

**Aus der Klinik und Poliklinik
für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Universität Würzburg**

Direktor: Prof. Dr. Matthias Goebeler

**Orofaziale Granulomatose: Deskriptive Charakterisierung
von Patientenkollektiv und therapeutischer Praxis
im Hinblick auf den klinischen Langzeitverlauf**

**Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Dyamilatou Ulrike Keita
aus Würzburg**

Würzburg, im Februar 2021

Referent: Prof. Dr. Matthias Goebeler

Korreferentin: Prof. Dr. Martina Prelog

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 23.02.2021

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definitionen	1
1.2	Epidemiologie und Ätiologie	2
1.3	Klinisches Bild und Differentialdiagnosen	4
1.4	Histologie.....	5
1.5	Therapie	5
1.6	Ziele der Dissertation.....	7
1.7	Fragestellungen.....	7
2	Material und Methoden	9
2.1	Design	9
2.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien	9
2.3	Rekrutierung.....	9
2.4	Datenmanagement.....	10
2.5	Literaturrecherche	11
3	Ergebnisse	11
3.1	Patientengruppe (Basisdaten)	11
3.2	Persönliche Belastung durch die OFG.....	13
3.3	Eingesetzte Therapeutika und Verlauf der Erkrankung während der Therapie in der Hautklinik.....	19
3.4	Langzeitverlauf	23
4	Diskussion.....	24
4.1	Stärken und Schwächen der Datenauswertung.....	24
4.2	Vergleich des eigenen Kollektivs mit Daten aus der Literatur	24
4.3	Krankheitswert der OFG und Bewertung der persönlichen Belastung.....	25
4.4	Eingesetzte Therapeutika	26
4.5	Langzeitverlauf	29
4.6	Vorschlag für ein konkretes Therapiekonzept / Algorithmus	30

5	Zusammenfassung.....	32
6	Summary.....	34
	Literaturverzeichnis	36
7	Anlagen.....	43
7.1	Stellungnahme der Ethikkommission der Universität Würzburg vom 24. Oktober 2020.....	43
7.2	Anschreiben für Patientinnen/-en (Version 2 vom 12. September 2019)	45
7.3	Patienteninformationen für Erwachsene (Version 2 vom 12. September 2019), für jugendliche Minderjährige (Version 1 vom 12. September 2019) und für deren Sorgeberechtigte (Version 1 vom 12. September 2019).....	46
7.4	Einwilligung für Patientinnen/-en (Version 2 vom 12. September 2019) und Einwilligung für Sorgeberechtigte (Version 1 vom 12. September 2019).....	51
7.5	Fragebogen für Patientinnen/-en (Version 2 vom 12. September 2019)	53
8	Abkürzungsverzeichnis	55
9	Danksagung.....	56
10	Lebenslauf	57

1 Einleitung

1.1 Definitionen

Die **orofaziale Granulomatose** (OFG) ist ein Oberbegriff für chronisch-entzündliche Erkrankungen der orofazialen Weichteilgewebe, der 1985 von Wiesenfeld geprägt wurde.¹ Insbesondere sind die Lippen (**Cheilitis granulomatosa**, CG) betroffen (**Abbildung 1**). Die CG wurde von dem Schweizer Dermatologen Miescher 1945 erstmalig beschrieben.² Neben den Lippen sind mögliche weitere Manifestationsorte die Wangen (**Pareitis granulomatosa**), die Augenlider (**Blepharitis granulomatosa**), die Stirn (**Metopitis granulomatosa**) und der Gaumen (**Uranitis granulomatosa**). Die Trias aus Fazialisparese, CG und Lingua plicata wird unter dem Begriff „**Melkersson-Rosenthal Syndrom**“ (MRS) zusammengefasst. Melkersson beobachtete 1928 erstmals einen Zusammenhang zwischen persistierender Gesichtsschwellung und Fazialisparese. Rosenthal ergänzte dies 1931 durch die Lingua plicata und formulierte damit die klassische Trias.⁴ Sie wird nur bei maximal einem Viertel (8 % bis 25 %)⁵ der Betroffenen gefunden. Am häufigsten tritt die CG als Einzelsymptom einer OFG auf.⁶ Außerdem können die einzelnen Manifestationen zeitlich unabhängig und in einem großen Abstand voneinander auftreten.⁷



Abbildung 1: Cheilitis granulomatosa mit inhomogener, persistierender Schwellung der Unterlippe (Fotoarchiv der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Würzburg, Foto: H. Mareth).

1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Die CG ist eine seltene Erkrankung. Es wird von einer Lebenszeitprävalenz von 0,08 % ausgegangen.⁸ Die Erkrankung kommt weltweit vor und ist möglicherweise etwas häufiger bei Frauen als bei Männern.⁹ Der Manifestationsgipfel liegt in der zweiten Lebensdekade,¹⁰ wobei pädiatrische Erkrankungsfälle nicht ungewöhnlich sind.^{11,12}

Die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt. Einige Autoren unterscheiden grob zwischen lokalen Triggern und systemischen Ursachen (**Abbildung 2**): Zu den lokalen Triggern zählen möglicherweise Fremdkörper¹³ oder mechanische Reizung. Einzelne Autoren stellten einen Zusammenhang mit Kontaktallergien (z. B. gegen Kobalt) oder mit Allergien gegen Lebensmittelzusatzstoffe her, obwohl Krankheitsschübe in Provokationstestungen mit Zusatzstoffen nicht auslösbar waren und eine Eliminationsdiät keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hatte.¹⁵ Als systemische Ursachen bzw. assoziierte Erkrankungen werden chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, die Sarkoidose und allgemein „genetische Faktoren“¹⁶ genannt. Mögliche Trigger

sind auch lokale oder systemische virale Infekte.¹⁷ Die Assoziation mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere mit dem Morbus Crohn, ist überzeugend dokumentiert.¹² In diesem Zusammenhang wird die OFG als eigenständige Entität eingeordnet,¹⁸ die jedoch bei entsprechender Assoziation mit besonders schweren Verläufen der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung einhergehen kann.¹² Insgesamt leiden nur 0,5 % der Patienten mit einem Morbus Crohn zusätzlich an einer OFG.¹⁸ Umgekehrt berichteten einige Autoren, dass 38-67 % der pädiatrischen Patienten mit einer OFG¹⁹ gleichzeitig oder im späteren Verlauf zusätzlich an einem Morbus Crohn erkranken.²⁰⁻²²

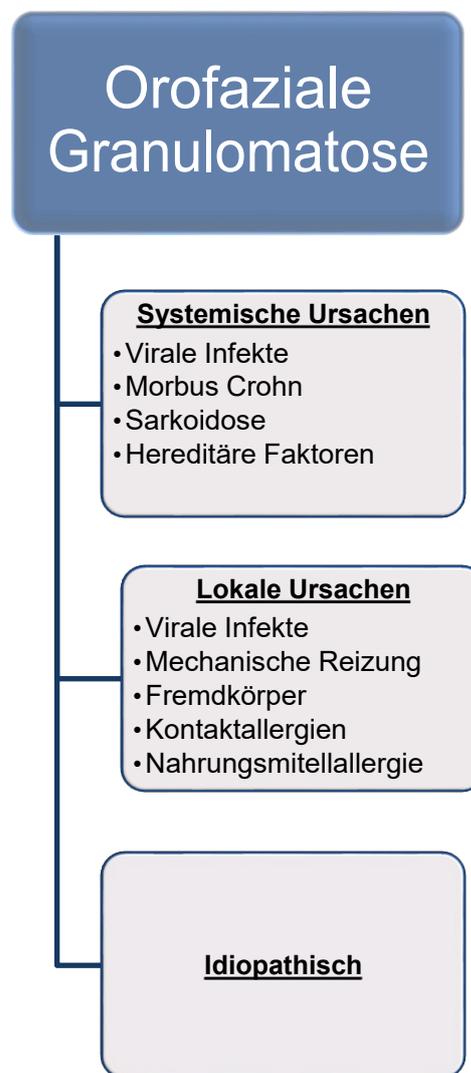


Abbildung 2: Mögliche lokale und systemische Ursachen/Trigger der orofazialen Granulomatose.

1.3 Klinisches Bild und Differentialdiagnosen

Die OFG präsentiert sich primär meistens mit einer entzündlichen, ödematösen und schmerzlosen Schwellung einer oder beider Lippen, meist der Oberlippe.²³ Die ersten Episoden der Schwellung bilden sich in der Regel noch spontan zurück bzw. dauern nur einige Stunden bis Tage an,²⁴ was differentialdiagnostisch an Angioödeme unterschiedlicher Ursachen denken lässt.²⁵ Die Schwellung erscheint am Anfang weich und teigig, wird jedoch im Verlauf fester und inhomogener und persistiert.²⁵ Sekundär kommt es häufig zur Bildung von Rhagaden der Mundwinkel sowie einem begleitenden Erythem und Schuppung.²⁶ Differentialdiagnosen in der frühen Phase der noch intermittierenden Lippenschwellung sind in erster Linie die oben erwähnten Angioödeme unterschiedlicher Genese (histamin-vermittelt, bradykinin-vermittelt, hereditär) oder auch akute Infekte. Bei persistierender Schwellung muss differentialdiagnostisch an Fremdkörpergranulome, sekundäres Lymphödem, oder selten an mykobakterielle Infektionen, eine Cheilitis glandularis oder eine Granulomatose mit Polyangitis gedacht werden.

Die Fazialisparese als Teilsymptom des MRS kann unilateral oder bilateral, partiell oder komplett sein²⁸ und ist bei maximal einem Drittel²⁹ der Patientinnen/-en mit OFG zu finden. Sie tritt nicht zwangsläufig gleichzeitig mit der Lippenschwellung auf, sondern kann sich zeitlich versetzt manifestieren.³⁰

Dreißig bis 80 % der Patienten mit OFG leiden zusätzlich an einer Lingua plicata.^{31, 32} Dazu passend berichten Zimmer et al.³³ über 42 Patientinnen/-en, von denen 59 % eine Lingua plicata hatten. Die Lingua plicata als alleiniges Symptom hat in der Regel keinen Krankheitswert bzw. kommt häufig auch bei gesunden Menschen vor. Sie wird möglicherweise polygenetisch vererbt³⁴ und gilt als mögliches Begleitsymptom beim Sjögren-Syndrom, Down-Syndrom, bei Pemphigus-Erkrankungen und eben bei chronisch-granulomatösen Erkrankungen.³⁴

Das Vollbild eines MRS kommt bei Kindern verhältnismäßig selten vor.³⁵ Die Lingua plicata tritt bei ihnen ebenfalls seltener als bei Erwachsenen auf (maximal 30 % der Fälle).³⁶ Die langfristige Beobachtung von pädiatrischen OFG-Patienten ergab eine im Vergleich zu Erwachsenen eher gute Prognose, schwere Krankheits-Exazerbationen waren selten.¹¹

1.4 Histologie

Der diagnostische Goldstandard ist die Histologie aus enoral entnommenem Gewebe. Histologisch können klassischerweise zwei Phasen unterschieden werden: Die Frühphase (intermittierende Schwellung) ist durch perivaskuläre Infiltrate von Histiozyten, Lymphozyten und Plasmazellen gekennzeichnet. In der Spätphase (persistierende Schwellung) finden sich typische Epitheloidzellgranulome aus Langhans-Zellen, die histologisch in der Regel nicht eindeutig von einem Morbus Crohn oder einer Sarkoidose zu unterscheiden sind.²³ Insbesondere in kleineren Biopsien werden häufig keine Granulome angetroffen. Das Fehlen typischer histologischer Veränderungen ist daher kein Ausschlusskriterium für das Vorhandensein einer OFG.³⁷

1.5 Therapie

Die Therapie der OFG gestaltet sich in der Regel schwierig und langwierig. Die verfügbaren Informationen basieren ausschließlich auf Beobachtungen aus Kasuistiken bzw. Fallserien. Randomisierte klinische Studien existieren nicht.²⁷ Mehreren Studien weisen auf die Wirksamkeit von **Kortikosteroiden** (oral, intravenös oder auch intraläsional injiziert) hin.^{38, 39} Die Therapie mit **intraläsional injiziertem Triamcinolon** wird seit den 1970er Jahren eingesetzt.³⁸⁻⁴⁰ Auch neuere Beobachtungen an größeren Patientengruppen sprechen für eine deutliche und anhaltende Wirksamkeit.⁴¹⁻⁴³ Eine mögliche Nebenwirkung ist eine persistierende Atrophie der Haut am Injektionsort. Für die Wirkung systemisch applizierter Steroide liegen ebenfalls relativ umfassende Daten vor,^{25, 27, 44, 45} wobei der Anwendungszeitraum aufgrund von Nebenwirkungen in der Regel begrenzt ist und die Wirkung meistens nach dem Absetzen des Steroids wieder nachlässt.⁴⁴ Die hochdosierte intravenöse Gabe

von **Kortikosteroiden** im Rahmen einer Pulstherapie ist in schweren Fällen möglich²⁵ und wird auch in der Würzburger Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie zur Behandlung von Patientinnen/-en mit ambulant therapierefraktärem Verlauf regelmäßig während kurzstationärer Behandlungen eingesetzt. Im Rahmen von Kasuistiken wurde auch über die kombinierte Anwendung von Kortikosteroiden und **Chloroquin** mit synergistischer Wirkung berichtet.^{45, 46}

Eine Reihe von Fallserien belegt eine positive Wirkung von **TNF- α -Inhibitoren**. Insbesondere für Infliximab und weniger für Adalimumab liegen Daten vor,⁴⁷⁻⁵¹ wobei nach dem Absetzen ebenfalls mit einem Rezidiv der OFG gerechnet werden muss. **Infliximab** und auch **Adalimumab** sind für die Therapie des moderaten bis schweren Morbus Crohn zugelassen,⁴⁸ daher kann bei einer Assoziation der OFG mit einem Morbus Crohn ggf. eine Gabe innerhalb der zugelassenen Indikation erfolgen.⁴⁷⁻⁵¹ Eine Serie aus insgesamt 60 behandelten Patientinnen/-en belegt eine Wirkung von **Azathioprin**, insbesondere bei der Assoziation eines Morbus Crohn.⁵² Für Einzelfälle und kleinere Patientenkollektive wurden auch Erfolge bei Therapie mit diversen weiteren Immunmodulantien und Immunsuppressiva beschrieben. Zu ihnen zählt **Clofazamin**,^{25, 53-55} ein roter Farbstoff, der aufgrund seines bakteriostatischen Effektes zur Therapie der Lepra eingesetzt wird. Der mögliche Wirkmechanismus bei der Behandlung der OFG ist unbekannt. Clofazimin wurde im Off-Label Use auch zur Behandlung des Pyoderma gangraenosum und des kutanen Lupus erythematodes eingesetzt.⁵³ Hinweise auf eine mögliche Wirkung gegen die OFG gibt es auch für **Dapson**,⁵⁶ **Fumarsäure**,⁵⁷ **Methotrexat**,^{11, 58}

Mycophenolatmofetil^{25, 59} und **Thalidomid**⁶⁰ sowie für verschiedene Antibiotika. In der Hautklinik praktiziert wird zusätzlich die Behandlung mit **Sulfasalazin**; das Handelspräparat Azulfidine® ist für die Therapie des Morbus Crohn mit Kolonbefall zugelassen.⁶¹

Für wenig aktive und klinisch „ausgebrannte“ Verläufe gelten auch **chirurgische Interventionen** als Option, insbesondere wenn eine entstellende Deformation der Lippen persistiert und konservative Therapieoptionen ausgeschöpft sind.^{62, 63}

Zu befürchteten ist ggf. ein postoperatives Wiederaufflammen bzw. ein Rezidiv der Lippenschwellung.⁶³

Zusammenfassend wurden sehr unterschiedliche Therapeutika zur Behandlung der OFG vorgeschlagen, ein allgemeiner Konsens über ihre jeweilige Wertigkeit fehlt jedoch.²⁷ Aussagekräftige Daten zu Langzeitverläufen unter den genannten Therapeutika, d.h. Verlaufsbeobachtungen über den unmittelbaren Behandlungszeitraum hinaus, fehlen in den meisten Fällen.

1.6 Ziele der Dissertation

In der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Würzburg wurden seit 2004 61 Patientinnen/-en mit dokumentierter Diagnose einer OFG behandelt, was eine im Vergleich zu den Literaturdaten verhältnismäßig große Patientengruppe darstellt.²⁷ Primäres Ziel der vorliegenden Arbeit war die Dokumentation fallbezogener Basisdaten und der in der Hautklinik eingesetzten Therapiemodalitäten sowie nach Möglichkeit eine Abfrage von individuellen Langzeitverläufen nach dem Abschluss der Behandlung in der Hautklinik. Das sekundäre Ziel bestand darin, aus der Zusammenschau der eigenen deskriptiven Beobachtungen und der bereits vorliegenden Literatur einen Therapiealgorithmus zu erstellen, also einen Vorschlag für einen konkreten Behandlungsleitfaden, der im Rahmen einer SOP (*Standard operating procedure*) für zukünftige Patientinnen/-en der Würzburger Hautklinik eingesetzt und ggf. auch im Rahmen einer Publikation in einer dermatologischen Fachzeitschrift vorgestellt werden kann.

1.7 Fragestellungen

Basisdaten/Patientenkollektiv: Wie ist die Geschlechterverteilung? Wo liegt der Manifestationsgipfel? Was sind wichtige klinische Manifestationen? Inwieweit gibt es eine Assoziation mit chronisch-entzündlichen Darm- und anderen Erkrankungen? Gibt es Belege für eine Triggerung durch Rauchen oder eine außergewöhnliche mechanische Belastung wie etwa das Spielen eines Blasinstrumentes oder ein Piercing? Welche Symptome bzw. Krankheitsaspekte werden als belastend empfunden und definieren so den Therapiebedarf?

Therapie: Welche Medikamente wurden zur Therapie der OFG eingesetzt? Wie viele verschiedene Medikamente kamen im Durchschnitt zur Anwendung? Konnte im Rahmen der Behandlung jeweils eine Besserung dokumentiert werden? Hielt diese über die Therapie hinaus an?

Langzeitverlauf: Bei welchem Anteil der Patientinnen/-en kam es zum Ausbrennen der Erkrankung bzw. zum Abklingen der akut-entzündlichen Aktivität? Kann darauf durch eine frühe oder intensive Therapie Einfluss genommen werden? Wie häufig war eine *Restitutio ad integrum*, wie häufig waren Defektheilungen?

2 Material und Methoden

2.1 Design

Es handelt sich um eine retrospektive Erhebung von fallbezogenen Daten.

2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

In die retrospektive Auswertung wurden alle pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen/-en eingeschlossen, bei denen in den Jahren 2004 bis 2019 an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergie mit hinreichender Wahrscheinlichkeit die Diagnose einer OFG gestellt werden konnte. Voraussetzung hierfür war die Anamnese einer rezidivierenden und zumindest passager persistierenden Lippenschwellung bei einem Ausschluss anderer Ursachen. Die histologische Sicherung einer OFG durch den Nachweis von Epitheloidzellgranulomen war keine Voraussetzung für den Einschluss.

Voraussetzung für die aktive Abfrage von Langzeitverläufen waren eine Einwilligung der Patientinnen/-en nach schriftlicher Aufklärung sowie ein ausreichend dokumentierter Verlauf, d. h. mindestens 2 weitere Vorstellungen im Hause nach der Erstvorstellung.

2.3 Rekrutierung

Im ersten Schritt wurde eine SAP-basierte Patientensuche durchgeführt. Berücksichtigt wurden dabei die ICD-Codes K13.0 (Krankheiten der Lippen), L92.8 (sonstige granulomatöse Krankheiten der Haut und der Unterhaut), L92.9 (granulomatöse Krankheiten der Haut und der Unterhaut, nicht näher bezeichnet) und G51.2 (Melkersson-Rosenthal Syndrom). Die auf diese Weise identifizierten Fälle (n = 554) wurden anhand der elektronischen Patientenakte (SAP-System) im Hinblick auf die oben genannten Kriterien überprüft. Die Einschlusskriterien waren bei 61 Patientinnen/-en erfüllt. Für dieses Gesamtkollektiv wurden anhand der retrospektiven Aktendokumentation fallbezogene Basisdaten gesammelt. Diese beinhalten das Geschlecht, das Alter in Jahren bei der Erstvorstellung in der Hautklinik, Begleiterkrankungen, einen Bericht über mechanische Belastung

als möglichen Trigger der OFG und persönliche Einschätzung der Krankheitsbelastung. Bei 43 Patientinnen/-en konnte anhand der Aktenlage zusätzlich eine retrospektive Auswertung des Krankheitsverlaufes während der Behandlung in unserer Klinik erfolgen; Voraussetzung hierfür waren mindestens 2 weitere Vorstellungen im Hause nach der Erstvorstellung sowie eine ausreichend detaillierte Dokumentation.

Für die Abfrage von Langzeitverläufen wurden die 43 Patientinnen/-en, für die der bisherige Krankheitsverlauf ausreichend gut dokumentiert war, per Post angeschrieben. Mit dem Anschreiben erhielten sie schriftliche Informationen über das geplante Vorhaben, eine Einwilligungserklärung bezüglich der geplanten Datenerhebung und einen Fragebogen (s. jeweils Anlage) mit erneuter Abfrage der o. g. Basisdaten und des langfristigen Verlaufs der Erkrankung (Heilung, Defektheilung, persistierende Aktivität) sowie der ggf. im weiteren Verlauf erhaltenen Therapien. Für minderjährige Patientinnen/-en und ihre Sorgeberechtigten wurden separate Informationsblätter und entsprechend modifizierte Einwilligungserklärungen verwendet (s. ebenfalls Anlage). Beigelegt wurde außerdem ein frankierter Rückumschlag. Patientinnen/-en, die den Fragebogen nicht beantworteten bzw. keine Rückmeldung gaben, wurden nach dem Ablauf von 6 Wochen einmalig erneut schriftlich kontaktiert.

Dreiundzwanzig (53,4 %) der 43 schriftlich kontaktierten Patientinnen/-en erteilten ihre Einwilligung zur Studienteilnahme und stellten einen ausgefüllten Fragebogen für die Auswertung zur Verfügung. 17 (39,5 %) Patientinnen/-en reagierten nicht auf die Anfrage bzw. waren nicht erreichbar; 3 (6,9 %) Personen wurden als „verstorben“ gemeldet.

2.4 Datenmanagement

Quelldaten waren die patientenbezogenen Informationen aus dem elektronischen Krankenhaus-Dokumentationssystem (SAP) sowie, sofern zutreffend, die zusätzlich erhobenen Daten aus den Fragebögen. Die im Rahmen der Studie erfassten personenbezogenen Daten wurden pseudonymisiert dokumentiert und für die finale Auswertung vollständig anonymisiert. Die Originaldaten wurden ausschließlich auf dem UKW-internen und

zugriffsgeschützten Server-Laufwerk gespeichert. Die Fragebögen wurden in einem stets verschlossenen Raum in einem abgeschlossenen Schrank aufbewahrt.

2.5 Literaturrecherche

Eine Literatursuche wurde in den elektronischen Datenbanken Pubmed und Google Scholar durchgeführt. Gesucht wurde nach den folgenden englischen Begriffen: adalimumab, azathioprine, cheilitis granulomatosa, children, clofazimine, Crohn's disease, dapson, facial nerve paralysis/paresis, granulomatous cheilitis, infliximab, lingua plicata, Melkersson-Rosenthal syndrome, mycophenolate mofetil, orofacial granulomatosis, pediatric, prednisolone, sulfasalazine, steroid.

3 Ergebnisse

3.1 Patientengruppe (Basisdaten)

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die zwischen 2004 und 2019 in der Hautklinik behandelten Patientinnen und Patienten mit hinreichend sicherer Diagnose einer OFG. Es waren insgesamt 61 Personen, 31 (50,8 %) davon waren weiblich. Das mediane Alter lag bei 45 Jahren (7-77 Jahre). Bei 58 Patientinnen/-en lag primär eine Cheilitis vor; in den restlichen Fällen wurde ausschließlich eine Pareitis (n= 2) bzw. in einem Fall eine periorbitale Schwellung (n= 1) dokumentiert. In 48 (78,7 %) Fällen war die Oberlippe betroffen, in 28 (45,9 %) Fällen die Unterlippe. Die Wangen waren in 24 (39,3 %) Fällen im Sinne einer Pareitis betroffen. Eine Lingua plicata war in 16 (26,2 %) Fällen assoziiert. Über eine Fazialisparese (aktuell oder in der Vergangenheit) berichteten 11 (18,0 %) der Patientinnen/-en. Das Vollbild eines MRS, also das Zusammentreffen oder Aufeinanderfolgen von CG, Fazialisparese und Lingua plicata lag bei 6 (9,8 %) Personen vor.

Eine (oder mehrere) Biopsien zur histologischen Beurteilung lagen bei 49 (80,3 %) Patientinnen/-en vor. In 32 Fällen (entsprechend in 52,5 % des Gesamtkollektivs) passte die Histologie zu einer OFG, in 17 (27,9 %) Fällen ergab sie ein unspezifisches Ergebnis bzw. die OFG konnte histologisch nicht gesichert werden. Bezogen auf die Gesamtzahl der 49 biopsierten

Patientinnen/Patienten gelang also in 65,3 % eine histologische Bestätigung der Diagnose. Eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung war in 10 (16,4 %) Fällen assoziiert, in 9 (14,8 %) Fällen handelte es sich um einen Morbus Crohn. In keinem Fall war eine Sarkoidose bekannt. Weitere 9 (14,8 %) Patientinnen/en litten zusätzlich an einem Diabetes mellitus.

Drei (4,9 %) Patientinnen/-en berichteten über einen regelmäßigen Nikotinkonsum, 5 (8,2 %) über eine mechanische Belastung durch das Spielen eines Blasinstrumentes. Ein Lippen- oder Zungenpiercing kam bei keinem der Befragten vor.

Tabelle 1: Patientengruppe (Basisdaten)

	(%)
Alter bei Erstvorstellung (Jahre), Median (min-max.)	45 (7-77)
Geschlecht	
Männlich	30 (49,2)
Weiblich	31 (50,8)
Manifestation der orofazialen Granulomatose	
Oberlippe	48 (78,7)
Unterlippe	28 (45,9)
Wangen	24 (39,3)
Lingua plicata	16 (26,2)
Fazialisparese	11 (18,0)
Vollbild Melkersson-Rosenthal Syndrom	6 (9,8)
Histologische Sicherung	
Keine Histologie erfolgt	12 (19,7)
Passend zur OFG	32 (52,5)
Unspezifisch	17 (27,9)
Begleiterkrankungen	
Chronisch-entzündliche Darmerkrankung	10 (16,4)
Diabetes mellitus	9 (14,8)
Sarkoidose	0 (0,0)
Mechanische Belastung	
Rauchen	3 (4,9)
Spielen eines Blasinstrumentes	5 (8,2)
Tragen von Lippen-/Zungenpiercing	0 (0,0)

3.2 Persönliche Belastung durch die OFG

Die Patientinnen/-en wurden nach verschiedenen Aspekten der Erkrankung zum Zeitpunkt ihrer stärksten Ausprägung gefragt, die sie als persönliche Belastung wahrgenommen haben: Beeinträchtigung beim Essen, Beeinträchtigung beim

Sprechen, Beeinträchtigung durch häufige Arztbesuche, durch die Medikamenteneinnahme, durch Kommentare anderer/dritter Personen oder durch allgemeine Angst und Unsicherheit. Ausgewertet werden konnten die Antworten von 23 Personen (**Abbildung 3**).

Abbildung 3a zeigt die persönliche Belastung durch die kosmetische Beeinträchtigung. 12 (52,2 %) der befragten Personen empfanden die kosmetische Beeinträchtigung als stark belastend. Jeweils 4 (17,4 %) Personen empfanden die kosmetische Beeinträchtigung als mäßig bzw. gering belastend, und nur 3 (13,0 %) Personen fühlten sich durch diesen Aspekt nicht belastet.

Abbildung 3b zeigt die persönliche Belastung durch die Kommentare anderer Personen. Fünf (21,7 %) Personen fühlten sich durch entsprechende Kommentare stark belastet, 10 (43,5 %) mittelmäßig und jeweils 4 (17,4 %) gering oder gar nicht.

Nur ein relativ geringer Anteil der Betroffenen berichtete über eine starke (n = 2, 8,7 %) Beeinträchtigung durch Schwierigkeiten beim Essen (**Abbildung 3c**), weitere 3 (13,0 %) Personen empfanden diesen Aspekt als mäßig, weitere 4 (17,4 %) als gering belastend. Die Mehrzahl der Betroffenen (n = 14, 60,9 %) empfanden keine Probleme bei der Nahrungsaufnahme.

Abbildung 3d zeigt die Belastung durch Schwierigkeiten beim Sprechen. Die Mehrzahl der Betroffenen (n = 16, 69,6 %) empfand diesen Aspekt nicht als belastend. Sechs (26,1 %) Personen empfanden eine geringe Belastung, und nur eine (4,3 %) Person klagte über eine starke Belastung durch die Schwierigkeiten beim Sprechen.

Abbildung 3e zeigt die Belastung durch notwendige Arztbesuche. Diese wurde zu gleichen Anteilen als stark, mäßig oder gering belastend empfunden (jeweils n = 6, 26,1 %), 5 (21,7 %) Personen empfanden die Arztbesuche nicht als belastend.

Abbildung 3f zeigt die persönliche Belastung durch die Einnahme von Medikamenten. Ein rundes Drittel der Betroffenen (n = 8, 34,8 %) fühlte sich

durch die Notwendigkeit, regelmäßig Medikamente einzunehmen, stark belastet. Sechs (26,1 %) Personen empfanden keine Belastung. Weitere 5 (21,7 %) Personen fühlten durch die Medikamenteneinnahme gering belastet und 4 (17,4 %) Personen stufen die Belastung als mäßig ein.

Abbildung 3g zeigt die Belastung durch allgemeine, krankheitsbezogene Angst/Unsicherheit. Ein knappes Drittel (n = 7, 30,4 %) der Betroffenen stufte diese Belastung als stark ein, die Mehrzahl als mittelstark (n = 10, 43,5 %), die verbleibenden Personen als gering oder fehlend (jeweils n = 3, 13,0 %).

Den jeweiligen Patientenakten war zu entnehmen, dass sich mehrere Patientinnen/-en wegen der empfundenen psychischen Belastung und auch aufgrund von Kommentaren durch Außenstehende bzw. Mobbing von der Arbeit krankmeldeten.

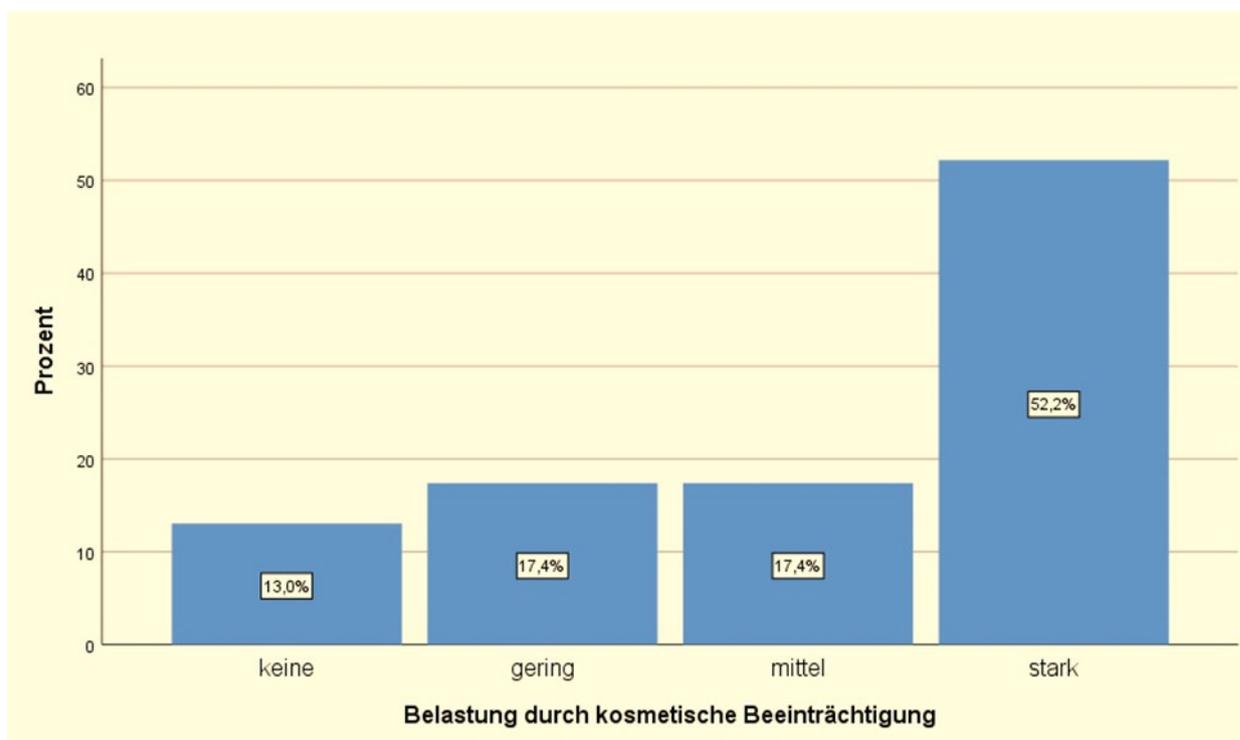


Abbildung 3a: Belastung durch kosmetische Beeinträchtigung

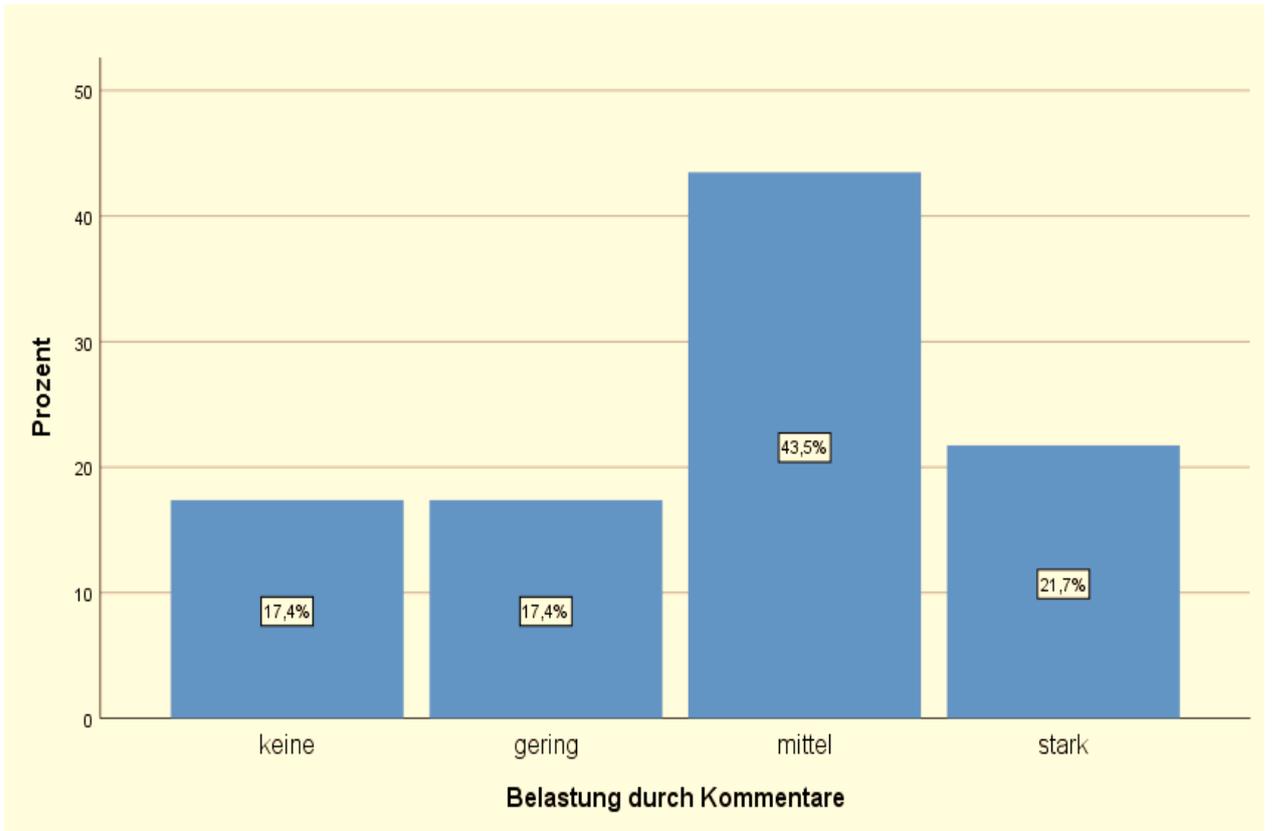


Abbildung 3b: Belastung durch Kommentare anderer/dritter Personen.

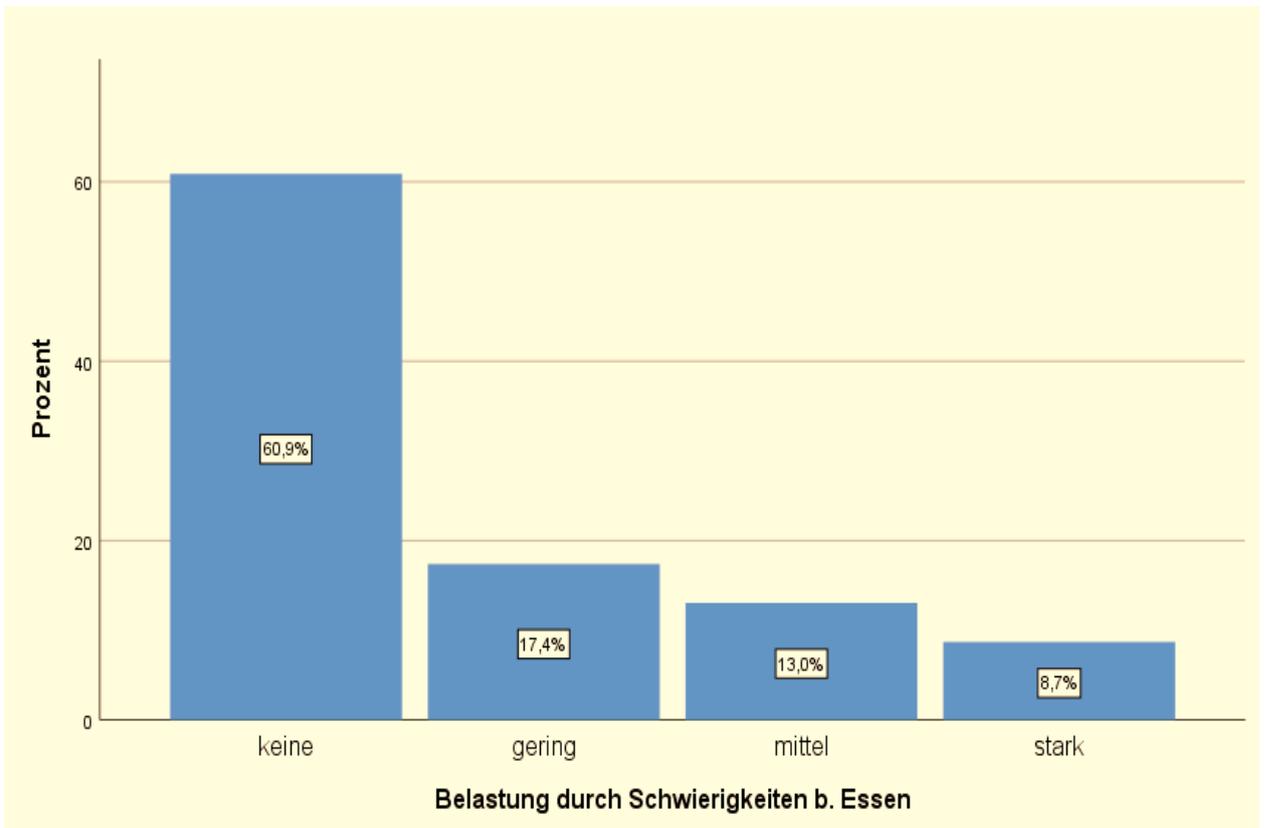


Abbildung 3c: Belastung durch Schwierigkeiten beim Essen.

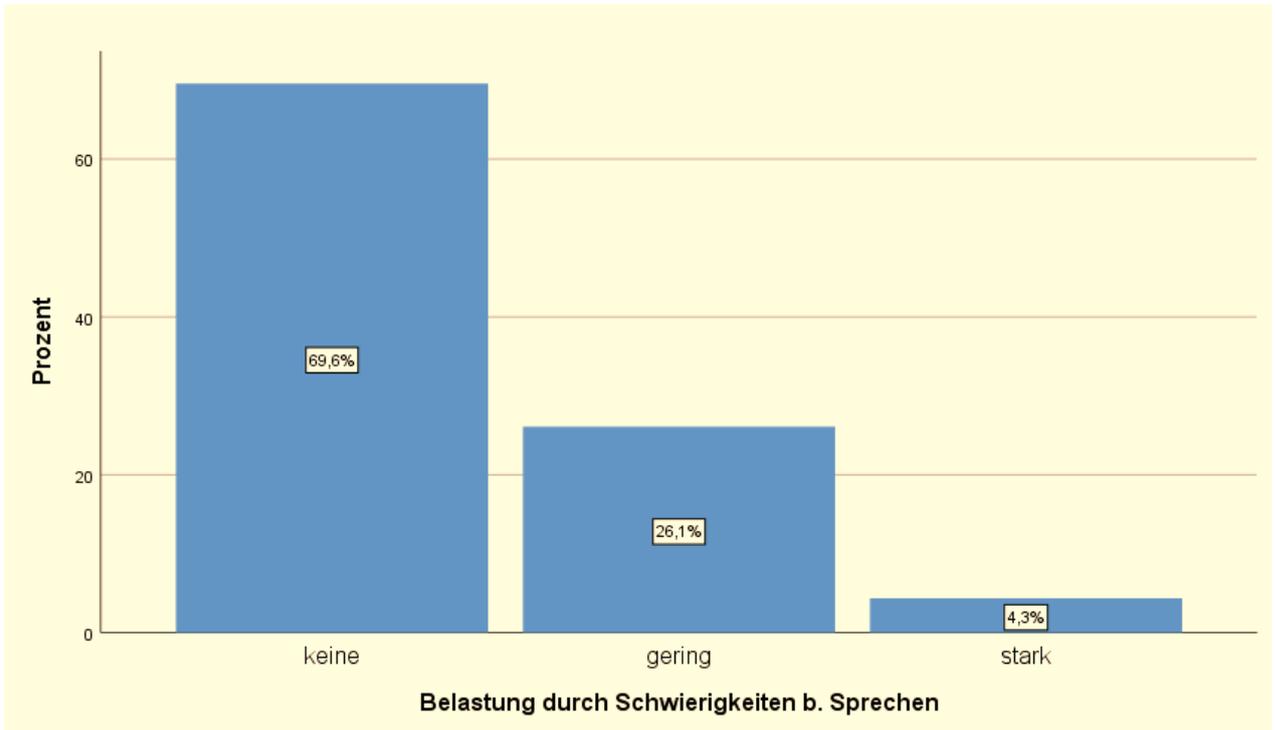


Abbildung 3d: Belastung durch Schwierigkeiten beim Sprechen.

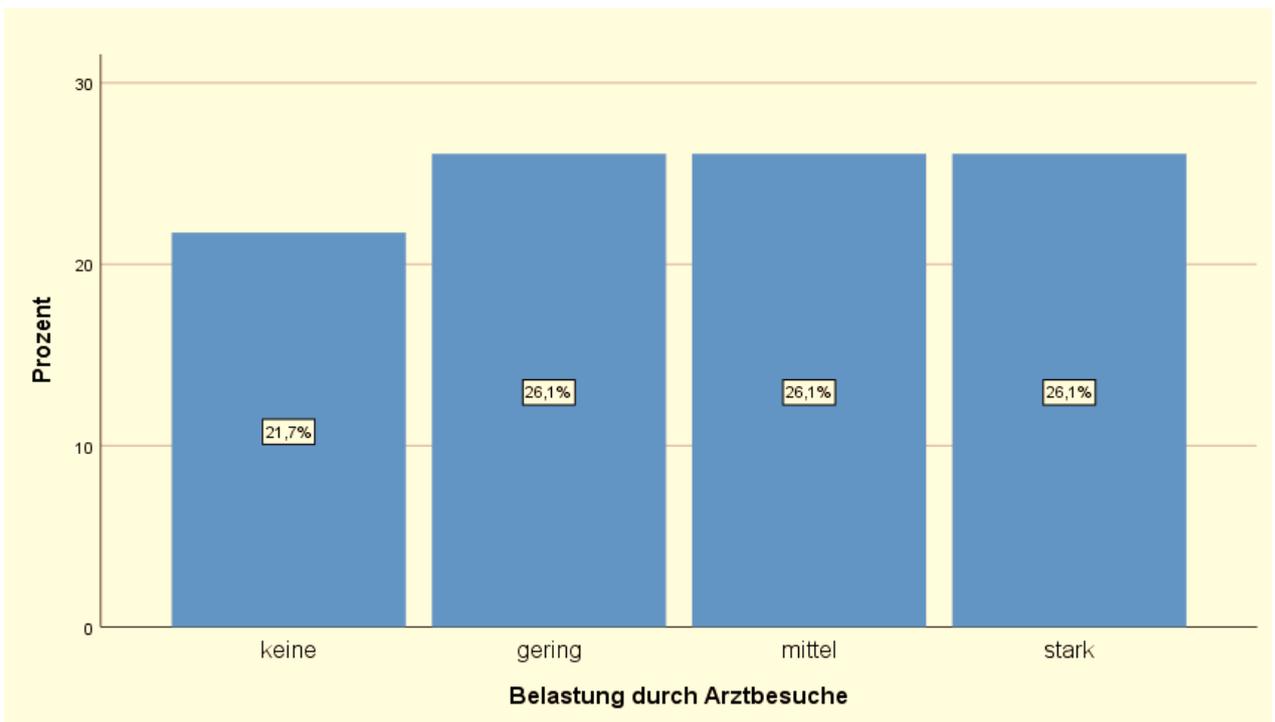


Abbildung 3e: Belastung durch häufige Arztbesuche.

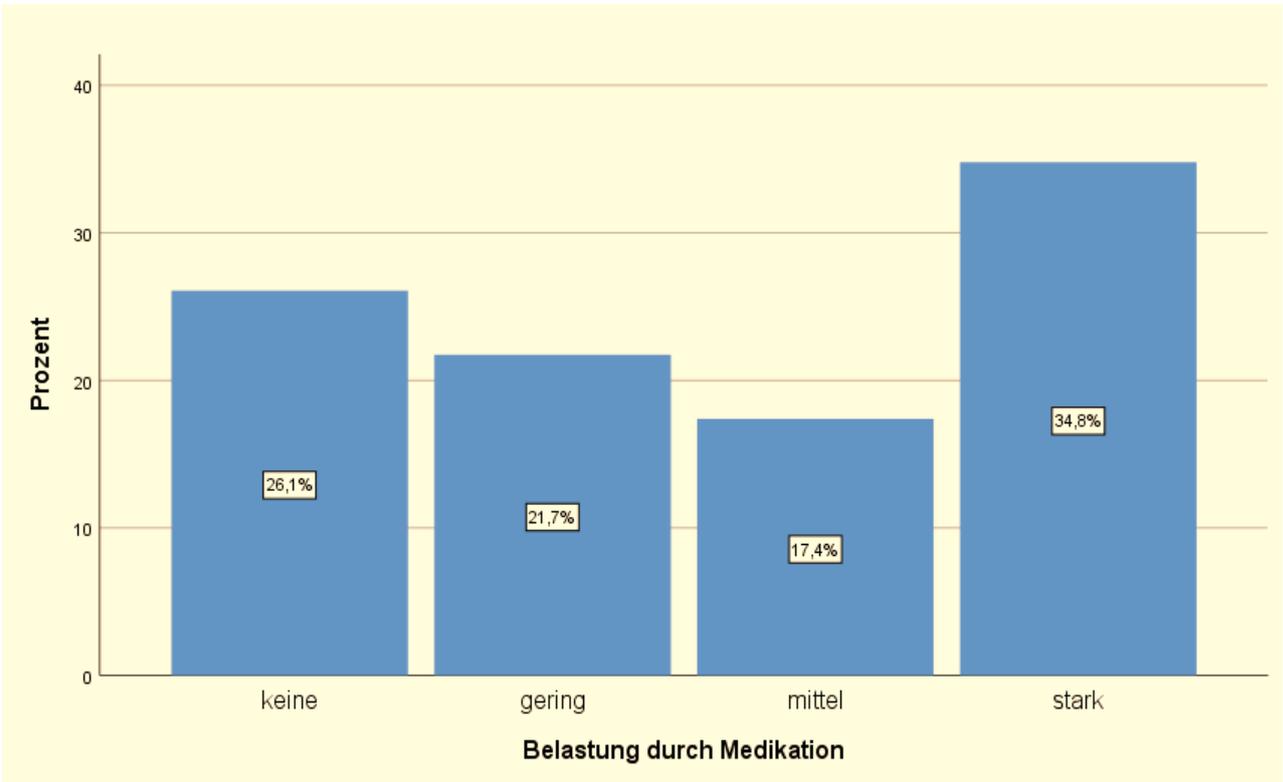


Abbildung 3f: Belastung durch die Notwendigkeit, viele Medikamente einnehmen zu müssen.

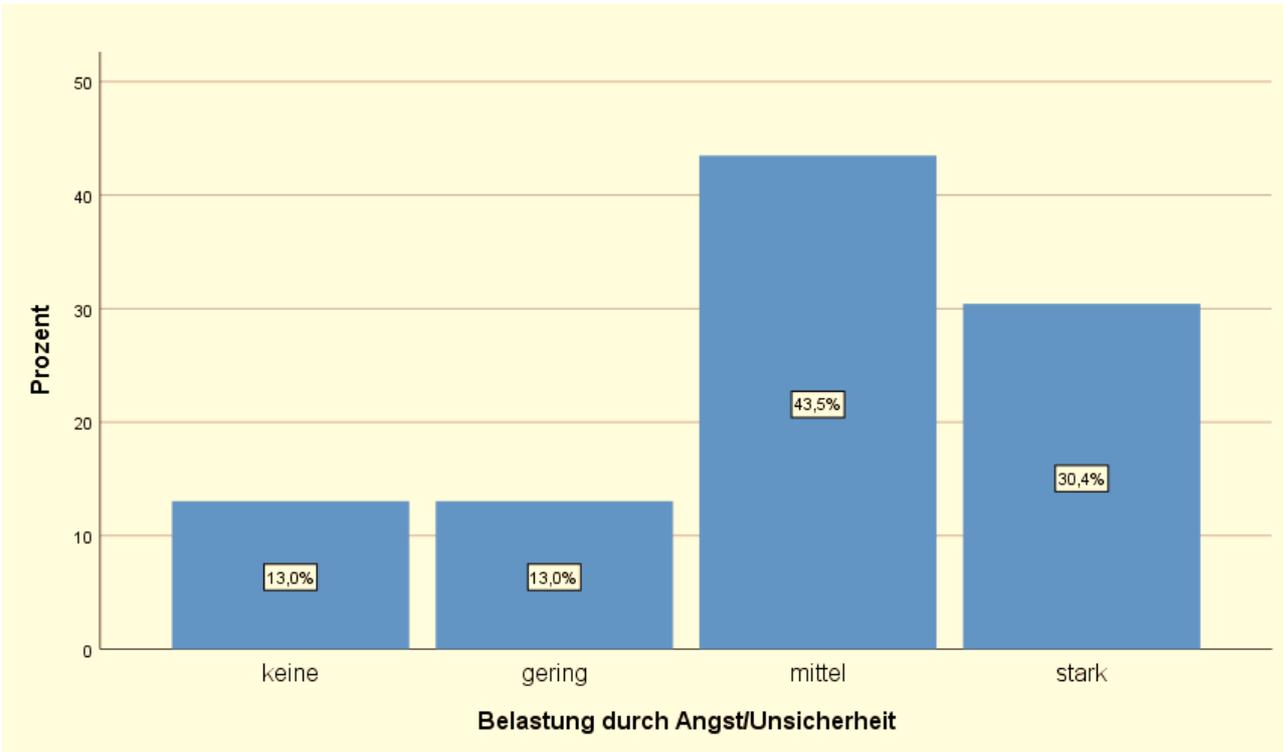


Abbildung 3g: Belastung durch Angst und Unsicherheit.

3.3 Eingesetzte Therapeutika und Verlauf der Erkrankung während der Therapie in der Hautklinik

Die **Tabelle 2** gibt einen Überblick über die im Beobachtungszeitraum zur Behandlung der OFG eingesetzten Therapeutika. Achtunddreißig (62,3 %) der 61 aufgrund dieser Diagnose behandelten Patientinnen/Patienten erhielten eine systemische Therapie, die anderen wurden lediglich zur Diagnosesicherung oder Beratung vorgestellt oder wurden ohne Therapie klinisch kontrolliert und beobachtet.

Fünfundzwanzig (41,0 %) Patientinnen/Patienten wurden mit **Prednisolon** behandelt (durchschnittliche Behandlungsdauer 5 Wochen). Bei der Mehrzahl (n = 17, entsprechend 68,0 %) der mit Prednisolon behandelten Personen wurde eine Besserung dokumentiert. Diese Besserung war in den meisten Fällen passager, bestand also nur während der laufenden Einnahme. Die Mehrzahl der mit Prednisolon behandelten Personen (n = 20, 80,0 %) musste daher gleichzeitig oder im Verlauf noch ein oder mehrere weitere Medikamente einnehmen. Drei (12,0 %) der mit Prednisolon behandelten Personen zeigten keine Besserung ihres Zustands, bei 3 (12,0 %) weiteren wurde während der Einnahme von Prednisolon eine Abheilung dokumentiert, wobei nur in einem dieser Fälle Prednisolon als Monotherapie verwendet wurde.

6 (9,8 %) Patientinnen/-en erhielten eine **Steroid- bzw. Dexamethason-Pulstherapie**. Diese wird an drei aufeinanderfolgenden Tagen in einer jeweiligen Dosis von 100 mg intravenös gegeben. Das Intervall zwischen den Pulsen beträgt in der Regel vier Wochen. In nur zwei (33,3 %) Fällen wurde zum Zeitpunkt der Beendigung der Steroid-Pulstherapie eine stabile Besserung dokumentiert. In den verbleibenden vier (66,7 %) Fällen wurde keine anhaltende Besserung festgestellt. Die betroffenen Personen berichteten in der Regel über eine Besserung unmittelbar nach dem Steroidpuls, jedoch über eine im Verlauf des vierwöchigen Pausenintervalls wieder zunehmende Krankheitsaktivität (laut Dokumentation in den Arztbriefen). Die Steroid-Pulstherapie wurde in keinem Fall als Monotherapie gegeben. Keine Abheilung wurde dokumentiert.

Eine **Sulfasalazin**-Therapie wurde bei 18 (29,5 %) Personen durchgeführt; die durchschnittliche Therapiedauer betrug 60 Wochen. Vier (22,2 %) Patientinnen/-en zeigten im Therapieverlauf eine Abheilung. In jeweils 7 (38,9 %) Fällen wurde während der Einnahme eine klinische Besserung bzw. eine Verschlechterung dokumentiert. Sulfasalazin wurde bei nur 4 (22,2 %) Patientinnen/-en als einzige Therapie verwendet. Die vier ausschließlich mit Sulfasalazin behandelten Personen nahmen das Medikament durchschnittlich über 103,5 Wochen ein. In drei Fällen wurde eine klinische Besserung dokumentiert, in einem Fall eine Abheilung.

Insgesamt 16 (26,2 %) Patientinnen/-en wurden mit **Clofazimin** behandelt, durchschnittlich über 24 Wochen. Im Verlauf der Therapie mit Clofazimin konnte bei jeweils 4 (25,0 %) Personen eine Besserung bzw. eine klinische Abheilung dokumentiert werden. Sieben (43,8 %) Personen erfuhren keine Besserung oder ihr Zustand verschlechterte sich. Vier Personen erhielten ausschließlich Clofazimin und keine weitere Therapie. Für jeweils eine dieser vier Personen wurden eine klinische Stagnation, eine Besserung und eine Abheilung dokumentiert; in einem Fall wurde der Therapieerfolg nicht dargestellt.

Zwei (3,3 %) junge Männer erhielten eine Therapie mit **Infliximab**, durchschnittlich wurden 26,5 Zyklen in einem Intervall von 8 Wochen gegeben. In beiden Fällen waren andere immunsuppressive Therapien vorausgegangen. Bei beiden Patienten war ein Morbus Crohn assoziiert, dieser stellte jedoch nur in einem Fall eine rechtfertigende Indikation für die Gabe von Infliximab dar und war bei dem anderen Patienten weitgehend inaktiv. Beide Patienten erfuhren unter der Therapie mit Infliximab eine deutliche Besserung. In beiden Fällen wurde die Therapie zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch fortgesetzt.

Weitere zur Therapie der OFG eingesetzte Therapeutika waren **Dapson** (n = 5), **Azathioprin** (n = 2), **Hydroxychloroquin** (n = 2) und **Methotrexat** (n = 1).

Die 23 Patientinnen/-en, die keine Therapie im Hause erhielten, wurden im Durchschnitt nur sehr kurz, d. h. über eine Woche beobachtet, in Einzelfällen aber deutlich länger (maximal 117 Wochen). Bei vier (17,4 %) der unbehandelten Patientinnen/-en wurde im Verlauf ein gleichbleibender oder verschlechterter

Befund dokumentiert. Acht (34,8 %) Personen zeigten unter ausschließlich klinischer Beobachtung eine Verbesserung. Bei 11 (47,8 %) der unbehandelten Personen lag keine ausreichende Verlaufsdokumentation vor.

Tabelle 2: Daten zur Behandlung der OFG in der Hautklinik.

	(%)
Behandlungszeitraum in der Hautklinik (Monate), Median (min-max.)	7 (0-216)
Anzahl n der Vorstellungen in der Hautklinik, Median (min-max.)	5 (1-49)
Anzahl n der Therapeutika pro Patienten, Median (min-max.)	1 (0-4)
Prednisolon oral	
Behandelte Patientinnen/-en (n)	25 (41,0)
Therapiedauer (Wochen), Median (min-max.)	5 (1-36)
Verlauf während der Einnahme ¹	
Gleichbleibend oder Verschlechterung	3 (12,0)
Besserung	17 (68,0)
Abheilung	3 (12,0)
Unbekannt / unzureichend dokumentiert	2 (8,0)
iv.-Steroid-Pulstherapie	
Behandelte Patientinnen/-en (n)	6 (9,8)
Therapiepulse (n), Median (min-max.)	5 (1-12)
Verlauf während der Therapie ¹	
Gleichbleibend oder Verschlechterung	4 (66,7)
Besserung	2 (33,3)
Abheilung	0 (0,0)
Unbekannt / unzureichend dokumentiert	0 (0,0)
Sulfasalazin oral	
Behandelte Patientinnen/-en (n)	18 (29,5)
Therapiedauer (Wochen), Median (min-max.)	60 (12-154)

Verlauf während der Einnahme ¹	
Gleichbleibend oder Verschlechterung	7 (38,9)
Besserung	7 (38,9)
Abheilung	4 (22,2)
Unbekannt / unzureichend dokumentiert	0 (0,0)
<hr/>	
Clofazimin oral	
Behandelte Patientinnen/-en (n)	16 (26,2)
Therapiedauer (Wochen), Median (min-max.)	24 (4-104)
Verlauf während der Einnahme ¹	
Gleichbleibend oder Verschlechterung	7 (43,8)
Besserung	4 (25,0)
Abheilung	4 (25,0)
Unbekannt / unzureichend dokumentiert	1 (6,3)
<hr/>	
Infliximab iv.	
Behandelte Patientinnen/-en (n)	2 (3,3)
Therapiepulse (n), Median (min-max.)	26,5 (26-27)
Verlauf während der Therapie ¹	
Gleichbleibend oder Verschlechterung	0 (0,0)
Besserung	2 (100,0)
Abheilung	0 (0,0)
Unbekannt / unzureichend dokumentiert	0 (0,0)
<hr/>	
Nicht-Behandlung / Beobachtung	
Unbehandelte / beobachtete Patientinnen/-en (n)	23 (39,3)
Beobachtungsdauer (Wochen), Median (min-max.)	1,0 (0-117)
Verlauf während Nicht-Behandlung ²	
Gleichbleibend oder Verschlechterung	4 (17,4)
Besserung	8 (34,8)
Abheilung	0 (0,0)
Unbekannt / unzureichend dokumentiert	11 (47,8)

¹Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Anzahl der behandelten Patienten.

²Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der unbehandelten/beobachteten Patienten

3.4 Langzeitverlauf

Die unten abgebildeten Balkendiagramme geben eine Zusammenfassung über den Langzeitverlauf der OFG und die weitere Medikation nach dem Abschluss der Behandlung bzw. der Beobachtungsphase in der Hautklinik. Ausgewertet wurden die 23 ausgefüllten Fragebögen. Die Zeit zwischen dem letzten Besuch in der Hautklinik und dem Ausfüllen des Fragebogens lag im Durchschnitt bei 49,5 Monaten (0-129) Monaten. **Abbildung 4a** und **4b** enthalten Informationen zur aktuellen Ausprägung und Aktivität der OFG zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Zwölf (52,2 %) der 23 befragten Personen berichteten über eine stabile Abheilung. Nur eine (4,3 %) Person verwies auf eine starke und persistierende Verformung der Lippen. Zehn (43,5 %) Personen klagten über leichte Residuen bzw. eine leichte und persistierende Schwellung oder Verformung der Lippen. Die Mehrheit der Befragten (n = 18, entsprechend 78,3 %) gab an, dass zum Zeitpunkt der Befragung bzw. innerhalb des vorausgegangenen Jahres keine aktiven Schübe mehr aufgetreten seien. Die restlichen fünf (21,7 %) Personen berichteten, dass innerhalb des vergangenen Jahres noch aktive Schübe aufgetreten seien.

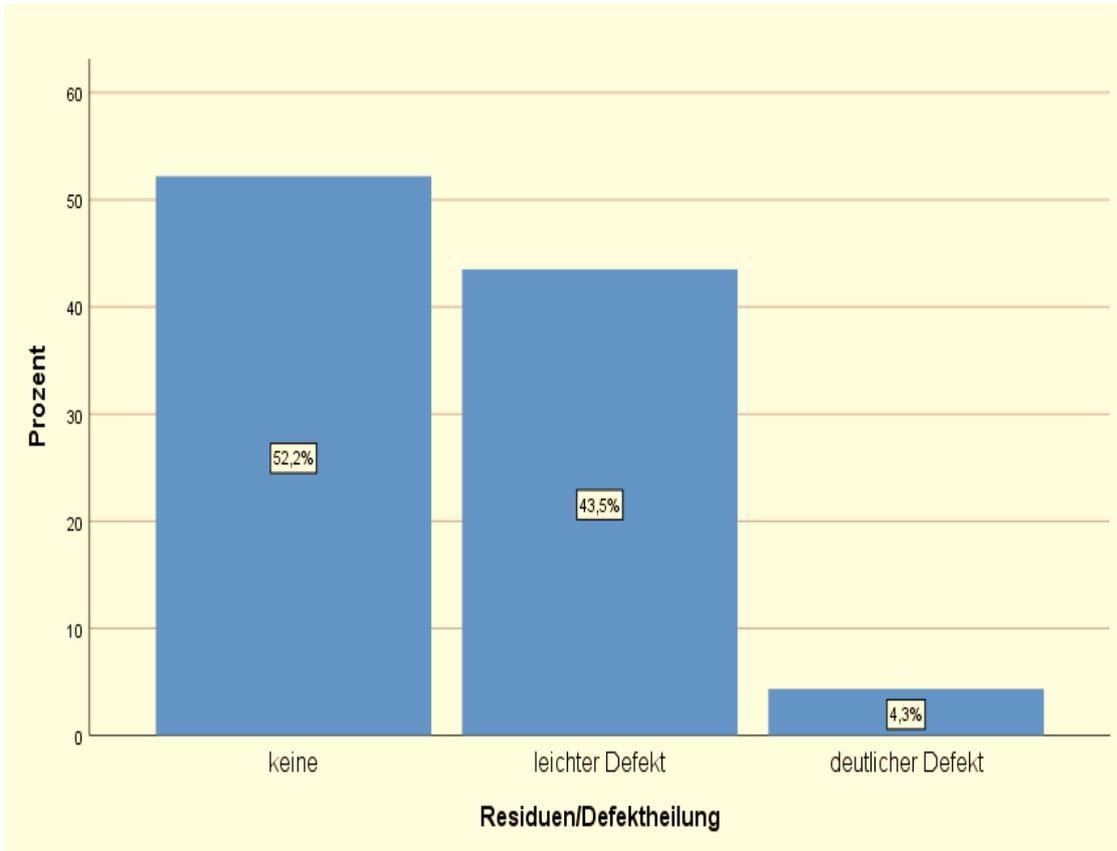


Abbildung 4a: Lokalbefund zum Zeitpunkt der Datenerhebung.

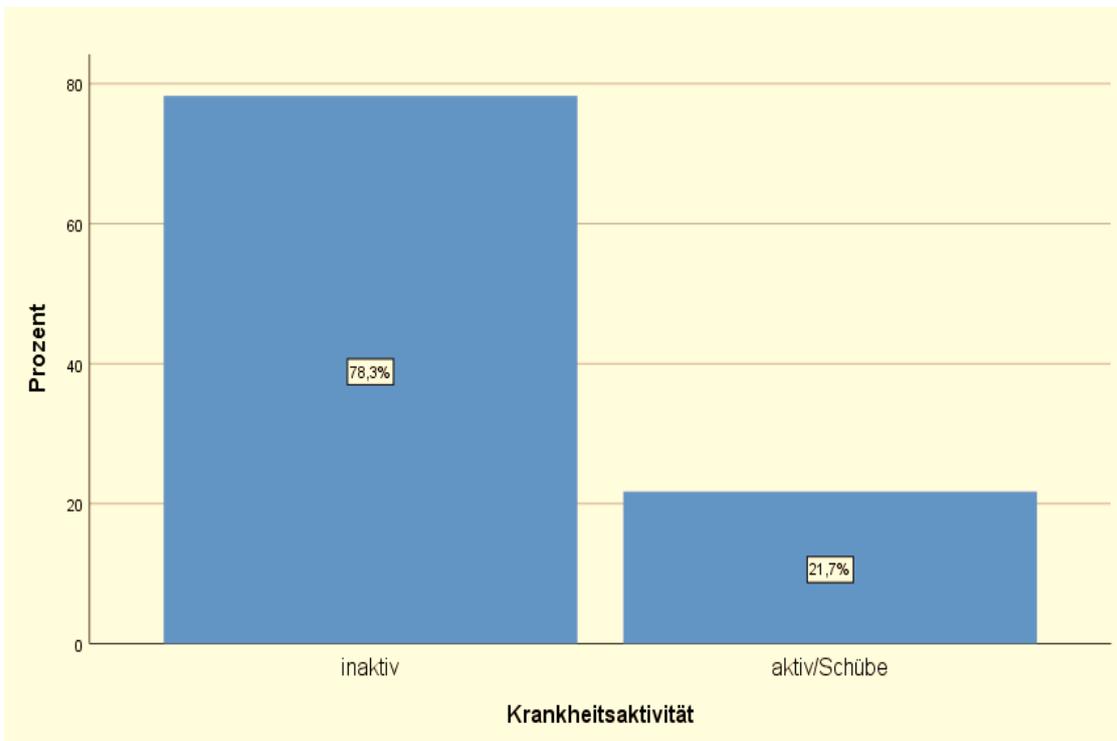


Abbildung 4b: Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Datenerhebung.

4 Diskussion

4.1 Stärken und Schwächen der Datenauswertung

Das Patientenkollektiv der Würzburger Hautklinik ist mit 61 auswertbaren Fällen relativ groß. Über das SAP-System und anhand der Suche nach den ICD-Codes K13.0 (Krankheiten der Lippen), L92.8 (sonstige granulomatöse Krankheiten der Haut und der Unterhaut), L92.9 (granulomatöse Krankheiten der Haut und der Unterhaut, nicht näher bezeichnet) und G51.2 (Melkersson-Rosenthal Syndrom) waren eine Rückverfolgung und lückenlose Erfassung aller Fälle seit 2004 möglich. Medizinische Basisdaten und Informationen zum Verlauf waren in den vorliegenden Arztbriefen und elektronischen Ambulanzkarten-Einträgen gut dokumentiert. Vorteilhaft und gegenüber anderen Auswertungen hervorzuheben ist die Erfassung von Langzeitverläufen über einen medianen Zeitraum von 49,5 Monaten. Anhand von Fragebögen wurden zusätzlich Informationen zur persönlichen Belastung durch verschiedene mit der OFG assoziierte Faktoren erfasst. In früheren Arbeiten wurde dieser Aspekt unseres Wissens nach bislang nicht untersucht.

Methodisch nachteilig ist die retrospektive Datenauswertung anstelle eines prospektiven Designs. Eine prospektive Datenerhebung ist jedoch aufgrund der Seltenheit der Erkrankung in einem einzelnen Zentrum und im zeitlichen Rahmen einer medizinischen Doktorarbeit kaum möglich. Die Rücklaufquote der zugeschickten Fragebögen lag bei 53,5 % (23 von 43 Bögen). Ein Teil der restlichen Patientinnen/-en war verstorben oder umgezogen, ein größerer Teil beantwortete den Fragebogen trotz erneuter schriftlicher Erinnerung aus unbekanntem Gründen nicht. Auf eine aktive telefonische Kontaktaufnahme bzw. Datenerhebung ohne vorliegende schriftliche Einverständniserklärung musste aus Datenschutzgründen verzichtet werden.

4.2 Vergleich des eigenen Kollektivs mit Daten aus der Literatur

Mit einem medianen Alter von 45 Jahren waren die untersuchten Patientinnen/-en im Vergleich zu den Literaturdaten relativ alt. Mit einem Frauenanteil von 50,8 % war die Geschlechterverteilung in der Patientengruppe ausgeglichen. Das bei den Patientinnen/-en dokumentierte klinische Spektrum mit unterschiedlichen Manifestationen der OFG war vergleichbar mit den Literaturdaten.²³ Bei der Mehrheit

unserer Patientinnen/-en lag eine CG vor (58 von 61 entsprechend 95,1 %), was die häufigste Manifestation der OFG ist. Die Oberlippe war häufiger betroffen (78,7 %) als die Unterlippe (45,9 %). Ein relativ großer Anteil der Patientinnen/-en (39,3 %) berichtete über eine Pareitis, die in zwei Fällen das einzige Symptom war. Der Anteil der Patientinnen/-en mit dem Vollbild eines MRS lag in unserer Auswertung bei 9,8 %, also eher unter dem in anderen Arbeiten angegebenen Prozentsatz.^{6, 27} Möglicherweise werden Fälle eines voll ausgebildeten MRS häufiger publiziert und erscheinen daher in der Literatur überrepräsentiert (Publikationsbias). In unserem Kollektiv war in 18,0 % der Fälle eine frühere oder gleichzeitig zur OFG aufgetretene Fazialisparese assoziiert. Auch in dieser Hinsicht wurden die Angaben aus der Literatur also eher unterschritten.²⁹ Eine Lingua plicata lag bei 26,2 % der Patientinnen/-en vor, was ungefähr den Angaben aus der Literatur entspricht (siehe Abschnitt 1.3).^{31, 32} Bei zehn unserer Patientinnen/-en war eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung assoziiert, die in neun (14,8 %) Fällen ausdrücklich als Morbus Crohn eingeordnet wurde. Unter diesen Fällen waren keine Kinder, obwohl speziell auch für pädiatrische Kollektive mit OFG eine hohe Prävalenz chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen beschrieben wird.²⁰⁻²² In unserer Gruppe waren minderjährige Patientinnen/-en insgesamt unterrepräsentiert (n = 4, Alter 7-16 Jahre) bzw. ihr Anteil lag deutlich unter dem erwarteten Wert. Dies kann z.B. auf eine Mitbehandlung der OFG durch Pädiater zurückzuführen sein, insbesondere wenn gleichzeitig ein Morbus Crohn vorliegt.

Die histologische Sicherung einer OFG gelang bei 52,5 % des Gesamtkollektivs und bei 65,3 % der biopsierten Patientinnen/-en. Dieser relativ hohe Anteil histologisch gesicherter Fälle bestätigt die Histologie als diagnostischen Goldstandard. Eine aussagekräftige Probebiopsie sollte daher bei allen Patientinnen/-en angestrebt werden. Das Fehlen typischer Epitheloidzellgranulome wurde dennoch nicht als Ausschlusskriterium für das Vorhandensein einer OFG bewertet (siehe auch Abschnitt 1.4, Histologie).³⁷ Eine 2007 durch Ratzinger et al. publizierte Fallserie von 14 Patienten ergab ebenfalls einen hohen Anteil (57,0 %) histologisch gesicherter Fälle.⁶⁴

4.3 Krankheitswert der OFG und Bewertung der persönlichen Belastung

Die Patientinnen/-en wurden nach verschiedenen Aspekten der Erkrankung zum Zeitpunkt ihrer stärksten Ausprägung befragt, die sie als persönliche Belastung wahrgenommen haben: Beeinträchtigung beim Essen, Beeinträchtigung beim

Sprechen, Beeinträchtigung durch häufige Arztbesuche, durch die Medikamenteneinnahme, durch Kommentare anderer/dritter Personen oder durch allgemeine Angst und Unsicherheit. Bei den Antworten war auffällig, dass weniger die tatsächliche, funktionelle Beeinträchtigung beim Essen oder Sprechen als „belastend“ oder „sehr belastend“ empfunden wurde als die kosmetische Veränderung (52,2 % „stark belastend“), Kommentare durch andere Personen (43,5 % „mäßig belastend“, 21,7 % „stark belastend“), häufige Arztbesuche (jeweils 26,1 % „mäßig“ oder „stark belastend“), die notwendige Einnahme von Medikamenten (17,4 % „mäßig belastend“, 34,8 % „stark belastend“) und die allgemeine, mit der Erkrankung assoziierte Angst oder Unsicherheit (43,5 % „mäßig belastend“, 30,4 % „stark belastend“). Es geht also vor allem um Aspekte, die mit einer im weiteren Sinne psychosozialen Beeinträchtigung verbunden sind. Die vorliegenden Ergebnisse lassen daher auf eine starke psychische Belastung durch die OFG schließen. Aussagekräftige statistische Literaturdaten dazu existieren nicht. Bei Kruse-Losler et al. findet sich in einer Arbeit zu chirurgischen Interventionsmöglichkeiten bei OFG die folgende Einschätzung: „Die Cheiloplastie wird vor allem bei Patienten mit deformierten Gesichtern durch die OFG eingesetzt, nicht nur um die Funktion der Lippen wiederherzustellen, sondern auch um eine soziale Reintegration zu begünstigen.“⁶³ Dazu passt, dass mehr als die Hälfte der untersuchten Patientinnen/-en ihre kosmetische Beeinträchtigung als „stark belastend“ empfanden (s. oben). Dies kann daher auch ein entscheidendes Kriterium bei der Entscheidung für eine systemische Therapie der OFG sein, auch wenn die funktionellen Einschränkungen geringer ausgeprägt sind. Umgekehrt könnten auch verhaltenstherapeutische oder psychotherapeutische Maßnahmen erfolgversprechend sein, die den Betroffenen einen gelasseneren Umgang mit ihrer Erkrankung und den damit verbundenen kosmetischen Veränderungen vermitteln können. Einige unserer Patientinnen/-en berichteten beispielsweise, dass sie sich aufgrund von Kommentaren durch Dritte von der Arbeit beurlauben ließen. Eine Patientin berichtete (Dokumentation in der elektronischen Patientenakte): „Ich bin traurig wegen der Lippenschwellung, da ich das Leben nicht führen kann, wie ich es will.“

4.4 Eingesetzte Therapeutika

Zur Therapie der OFG mit **Kortikosteroiden** (intraläsional oder systemisch) liegen verhältnismäßig umfangreiche Literaturdaten vor (s. Abschnitt 1.5).^{25, 27, 44, 45} Nach der vorliegenden Auswertung wurden 25 (41,0 %) Personen mit **Prednisolon** behandelt.

Bei der Mehrzahl der damit behandelten Patientinnen/-en besserte sich der Zustand (n = 17, 68,0 %) oder heilte (vorübergehend) ab (n = 3, entsprechend 12,0 %). Die dokumentierte Besserung war jedoch übereinstimmend mit den Literaturdaten in den meisten Fällen passager, d. h. bei einem Ausschleichen oder Absetzen trat ein Rezidiv auf.⁴⁴ In der Hautklinik Würzburg ist bei der Notwendigkeit einer intensiven **Kortikosteroid-Therapie** die Gabe von **Dexamethason-Pulsen** üblich. Hierbei werden an drei aufeinander folgenden Tagen jeweils 100 mg **Dexamethason** intravenös gegeben. Das Intervall zwischen den Pulsen beträgt in der Regel vier Wochen. Auf diese Weise wurden 6 (9,8 %) Personen behandelt. Nur bei zwei (33,3 %) der mit Dexamethason behandelten Personen wurde eine stabil anhaltende Besserung dokumentiert. Die Dexamethason-Pulstherapie wurde in allen Fällen mit anderen Therapeutika kombiniert. Sie dient in erster Linie zur Remissionsinduktion, da auch hier von einer lediglich passageren Wirkung ausgegangen werden muss. Anwendungsbeschränkungen für die systemische Gabe von **Kortikosteroiden** bestehen bei Patientinnen/-en mit Diabetes mellitus und Herzerkrankungen. Eine mögliche Alternative stellt die intraläsionale Injektion von **Triamcinolon** dar.³⁸⁻⁴⁰ Aufgrund der befürchteten Atrophie ist diese Methode in der Würzburger Hautklinik nicht üblich.

Patienten mit einer Neumanifestation einer OFG werden in der Würzburger Hautklinik häufig mit **Sulfasalazin** behandelt. Der Wirkstoff ist für die Therapie des Morbus Crohn mit Kolonbefall zugelassen.⁶¹ Auch die erfolgreiche Anwendung von 5-Aminosalicylsäure bei oraler Manifestation eines Morbus Crohn wird durch Kasuistiken belegt.¹⁸ Für den Einsatz von **Sulfasalazin** bei der OFG gibt es bislang keine systematischen Literaturdaten. In der aktuellen Auswertung wurden 18 Patienten damit behandelt, wobei in nur zwei Fällen ein Morbus Crohn assoziiert war. In der Mehrzahl der Fälle erfolgte überlappend eine orale Remissionsinduktion mit Prednisolon. Bei 7 (38,9 %) der mit Sulfasalazin behandelten Personen wurde im Therapieverlauf eine Besserung, bei 4 (22,2 %) eine Abheilung dokumentiert. Der Einsatz von Sulfasalazin in der Initialtherapie der OFG kann auch unter Berücksichtigung des relativ günstigen Nebenwirkungsprofils befürwortet werden,⁶¹ insbesondere bei leichtem Befall und wenn die betroffene Person einer ausschließlich zuwartenden Beobachtung (s. unten) gegenüber nicht aufgeschlossen ist. Zu beachten sind ggf. eine ausreichende Leber- und Nierenfunktion und der Ausschluss einer Allergie gegen Sulfonamide. Eine Bestimmung der Aktivität der Glukose-6-

Phosphat-Dehydrogenase wird vor dem Therapiebeginn angeraten, da im Falle einer Verminderung von einer schlechteren Verträglichkeit bzw. einem erhöhten Risiko einer Hämolyse ausgegangen werden muss.⁶⁵

Eine Wirkung von **Clofazamin** auf die OFG wird durch mehrere Literaturstellen nahegelegt.^{25, 53-55} In der eigenen Patientengruppe wurden 16 (26,2 %) Patientinnen/-en damit behandelt. In jeweils 4 (25,0 %) Fällen wurde im Therapieverlauf eine Besserung bzw. eine Abheilung dokumentiert, während die restlichen 8 (50,1 %) Patientinnen/-en anhand der Dokumentation nicht von der Therapie mit Clofazimin profitieren konnten. Es ist von einer eher begrenzten Wirksamkeit auszugehen, aber der Einsatz von **Clofazimin** kann unter Berücksichtigung des relativ günstigen Nebenwirkungsprofils in der Initialtherapie der OFG sinnvoll sein. Ein entscheidender Nachteil besteht darin, dass **Clofazimin** auf dem deutschen Markt keine Zulassung hat.

Die Wirksamkeit einer Therapie mit **TNF-alpha-Inhibitoren**, insbesondere mit **Infliximab** oder **Adalimumab**, wird durch eine Reihe von Fallserien belegt,⁴⁷⁻⁵¹ wobei nach dem Absetzen ebenfalls mit Rezidiven gerechnet werden muss. Dies entspricht auch den eigenen, begrenzten Erfahrungen: In der aktuellen Auswertung wurden zwei (3,3 %) junge Männer mit **Infliximab** behandelt, die von der fortgesetzten Therapie deutlich profitierten. Nachteilig beim geplanten Einsatz von TNF-alpha Inhibitoren sind neben der für die OFG fehlenden Zulassung die hohen Therapiekosten. Im Einzelfall wird daher ein Antrag bei der zuständigen Krankenkasse auf Kostenübernahme erforderlich, der ggf. entfallen kann, wenn aufgrund eines aktiven und unter Standardtherapie refraktären Morbus Crohn eine Behandlungsindikation besteht. Befürwortet wird der Einsatz von TNF-alpha Inhibitoren als Rescue-Therapie. Die Therapie ist fortzusetzen, bis die Erkrankungsaktivität spontan nachlässt, sie kann also durchaus über mehrere Jahre erforderlich bleiben. Während **Infliximab** in der Erhaltungstherapie alle 8 Wochen intravenös injiziert wird, steht Adalimumab⁶⁶ für die subkutane Selbstinjektion zur Verfügung, was durch die Betroffenen als Vorteil empfunden werden kann. Zu beachten ist, dass vor dem Beginn einer Therapie mit TNF-alpha Inhibitoren eine Tuberkulose durch geeignete Maßnahmen wie eine Röntgen-Untersuchung und ein Interferon-gamma release assay (IGRA) ausgeschlossen werden muss, da sie durch die Therapie reaktiviert werden kann.^{67, 68}

Ein nicht unerheblicher Teil der ausgewerteten Patientinnen/-en erhielt im Rahmen der Betreuung in der Hautklinik keine spezifische Therapie (n = 23, entsprechend 39,3 %). Bei rund einem Drittel (n = 8, 34,8 %) der unbehandelten Personen wurde dennoch im Beobachtungsverlauf eine Besserung der Symptome dokumentiert. Beobachtendes Zuwarten und regelmäßige klinische Kontrollen können daher bei gering ausgeprägten Symptomen einer OFG durchaus eine Alternative darstellen, vor allem, wenn der/die Betroffene die regelmäßige Einnahme von Medikamenten vermeiden möchte. Zwei der 23 Personen, die den Fragenbogen zum Langzeitverlauf beantworteten, hatten zu keinem Zeitpunkt eine systemische Therapie erhalten. In einem Fall war die OFG 46 Monate nach der letzten Vorstellung in der Hautklinik vollständig abgeheilt. Im anderen Fall persistierten, ebenfalls nach 46 Monaten, ein leichter Restdefekt und aktive Schübe der Erkrankung.

Chirurgische Interventionen kamen in unserer Klinik bei keinem Patienten zum Einsatz. In der Literatur gelten sie als Option insbesondere für wenig aktive und klinisch „ausgebrannte“ Verläufe, vor allem wenn eine entstellende Deformation der Lippen persistiert und konservative Therapieoptionen ausgeschöpft wurden.^{62, 63}

4.5 Langzeitverlauf

Dreiundzwanzig Fragebögen standen für die Auswertung von Langzeitverläufen zur Verfügung, die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 49,5 Monaten. Zwölf (52,2 %) der 23 befragten Patientinnen/-en berichteten über eine stabile Abheilung der OFG. Weitere 10 (43,5 %) Patientinnen/-en gaben einen leichten Restdefekt an, nur in einem (4,3 %) Fall wurde er als „deutlich“ empfunden. Die aktiven Schübe der Erkrankung (definiert als plötzlich zunehmende Schwellung und Verformung der Lippen) kamen bei der Mehrzahl der Betroffenen (n = 18, 78,3 %) zum Stillstand. Die Mehrzahl (90,9 %) der Befragten erhielt zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine Medikamente zur Therapie der OFG. Die eigenen Langzeitdaten bestätigen, möglicherweise unabhängig von der initialen Medikation, einen hinsichtlich des kosmetischen Endergebnisses günstigen Verlauf der OFG. Dieser Aspekt sollte bei der Beratung von Patientinnen/-en und bei der Entscheidung für oder gegen eine systemische Therapie berücksichtigt werden. Ob, wie es in einigen Studien suggeriert wird, der Verlauf der OFG bei Patientinnen/-en, die bei der Diagnosestellung sehr jung waren, günstiger ist,¹¹ konnte in der eigenen Auswertung aufgrund der geringen Fallzahl und

insbesondere der geringen Zahl pädiatrischer Patientinnen/-en nicht nachvollzogen werden.

4.6 Vorschlag für ein konkretes Therapiekonzept / Algorithmus

Abbildung 5 zeigt den Vorschlag für ein konkretes Handlungskonzept zur Planung und Eskalation der Therapie bei OFG. Abgefragt werden zunächst die funktionelle Beeinträchtigung beim Essen und Sprechen sowie der individuelle Leidensdruck (z.B. durch die kosmetische Beeinträchtigung) bzw. der Therapiewunsch. Wenn ein wesentlicher Leidensdruck und eine funktionelle Beeinträchtigung ausgeschlossen werden können, dann sind zunächst **Zuwarten und Beobachtung** möglich. Bei einer Entscheidung für eine Therapie ist zu berücksichtigen, ob eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung vorliegt. So kann bei einem aktiven und unter Standardtherapie refraktären Morbus Crohn ggf. primär mit einem TNF-alpha Inhibitor innerhalb der zugelassenen Indikation behandelt werden; ansonsten ist die Therapie mit dem behandelnden Gastroenterologen gemeinsam festzulegen. Wenn keine chronisch-entzündliche Darmerkrankung assoziiert ist, wird in der Regel Prednisolon zur Remissionsinduktion gegeben, sowie überlappend Sulfasalazin zur Erhaltungstherapie eingesetzt (**Stufe 1**). Alternativ kommen nach individueller Abwägung verschiedene weitere, oral verfügbare Immunmodulatoren und Immunsuppressiva in Betracht, beispielsweise Dapson, Hydroxychloroquin oder Azathioprin. In der Eskalationsstufe (**Stufe 2**) wird das Steroid auf eine intravenöse Pulstherapie mit Dexamethason umgestellt. Bei therapierefraktärem Verlauf (**Stufe 3**) ist als Ultima Ratio die langfristige Therapie mit einem TNF-alpha Inhibitor zu erwägen, der in der Regel ein Antrag auf Kostenübernahme bei der zuständigen Krankenkasse vorausgehen muss.

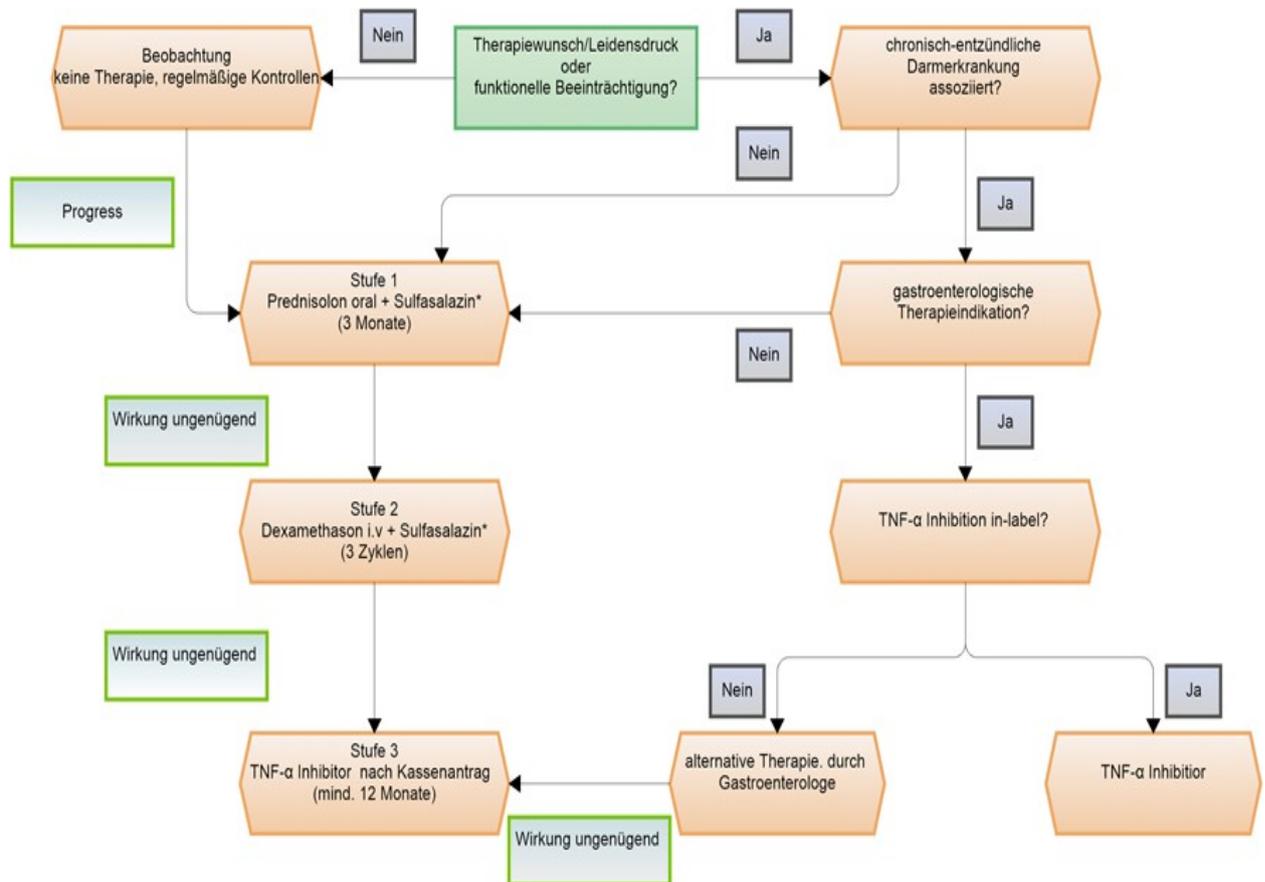


Abbildung 5: Planung und Eskalation der Therapie bei OFG.

*Sulfasalazin oder ggf. ein alternatives immunmodulierendes Medikament zur oralen Einnahme.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Verschiedene Therapieoptionen für die orofaziale Granulomatose (OFG) wurden in Fallberichten und kleinen Fallserien beschrieben, randomisierte Studien mit Berücksichtigung von Langzeitverläufen sowie standardisierte Therapieempfehlungen fehlen jedoch.

Zielsetzung: Ziele der aktuellen Auswertung waren 1.) die Charakterisierung klinischer Basisparameter bei einer großen Anzahl von Patientinnen/-en mit OFG; 2.) eine Untersuchung der krankheitsbedingten psychischen Belastung; 3.) die Bewertung aktueller Behandlungsstrategien in Hinblick auf den langfristigen Verlauf; und 4.) die Entwicklung eines Therapiealgorithmus zur Verwendung in einer *Standard operating procedure* (SOP).

Methode: Wir werteten retrospektiv 61 Patientinnen/-en mit OFG aus, die zwischen 2004 und 2019 in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie in Würzburg behandelt worden waren. Die Datenerhebung beinhaltete Geschlecht, Alter bei Erkrankungsbeginn, klinische Manifestationen der OFG, Histologie, Begleiterkrankungen und die jeweils eingesetzte Therapie. Dreiundvierzig Patientinnen/-en, bei denen nach der Erstvorstellung mindestens zwei weitere Kontrolltermine dokumentiert waren, wurden gebeten, anhand eines standardisierten Fragebogens Auskunft zu ihrer krankheitsbedingten psychischen Belastung und zum langfristigen Verlauf der OFG zu geben.

Ergebnisse: Das mediane Alter bei Erkrankungsbeginn lag bei 45 (Gesamtspanne 7-77) Jahren. Die Mehrzahl der Patientinnen/-en litt an einer Cheilitis granulomatosa (n=58; 95,1 %); nur 6 (9,8 %) wiesen die komplette Trias eines Melkersson-Rosenthal-Syndroms, bestehend aus Cheilitis granulomatosa, Fazialisparese und Lingua plicata auf. Ein Morbus Crohn war in 9 (14,8 %) Fällen nachzuweisen. Von 23 Patientinnen/-en, die auf den Fragebogen antworteten, berichteten 16 (69,6 %) über eine relevante (mäßige bis schwere) psychische Beeinträchtigung durch die kosmetischen Auswirkungen der OFG. Deutlich weniger fühlten sich durch Schwierigkeiten beim Essen (n=5, 21,7 %) oder beim Sprechen (n=1; 4,3 %) relevant beeinträchtigt. Fünfundzwanzig (41,0 %) Patientinnen/-en wurden mit Prednisolon behandelt. Die

Mehrheit zeigte unter steroidaler Therapie eine Verbesserung (68,0 %) oder sogar eine vollständige Remission (12,0 %), Rückfälle mit dem Ausschleichen des Steroids waren jedoch häufig. Der am häufigsten steroidsparend eingesetzte Wirkstoff war Sulfasalazin (18 Fälle); das therapeutische Ansprechen war uneinheitlich. Nur 2 Patienten mit assoziiertem Morbus Crohn wurden mit Infliximab behandelt, beide zeigten ein ausgezeichnetes Ansprechen. Das mediane Zeitintervall zwischen der letzten ambulanten Vorstellung bis zur Beantwortung des Fragebogens betrug 49,5 (0-129) Monate. Zum Zeitpunkt der Datenerfassung befanden sich 12 (52,2 %) von 23 Patientinnen/-en in vollständiger Remission und weitere 10 (43,5 %) berichteten über eine leichte, persistierende Schwellung. Nur 5 (21,7 %) Patientinnen/-en berichteten über Episoden eines aktiven Anschwellens innerhalb der letzten 12 Monate vor der Datenerhebung.

Schlussfolgerungen: Die OFG betrifft alle Altersgruppen und ist nicht auf Kinder bzw. junge Erwachsene beschränkt. Sie geht mit einer erheblichen psychischen Belastung einher, selbst wenn die objektivierbaren funktionellen Einschränkungen nur gering ausfallen. Systemische Steroide erlauben keine langfristige Krankheitskontrolle. Aufgrund seines relativ günstigen Nebenwirkungsprofils kann Sulfasalazin bei Patientinnen/-en steroidsparend eingesetzt werden, die für eine Behandlung mit TNF-alpha-Inhibitoren nicht in Betracht kommen. Angesichts der insgesamt guten Langzeitergebnisse auch bei unbehandelten Patientinnen/-en kommt in milden bis moderat ausgeprägten Fällen auch eine „Wait-and-Watch“-Strategie in Betracht.

6 Summary

Background: Numerous treatment options for orofacial granulomatosis (OFG) have been described in case reports and small case series. There is a lack of randomized controlled trials, standardized treatment recommendations, and long-term observations.

Objectives: We aimed i) to characterize clinical baseline parameters in a large group of patients with OFG; ii) to assess the disease-related psychological burden; iii) to evaluate current treatment strategies with regard to long-term outcomes; iv) to suggest a treatment algorithm to be used as a standard operating procedure.

Methods: We retrospectively evaluated the clinical records of 61 consecutive patients with OFG who had been treated at the Department of Dermatology, Venereology und Allergology, University Hospital Würzburg between 2004 and 2019. Retrospective data evaluation included the patients' sex, age at onset, clinical manifestations of OFG, histology, concomitant diseases and treatment strategies. Forty-three patients with complete documentation of at least two follow-up visits were asked to provide further information regarding the disease-related psychological burden and long-term outcomes using a standardized questionnaire.

Results: The median age was 45 (range 7-77) years. The majority of patients presented with granulomatous cheilitis (n=58; 95,1 %); only 6 (9.8 %) had the full triad of Melkersson-Rosenthal syndrome comprising granulomatous cheilitis, facial palsy, and lingua plicata. Crohn's disease was associated in 9 (14.8 %) cases. Of 23 patients responding to the questionnaire, 16 (69.6 %) reported a relevant (moderate or strong) psychological burden related to the cosmetic impairment due to OFG. Relatively few patients felt relevantly impaired due to difficulties in eating (n = 5, 21.7 %) or speaking (n = 1; 4.3 %). Twenty-five (41.0 %) patients were treated with prednisolone. An improvement (68.0 %) or even complete remission (12.0 %) under prednisolone treatment were documented in the majority of cases, but relapses following tapering of steroids were common. The most frequently used steroid sparing agent was sulfasalazine (18 cases); therapeutic response was inconsistent. Only 2 patients with concurrent

Crohn's disease were treated with infliximab, both had an excellent response. The median time interval from the last outpatient visit to answering the questionnaire was 49.5 (0-129) months. At the time of data collection, 12 out of 23 patients (52.2 %) were in complete remission, and a further 10 (43.5%) reported mild residual swelling. Only 5 (21.7 %) patients reported episodes of active swelling within the last 12 months prior to data collection.

Conclusions: OFG may affect all age groups and is not restricted to children and/or young adults. It entails a considerable psychological burden, even in cases with only relatively mild functional impairment. Systemic steroids do not permit long-term disease control. Given its relatively beneficial safety profile, sulfasalazine may be used as a steroid-sparing agent in patients who do not qualify for treatment with TNF-alpha antagonists. In view of the beneficial long-term outcomes even in untreated patients, wait-and-watch strategies may be considered in mild to moderate cases.

Literaturverzeichnis

1. Wiesenfeld D, Ferguson MM, Mitchell DN, et al. Oro-facial granulomatosis -- a clinical and pathological analysis. *Q J Med* (1985); **54**(213): 101-13.
2. Miescher G. Über essentielle granulomatöse Makrocheilie (Cheilitis granulomatosa). *Dermatologica* (1945); **91**: 57-85.
3. Melkersson E. Ett fall av recidiverande facialispares i samband med angioneurotiskt ödem. *Hygiea* (1928); **90**: 737-41.
4. Rosenthal C. Klinisch-erbbiologischer Beitrag zur Konstitutionspathologie: Gemeinsames Auftreten von (rezidivierender familiärer) Fazialislähmung, angioneurotischem Gesichtsoedem und Lingua plicata in Arthritismus-Familien. *Z Neurol Psychiatr* (1931); **131**: 475-501.
5. Feng S, Yin J, Li J, Song Z, Zhao G. Melkersson-Rosenthal syndrome: a retrospective study of 44 patients. *Acta Otolaryngol* (2014); **134**(9): 977-81.
6. Goncalves DU, de Castro MM, Galvao CP, Brandao AZ, de Castro MC, Lambertucci JR. Cheilitis granulomatosa associated with Melkersson-Rosenthal syndrome. *Braz J Otorhinolaryngol* (2007); **73**(1): 132-3.
7. Winnie R, DeLuke DM. Melkersson-Rosenthal syndrome. Review of literature and case report. *Int J Oral Maxillofac Surg* (1992); **21**(2): 115-7.
8. Hornstein OP. Melkersson-Rosenthal syndrome. A neuro-muco-cutaneous disease of complex origin. *Curr Probl Dermatol.* (1973); **5**:117-156.
9. Liu R, Yu S. Melkersson-Rosenthal syndrome: a review of seven patients. *J Clin Neurosci* (2013); **20**(7): 993-5.
10. Gossman W, Agrawal M, Jamil RT, Gharbi A, Sonthalia S. Cheilitis Granulomatosa (Miescher Melkersson Rosenthal Syndrome). *StatPearls. Treasure Island (FL)*; (2020).
11. Haaramo A, Alapulli H, Aine L, et al. Detailed Follow-up Study of Pediatric Orofacial Granulomatosis Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* (2017); **65**(4): 388-93.

12. Gale G, Sigurdsson GV, Ostman S, et al. Does Crohn's Disease with Concomitant Orofacial Granulomatosis Represent a Distinctive Disease Subtype? *Inflamm Bowel Dis* (2016); **22**(5): 1071-7.
13. Guttman-Yassky E, Weltfriend S, Bergman R. Resolution of orofacial granulomatosis with amalgam removal. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2003); **17**(3): 344-7.
14. Pryce DW, King CM. Orofacial granulomatosis associated with delayed hypersensitivity to cobalt. *Clin Exp Dermatol* (1990); **15**(5): 384-6.
15. Morales C, Penarrocha M, Bagan JV, Burches E, Pelaez A. Immunological study of Melkersson-Rosenthal syndrome. Lack of response to food additive challenge. *Clin Exp Allergy* (1995); **25**(3): 260-4.
16. Goto A, Kume A, Aiba I, Yasuda T, Murakami N. [A case of typical Melkersson-Rosenthal syndrome with possible autosomal dominant inheritance]. *Rinsho Shinkeigaku* (1999); **39**(10): 1020-4.
17. Okudo J, Oluyide Y. Melkersson-Rosenthal Syndrome with Orofacial Swelling and Recurrent Lower Motor Neuron Facial Nerve Palsy: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Otolaryngol* (2015); **2015**: 214946.
18. Dupuy A, Cosnes J, Revuz J, Delchier JC, Gendre JP, Cosnes A. Oral Crohn disease: clinical characteristics and long-term follow-up of 9 cases. *Arch Dermatol* (1999); **135**(4): 439-42.
19. Tuxen AJ, Orchard D. Childhood and adolescent orofacial granulomatosis is strongly associated with Crohn's disease and responds to intralesional corticosteroids. *Australas J Dermatol* (2010); **51**(2): 124-7.
20. Lazzerini M, Bramuzzo M, Ventura A. Association between orofacial granulomatosis and Crohn's disease in children: systematic review. *World J Gastroenterol* (2014); **20**(23): 7497-504.
21. Sainsbury CP, Dodge JA, Walker DM, Aldred MJ. Orofacial granulomatosis in childhood. *Br Dent J* (1987); **163**(5): 154-7.

22. Saalman R, Mattsson U, Jontell M. Orofacial granulomatosis in childhood-a clinical entity that may indicate Crohn's disease as well as food allergy. *Acta Paediatr* (2009); **98**(7): 1162-7.
23. Worsaae N, Christensen KC, Schiodt M, Reibel J. Melkersson-Rosenthal syndrome and cheilitis granulomatosa. A clinicopathological study of thirty-three patients with special reference to their oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* (1982); **54**(4): 404-13.
24. Rachisan AL, Hrusca A, Gheban D, et al. Granulomatous cheilitis of Miescher: the diagnostic proof for a Melkersson-Rosenthal syndrome. *Rom J Morphol Embryol* (2012); **53**(3 Suppl): 851-3.
25. Al Johani KA, Moles DR, Hodgson TA, Porter SR, Fedele S. Orofacial granulomatosis: clinical features and long-term outcome of therapy. *J Am Acad Dermatol* (2010); **62**(4): 611-20.
26. Al Johani K, Moles DR, Hodgson T, Porter SR, Fedele S. Onset and progression of clinical manifestations of orofacial granulomatosis. *Oral Dis* (2009); **15**(3): 214-9.
27. Wehl G, Rauchenzauner M. A Systematic Review of the Literature of the Three Related Disease Entities Cheilitis Granulomatosa, Orofacial Granulomatosis and Melkersson - Rosenthal Syndrome. *Curr Pediatr Rev* (2018); **14**(3): 196-203.
28. Rivera-Serrano CM, Man LX, Klein S, Schaitkin BM. Melkersson-Rosenthal syndrome: a facial nerve center perspective. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* (2014); **67**(8): 1050-4.
29. Antoszczyk G, Obtulowicz A, Czarnobilska E, Wojas-Pelc A. [Melkersson-Rosenthal syndrome--diagnostic and therapeutic problems]. *Przegl Lek* (2008); **65**(9): 390-2.
30. Ozgursoy OB, Karatayli Ozgursoy S, Tulunay O, Kemal O, Akyol A, Dursun G. Melkersson-Rosenthal syndrome revisited as a misdiagnosed disease. *Am J Otolaryngol* (2009); **30**(1): 33-7.
31. Orlando MR, Atkins JS, Jr. Melkersson-Rosenthal syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* (1990); **116**(6): 728-9.

32. Dhawan SR, Saini AG, Singhi PD. Management Strategies of Melkersson-Rosenthal Syndrome: A Review. *Int J Gen Med* (2020); **13**: 61-5.
33. Zimmer WM, Rogers RS, 3rd, Reeve CM, Sheridan PJ. Orofacial manifestations of Melkersson-Rosenthal syndrome. A study of 42 patients and review of 220 cases from the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* (1992); **74**(5): 610-9.
34. Reamy BV, Derby R, Bunt CW. Common tongue conditions in primary care. *Am Fam Physician* (2010); **81**(5): 627-34.
35. Savasta S, Rossi A, Foadelli T, et al. Melkersson(-)Rosenthal Syndrome in Childhood: Report of Three Paediatric Cases and a Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health* (2019); **16**(7).
36. Butenschon H. [Melkersson-Rosenthal syndrome in childhood]. *Hautarzt* (1976); **27**(11): 544-7.
37. Greene RM, Rogers RS, 3rd. Melkersson-Rosenthal syndrome: a review of 36 patients. *J Am Acad Dermatol* (1989); **21**(6): 1263-70.
38. Coskun B, Saral Y, Cicek D, Akpolat N. Treatment and follow-up of persistent granulomatous cheilitis with intralesional steroid and metronidazole. *J Dermatolog Treat* (2004); **15**(5): 333-5.
39. Eisenbud L, Hymowitz SS, Shapiro R. Cheilitis granulomatosa. Report of case treated with injection of triamcinolone acetonide aqueous suspension. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* (1971); **32**(3): 384-9.
40. Sakuntabhai A, MacLeod RI, Lawrence CM. Intralesional steroid injection after nerve-block in orofacial granulomatosis. *Lancet* (1992); **340**(8825): 969.
41. Mignogna MD, Pollio A, Leuci S, Ruoppo E, Fortuna G. Clinical behaviour and long-term therapeutic response in orofacial granulomatosis patients treated with intralesional triamcinolone acetonide injections alone or in combination with topical pimecrolimus 1%. *J Oral Pathol Med* (2013); **42**(1): 73-81.
42. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Adamo D, Satriano RA. Effectiveness of small-volume, intralesional, delayed-release triamcinolone injections in orofacial granulomatosis: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* (2004); **51**(2): 265-8.

43. Fedele S, Fung PP, Bamashmous N, Petrie A, Porter S. Long-term effectiveness of intralesional triamcinolone acetonide therapy in orofacial granulomatosis: an observational cohort study. *Br J Dermatol* (2014); **170**(4): 794-801.
44. Banks T, Gada S. A comprehensive review of current treatments for granulomatous cheilitis. *Br J Dermatol* (2012); **166**(5): 934-7.
45. Lalošević J, Gajić-Veljić M, Nikolić M. Orofacial granulomatosis in a 12-year-old girl successfully treated with intravenous pulse corticosteroid therapy and chloroquine. *Pediatr Dermatol* (2017); **34**(6): e324-e7.
46. Sinha A, Bagga A. Pulse steroid therapy. *Indian J Pediatr* (2008); **75**(10): 1057-66.
47. Jahnke I, Stieler K, Blumeyer A, Bartels NG, Blume-Peytavi U. Erfolgreiche Behandlung einer Cheilitis granulomatosa mit Infliximab bei Kindern. *J Dtsch Dermatol Ges* (2017); **15**(12): 1240-2.
48. Barry O, Barry J, Langan S, Murphy M, Fitzgibbon J, Lyons JF. Treatment of granulomatous cheilitis with infliximab. *Arch Dermatol* (2005); **141**(9): 1080-2.
49. Peitsch WK, Kemmler N, Goerdts S, Goebeler M. Infliximab: a novel treatment option for refractory orofacial granulomatosis. *Acta Derm Venereol* (2007); **87**(3): 265-6.
50. Elliott T, Campbell H, Escudier M, et al. Experience with anti-TNF- α therapy for orofacial granulomatosis. *J Oral Pathol Med* (2011); **40**(1): 14-9.
51. Gaya DR, Aitken S, Fennell J, Satsangi J, Shand AG. Anti-TNF- α therapy for orofacial granulomatosis: proceed with caution. *Gut* (2006); **55**(10): 1524-5.
52. Mentzer A, Goel R, Elliott T, et al. Azathioprine is effective for oral involvement in Crohn's disease but not for orofacial granulomatosis alone. *J Oral Pathol Med* (2016); **45**(4): 312-8.
53. Podmore P, Burrows D. Clofazimine--an effective treatment for Melkersson-Rosenthal syndrome or Miescher's cheilitis. *Clin Exp Dermatol* (1986); **11**(2): 173-8.

54. van der Waal RI, Schulten EA, van der Meij EH, van de Scheur MR, Starink TM, van der Waal I. Cheilitis granulomatosa: overview of 13 patients with long-term follow-up--results of management. *Int J Dermatol* (2002); **41**(4): 225-9.
55. Fernandez Freire LR, Serrano Gotarredona A, Bernabeu Wittel J, et al. Clofazimine as elective treatment for granulomatous cheilitis. *J Drugs Dermatol* (2005); **4**(3): 374-7.
56. Sobjanek M, Wlodarkiewicz A, Zelazny I, Nowicki R, Michajlowski I, Sokolowska-Wojdylo M. Successful treatment of Melkersson-Rosenthal syndrome with dapsone and triamcinolone injections. *J Eur Acad Dermatol Venerol* (2008); **22**(8): 1028-9; author reply 7-8.
57. Kleine R, Brohl L, Amon U. [Treatment of granulomatous cheilitis with fumaric acid esters in a young woman]. *Hautarzt* (2011); **62**(12): 940-2.
58. Leicht S, Youngberg G, Modica L. Melkersson-Rosenthal syndrome: elevations in serum angiotensin converting enzyme and results of treatment with methotrexate. *South Med J* (1989); **82**(1): 74-6.
59. Antonyan AS, Pena-Robichaux V, McHargue CA. Orofacial granulomatosis successfully treated with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* (2014); **70**(6): e137-9.
60. Eustace K, Clowry J, Kirby B, Lally A. Thalidomide in the treatment of refractory orofacial granulomatosis. *Br J Dermatol* (2014); **171**(2): 423-5.
61. Azulfidine® 500 mg Tbl., Fachinformation. PFIZER PHARMA PFE GmbH Juni (2016).
62. Innocenti A, Innocenti M, Taverna C, et al. Miescher's cheilitis: Surgical management and long term outcome of an extremely severe case. *Int J Surg Case Rep* (2017); **31**: 241-4.
63. Kruse-Losler B, Presser D, Metze D, Joos U. Surgical treatment of persistent macrocheilia in patients with Melkersson-Rosenthal syndrome and cheilitis granulomatosa. *Arch Dermatol* (2005); **141**(9): 1085-91.

64. Ratzinger G, Sepp N, Vogetseder W, Tilg H. Cheilitis granulomatosa and Melkersson-Rosenthal syndrome: evaluation of gastrointestinal involvement and therapeutic regimens in a series of 14 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2007); **21**(8): 1065-70.
65. Goodacre RL, Ali MA, Vanderlinden B, Hamilton JD, Castelli M, Seaton T. Hemolytic anemia in patients receiving sulfasalazine. *Digestion* (1978); **17**(6): 503-8.
66. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* (2006); **130**(2): 323-33; quiz 591.
67. Sartori NS, de Andrade NPB, da Silva Chakr RM. Incidence of tuberculosis in patients receiving anti-TNF therapy for rheumatic diseases: a systematic review. *Clin Rheumatol* (2020).
68. Smith R, Cattamanchi A, Steingart KR, et al. Interferon-gamma release assays for diagnosis of latent tuberculosis infection: evidence in immune-mediated inflammatory disorders. *Curr Opin Rheumatol* (2011); **23**(4): 377-84.

7 Anlagen

7.1 Stellungnahme der Ethikkommission der Universität Würzburg vom 24. Oktober 2020



Ethik-Kommission • Versbacher Str. 9 • 97078 Würzburg

Dr. Johanna Stoevesandt
Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und
Allergologie
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

Ethik-Kommission
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Versbacher Str. 9
97078 Würzburg

Vorsitzende: Prof. Dr. E.-B. Bröcker
Geschäftsführung: K. Reith, Ass. Jur.
Dr. R. Wölfel

Sekretariat: S. Schmidt, A. Meister, A. Metzger
Telefon 0049 (0)931 31 48315
Telefax 0049 (0)931 31 87520
ethikkommission@uni-wuerzburg.de

Würzburg, 24.10.2019/me

unser Zeichen: **146/19-me** (bitte bei Schriftwechsel angeben) Tel. Durchwahl: 0931 31 80093

Beratung nach § 15 Berufsordnung für Ärzte in Bayern

Studientitel: Orofaziale Granulomatose: deskriptive Charakterisierung von Patientengut und therapeutischer Praxis im Hinblick auf den klinischen Langzeitverlauf und mit dem Ziel der Erstellung eines Therapiealgorithmus
Antragsteller: Dr. Johanna Stoevesandt, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg

Sehr geehrte Frau Dr. Stoevesandt,

die Ethik-Kommission hat Ihren Antrag vom 21.06.2019 auf der Basis der Unterlagen in Anhang 1 geprüft und in der Sitzung am 23.07.2019 beraten.
Zusätzliche Informationen und revidierte Unterlagen wurden nachgefordert und lagen am 18.09.2019 vor.

Die Ethik-Kommission erhebt keine Einwände gegen die Durchführung der Studie.

Allgemeine Hinweise:

Sie werden um Beachtung folgender Punkte gebeten:

- Ihrem Antrag entsprechend vorzugehen. Änderungen hierzu sind der Ethik-Kommission zur erneuten Prüfung vorzulegen.
- Die Deklaration des Weltärztebundes in der aktuellen Version hinsichtlich der ethischen und rechtlichen Aspekte biomedizinischer Forschung am Menschen zu beachten.
- Der Ethik-Kommission das Studienende anzuzeigen und einen Kurzbericht über das Ergebnis der Studie vorzulegen.

Entsprechend der ausschließlich beratenden Funktion der Ethik-Kommission betrifft unser Votum nur die ethische Beurteilung des Projektes. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser Studie verbleibt bei den Untersucherinnen/Untersuchern. Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethik-Kommission grundsätzlich nur summarisch geprüft. Ein Votum oder sonstige Bewertungen der Ethik-Kommission ersetzen mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Eva-Bettina Bröcker
Seniorprofessorin
Vorsitzende der Ethik-Kommission

Ausgefertigt im Auftrag


Ass. jur. Katharina Reith
Geschäftsführerin der Ethik-Kommission

Anhang 1

Antrag vom 21.06.2019

- 1_ ANTRAG_ETHIKBERATUNG_Stoevesandt_version1_20190621.pdf
- 2_Studienprotokoll_Datenerfassung_orofaziale Granulomatose_version1_20190621.pdf
- 3_Patientenanschreiben_version1_20190621.pdf
- 4_Patienteninformation_version1_20190621.pdf
- 5_Patienteneinwilligung_version1_20190621.pdf
- 6_Patientenfragebogen_version1_20190621.pdf
- 7_Patientenfragebogen_telefonisch_version 1_20190621.pdf

revidierte Unterlagen vom 16.09.2019 / Eintrag 10.09.2019

- 1_ ANTRAG_ETHIKBERATUNG_Stoevesandt_version2_20190912.pdf
- 2_Studienprotokoll_Datenerfassung_orofaziale Granulomatose_version2_20190912.pdf
- 3_Patientenanschreiben_version2_20190912.pdf
- 4_Patienteninformation_version2_20190912.pdf
- 4a_Patienteninformation_Jugendliche_20190912.pdf
- 4b_Patienteninformation_Sorgeberechtigte_version1_20190912.pdf
- 5_Patienteneinwilligung_version2_20190912.pdf
- 5a_Patienteneinwilligung_Sorgeberechtigte_version1_20190912.pdf
- 6_Patientenfragebogen_version2_20190912.pdf

7.2 Anschreiben für Patientinnen/-en (Version 2 vom 12. September 2019)

Ihre Nachricht vom:

Bitte bei Antwort angeben:
Unser Zeichen:

Telefon: (0931) 201-26710
Telefax: (0931) 201-26700

Würzburg, September 2019

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie haben sich in den vergangenen Jahren aufgrund einer Lippenschwellung zur Therapie oder Beratung in unserer Klinik vorgestellt und erhalten dieses Schreiben, weil bei Ihnen in diesem Zusammenhang die Diagnose einer sogenannten **Cheilitis granulomatosa**, einer **orofazialen Granulomatose** oder eines **Melkersson-Rosenthal-Syndroms** gestellt oder vermutet wurde.

Wir planen, unsere langjährigen Erfahrungen mit o. g. Erkrankungen bzw. deren Therapie in einer medizinischen Doktorarbeit auszuwerten und möchten Sie dabei um Ihre Mithilfe bzw. Informationen über Ihren Krankheitsverlauf bitten.

Bitte nehmen Sie sich etwas Zeit, die in der beiliegenden **Patienteninformation** (grünes Formular) zusammengestellten Informationen in Ruhe zu lesen. Bewahren Sie dieses Formular auf, damit Sie es später ggf. erneut lesen können. Bei Fragen kontaktieren Sie uns gerne unter der Telefonnummer 0931-201-26000 (Dr. Johanna Stoevesandt) oder bitten Sie unter E-Mail Stoevesandt_J@ukw.de um einen kurzfristigen Rückruf.

Wenn Sie einverstanden sind, uns Informationen über Ihren Krankheitsverlauf zu geben, füllen Sie bitte beiliegende **Einwilligung** (hellblaues Formular) und den **Fragebogen** (gelbes Formular) aus und senden Sie beides im frankierten Rückumschlag an uns zurück. **Bitte lassen Sie uns wissen, ob wir Sie bei Rückfragen telefonisch kontaktieren dürfen. Wenn Sie es wünschen, können Sie unsere Fragen auch ausschließlich am Telefon beantworten, unsere Doktorandin ruft Sie in diesem Fall gerne an.** Selbstverständlich sind Sie nicht zu einer Teilnahme verpflichtet. Eine persönliche Vorstellung oder medizinische Untersuchungen sind im Rahmen der Studienteilnahme nicht vorgesehen.

Wir bitten Sie herzlich um Ihre Teilnahme und verbleiben mit freundlichen Grüßen,
Ihr Studienteam der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Dr. Johanna Stoevesandt
Oberärztin, Studienleiterin

Dyamilatou U. Keita
Doktorandin

Direktor:
Prof. Dr. Matthias Goebeler

Sekretariat:
Tel.: (0931) 201-26351
Fax: (0931) 201-26462

Leitende Oberärzte:
Prof. Dr. Henning Hamm
Prof. Dr. Axel Trautmann

Oberärzte:
Dr. Sandrine Benoit
Dr. Anja Gesierich
PD Dr. Andreas Kerstan
Dr. Hermann Kneitz
Prof. Dr. Dr. Annette Kolb-Mäurer
Dr. Dagmar Presser
Prof. Dr. Bastian Schilling
Dr. Johanna Stoevesandt
Dr. Ina Stolze
PD Dr. Marion Wobser

Oberarztsekretariat:
Tel.: (0931) 201-26353

Anmeldung Poliklinik:
Tel.: (0931) 201-26714

Anmeldung Allergiezentrum:
Tel.: (0931) 201-26726

Anmeldung Privatambulanz:
Tel.: (0931) 201-26354

Studienzentrum:
Tel.: (0931) 201-26722
Fax: (0931) 201-26736

Molekulare Dermatologie:
Prof. Dr. Marc Schmidt

Tumorbiologisches Labor:
PD Dr. Roland Houben
Dr. David Schrama

Pforte:
Tel.: (0931) 201-26710
Fax: (0931) 201-26700

Klinik und Poliklinik für
Dermatologie, Venerologie
und Allergologie
Universitätsklinikum Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2 · Haus D8
97080 Würzburg

www.hautklinik.uni-wuerzburg.de

7.3 Patienteninformationen für Erwachsene (Version 2 vom 12. September 2019), für jugendliche Minderjährige (Version 1 vom 12. September 2019) und für deren Sorgeberechtigte (Version 1 vom 12. September 2019)

Information für Patientinnen und Patienten

Orofaziale Granulomatose: Deskriptive Charakterisierung eines Patientenkollektivs und therapeutische Praxis im Hinblick auf den klinischen Langzeitverlauf

Studienleitung:

Dr. Johanna Stoevesandt, Tel. 0931-201-26000, Fax 0931-201-26026, E-Mail: Stoevesandt_J@ukw.de

Was ist der Hintergrund der Studie?

Die **Cheilitis granulomatosa**, die **orofaziale Granulomatose** und das **Melkersson-Rosenthal Syndrom** sind entzündliche Erkrankungen der Gesichtsweichteile, deren genaue Ursache nicht bekannt ist. Die Betroffenen leiden meist unter einer wiederkehrenden und oftmals anhaltenden Schwellung der Lippen. Diese wird in vielen Fällen als sehr belastend empfunden und kann u. a. das Sprechen oder die Nahrungsaufnahme beeinträchtigen. Bei einem Teil der Betroffenen liegt zusätzlich eine Entzündung des Darms vor. Für die Therapie dieser sehr seltenen Erkrankungen gibt es bislang keine allgemein anerkannten Leitlinien, große Therapiestudien wurden nicht durchgeführt.

Wer darf an der Studie teilnehmen?

Alle Personen, die seit 2004 aufgrund einer der o. g. Erkrankungen bzw. aufgrund einer anhaltenden Lippenschwellung in unserer Klinik behandelt wurden, die nicht auf eine andere Ursache zurückgeführt werden konnte.

Wie wird die Studie durchgeführt?

Wir bitten Sie um Beantwortung einiger Fragen zu Ihrer Person, zu ggf. bekannten Begleiterkrankungen und zum Verlauf Ihrer Hauterkrankung. **Wenn Sie sich für eine Studienteilnahme entscheiden, senden Sie uns bitte den gelben Fragebogen zusammen mit der hellblauen Einwilligung im bereits frankierten Rückumschlag zurück.** Wenn Sie einverstanden sind, möchten wir Sie im Falle von Rückfragen gerne zusätzlich telefonisch kontaktieren. Wenn Sie es wünschen, können Sie unseren Fragebogen auch am Telefon beantworten. In diesem Fall ruft unsere Doktorandin Sie gerne an.

Was soll genau erforscht werden?

Wir planen eine Auswertung unserer langjährigen Therapieerfahrung mit o. g. Erkrankungen, um daraus Behandlungsempfehlungen abzuleiten und ggf. die Versorgung zünftiger Patienten zu verbessern

Wo liegt der persönliche Nutzen bei einer Studienteilnahme?

Die Studienteilnahme hat für Sie keinen unmittelbaren Nutzen.

Wie wird die Vertraulichkeit gewährleistet? – Datenverarbeitung und Datenschutz

Alle im Rahmen der Studie erhobenen, personenbezogenen Daten werden unter Beachtung der gesetzlichen Bestimmungen und der ärztlichen Schweigepflicht streng vertraulich behandelt. Die Dokumentation, Speicherung und wissenschaftliche Auswertung von Patienteninformationen erfolgen pseudonymisiert, das heißt Ihr Name wird durch eine Kennnummer ersetzt. Eine Zuordnungsliste liegt nur den unmittelbaren Studienmitarbeitern vor. Die Ergebnisse der Studie werden anonymisiert (d. h. ganz ohne Bezugsmöglichkeit zu Ihrer Person) ausgewertet und in einem wissenschaftlichen Artikel in einer medizinischen Fachzeitschrift veröffentlicht. Personenbezogene Daten werden zur Durchführung der wissenschaftlichen Analysen maximal 5 Jahre aufbewahrt und nicht an Dritte bzw. Personen außerhalb unserer Klinik weitergegeben.

Informationen zur Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) – Ihre Rechte

Gemäß der Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) der Europäischen Union stehen Ihnen sog. **Betroffenenrechte** zu. Dies sind Rechte, die Sie als Studienteilnehmer/-in bei Bedarf jederzeit gegenüber dem Universitätsklinikum Würzburg geltend machen können. Im Einzelnen handelt es sich um das

- **Recht auf Auskunft** (Art. 15 DSGVO): Sie haben das Recht auf Auskunft über die Sie betreffenden, gespeicherten, personenbezogenen Daten.
- **Recht auf Berichtigung** (Art. 16 DSGVO): Wenn Sie feststellen, dass unrichtige Daten zu Ihrer Person verarbeitet werden, können Sie Berichtigung verlangen. Unvollständige Daten müssen unter Berücksichtigung des Zwecks der Verarbeitung vervollständigt werden.
- **Recht auf Löschung** (Art. 17 DSGVO): Sie haben das Recht, die Löschung Ihrer Daten zu verlangen, wenn bestimmte Löschründe vorliegen. Dies ist insbesondere der Fall, wenn diese zu dem Zweck, zu dem sie ursprünglich erhoben oder verarbeitet wurden, nicht mehr erforderlich sind oder Sie Ihre Einwilligung widerrufen.
- **Recht auf Einschränkung der Verarbeitung** (Art. 18 DSGVO): Sie haben das Recht auf Einschränkung der Verarbeitung Ihrer Daten. Dies bedeutet, dass Ihre Daten zwar nicht gelöscht, aber gekennzeichnet werden, um ihre weitere Verarbeitung oder Nutzung einzuschränken.
- **Recht auf Datenübertragbarkeit** (Art. 20 DSGVO): Sie haben das Recht, die Daten, die Sie uns zur Verfügung gestellt haben, in einem gängigen elektronischen Format von uns zu verlangen.
- **Recht auf Widerspruch gegen unzumutbare Datenverarbeitung** (Art. 21 DSGVO): Sie haben ein allgemeines Widerspruchsrecht auch gegen rechtmäßige Datenverarbeitungen, die im öffentlichen Interesse liegen, in Ausübung öffentlicher Gewalt oder aufgrund des berechtigten Interesses einer Stelle erfolgen.

Wenn Sie weitere Fragen zum Datenschutz haben, wenden Sie sich gerne unter o. g. Telefonnummer an uns oder den Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums Würzburg (Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, E-Mail datenschutz@ukw.de). Wenn Sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung Ihrer Daten datenschutzrechtlich nicht zulässig ist, haben Sie das Recht zur Beschwerde bei der zuständigen Aufsichtsbehörde (Bayerischer Landesbeauftragter für den Datenschutz, Postfach 221219, 80502 München).

Einwilligungserklärung, Freiwilligkeit, Ablehnung und Widerruf der Teilnahme

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist vollkommen freiwillig. Wenn Sie sich für eine Studienteilnahme entscheiden, werden Sie gebeten, eine Einwilligungserklärung (hellblaues Formular) zu unterzeichnen und diese zusammen mit dem beiliegenden Fragebogen (gelbes Formular) im frankierten Rückumschlag innerhalb der kommenden vier Wochen an uns zurückzusenden. Selbstverständlich können Sie sich ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Ihre Person gegen eine Teilnahme entscheiden. Wenn Sie Ihre Teilnahme zu einem späteren Zeitpunkt, also nachdem Sie uns bereits Auskunft gegeben haben, widerrufen möchten, setzen Sie sich gerne unter den auf der Vorderseite genannten Kontaktdaten mit uns in Verbindung. Wir werden die bereits erfassten Daten in diesem Fall unverzüglich aus unserer Datei löschen und auf die weitere Verarbeitung verzichten.

Ethikvotum

Das Forschungsprojekt wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg geprüft. Es bestehen keine ethischen und rechtlichen Einwände gegen die geplante Durchführung.

Information für jugendliche Patientinnen und Patienten
(Alter 10-12 Jahre)

**Orofaziale Granulomatose: Deskriptive Charakterisierung eines Patientenkollektivs und
therapeutische Praxis im Hinblick auf den klinischen Langzeitverlauf**

Studienleitung:

Dr. Johanna Stoevesandt, Tel. 0931-201-26000, Fax 0931-201-26026, E-Mail: Stoevesandt_J@ukw.de

Wer sind wir?

Wir sind Ärztinnen und Ärzte an der Würzburger Hautklinik. Das ist eine große Klinik, in der verschiedene Hauterkrankungen behandelt und erforscht werden. Zu den Erkrankungen der Haut gehören auch Erkrankungen an der Schleimhaut, z. B. an den Lippen.

Was wird erforscht?

Wir untersuchen Krankheiten, bei denen hartnäckige Schwellungen im Gesicht auftreten. Am häufigsten schwellen die Lippen an. Ärzte sprechen von einer Cheilitis granulomatosa, manchmal auch von einer orofazialen Granulomatose. Die Ursache dieser Krankheiten ist noch nicht erforscht. Man weiß aber, dass häufig Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene diese Probleme haben. Die Schwellung der Lippen ist nicht gefährlich, aber oft unangenehm. Sie kann beim Sprechen und beim Essen stören. Manchmal wird zusätzlich eine Entzündung des Darms gefunden, die Morbus Crohn genannt wird.

Warum soll eine Studie durchgeführt werden?

Studien sind Untersuchungen, die dazu dienen, eine Erkrankung besser zu verstehen und die Behandlung zu verbessern. Wir möchten in unserer Studie herausfinden, welche Medikamente bei der Therapie der Lippenschwellung helfen. Außerdem möchten wir wissen, welche Beschwerden unseren Patientinnen und Patienten die meisten Probleme bereiten.

Wer darf an der Studie teilnehmen?

Alle Kinder, Jugendlichen und auch die Erwachsenen, die in den vergangenen Jahren in unserer Klinik wegen einer hartnäckigen Lippenschwellung behandelt worden sind. Du selbst hast keinen Vorteil, wenn Du an unserer Befragung teilnimmst, aber Du kannst uns bei unserer Forschung helfen.

Wie wird die Studie durchgeführt?

Unsere Studie besteht aus einem gelben Fragebogen, den Du gemeinsam mit Deinen Eltern ausfüllen kannst. Wir dürfen die Fragen nur auswerten, wenn Ihr auf dem hellblauen Zettel unterschreibt, dass Ihr damit einverstanden seid. Wir haben Fragen zu Deiner Erkrankung vorbereitet. Zum Beispiel möchten wir wissen, ob Du weiter Medikamente einnehmen musst und wie es Dir jetzt geht. Wenn Du und Deine Eltern es möchten, können wir die Fragen auch am Telefon besprechen. Frau Keita ist eine junge Ärztin, die eine Doktorarbeit schreibt. Sie ruft gerne bei Euch an.

Was ist, wenn ich nicht an der Studie teilnehmen möchte oder es mir später anders überlege?

Du und Deine Eltern dürfen alleine entscheiden, ob Ihr an unserer Befragung teilnehmen möchtet, das ist freiwillig. Wenn Ihr es Euch später anders überlegt, werden die Informationen aus dem Fragebogen wieder gelöscht.

Sind meine Informationen sicher?

Ja, Deine Informationen sind bei uns sicher. Wir beachten die sogenannte ärztliche Schweigepflicht und dürfen Informationen zu einzelnen Patienten nicht weitergeben oder darüber berichten. Wir sammeln darum Informationen, ohne die Namen unserer Patienten dazu zu schreiben. Das nennt man Pseudonymisierung. Wir halten uns an ein Gesetz, das Datenschutzgrundverordnung heißt.

**Information für Sorgeberechtigte
minderjähriger Patientinnen und Patienten**

**Orofaziale Granulomatose: Deskriptive Charakterisierung eines Patientenkollektivs und
therapeutische Praxis im Hinblick auf den klinischen Langzeitverlauf**

Studienleitung:

Dr. Johanna Stoevesandt, Tel. 0931-201-26000, Fax 0931-201-26026, E-Mail: Stoevesandt_J@ukw.de

Was ist der Hintergrund der Studie?

Die Cheilitis granulomatosa, die orofaziale Granulomatose und das Melkersson-Rosenthal Syndrom sind entzündliche Erkrankungen der Gesichteweichteile, deren genaue Ursache nicht bekannt ist. Die Betroffenen leiden meist unter einer wiederkehrenden und oftmals anhaltenden Schwellung der Lippen. Diese wird in vielen Fällen als sehr belastend empfunden und kann u. a. das Sprechen oder die Nahrungsaufnahme beeinträchtigen. Bei einem Teil der Betroffenen liegt zusätzlich eine Entzündung des Darms vor. Für die Therapie dieser sehr seltenen Erkrankungen gibt es bislang keine allgemein anerkannten Leitlinien, große Therapiestudien wurden nicht durchgeführt.

Wer darf an der Studie teilnehmen?

Kinder, Jugendliche und Erwachsene, die seit 2004 aufgrund einer der o. g. Erkrankungen bzw. aufgrund einer anhaltenden Lippenschwellung in unserer Klinik behandelt wurden, welche nicht auf eine andere Ursache zurückgeführt werden konnte.

Wie wird die Studie durchgeführt?

Wir bitten Sie und Ihr Kind um Beantwortung einiger Fragen zu ggf. bekannten Begleiterkrankungen und zum Verlauf der Hauterkrankung. Wenn Sie sich gemeinsam für eine Studienteilnahme entscheiden, senden Sie uns bitte den gelben Fragebogen zusammen mit der hellblauen Einwilligung im bereits frankierten Rückumschlag zurück. Wenn Sie einverstanden sind, möchten wir Sie im Falle von Rückfragen gerne zusätzlich telefonisch kontaktieren. Wenn Sie es wünschen, können Sie unseren Fragebogen auch am Telefon beantworten. In diesem Fall ruft unsere Doktorandin Sie gerne an.

Was soll genau erforscht werden?

Wir planen eine Auswertung unserer langjährigen Therapieerfahrung mit o.g. Erkrankungen, um daraus Behandlungsempfehlungen abzuleiten und ggf. die Versorgung zünftiger Patienten zu verbessern.

Wo liegt der persönliche Nutzen an einer Studienteilnahme?

Die Studienteilnahme hat für Sie und Ihr Kind keinen unmittelbaren Nutzen.

Wie wird die Vertraulichkeit gewährleistet? – Datenverarbeitung und Datenschutz

Alle im Rahmen der Studie erhobenen, personenbezogenen Daten werden unter Beachtung der gesetzlichen Bestimmungen und der ärztlichen Schweigepflicht streng vertraulich behandelt. Die Dokumentation, Speicherung und wissenschaftliche Auswertung von Patienteninformationen erfolgen pseudonymisiert, das heißt der Name Ihres Kindes wird durch eine Kennnummer ersetzt. Eine Zuordnungsliste liegt nur den unmittelbaren Studienmitarbeitern vor. Die Ergebnisse der Studie werden anonymisiert (d. h. ganz ohne Bezugsmöglichkeit zu Ihrem Kind) ausgewertet und in einem wissenschaftlichen Artikel in einer medizinischen Fachzeitschrift veröffentlicht. Personenbezogene Daten werden zur Durchführung der wissenschaftlichen Analysen maximal 5 Jahre aufbewahrt und nicht an Dritte bzw. Personen außerhalb unserer Klinik weitergegeben.

Informationen zur Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) – Ihre Rechte

Gemäß der Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) der Europäischen Union stehen Ihnen gemeinsam mit Ihrem Kind sog. Betroffenenrechte zu. Dies sind Rechte, die Studienteilnehmer/-in bei Bedarf jederzeit gegenüber dem Universitätsklinikum Würzburg geltend machen können. Im Einzelnen handelt es sich um das

- **Recht auf Auskunft (Art. 15 DSGVO):** Sie haben das Recht auf Auskunft über die Ihr Kind betreffenden, gespeicherten, personenbezogenen Daten.
- **Recht auf Berichtigung (Art. 16 DSGVO):** Wenn Sie feststellen, dass unrichtige Daten verarbeitet werden, können Sie Berichtigung verlangen. Unvollständige Daten müssen unter Berücksichtigung des Zwecks der Verarbeitung vervollständigt werden.
- **Recht auf Löschung (Art. 17 DSGVO):** Sie haben das Recht, die Löschung der Daten Ihres Kindes zu verlangen, wenn bestimmte Löschründe vorliegen. Dies ist insbesondere der Fall, wenn diese zu dem Zweck, zu dem sie ursprünglich erhoben oder verarbeitet wurden, nicht mehr erforderlich sind oder Sie Ihre Einwilligung widerrufen.
- **Recht auf Einschränkung der Verarbeitung (Art. 18 DSGVO):** Sie haben das Recht auf Einschränkung der Verarbeitung der Daten Ihres Kindes. Dies bedeutet, dass die Daten zwar nicht gelöscht, aber gekennzeichnet werden, um ihre weitere Verarbeitung oder Nutzung einzuschränken.
- **Recht auf Datenübertragbarkeit (Art. 20 DSGVO):** Sie haben das Recht, die Daten, die Sie uns zur Verfügung gestellt haben, in einem gängigen elektronischen Format von uns zu verlangen.
- **Recht auf Widerspruch gegen unzumutbare Datenverarbeitung (Art. 21 DSGVO):** Sie haben ein allgemeines Widerspruchsrecht auch gegen rechtmäßige Datenverarbeitungen, die im öffentlichen Interesse liegen, in Ausübung öffentlicher Gewalt oder aufgrund des berechtigten Interesses einer Stelle erfolgen.

Wenn Sie weitere Fragen zum Datenschutz haben, wenden Sie sich gerne an unter o.g. Telefonnummer an uns oder den Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums Würzburg (Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, Email datenschutz@ukw.de). Wenn Sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung der Daten datenschutzrechtlich nicht zulässig ist, haben Sie das Recht zur Beschwerde bei der zuständigen Aufsichtsbehörde (Bayerischer Landesbeauftragter für den Datenschutz, Postfach 221219, 80502 München).

Einwilligungserklärung, Freiwilligkeit, Ablehnung und Widerruf der Teilnahme

Die Teilnahme an dieser Studie ist vollkommen freiwillig. Wenn Sie sich gemeinsam mit Ihrem Kind für eine Studienteilnahme entscheiden, werden Sie gebeten, eine Einwilligungserklärung (hellblaues Formular) zu unterzeichnen und diese zusammen mit dem beiliegenden Fragebogen (gelbes Formular) im frankierten Rückumschlag innerhalb der kommenden vier Wochen an uns zurückzusenden. Selbstverständlich können Sie sich ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Ihre Person gegen eine Teilnahme entscheiden. Wenn Sie Ihre Teilnahme zu einem späteren Zeitpunkt, also nachdem Sie uns bereits Auskunft gegeben haben, widerrufen möchten, setzen Sie sich gerne unter den auf der Vorderseite genannten Kontaktdaten mit uns in Verbindung. Wir werden die bereits erfassten Daten in diesem Fall unverzüglich aus unserer Datei löschen und auf die weitere Verarbeitung verzichten.

Ethikvotum

Das Forschungsprojekt wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg geprüft. Es bestehen keine ethischen und rechtlichen Einwände gegen die geplante Durchführung.

7.4 Einwilligung für Patientinnen/-en (Version 2 vom 12. September 2019) und Einwilligung für Sorgeberechtigte (Version 1 vom 12. September 2019)

Einwilligung für Patientinnen/-en in die Studienteilnahme (bitte unterschreiben an uns zurücksenden!)

Orofaziale Granulomatose: Deskriptive Charakterisierung eines Patientenkollektiv und therapeutische Praxis im Hinblick auf den klinischen Langzeitverlauf

Studienleitung:

Dr. Johanna Stoevesandt, Tel. 0931-201-26000, Fax 0931-201-26026, E-Mail: Stoevesandt_J@ukw.de

Mitarbeiter: Dr. Johanna Stoevesandt (Studienleiterin), Frau Dyamilatou Ulrike Keita (Doktorandin),
Prof. M. Goebeler (Klinikdirektor)

Kontakt: Tel.-Nr.: 0931-201-26000 (Dr. Stoevesandt)
Stoevesandt_J@ukw.de Fax.-Nr.: 0931-201-26026

Studienteilnehmer/in: _____
(Name, Vorname, Geburtsdatum)

Adresse: _____
(Angabe freiwillig)

Tel.-Nr. _____
(Angabe freiwillig)

Ich habe die Information für Patientinnen und Patienten sorgfältig gelesen und verstanden. Über die wissenschaftlichen Ziele, Bedeutung und Durchführung der Datenerhebung wurde ich ausreichend informiert. Ich weiß, dass bei Fragen meinerseits jederzeit die Möglichkeit einer persönlichen Kontaktaufnahme besteht. Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zur Teilnahme an dieser Studie bzw. Datenerhebung frei zu treffen. Ich weiß, dass meine Teilnahme an der Studie vollkommen freiwillig ist und ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für mich **widerrufen** kann.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten pseudonymisiert gespeichert und verarbeitet werden. Dies bedeutet, dass mein Name durch einen Zahlencode ersetzt wird, der nur den an dieser Studie beteiligten Ärzten zugänglich ist. Dabei werden die geltenden Datenschutzbestimmungen und die ärztliche Schweigepflicht eingehalten. Die Abschnitte "Datenverarbeitung und Datenschutz" der Information für Studienteilnehmer und die Information über meine Betroffenenrechte im Rahmen der geltenden Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) habe ich gelesen. Dem beschriebenen Vorgehen stimme ich zu.

Ich bin mit einer Studienteilnahme einverstanden und sende Ihnen den ausgefüllten Fragebogen zu. Sie dürfen mich bei Rückfragen telefonisch kontaktieren.

Ich bin mit einer Studienteilnahme einverstanden, möchte aber den Fragebogen nicht ausfüllen. Bitte kontaktieren Sie mich telefonisch.

Datum _____

Unterschrift des/der Studienteilnehmer/in _____

Meine Ansprechpartnerin bei Rückfragen: _____

Dr. Johanna Stoevesandt (Studienleiterin)

Einwilligung jugendliche Patientinnen/-en und Sorgeberechtigte
(bitte unterschrieben an uns zurücksenden!)

**Orofaziale Granulomatose: Deskriptive Charakterisierung eines Patientenkollektivs und
therapeutische Praxis im Hinblick auf den klinischen Langzeitverlauf**

Studienleitung:

Dr. Johanna Stoevesandt, Tel. 0931-201-26000, Fax 0931-201-26026, E-Mail: Stoevesandt_J@ukw.de

Mitarbeiter: Dr. Johanna Stoevesandt (Studienleiterin), Frau Dyamilatou Ulrike Keita (Doktorandin),
Prof. M. Goebeler (Klinikdirektor)

Kontakt: Tel.-Nr.: 0931-201-26000 (Dr. Stoevesandt)
Stoevesandt_J@ukw.de

Fax.-Nr.: 0931-201-26026

Studienteilnehmer/in: _____
(Name, Vorname, Geburtsdatum)

Adresse: _____
(Angabe freiwillig)

Tel.-Nr. _____
(Angabe freiwillig)

Wir haben die Information für Patientinnen und Patienten sorgfältig gelesen und verstanden. Über die wissenschaftlichen Ziele, Bedeutung und Durchführung der Datenerhebung wurden wir ausreichend informiert. Wir wissen, dass bei Fragen jederzeit die Möglichkeit einer persönlichen Kontaktaufnahme besteht. Wir hatten genügend Zeit, um unsere Entscheidung zur Teilnahme an dieser Studie bzw. Datenerhebung frei zu treffen. Wir wissen, dass die Teilnahme an der Studie vollkommen freiwillig ist und wir unsere Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für uns widerrufen können.

Wir sind damit einverstanden, dass Daten pseudonymisiert gespeichert und verarbeitet werden. Dies bedeutet, dass der Name unserer Tochter / unseres Sohnes durch einen Zahlencode ersetzt wird, der nur den an dieser Studie beteiligten Ärzten zugänglich ist. Dabei werden die geltenden Datenschutzbestimmungen und die ärztliche Schweigepflicht eingehalten. Die Abschnitte "Datenverarbeitung und Datenschutz" der Information für Studienteilnehmer und die Information über meine Betroffenenrechte im Rahmen der geltenden Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) haben wir gelesen. Dem beschriebenen Vorgehen stimmen wir zu.

Wir sind mit einer Studienteilnahme einverstanden und senden Ihnen den ausgefüllten Fragebogen zu. Sie dürfen uns bei Rückfragen telefonisch kontaktieren.

Wir sind mit einer Studienteilnahme einverstanden, möchten aber den Fragebogen nicht ausfüllen. Bitte kontaktieren Sie uns telefonisch.

Datum

Unterschrift Patientin/Patient

Unterschrift Erziehungsberechtigte

Ansprechpartnerin bei Rückfragen: Dr. J. Stoevesandt (Studienleiterin)

7.5 Fragebogen für Patientinnen/-en (Version 2 vom 12. September 2019)

Fragebogen für Patientinnen und Patienten (bitte ausgefüllt an uns zurücksenden)

Kontakt bei Rückfragen:

Dr. Johanna Stoevesandt, Tel. 0931-201-26000, Fax 0931-201-26026, E-Mail: Stoevesandt_J@ukw.de
Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bitte nehmen Sie sich etwas Zeit, diesen Fragebogen in Ruhe durchzulesen und beantworten Sie sorgfältig möglichst alle Fragen. Wenn Sie Rückfragen oder Anmerkungen haben oder beim Ausfüllen Hilfe benötigen, kontaktieren Sie uns jederzeit gerne. Verwenden Sie den bereits adressierten und frankierten Rückumschlag, um uns diesen Fragebogen gemeinsam mit Ihrer unterschriebenen, hellblauen Einwilligungserklärung zurückzusenden.

Mit freundlichen Grüßen,

Dr. Johanna Stoevesandt und
Dyamilatou Ulrike Keita

1 Fragen zu BEGLEITERKRANKUNGEN

1.1 Wurden bei Ihnen in der Vergangenheit eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen festgestellt? Bitte kreuzen Sie die jeweils für Sie zutreffende Antwort an!

Zuckerkrankheit (Diabetes)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> weiß ich nicht
Chronische Darmerkrankung (Morbus Crohn)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> weiß ich nicht
Gesichtsnervenlähmung (Fazialisparese)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> weiß ich nicht
Sarkoidose (eine seltene Lungenerkrankung)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> weiß ich nicht

2 Fragen zum VERLAUF Ihrer Erkrankung

2.1 Leiden Sie heute weiterhin an einer anhaltenden Schwellung oder Verformung Ihrer Lippen? Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- nein, meine Lippen sind aktuell nicht geschwollen
- ja, meine Lippen sind leicht geschwollen oder leicht verformt
- ja, meine Lippen sind stark geschwollen oder stark verformt

2.2 Haben Sie innerhalb des letzten Jahres unter akuten Schüben mit plötzlich zunehmender Schwellung, Rötung oder Verformung der Lippen gelitten? Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- nein, ich hatte im letzten Jahr keine Schübe
- ja, ich hatte im letzten Jahr einen oder mehrere akute Schübe

3 Fragen zur PERSÖNLICHEN BELASTUNG durch Ihre Lippenerkrankung

3.1 Bitte erinnern Sie sich an einen Zeitpunkt, zu dem Ihre Lippenschwellung besonders ausgeprägt war. Wurden Sie durch die folgenden Aspekte belastet? Bitte kreuzen Sie die jeweils für Sie zutreffende Antwort an!

Ausmaß der Belastung:	gar nicht	gering	mittel	stark
Kosmetische Beeinträchtigung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kommentare durch andere Personen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwierigkeiten beim Essen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwierigkeiten beim Sprechen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Häufige Arztbesuche	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Notwendigkeit, Medikamente zu nehmen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Angst/allgemeine Unsicherheit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4 Fragen zur THERAPIE Ihrer Lippenerkrankung nach der letzten Vorstellung in unserer Klinik

4.1 Haben Sie nach der letzten Vorstellung in unserer Klinik noch ein Medikament oder mehrere Medikamente (z. B. Tabletten, Spritzen) zur Behandlung Ihrer Lippenerkrankung erhalten? Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- nein, ich habe keine Medikamente mehr zur Behandlung meiner Lippen erhalten
- ja, ich habe über meine Behandlung in der Hautklinik hinaus Medikamente zur Behandlung meiner Lippen erhalten
- weiß ich nicht

➤ Wenn Sie mit „nein“ oder „weiß ich nicht“ geantwortet haben:

Bitte gehen Sie direkt zum Fragenblock 5!

➤ Wenn Sie mit „ja“ beantwortet haben:

Bitte beantworten Sie auch die weiteren Fragen aus dem Fragenblock 4.

4.2 Erhalten Sie eine aktuell noch laufende Medikation (z. B. Tabletten, Spritzen) zur Behandlung Ihrer Lippenerkrankung? Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- nein, ich erhalte aktuell keine Medikamente zur Behandlung meiner Lippen
- ja, ich erhalte weiterhin ein oder mehrere Medikamente zur Behandlung meiner Lippen
- weiß ich nicht

➤ Wenn Sie mit „ja“ geantwortet haben: Bitte nennen Sie uns die von Ihnen aktuell zur Behandlung Ihrer Lippenerkrankung eingenommenen Medikamente:

4.3 Wer hat Ihnen nach der letzten Vorstellung in unserer Klinik Medikamente zur Behandlung Ihrer Lippenerkrankung verordnet (mehrere Antworten können richtig sein)?

- mein/-e Hausärztin/-arzt
- mein/-e Hautfachärztin/-arzt
- mein/-e Internistin/Internist
- andere/-r Fachärztin/-arzt

4.4 Dürfen wir die behandelnden Ärztinnen/Ärzte für Informationen zu den von Ihnen eingenommenen Medikamenten kontaktieren? Bitte wählen Sie eine Antwort aus.

- nein, bitte kontaktieren Sie meine Ärzte nicht
- ja, ich bin damit einverstanden, dass Sie meine Ärzte kontaktieren

➤ Wenn Sie mir „ja“ geantwortet haben: Bitte nennen Sie uns die Ärzte, die Sie aufgrund Ihrer Lippenerkrankung behandelt haben (Name, Adresse):

5 ZUSATZFRAGEN

5.1 Spielen Sie ein Blasinstrument oder haben Sie ein Blasinstrument gespielt, als Ihre Lippenerkrankung begann

nein ja, folgendes Blasinstrument: _____

5.2. Tragen Sie ein Piercing von Zunge oder Lippen? nein ja

5.3. Rauchen Sie? nein ja

8 Abkürzungsverzeichnis

CG: Cheilitis granulomatosa

DSGVO: Datenschutzgrundverordnung

ICD-Code: International Classification of Diseases

MRS: Melkersson-Rosenthal Syndrome

OFG: Orofaziale Granulomatose

SOP: Standard operating procedure

9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meiner Betreuerin Dr. Johanna Stoevesandt für ihre wissenschaftliche und methodische Unterstützung sowie die konstruktive und angenehme Zusammenarbeit während meiner ganzen Arbeit bedanken.

Außerdem möchte ich ein besonderes Dankeschön an meine Schwester Mariama Doris Keita richten für Gespräche, Ratschläge und Anmerkungen, die mich auf den Weg zur fertigen Arbeit führten.

Besonders möchte ich an dieser Stelle auch meiner Mutter Djiwo Diallo, Dres. Aloys und Monika Böske für die unermüdliche Stärkung und Motivierung danken sowie für das stets offene Ohr für meine Gedanken.

Danken möchte ich zusätzlich meiner Mitstudentin Frau Ruth Kranz, die mich im Rahmen des Studiums begleitet und moralisch unterstützt hat.

Diese Arbeit widme ich meinem Vater Dr. Yango Keita, der dies leider nicht mehr miterleben konnte, aber mich immer für die Liebe zur harten Arbeit motivierte.