Ja |
| 57 | MA | m | 73 | 70-79 | Nein | 01. Nov 18 | 71 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 1,0 | 50 mg | Ja |
| 58 | MA | w | 89 | 80-89 | Nein | 01. Jul 13 | 83 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 1,0 | 50 mg | Ja |
| 59 | MA | w | 92 | 90-99 | Nein | 01. Okt 15 | 88 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 1,0 | 50 mg | Ja |
| 60 | MA | w | 87 | 80-89 | Nein | 01. Jan 16 | 84 | Lineare IgA-Dermatose | - | 6,0 | 50 mg | Ja |
| 61 | MA | w | 95 | 90-99 | Nein | 01. Jun 12 | 88 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 4,0 | 50 mg | Ja |
| 62 | MA | w | 102 | 100-109 | Nein | 01. Jan 15 | 98 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 0,8 | 25 mg | Ja |
| 63 | MA | w | 90 | 90-99 | Nein | 01. Mai 13 | 84 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 1,0 | 50 mg | Ja |
| 64 | MA | w | 79 | 70-79 | Nein | 01. Jan 11 | 70 | Bullöses Pemphigoid | präbullös | 6,0 | 50 mg | Ja |
| 65 | MA | w | 80 | 80-89 | Ja | 01. Feb 11 | 75 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 36,0 | 100 mg | Ja |
| 66 | MA | w | 73 | 70-79 | Nein | 01. Okt 12 | 66 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 2,0 | 50 mg | Ja |
| 67 | MA | w | 88 | 80-89 | Nein | 01. Jun 16 | 85 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 9,0 | 50 mg | abgesetzt wg. NW, dann Re-Start |
| 68 | MA | w | 68 | 60-69 | Nein | 01. Jul 02 | 51 | Schleimhautpemphigoid | - | 53,0 | 50 mg | Nein |
| 69 | MA | m | 77 | 70-79 | Nein | 01. Mai 17 | 75 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 32,0 | 100 mg | Nein |
| 70 | MA | w | 77 | 70-79 | Nein | 01. Aug 17 | 75 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 19,0 | 50 mg | Ja |
| 71 | MA | m | 82 | 80-89 | Nein | 01. Nov 16 | 78 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 38,0 | 50 mg | Ja |
| 72 | MA | m | 97 | 90-99 | Ja | 01. Nov 14 | 94 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 40,0 | 100 mg | Nein |
| 73 | MA | m | 98 | 90-99 | Nein | 01. Mrz 12 | 91 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 60,0 | 50 mg | Nein |
| 74 | MA | m | 88 | 80-89 | Nein | 01. Feb 12 | 80 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 78,0 | 75 mg | Nein |
| 75 | MA | m | 56 | 50-59 | Nein | 01. Jul 08 | 45 | Lineare IgA-Dermatose | - | 29,0 | 50 mg | Nein |

| Patient Nr. | Patientengruppe insgesamt | Grund der Absetzung | Gruppe der NW, die zum Abbruch führte | Blutbildveränderungen (Labor) | dokumentierte NW 1 | dokumentierte NW 2 | dokumentierte NW 3 |
|-------------|-----------------------------|---------------------|---------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 51 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildv. + Klinik | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | Schwindel |
| 52 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Klinik/Erkrankungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Unwohlsein | - | - |
| 53 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Klinik/Erkrankungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Dyspnoe | - | - |
| 54 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildveränderungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Hb-Abfall | Leukopenie | - |
| 55 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildv. + Klinik | keine Doku | Hb-Abfall | Zyanose mit blauen Lippen/Fingern | - |
| 56 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Klinik/Erkrankungen | keine Doku | Verschwommensehen | Fatigue/ Müdigkeit | - |
| 57 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Klinik/Erkrankungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Diarrhoe | - | - |
| 58 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildveränderungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Hb-Abfall | - | - |
| 59 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildveränderungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Hb-Abfall | - | - |
| 60 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildv. + Klinik | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Hb-Abfall | Übelkeit | Schwindel |
| 61 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Klinik/Erkrankungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Zyanose mit blauen Lippen/ Fingern | Verwirrtheit | - |
| 62 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildveränderungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Met-Hb-Anstieg | - | - |
| 63 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Klinik/Erkrankungen | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Dyspnoe | - | - |
| 64 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Klinik/Erkrankungen | Hb-Abfall | Fatigue/ Müdigkeit | - | - |
| 65 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildveränderungen | Hb-Abfall | Hb-Abfall | - | - |
| 66 | Fortsetzung Dapson trotz NW | guter Hautbefund | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Hb-Abfall | - | - |
| 67 | Dapson abgesetzt wegen NW | NW | Blutbildv. + Klinik | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Dapson-Syndrom | Herzrasen | Zyanose mit blauen Lippen/Fingern |
| 68 | Fortsetzung Dapson trotz NW | D. nicht abgesetzt | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Met-Hb-Anstieg | - | - |
| 69 | Dosisreduktion wegen NW | D. nicht abgesetzt | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Dyspnoe | - | - |
| 70 | Dosisreduktion wegen NW | guter Hautbefund | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Met-Hb-Anstieg | - | - |
| 71 | Dosisreduktion wegen NW | guter Hautbefund | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Dyspnoe | - | - |
| 72 | Dosisreduktion wegen NW | D. nicht abgesetzt | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - |
| 73 | Dosisreduktion wegen NW | D. nicht abgesetzt | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Hb-Abfall | - | - |
| 74 | Dosisreduktion wegen NW | D. nicht abgesetzt | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Dyspnoe | Lymphozytopenie | - |
| 75 | Dosisreduktion wegen NW | D. nicht abgesetzt | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Met-Hb-Anstieg | - | - |

| Patient Nr. | weitere Laborkontrollen 1 | weitere Laborkontrollen 2 | weitere Laborkontrollen 3 | Hb-Abfall | max. Met-Hb | Ansprechen | Dapson als Erstmed. ? | Stelle Dapsons in der Therapie-reihenfolge | Vortherapien |
|-------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------|-------------|-----------------|-----------------------|--|------------------------------|
| 51 | - | - | - | 2,5 | 5,7 | nicht eindeutig | Nein | D. an zweiter Stelle | Doxycyclin, abgesetzt wg. NW |
| 52 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 2,3 | 2,0 | Nein | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 53 | Met-Hb-Anstieg | - | - | keine Doku | 1,2 | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 54 | Met-Hb-Anstieg | - | - | 5,4 | 3,7 | Ja | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 55 | - | - | - | keine Doku | keine Doku | Nein | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 56 | - | - | - | keine Doku | keine Doku | Ja | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 57 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 0,4 | 0,6 | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 58 | Met-Hb-Anstieg | - | - | 4,7 | 1,4 | Ja | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 59 | Met-Hb-Anstieg | Erythropenie | - | 3,6 | 0,7 | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 60 | Met-Hb-Anstieg | Leberwerterhöhung | - | 3,4 | 1,8 | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 61 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 0,9 | 0,8 | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 62 | Hb-Abfall | - | - | 0,8 | 0,8 | Ja | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 63 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 4,6 | 1,5 | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 64 | Hb-Abfall | - | - | 1,8 | keine Doku | Nein | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 65 | Erythropenie | - | - | 2,4 | keine Doku | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 66 | Met-Hb-Anstieg | - | - | 2,4 | 1,8 | Ja | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 67 | Met-Hb-Anstieg | Hb-Abfall | - | 2,6 | 4,2 | Ja | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 68 | Hb-Abfall | - | - | 2,1 | 4,7 | Nein | Nein | D. an zweiter Stelle | Cyclosporin |
| 69 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 3,3 | 3,8 | Nein | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 70 | Hb-Abfall | - | - | 2,7 | 3,3 | Ja | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 71 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | Erythropenie | 2,4 | 1,5 | Ja | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 72 | - | - | - | 1,9 | 2,3 | Ja | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 73 | Met-Hb-Anstieg | Leukopenie | Lymphozytopenie | 3,9 | 2,7 | Nein | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 74 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 5,3 | 1,9 | Nein | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 75 | Hb-Abfall | Leberwerterhöhung | - | 0,4 | 4,9 | Nein | Nein | D. an zweiter Stelle | Remicade, sine effectu |

| Patient Nr. | BE. Herz | BE. weitere Kreislaufkrankungen | BE. Blut | BE. Atmungs-system | BE. Neubildungen | BE. Psyche | BE. Endokrin/Ernährung/Stoffwechsel | BE. Auge/Ohr | BE. Verdauung/Urogenital |
|-------------|------------------|---------------------------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|-------------------------------------|------------------|--------------------------|
| 51 | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 52 | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 53 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend |
| 54 | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | zutreffend | zutreffend | zutreffend | zutreffend | zutreffend |
| 55 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 56 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 57 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend |
| 58 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 59 | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 60 | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | zutreffend | zutreffend |
| 61 | zutreffend | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 62 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 63 | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 64 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 65 | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 66 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 67 | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 68 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 69 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 70 | zutreffend | ne Dokumentation vorliege | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 71 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 72 | nicht zutreffend | ne Dokumentation vorliege | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | zutreffend | zutreffend | zutreffend | zutreffend |
| 73 | nicht zutreffend | ne Dokumentation vorliege | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | zutreffend |
| 74 | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 75 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |

| Patient Nr. | BE. Muskel-Skelett-System | BE. Nervensystem | BE. weitere Hauterkrankungen | zielführende Therapie nach Absetzung wg. NW |
|-------------|---------------------------|-------------------------------|--|--|
| 51 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | CellCept |
| 52 | nicht zutreffend | zutreffend, Multiple Sklerose | Nein | Doxycyclin |
| 53 | nicht zutreffend | zutreffend | Nein | verstärkte Lokalthherapie |
| 54 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Doxycyclin |
| 55 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Candida intertrigo | Doxycyclin |
| 56 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Doxycyclin |
| 57 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | lentiginöser melanozytärer Junktionsnaevus | Doxycyclin |
| 58 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Doxycyclin |
| 59 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | (noch) keine Angaben über Wirkung des neuen Med. |
| 60 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | verstärkte Lokalthherapie |
| 61 | nicht zutreffend | zutreffend | Nein | Doxycyclin |
| 62 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Doxycyclin |
| 63 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Azathioprin |
| 64 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Basaliom | Kortikosteroid |
| 65 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Psoriasis vulgaris | Kortikosteroid |
| 66 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Urbason und CellCept |
| 67 | nicht zutreffend | zutreffend | Morbus Bowen | - |
| 68 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | - |
| 69 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Basalzellkarzinom, Akanthom | - |
| 70 | zutreffend | nicht zutreffend | Nein | - |
| 71 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | - |
| 72 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Basalzellkarzino, Malignes Melanom | - |
| 73 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | - |
| 74 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | - |
| 75 | nicht zutreffend | zutreffend | Nein | - |

| Patient Nr. | Universitäts- klinikum | Geschlecht | Alter | Altersklassen | Patient verstorben? | ED | Alter bei ED | Diagnose | Stadium BP | Dauer [in Monaten] | Dosis [in mg] | Dapson abgesetzt? |
|-------------|---------------------------|------------|-------|---------------|------------------------|------------|-----------------|----------------------------------|------------|-----------------------|------------------|--|
| 76 | MA | m | 60 | 60-69 | Nein | 01. Jul 07 | 47 | Lineare IgA-Dermatose | - | 55,0 | 75 mg | Nein |
| 77 | MA | w | 74 | 70-79 | Nein | 01. Mz 17 | 71 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 1,0 | 100 mg | Ja |
| 78 | MA | w | 85 | 80-89 | Nein | 01. Jul 09 | 75 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 0,1 | 100 mg | Ja |
| 79 | MA | m | 85 | 80-89 | Nein | 01. Jun 16 | 82 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 3,0 | 100 mg | Ja |
| 80 | MA | m | 74 | 70-79 | Nein | 01. Mai 14 | 68 | Bullöses Pemphigoid | präbullös | 11,0 | 100 mg | Ja |
| 81 | MA | w | 90 | 90-99 | Ja | 01. Sep 12 | 85 | Lineare IgA-Dermatose | - | 60,0 | 50 mg | Ja |
| 82 | MA | w | 88 | 80-89 | Nein | 01. Jul 09 | 77 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 4,0 | 100 mg | Ja |
| 83 | MA | w | 85 | 80-89 | Nein | 01. Okt 18 | 84 | Bullöses Pemphigoid | präbullös | 1,0 | 50 mg | Nein |
| 84 | MA | w | 65 | 60-69 | Nein | 01. Jul 13 | 58 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 0,5 | 100 mg | Nein |
| 85 | MA | w | 75 | 70-79 | Nein | 01. Jul 08 | 64 | Lineare IgA-Dermatose | - | 65,0 | 75 mg | Ja |
| 86 | MA | m | 79 | 70-79 | Nein | 01. Apr 17 | 76 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 13,0 | 50 mg | Nein |
| 87 | MA | m | 82 | 80-89 | Nein | 01. Jul 99 | 61 | Dermatitis herpetiformis Duhring | - | 120,0 | 50 mg | Nein |
| 88 | MA | m | 76 | 70-79 | Nein | 01. Jul 08 | 64 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 78,0 | 50 mg | abgesetzt, dann Re-Start wg. Rezidiv |
| 89 | MA | m | 69 | 60-69 | Nein | 01. Jul 15 | 64 | Dermatitis herpetiformis Duhring | - | 49,0 | 50 mg | Nein |
| 90 | MA | w | 79 | 70-79 | Nein | 01. Jul 16 | 76 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 43,0 | 50 mg | Nein |
| 91 | MA | w | 31 | ≤39 | Nein | 01. Okt 16 | 27 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 4,0 | 100 mg | Nein |
| 92 | MA | m | 84 | 80-89 | Nein | 01. Jul 16 | 80 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 2,0 | 50 mg | Nein |
| 93 | MA | w | 85 | 80-89 | Nein | 01. Jan 15 | 81 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 10,0 | 50 mg | Nein |
| 94 | MA | w | 84 | 80-89 | Nein | 01. Mai 15 | 80 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 6,0 | 50 mg | Nein |
| 95 | MA | m | 80 | 80-89 | Nein | 01. Mai 14 | 75 | Bullöses Pemphigoid | bullös | 5,0 | 50 mg | Nein |

| Patient Nr. | Patientengruppe insgesamt | Grund der Absetzung | Gruppe der NW, die zum Abbruch führte | Blutbildveränderungen (Labor) | dokumentierte NW 1 | dokumentierte NW 2 | dokumentierte NW 3 |
|-------------|---|---------------------|---------------------------------------|-------------------------------|--------------------|-----------------------------------|--------------------|
| 76 | Dosisreduktion wegen NW | D. nicht abgesetzt | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Lebervermehrung | Zyanose mit blauen Lippen/Fingern | Leukozytose |
| 77 | Absetzung Dapson wegen sine effectu | sine effectu | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | - | - | - |
| 78 | Absetzung Dapson wegen sine effectu | sine effectu | - | keine Doku | - | - | - |
| 79 | Absetzung Dapson wegen sine effectu | sine effectu | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | - | - | - |
| 80 | Absetzung Dapson wegen sine effectu | sine effectu | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Hb-Abfall | - | - |
| 81 | Absetzung Dapson wegen sine effectu | sine effectu | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | - | - | - |
| 82 | Absetzung Dapson wegen sine effectu | sine effectu | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | - | - | - |
| 83 | Dapson-Ergänzungen wegen unzureichender Wirkung | D. nicht abgesetzt | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Met-Hb-Anstieg | - | - |
| 84 | Dapson-Ergänzungen wegen unzureichender Wirkung | D. nicht abgesetzt | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Met-Hb-Anstieg | - | - |
| 85 | Dapson-Ergänzungen wegen unzureichender Wirkung | sine effectu | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | - | - | - |
| 86 | Dapson vertragen und verbesserter Hautbefund | D. nicht abgesetzt | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | - | - | - |
| 87 | Dapson vertragen und verbesserter Hautbefund | D. nicht abgesetzt | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | - | - | - |
| 88 | Dapson vertragen und verbesserter Hautbefund | guter Hautbefund | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | - | - | - |
| 89 | Dapson vertragen und verbesserter Hautbefund | D. nicht abgesetzt | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | - | - | - |
| 90 | Dapson vertragen und verbesserter Hautbefund | D. nicht abgesetzt | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | - | - | - |
| 91 | Dapson vertragen und verbesserter Hautbefund | D. nicht abgesetzt | - | Met-Hb-Anstieg | Met-Hb-Anstieg | - | - |
| 92 | Dapson vertragen und verbesserter Hautbefund | D. nicht abgesetzt | - | Met-Hb-Anstieg | - | - | - |
| 93 | Dapson vertragen und verbesserter Hautbefund | D. nicht abgesetzt | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | - | - | - |
| 94 | Dapson vertragen und verbesserter Hautbefund | D. nicht abgesetzt | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | - | - | - |
| 95 | Dapson vertragen und verbesserter Hautbefund | D. nicht abgesetzt | - | Hb-Abfall und Met-Hb-Anstieg | Met-Hb-Anstieg | - | - |

| Patient Nr. | weitere Laborkontrollen 1 | weitere Laborkontrollen 2 | weitere Laborkontrollen 3 | Hb-Abfall | max. Met-Hb | Ansprechen | Dapson als Erstmed. ? | Stelle Dapsone in der Therapie-reihenfolge | Vortherapien |
|-------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------|-------------|-----------------|-----------------------|--|--|
| 76 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 1,4 | 2,0 | Nein | Nein | D. an dritter Stelle | CellCept, abgesetzt wg. sine effectu + Sulfasalazin, ab. wg. sine eff. |
| 77 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 4,6 | 2,8 | Nein | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 78 | - | - | - | keine Doku | keine Doku | Nein | Nein | D. an zweiter Stelle | Cyclophosphamid-Dexamethason-Stoßtherapie, abgesetzt wg. NW |
| 79 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 2,8 | 0,9 | Nein | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 80 | Met-Hb-Anstieg | - | - | 3,0 | 0,9 | Nein | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 81 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 5,1 | 0,6 | Nein | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 82 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 0,7 | 2,0 | Nein | Nein | D. an zweiter Stelle | Azathioprin, abgesetzt wg. NW |
| 83 | Hb-Abfall | - | - | 2,9 | 2,9 | Nein | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 84 | Hb-Abfall | - | - | 0,6 | 2,5 | Nein | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 85 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 3,0 | 2,4 | Nein | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 86 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 2,0 | 1,3 | Ja | Nein | D. an zweiter Stelle | Doxycyclin, abgesetzt wg. NW |
| 87 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 2,6 | 1,3 | Ja | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 88 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 1,2 | 2,5 | Ja | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 89 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 1,5 | 2,1 | Ja | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 90 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 1,3 | 1,6 | Ja | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 91 | Hb-Abfall | - | - | keine Doku | 2,9 | Ja | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 92 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 2,6 | 0,4 | Ja | Nein | D. an zweiter Stelle | Cellcept, abgesetzt wg. NW und sine effectu |
| 93 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 2,7 | 1,0 | nicht eindeutig | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 94 | Hb-Abfall | Met-Hb-Anstieg | - | 1,6 | 0,5 | Ja | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |
| 95 | Hb-Abfall | - | - | 1,9 | 2,1 | Ja | Ja | D. an erster Stelle | keine Vortherapie |

| Patient Nr. | BE. Herz | BE. weitere Kreislaufkrankungen | BE. Blut | BE. Atmungs-system | BE. Neubildungen | BE. Psyche | BE. Endokrin/Ernährung/Stoffwechel | BE. Auge/Ohr | BE. Verdauung/Urogenital |
|-------------|------------------|---------------------------------|------------------|-------------------------|------------------|------------------|------------------------------------|------------------|--------------------------|
| 76 | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend |
| 77 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend |
| 78 | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 79 | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 80 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 81 | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 82 | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 83 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 84 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 85 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 86 | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 87 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 88 | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 89 | zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 90 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 91 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend, Tuberkulose | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 92 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 93 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |
| 94 | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |
| 95 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | nicht zutreffend | zutreffend |

| Patient Nr. | BE. Muskel-Skelett-System | BE. Nervensystem | BE. weitere Hauterkrankungen | zielführende Therapie nach Absetzung wg. NW |
|-------------|---------------------------|------------------|---|--|
| 76 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | - |
| 77 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Cyclophosphamid-Fortecortin |
| 78 | zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Doxycyclin |
| 79 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Kortikosteroid |
| 80 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Lentigo solaris | CellCept |
| 81 | zutreffend | zutreffend | Nein | Kortikosteroid |
| 82 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | Doxycyclin |
| 83 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Basalzellkarzinom | (noch) keine Angaben über Wirkung des neuen Med. |
| 84 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | (noch) keine Angaben über Wirkung des neuen Med. |
| 85 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | verstärkte Lokalthherapie |
| 86 | zutreffend | nicht zutreffend | Zn. Plattenepithelkarzinom, Zn. Basalzellkarzinom. Aktuell Plattenepithelkarzinom, epithelialer Tumor, Feldkanzerisierung | - |
| 87 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | - |
| 88 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | - |
| 89 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | - |
| 90 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | - |
| 91 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | - |
| 92 | nicht zutreffend | zutreffend | dyshydrosiformes Hand- und Fußsekzem | - |
| 93 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | - |
| 94 | nicht zutreffend | nicht zutreffend | Nein | - |
| 95 | zutreffend | nicht zutreffend | Dekubitus Grad 1 | - |

13 Danksagung

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Stefan W. Schneider für sein Vertrauen in mich und die freundliche Überlassung des interessanten Dissertationsthemas meinen Dank aussprechen. Zudem danke ich Herrn Prof. Dr. Schneider für die ausgezeichneten Möglichkeiten, dieses in seiner Klinik zu bearbeiten und für die Organisation der Kooperation mit der Uniklinik Mannheim.

Herrn Prof. Dr. Jan Nicolay von der Universitätsklinik Mannheim danke ich herzlich für die Bereitstellung der Daten seiner Klinik.

Herrn Dr. Felix Köster danke ich für seine Betreuung.

Für die Übernahme des Zweitgutachtens danke ich vielmals Herrn Prof. Dr. Augustin.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern für ihre liebevolle Unterstützung in allen bisherigen Lebenslagen ganz herzlich bedanken.

14 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

15 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: