

Aus der Kinderklinik und Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. C.P. Speer

**Naproxen-induzierte Pseudoporphyrie  
bei Kindern mit Erkrankungen des rheumatischen  
Formenkreises**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg  
vorgelegt von  
Andrea Maria Eisenkeil  
aus Eichstätt

Würzburg, Januar 2004

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Hermann Girschick  
Korreferent: Prof. Dr. med. Henning Hamm  
Dekan: Prof. Dr. med. Stefan Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 27. April 2004

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen lieben Eltern  
Eva und Sigurd

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Die juvenile idiopathische Arthritis .....	1
1.1.1 Definition .....	1
1.1.2 Early-onset Pauciarticular Arthritis (frühkindliche Oligoarthritis) .....	1
1.1.3 Enthesitis-assoziierte Arthritis .....	3
1.1.4 Psoriasis-Arthritis .....	5
1.1.5 Rheumafaktor-positive Polyarthrits .....	6
1.1.6 Rheumafaktor-negative Arthritis .....	6
1.1.7 Systemische juvenile Arthritis (Morbus Still) .....	7
1.2 Die medikamentöse Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis .....	11
1.2.1 Allgemeine Therapieprinzipien .....	11
1.2.2 Nicht-steroidale Antiphlogistika .....	11
1.2.3 Die wichtigsten nicht-steroidalen Antiphlogistika in der Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis .....	13
1.2.3.1 Diclofenac .....	13
1.2.3.2 Indomethacin .....	13
1.2.3.3 Ibuprofen .....	14
1.2.3.4 Meloxicam .....	14
1.2.3.5 Naproxen .....	15
1.2.4 Glukokortikoide .....	15
1.2.5 Langwirksame Antirheumatika .....	17
1.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der nicht-steroidalen Antiphlogistika .....	22
1.3.1 Überblick .....	22
1.3.2 Manifestationen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen am Gastrointestinaltrakt .....	22
1.3.3 Einflüsse nicht-steroidaler Antiphlogistika auf die Gerinnung .....	23
1.3.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Leber .....	23
1.3.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Niere .....	23
1.3.6 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die Psyche und das ZNS .....	24
1.3.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Haut .....	24
1.4 Pseudoporphyrie .....	27
1.4.1 Definition .....	27
1.4.2 Auslöser .....	28
1.4.3 Klinisches Erscheinungsbild, Laborbefunde und Histologie der Pseudoporphyrie und der Porphyrien .....	28
1.4.4 Überlegungen zum Pathomechanismus .....	34
1.4.5 Pseudoporphyrie unter Naproxen .....	36
<b>2. Fragestellung der Untersuchung</b> .....	<b>38</b>
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>40</b>
3.1 Datenerfassung zur Ermittlung der Inzidenz .....	40
3.2 Datenerfassung für die Studie und Studienablauf .....	40
3.3 Beschreibung der untersuchten Patienten .....	41
3.4. Beschreibung der untersuchten Parameter .....	44
3.4.1 Diagnosen der rheumatischen Grunderkrankung .....	44
3.4.2 Laborwerte .....	44

3.4.3 Parameter zur Bewertung der Lichtempfindlichkeit .....	45
3.4.4 Atopieneigung und Vorhandensein von Psoriasis beim Patienten und in seiner Familie .....	47
3.4.5 Erfassung von Hautpflegeparametern und Sonnenexposition.....	47
3.4.6 Erfassung der Daten zur Einnahme von Medikamenten außer Naproxen....	47
3.4.7 Erfassung der Daten zur Einnahme von Naproxen .....	48
3.4.8 Erfassung der Daten zum Verlauf der Pseudoporphyrie .....	48
3.5 Statistische Auswertung der Untersuchungsdaten.....	48
3.5.1 Deskriptive Statistik .....	49
3.5.2 Statistische Testverfahren.....	49
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>52</b>
4.1 Inzidenz der Erkrankung .....	52
4.2 Beschreibungen der untersuchten Patientengruppen hinsichtlich der erhobenen Parameter – deskriptive Statistik .....	52
4.2.1 Rheumatische Grunderkrankung .....	52
4.2.2 Geschlechtsverteilung.....	55
4.2.3 Alter bei Erkrankungsbeginn der rheumatischen Grunderkrankung.....	56
4.2.4 Laborparameter.....	57
4.2.5 Lichtempfindlichkeit .....	72
4.2.6 Hautpflege .....	73
4.2.7 Atopien und Psoriasis .....	80
4.2.8 Medikamenteneinnahme.....	84
4.2.9. Pseudoporphyrie .....	91
4.3 Ergebnisse der nicht-parametrischen Diskriminanzanalyse nach P. Dirschedl....	96
4. 4 Ergebnisse der logistischen Regression.....	99
4. 5 Ergebnisse der Überlebensstatistik.....	102
4.6 Ergebnisse der multivariaten Überlebensstatistik.....	108
4.7 Beispielbilder von Patienten mit der Erkrankung einer Pseudoporphyrie .....	110
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>119</b>
5.1 Diskussion der Fragestellung und Methodik der vorliegenden Arbeit.....	119
5.2 Diskussion der gewonnenen Ergebnisse .....	120
5.2.1 Inzidenz .....	120
5.2.2 Deskriptive Statistik .....	121
5.2.3 Multivariate Statistik .....	131
<b>6. Zusammenfassung und Aussichten.....</b>	<b>134</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>136</b>
<b>8. Anhang.....</b>	<b>151</b>
8.1. Abkürzungsverzeichnis .....	151
8.2 Begleitschreiben und Fragebogen .....	152
8.2.1 Begleitschreiben an die Patienten, die an einer Pseudoporphyrie erkrankt sind .....	152
8.2.2 Begleitschreiben an die Patienten, die eine Therapie mit Naproxen erhielten .....	152
8.2.3 Begleitschreiben an die Patienten, die keine Therapie mit Naproxen erhielten .....	152
8.2.4 Fragebogen .....	152

## 1. Einleitung

### 1.1 Die juvenile idiopathische Arthritis

#### 1.1.1 Definition

1977 entstand die erste Definition der „juvenilen chronischen Arthritis“ durch die European League against Rheumatism, die initial von der American Rheumatism Association übernommen wurde <sup>1</sup>. Bald wurde diese Definition in den USA allerdings modifiziert und der Terminus der „juvenilen rheumatoiden Arthritis“ eingeführt <sup>2</sup>. Um diese unterschiedlichen Definitionen zu harmonisieren, etablierte die International League of Associations of Rheumatologists 1997 eine internationale Klassifikation der Arthritis, die unter dem Begriff der juvenilen idiopathischen Arthritis folgende Kriterien umfasst <sup>3</sup>: Rheuma im Kindesalter kann dann diagnostiziert werden, wenn eine Arthritis unbekannter Ätiologie bei Kindern unter 16 Jahren auftritt und mindestens sechs Wochen besteht. Der Begriff Arthritis beschreibt eine Schwellung eines Gelenkes, die eventuell mit Schmerzen und Ergussbildung einher geht und zu einer Bewegungseinschränkung führen kann. Die Einteilung in die verschiedenen Subgruppen der idiopathischen Arthritis, die ebenfalls 1997 letztmalig definiert wurden erfolgt in der Regel sechs Monate nach Erkrankungsbeginn und klinischer Beobachtung des Verlaufs. Die Inzidenz in europäischen Ländern beträgt etwa 10 Neuerkrankungen von 100.000 Kindern pro Jahr mit einer Schwankung zwischen 1,8 und 19,6 Neuerkrankungen / 100.000 Kindern und Jahr <sup>4-6</sup>. Die Prävalenz liegt bei einem von 1000 Kindern <sup>7-9</sup>. Im Folgenden sollen die Subtypen der juvenilen idiopathischen Arthritis dargestellt werden.

#### 1.1.2 Early-onset Pauciarticular Arthritis (frühkindliche Oligoarthritis)

An der frühkindlichen Oligoarthritis erkranken Kinder unter fünf Jahren, wobei Mädchen überwiegen. Die Inzidenz beträgt etwa 8 / 100000 Kinder und Jahr <sup>10</sup>. Betroffen sind vor allem größere Gelenke wie das Knie, die Hand- und Sprunggelenke. Schulter und Hüfte sind seltener beteiligt. Insgesamt sind per definitionem nicht mehr

als vier Gelenke in das Krankheitsgeschehen einbezogen, meist findet sich ein asymmetrischer Gelenksbefall. In Einzelfällen wird das Auftreten von mehr als vier beteiligten Gelenken nach mehr als 6 Monaten Krankheitsverlauf als „erweiterte oder extended oligoarthritis“ bezeichnet <sup>11, 12</sup>. Die Diagnose einer frühkindlichen Oligoarthritis darf nicht gestellt werden, wenn HLA-B27 oder ein Rheumafaktor beim betroffenen Kind nachgewiesen wird, in der Familienanamnese Hinweise auf eine Psoriasis oder eine HLA-B27 assoziierte Erkrankung zu finden ist, oder eine systemische Manifestation in Form eines Morbus Still beim betroffenen Kind zugrunde liegt<sup>3,11</sup>. Die Arthritis geht mit Schmerzen, Schwellung, Überwärmung und Bewegungseinschränkung einher. Morgensteifigkeit kann vorkommen. Durch den Entzündungsreiz kann es zu einem asymmetrischen Knochenwachstum kommen <sup>12</sup>. Fällt der Erkrankungsbeginn in die Phase des Laufens, zeigt sich bei den betroffenen Kindern oft eine verzögerte motorische Entwicklung <sup>11</sup>. Laborchemisch fällt auf, dass etwa 70% der betroffenen Kinder einen positiven Titer für antinukleäre Antikörper aufweisen <sup>13</sup>. Pathogenetisch spielt die Präsentation von Selbst-Antigenen eine Rolle, wobei die genauen Mechanismen bisher unbekannt sind. Eine Assoziation zum HLA-System wurde beschrieben: Vor allem HLA-A2 wurde gehäuft bei der frühkindlichen Oligoarthritis gefunden. Ferner findet sich oft ein Nachweis von HLA-DR5, HLA-DR8, HLA-DR11 und HLA-DR12 <sup>14-20</sup>. Praktisch nie lässt sich hingegen HLA-B27 nachweisen. Auch HLA-DR4, das häufig bei der adulten rheumatoiden Arthritis gefunden wird, kommt bei dieser Form der juvenilen rheumatoiden Arthritis nicht gehäuft vor <sup>21</sup>. Die bisherige Meinung, dass die Prognose in Hinblick auf die Gelenke gut ist und sich häufig nur eine milde Arthritis findet, die gut auf nicht-steroidale Antiphlogistika anspricht, können neuere Studien nicht bestätigen <sup>22</sup>. Diese gehen davon aus, dass sich der Verlauf bei 35 - 50% der Patienten verschlimmern und in einen sekundär polyarthritischen Verlauf übergehen kann <sup>21</sup>. Dabei treten in 35% Gelenksdestruktionen auf. Risikofaktoren für einen sekundär polyarthritischen Verlauf sind eine hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit bei Erkrankungsbeginn, Beteiligung von mehr als einem Gelenk und Beteiligung von Gelenken der oberen Extremität zu Beginn der Erkrankung <sup>22</sup>. Über den Langzeitverlauf lässt sich sagen, dass nach einem Zeitraum von zehn Jahren nach Krankheitsbeginn in 84% eine Remission festzustellen ist, in 4% der Betroffenen aber ein erosiver Krankheitsverlauf <sup>23</sup>. Wichtig ist zu beachten, dass bei

der „early-onset pauciarticular arthritis“ ein Risiko von 13-35% für das Auftreten einer Iridozyklitis besteht<sup>24, 25</sup>, die bei äußerlicher Inspektion nicht zu erkennen ist. Es handelt sich dabei um eine nicht-granulomatöse Entzündung, die in 67-89% der Betroffenen auch beidseitig auftritt<sup>26</sup>. Dabei lassen sich in 8-75% der Fälle Synechien finden, bei 13-58% der Betroffenen entwickelt sich eine Katarakt, bei 3-27% ein Glaukom und bei 5-56% eine Keratopathie. Ein Visus, der unter 10/100 liegt findet sich bei 10-38% der Erkrankten<sup>27</sup>. Guillaume und Prieur beschreiben, dass anhand von Laborwerten, wie dem Titer für antinukleäre Antikörper oder bestimmten HLA-Konstellationen keine prognostischen Aussagen für das Auftreten einer Iridozyklitis möglich sind<sup>22</sup>. Kanski hingegen beschreibt folgende Risikofaktoren: weibliches Geschlecht, zirkulierende antinukleäre Antikörper im Blut, sowie HLA-Dw5 und HLA-DPw2<sup>26, 28</sup>. Giannini wiederum findet folgenden Sachverhalt: Bei Vorhandensein von HLA-DR5 ist das Risiko für das Auftreten einer Iridozyklitis gesteigert, außerdem erkranken die betroffenen Patienten früher. HLA-DR1 hingegen wirkt protektiv<sup>29</sup>. Alle an einer frühkindlichen Oligoarthritis erkrankten Kinder müssen in regelmäßigen Abständen augenärztlich untersucht werden, um die Erkrankung rechtzeitig zu erkennen. Bei frühzeitig eingeleiteter Therapie sind dann folgende Verläufe möglich: 25% der Fälle zeigen ein gutes Ansprechen auf die Therapie ohne dass sich Folgeschäden entwickeln. Ebenso viele zeigen ein schlechtes Ansprechen, es entwickeln sich die oben beschriebenen Komplikationen. Die restlichen 50% zeigen ein Weiterbestehen von Symptomen, die aber unter Therapie zu beherrschen sind<sup>28</sup>. Einen Häufigkeitsgipfel zeigt die Iridozyklitis zwei Jahre nach Erkrankungsbeginn der Arthritis. Sie kann aber auch gleichzeitig mit der Arthritis oder Jahrzehnte nach Erkrankungsbeginn auftreten. In seltenen Fällen kann die Iridozyklitis der Manifestation einer Arthritis auch vorausgehen<sup>30</sup>. Ein zu spätes Erkennen der Augenbeteiligung kann zur Erblindung führen<sup>12</sup>.

### 1.1.3 Enthesitis-assoziierte Arthritis

16 - 31% der Kinder mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis sind an der Unterform der Enthesitis-assoziierten Arthritis erkrankt<sup>31-33</sup>. Diese Entität kann vorliegen, wenn sich entweder eine Arthritis und eine Enthesitis gleichzeitig finden, oder wenn entweder



eine Arthritis oder eine Enthesitis vorliegen und gleichzeitig eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: Eine Beteiligung des Sakroiliakgelenkes oder das Vorliegen eines entzündlichen Wirbelsäulenschmerzes, der Nachweis von HLA-B27 beim betroffenen Kind oder bei einem Verwandten ersten Grades, eine akute anteriore Uveitis oder eine Manifestation bei Knaben, die älter als acht Jahre sind. Ausgeschlossen ist die Diagnose beim Vorliegen einer Psoriasis in der Familie <sup>3, 11</sup>. Bei der Enthesitis-assoziierten Arthritis handelt es sich um ein Krankheitsbild, das der Spondylitis ankylosans des Erwachsenen ähnelt und in 10 bis 60% in diese übergehen kann <sup>12</sup>. Die Enthesitis-assoziierte Arthritis betrifft zu 90% männliche Jugendliche. Zu Beginn der Erkrankung sind meist nur ein oder zwei Gelenke betroffen. Häufig handelt es sich dabei um das Knie, die Sprunggelenke oder das Handgelenk. Weniger häufig kann auch ein proximales Interphalangealgelenk, ein Metacarpophalangealgelenk oder die Hüfte betroffen sein. Bei älteren Kindern können Rückenschmerzen auf die Erkrankung und eine Beteiligung des Achsenskelettes hinweisen. Gelenke der unteren Extremität sind in 97% der Fälle betroffen, Gelenke der oberen Extremität in 37%. Periartikuläre Entzündungen in Form von Enthesiopathien (82% der Erkrankten), die sich vor allem am Fuß finden, sind Teil dieses Krankheitsbildes, eventuell treten zusätzlich Verkalkungen der entzündlich veränderten Sehnen und Bänder, Bursitiden, Tenosynovitiden und Periostitiden auf <sup>34</sup>. Im Jugendalter finden sich bei 20% der Erkrankten Rückenschmerzen oder Schmerzen in den Sakroiliakgelenken. Radiologische Veränderungen im Sakroiliakgelenk sind zwar meist nicht nachweisbar, aber neuere bildgebende Verfahren wie das MRT können eine Arthritis der Ileosakralfuge nachweisen. Die Laborwerte sind oft unauffällig. Ein IgM-Rheumafaktor oder antinukleäre Antikörper lassen sich nicht nachweisen <sup>35, 36</sup>. In 80 - 98% findet sich eine HLA-B27-Assoziation <sup>2, 37</sup>. Eine Augenbeteiligung tritt im Gegensatz zu anderen Formen des kindlichen Rheumas seltener auf. Eine chronische Blepharitis, eine chronische Konjunktivitis, eine chronische Iritis sowie eine akute anteriore Uveitis jedoch sind möglich. In seltenen Fällen ist im Jugendalter der Urogenitaltrakt betroffen. In Analogie zum Reiter-Syndrom kann eine Dysurie oder eine sterile Pyurie, gelegentlich kann auch eine Hämaturie oder eine Albuminurie auftreten. Auffällige Schleimhautbefunde bei Kindern können eine Lingua geographica oder Erosionen an Lippen, Gaumen, Wangen oder am Urethraeingang sein. Innere Organe

können von dem inflammatorischen Prozess betroffen sein. Pleuritische Beschwerden weisen auf eine Mitbeteiligung der serösen Häute hin. 2% der Patienten erkranken im akuten Schub an einer Perikarditis, 6% an einer Myokarditis. Im Verlauf sind oft die Hüften von Destruktionen betroffen. Das Allgemeinbefinden der Jugendlichen kann durch Schlafstörungen und Morgensteifigkeit deutlich beeinträchtigt sein <sup>38</sup>. Eine Assoziation mit entzündlichen Darmerkrankungen ist bei etwa 4% der Patienten beschrieben, wobei ein Morbus Crohn häufiger auftritt als die Colitis ulcerosa <sup>39</sup>.

#### 1.1.4 Psoriasis-Arthritis

Eine Psoriasis-Arthritis liegt vor, wenn folgende Kriterien zutreffen: Entweder liegen eine Arthritis und eine Psoriasis gleichzeitig vor, oder es finden sich mindestens zwei der folgenden Befunde: Daktylitis, Nageltüpfelung oder Onycholyse und eine positive Familienanamnese bei einem Verwandten ersten Grades <sup>11</sup>. Die Diagnose darf nicht gestellt werden, wenn ein Rheumafaktor nachweisbar ist oder eine „systemische Arthritis“ vorliegt <sup>3</sup>. Die Unterform der Psoriasis-Arthritis kann bis zu 19% der juvenilen idiopathischen Arthritis ausmachen. Eine Psoriasis-Arthritis manifestiert sich meist im Alter von 9 bis 10 Jahren in Form von oligoarthritischen Beschwerden. Typischerweise sind die Fingergelenke, vor allem distale Interphalangealgelenke und Zehengelenke betroffen. Bei der klinischen Untersuchung sind eine Tüpfelung der Nägel oder eine Onycholyse für eine Psoriasisarthritis hinweisend. Typische Hautläsionen der Psoriasis in Form von schuppenden Herden sind beweisend. Häufig manifestiert sich allerdings die Arthritis lange Zeit vor dem Auftreten von typischen Effloreszenzen <sup>40</sup>. Der Verlauf der Psoriasis kann in Schwere des Gelenkbefalls und Anzahl der beteiligten Gelenke sehr unterschiedlich sein. Eine Progression in eine polyarthritische Form ist möglich. In 30% tritt bei den betroffenen Patienten eine Sakroileitis auf, in 11-21% kommt es zu einer akuten oder chronischen Iridozyklitis <sup>12, 41-43</sup>. Bei 30% der Erkrankten ist die Behandlung mit disease-modifying-antirheumatic-drugs (DMARD) über Jahre hinweg notwendig <sup>44</sup>. HLA-B27 ist bei der juvenilen Psoriasisarthritis ebenso nachweisbar wie bei der Erwachsenenform. Ferner ist die juvenile Form häufig mit HLA-A2 (in 71%) und HLA-B17 (in 32%) assoziiert, wohingegen die adulte Form eine erhöhte Prävalenz für HLA-Bw39 und HLA-Cw6

zeigt<sup>40, 44, 45</sup>. Bei 7% der Erkrankten findet man bei der juvenilen Psoriasisarthritis einen positiven Titer für antinukleäre Antikörper, der dann auch ein Risiko für das Auftreten einer Iridozyklitis darstellt<sup>46</sup>. Diese tritt bei 7-14% der an einer Psoriasis-Arthritis Erkrankten auf<sup>26</sup>.

### 1.1.5 Rheumafaktor-positive Polyarthritits

Nur bei 10% der Kinder mit einer Polyarthritits (mindestens fünf Gelenke betroffen) lässt sich der Nachweis des Rheumafaktors im Serum erbringen. Dieses Krankheitsbild manifestiert sich nach dem achten Lebensjahr, wobei Mädchen unter den Erkrankten überwiegen<sup>11</sup>. Diese Subgruppe ist mit HLA-DR4 assoziiert, wie auch die rheumatoide Arthritis des Erwachsenen<sup>14</sup>. Sie ist als Frühmanifestation der rheumatoiden Arthritis des Erwachsenenalters anzusehen. Die Arthritis tritt meist symmetrisch an den großen Gelenken, den proximalen Interphalangealgelenken und den Metacarpophalangealgelenken auf. Häufig sind auch das Temporomandibulargelenk, die Halswirbelsäule und die Zehengelenke betroffen. Subkutane Rheumaknoten lassen sich vor allem über dem Olekranon, aber auch an anderen Stellen finden. Der progressive Verlauf ist durch Knorpel- und Knochenarrosionen sowie Gelenkdestruktionen gekennzeichnet<sup>47</sup>.

### 1.1.6 Rheumafaktor-negative Arthritis

Im klinischen Bild ähneln sich Rheumafaktor-positive und Rheumafaktor-negative Polyarthritits. Bei letzterer ist aber kein Rheumafaktor nachweisbar. Der klinische Verlauf ist weniger gelenksdestruierend. Die Erkrankung kann in jedem Alter beginnen, ein Gipfel findet sich mit 2 bis 3 Jahren<sup>11</sup>. Ein Morbus Still muss ausgeschlossen sein<sup>3</sup>. Seltener lassen sich subkutane Rheumaknoten finden. Die Verläufe können sich aber sehr vielfältig darstellen. Finden sich antinukleäre Antikörper, kommt es oft zu einem aggressiven Verlauf<sup>11</sup>. Prinzipiell besteht die Möglichkeit, dass die seronegative Form in oder nach der Pubertät ausheilt. Der Langzeitverlauf der Rheumafaktor-positiven und der Rheumafaktor-negativen Polyarthritits zeigt zehn Jahre nach Erkrankungsbeginn in

65% Remissionen, in 24% aber erosive Verläufe<sup>23</sup>. Bei 5% der an einer Polyarthritiden Erkrankten findet sich eine Iridozyklitis<sup>48</sup>.

### 1.1.7 Systemische juvenile Arthritis (Morbus Still)

Der Morbus Still macht etwa 5-10% der Erkrankungen im Formenkreis der juvenilen idiopathischen Arthritis aus<sup>49-51</sup>. Zwei Drittel der Erkrankungen manifestieren sich erstmalig im 2. bis 4. Lebensjahr, ein Drittel hingegen auch im Schulkind-, Jugend-, oder selten im Erwachsenenalter<sup>12</sup>. Beide Geschlechter sind gleich häufig vertreten<sup>51</sup>. Die Diagnose kann gestellt werden, wenn Fieber und mindestens eines der folgenden Befunde erhoben werden kann: Ausschlag, Lymphknotenschwellungen, Hepato- und Splenomegalie oder Serositis<sup>11</sup>. Das klinische Erscheinungsbild ist durch die Beteiligung verschiedener Organsysteme bestimmt. Typischerweise findet man initial einen Fieberverlauf über mindestens zwei Wochen, der ein oder zwei Spitzen über 39° Celsius am Tag, vor allem abends, aufweist und dann wieder auf normale Temperaturen absinkt. Die Kinder wirken dabei im Vergleich zu Kindern, die an akuten Infektionen mit vergleichbar hohen Temperaturen erkrankt sind relativ wenig beeinträchtigt. Ein lachsfarbener makulöser oder makulopapulöser Ausschlag zeigt sich vor allem am Stamm und über den großen Gelenken als flüchtige, zum Teil konfluierende Effloreszenz, die histologisch einer Urtikaria ähnelt. Das Auftreten dieses Ausschlags gleichzeitig mit den Fieberschüben ist typisch. Gelegentlich ist der Ausschlag auch mit Juckreiz vergesellschaftet<sup>51</sup>. Zu Beginn der Erkrankung finden sich entweder eine Oligo- oder eine Polyarthritiden. Arthritiden Beschwerden können aber auch ganz fehlen und erst nach Monaten des Krankheitsverlaufes auftreten. Im Verlauf können die Gelenke in Form einer Oligo- oder Polyarthritiden befallen sein oder auch nach Monaten vollständig ausheilen<sup>3</sup>. Die Hälfte der Patienten weist im akuten Stadium einen Tortikollis oder Nackenschmerzen auf, welche Folgen einer Mitbeteiligung der Halswirbelsäule sind. Tenosynovitiden finden sich meist am Handgelenk. Eine Lymphadenopathie und eine Hepatosplenomegalie sind häufig nachweisbar. Am Herzen können Perikarditiden, Myokarditiden und Herzklappenentzündungen auftreten. Die Atemwege können mit Pleuritiden oder entzündlichen Lungeninfiltraten beteiligt sein. Ein Stridor weist auf eine Arthritis des Cricoarytenoidgelenks hin. Zerebrale

Manifestationen in Form von klinischer Schläfrigkeit oder Meningismus bzw. meningeale Reizung können vorkommen. Eine Liquoranalyse kann bei diesen Patienten das Bild einer aseptischen Meningitis ergeben. Eine Beteiligung der Niere kann durch eine transiente Albuminurie, Leukozyturie, Erythrozyturie oder Hyperkalziurie auffallen. Nicht selten haben die Kinder eine Anämie<sup>47</sup>. Typisch ist eine Wachstums- und Gedeihstörung, die durch das Schneiden der Perzentilen oder gar durch einen Wachstumsstillstand auffällig wird<sup>52</sup>. Eine Iridozyklitis tritt bei 1-6% der Erkrankten auf<sup>53</sup>. Laborchemisch fallen erhöhte Entzündungsparameter (C-reaktives Protein, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Neutrophilie) und eine Thrombozytose auf. Erhöhte Autoantikörper-Titer sind in der Regel nicht nachweisbar<sup>12</sup>. Eine Reduktion des Interleukin-10 und des Interleukin-6-Rezeptors sind beschrieben worden. Interleukin-10 wird eine protektive Funktion gegen Gelenksdestruktionen im Rahmen von Arthritiden zugeschrieben<sup>54</sup>. Anhand der klinischen Verläufe kann der Morbus Still in verschiedene Untergruppen unterteilt werden. Einerseits kann es zur kompletten Remission innerhalb weniger Jahre kommen, andererseits finden sich auch Verläufe, die durch das Wiederaufflackern systemischer Beschwerden oder durch eine persistierende Polyarthritis gekennzeichnet sind<sup>11</sup>. Treten systemische Manifestationen nach einem beschwerdefreien Intervall wieder auf, finden sich häufig Triggermechanismen wie Infektionen mit Rhinoviren, Herpesviren oder Streptokokken<sup>55</sup>. Die Remission ist nach Hansen folgendermaßen definiert: über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren dürfen keine Beschwerden und keine Arthritiden auftreten, außerdem müssen die Laborbefunde unauffällig sein<sup>56</sup>. Die Remission wird im Schnitt nach zwei bis zehn Jahren Krankheitsdauer erreicht<sup>57</sup>. Da die systemische Manifestation zu Krankheitsbeginn ein durchaus buntes Bild darstellen kann, ist auch das Spektrum der Differentialdiagnosen relativ groß. Dazu zählen Leukämien, Lymphome, generalisiertes Neuroblastom, Langerhans-Zell-Histiozytose, Epstein-Barr-Virus-Infektion, Kawasaki-Syndrom, Zytomegalievirusinfektion und schwere bakterielle Infektionen. Vaskulitiden und der systemische Lupus erythematoses müssen ausgeschlossen werden<sup>12</sup>. Eine typische Komplikation des Morbus Still ist das Auftreten einer Amyloidose in 3-10% nach längerem chronischem Verlauf. Todesfälle in 4 – 7% aufgrund von Herzversagen, nicht zu beherrschenden Infektionen und Amyloidose sind beschrieben<sup>5, 57, 59</sup>. Eine weitere Komplikation ist das „macrophage activation syndrome“, das vor allem bei

interkurrenten Virusinfekten, unkontrolliertem Krankheitsverlauf oder Therapieversuchen mit Gold oder Sulfasalazin auftritt und durch hohes Fieber, eine Hämozytopenie, Leberdysfunktion, Enzephalopathie oder disseminierte intravasale Gerinnung gekennzeichnet ist. Die Mortalität dieser Komplikation ist hoch<sup>60</sup>.

**Tabelle 1: Vergleich von EOPA-JIA, EAA, Psoriasis-Arthritis, PA RF+, PA RF- und M. Still**

	EOPA-JIA	EAA	Psoriasis-Arthritis	PA RF +	PA RF -	M. Still
Anteil an der JIA	30%	30%	5%	10%	15%	5 – 10%
Geschlechtsverhältnis	w > m	m > w		w > m	w > m	m = w
Klinik und Gelenksbefall	asymmetrische Arthritis, Knie-, Hand-, Schultergelenke	Sakroiliakal-, Knie-, Sprung-, Hand-, Hüft-, Wirbelsäulengelenke, Enthesiopathien	Distale Interphalangealgelenke, Zehengelenke, Strahlbefall, Psoriasis, Nageltüpfelung, Onycholyse	symmetrische Arthritis, große Gelenke, proximale Interphalangeal-, Metacarpophalangeal-, Zehengelenke, Halswirbelsäule	ähnlich PA RF +	Oligo- oder Polyarthritis
Zahl der betroffenen Gelenke	≤ 4	1 – 2 bei Erkrankungsbeginn	oligo- > polyarthritische Verläufe	≥ 5	≥ 5	
typischer Erkrankungsbeginn	Kleinkindesalter	Jugendliche	10 Jahre	nach dem 8. Lebensjahr	Gipfel mit 2 – 3 Jahren	2 – 4 Jahre
genetische Marker	ANA, HLA-DR5, -DR8, -DR11, -DR12	HLA-B27	HLA-B27, -A2, -B17	RF, HLA-DR4		
extraartikuläre Manifestationen	Iridozyklitis in 35%	anteriore Uveitis	Iridozyklitis	Rheumaknoten		Lymphadenopathie, Hepato-, Splenomegalie, Fieber, Ausschlag, Serositis
Prognose	milde Arthritis mit gutem Ansprechen auf NSAID, erosiver Krankheitsverlauf in 4%	Übergang in eine Spondylitis ankylosans in 10 – 60%	Progression in 30%	erosive Verläufe in 25%	erosive Verläufe in 25%	30% chronisch progressiver Verlauf, in 4 – 7% letale Komplikationen

## 1.2 Die medikamentöse Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis

### 1.2.1 Allgemeine Therapieprinzipien

Bevor auf die einzelnen Medikamentengruppen zur Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis eingegangen werden soll, sollen zunächst die wichtigsten Therapieprinzipien erläutert werden. Zusätzlich zur medikamentösen Therapie kommt vor allem der Krankengymnastik eine bedeutende Rolle zu. Diese kann allerdings oft erst unter einer adäquaten medikamentösen Therapie durchgeführt werden. Prinzipiell beginnt man im Rahmen der Erstmanifestation von kindlicher Arthritis zunächst eine Therapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika, die den akuten Schmerz unterdrücken und die Entzündung hemmen. Je nach Verlauf und Schwere der Erkrankung müssen zusätzlich Glukokortikoide oder langwirksame Antirheumatika, so genannte „disease modifying antirheumatic drugs“ (DMARDs) angewandt werden.

### 1.2.2 Nicht-steroidale Antiphlogistika

Gemeinsames Merkmal der nicht-steroidalen Antiphlogistika ist ihre Wirkung durch die Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase. Von diesem Enzym lassen sich zwei verschiedenen Formen von Isoenzymen nachweisen, die unterschiedliche biologische Wirksamkeit haben: Die Cyclooxygenase-1 ist ubiquitär vorhanden und produziert aus der mehrfach ungesättigten Fettsäure Arachidonsäure physiologischerweise folgende Mediatoren: Thromboxan A<sub>2</sub>, das zur Plättchenaggregation führt und vasokonstriktorisch wirkt, Prostacyclin, das vasodilatatorisch wirkt und Prostaglandine, die eine zentrale Rolle in der Nierendurchblutung, als Neurotransmitter, als Schleimhautprotektivum und als Entzündungsmediatoren spielen. Viele der unerwünschten Arzneimittelwirkungen von nicht-steroidalen Antiphlogistika lassen sich durch das Eingreifen der Substanzen in diese Abläufe erklären.

Die Cyclooxygenase-2 hingegen wird erst durch einen Entzündungsreiz induziert und produziert dann Prostaglandine, die zum Entstehen von Schmerz und Schwellung bei



Entzündungen beitragen <sup>61, 62</sup>. Selektive Hemmstoffe der Cyclooxygenase-2 greifen gezielt an diesem Mechanismus ein und beeinflussen so die ubiquitäre Cyclooxygenase-1 nicht. Dadurch werden unerwünschte Arzneimittelwirkungen reduziert. Bei 30% der Patienten mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis ist eine adäquate Therapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika allein zu erreichen <sup>63</sup>. Eine Übersicht über die verschiedenen Substanzgruppen und häufiger verwendete Substanzen unter den nicht-steroidalen Antiphlogistika gibt folgende Tabelle <sup>65-67</sup>:

**Tabelle 2: Übersicht über verschiedene NSAID, chemische Zugehörigkeit, Halbwertszeit und COX-Selektivität (Erstellt nach 65-67)**

Substanz	Chemische Zugehörigkeit	Halbwertszeit in Stunden	COX-1 : COX-2 Selektivität
Acetylsalicylsäure	Salizylate	0,25	COX-1 >> COX-2
Ibuprofen	Arylpropionsäurederivat	1-2	1:1
Ketoprofen	Arylpropionsäurederivat	1-3	1:1
Indomethacin	Indolessigsäurederivat	2-12	50:1
Naproxen	Arylpropionsäurederivat	12-15	COX-1 > COX-2
Tenoxicam	Oxicam	30-130	COX-2 > COX-1
Piroxicam	Oxicam	45-57	COX-2 > COX-1
Meloxicam	Oxicam	20	1:10
Diclofenac	Arylpropionsäurederivat	1-2	1:1
Celecoxib		10-12	COX-2 spezifisch
Rofecoxib		17	COX-2 spezifisch

### 1.2.3 Die wichtigsten nicht-steroidalen Antiphlogistika in der Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis

#### 1.2.3.1 Diclofenac

Beim Diclofenac handelt es sich um ein nicht-steroidales Antiphlogistikum, das sich durch folgende pharmakologische Eigenschaften auszeichnet: nach einer schnellen und nahezu vollständigen Absorption wird es zu 99,5% an Plasmaproteine gebunden. Maximale Plasmaspiegel werden bei oraler Gabe nach 0,5 bis 2 Stunden erreicht, die Halbwertszeit beträgt etwa 1 bis 2 Stunden. In der Synovia der Gelenke beträgt die Bioverfügbarkeit zwischen 25 und 75%. Zu 60% wird Diclofenac über die Niere ausgeschieden, die restlichen 40% werden über die Leber eliminiert. Es findet sich ein hoher first-pass-effect<sup>68</sup>. Kinder werden mit einer Dosis von 2 bis 3 mg/kg Körpergewicht und Tag in drei bis vier Einzeldosen behandelt<sup>68</sup>.

#### 1.2.3.2 Indomethacin

Auch bei Indomethacin finden sich eine schnelle und beinahe vollständige Absorption und eine nahezu vollständige Bindung an die Plasmaproteine. Maximale Plasmaspiegel nach oraler Gabe werden nach 0,5 bis 3 Stunden erreicht. In der Plasmahalbwertszeit findet sich eine große Variabilität, abhängig von der individuellen enterohepatischen Rezirkulation, so dass sich Halbwertszeiten zwischen 2 und 11 Stunden nachweisen lassen. Die Bioverfügbarkeit liegt mit 95 bis 100% sehr hoch<sup>62</sup>. Kinder werden mit einer Dosis von 1 bis 3 mg/kg Körpergewicht und Tag in zwei bis drei Einzeldosen behandelt.

### 1.2.3.3 Ibuprofen

Beim Ibuprofen handelt es sich um ein Propionsäurederivat, das sich durch eine schnelle Absorption und das Erreichen maximaler Plasmaspiegel nach 1 bis 2 Stunden auszeichnet. Dabei hemmt nur das S-Isomer der Substanz die Prostaglandinsynthese, das R-Isomer wird im Stoffwechsel ebenfalls in das S-Isomer umgewandelt und wirkt dann ebenfalls hemmend auf die Prostaglandinsynthese. Zu 99% wird Ibuprofen an Serumalbumin gebunden. Die Halbwertszeit beträgt ein bis zwei Stunden, so dass eine Applikation dreimal am Tag nötig ist<sup>62, 64</sup>. Kinder werden mit einer Dosis von 10 bis 30 mg/kg Körpergewicht und Tag in drei Einzeldosen behandelt.

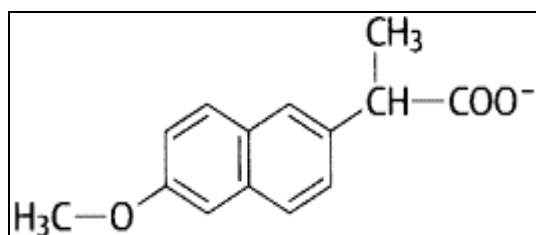
### 1.2.3.4 Meloxicam

Das Meloxicam zählt zur Stoffgruppe der Oxicame, wobei Meloxicam überwiegend die Synthese der Prostaglandine hemmt, die über die Cyclooxygenase 2 gesteuert wird<sup>69</sup>. Auch der Leukozytenmigration wird entgegengewirkt. Meloxicam hemmt die Lipoxygenase nicht. Wie praktisch alle nicht-steroidalen Antiphlogistika zeichnet es sich durch eine schnelle und vollständige Absorption, eine hohe Bindung (>99%) an Plasmaproteine und eine Bioverfügbarkeit von etwa 90% aus. Hohe Konzentrationen finden sich im Blut, in der Niere, der Leber und der Lunge, im entzündeten Gewebe und der Synovia. Meloxicam wird nahezu vollständig (>99%) in der Leber verstoffwechselt. Die Halbwertszeit beträgt 20 Stunden. Eine Tagesdosis ist daher ausreichend<sup>70</sup>. Der steady-state Plasmalevel ist nach drei bis fünf Tagen erreicht. Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen finden sich beim Erwachsenen in etwa 1%. Dazu zählen schwere Dyspnoe, Ulzera im Ösophagus, nephrotisches Syndrom, Thrombozytopenie und Leberfunktionsstörungen<sup>71</sup>.

### 1.2.3.5 Naproxen

Naproxen ist ein Propionsäurederivat, das im Gegensatz zum anderen Vertreter aus dieser Gruppe, dem Ibuprofen, eine längere Halbwertszeit von 12 bis 15 Stunden aufweist und daher nur zweimal am Tag verabreicht werden muss. Nach vollständiger Absorption wird es zu 99,5% an Plasmaproteine gebunden. Maximale Plasmaspiegel werden nach 2 bis 4 Stunden erreicht. Die Wirkstoffspiegel, die an der Synovialmembran erreicht werden, betragen 30 bis 75% des Plasmaspiegels. Die Ausscheidung erfolgt zu 60% über Glukuronidierung, zu 30% über Demethylierung und 10% werden unverändert ausgeschieden. Die Elimination erfolgt 97% renal <sup>72</sup>. Die Dosierung bei Kindern erfolgt mit 10 bis 20 mg/kg Körpergewicht und Tag in zwei Einzeldosen.

**Abbildung 1: chemische Struktur von Naproxen** <sup>72</sup>



### 1.2.4 Glukokortikoide

Verschiedene Formen der Steroidtherapie kommen bei der juvenilen idiopathischen Arthritis zum Einsatz, als orale Basismedikation, als Steroidpulstherapie oder als topische Applikation durch intraartikuläre Injektion oder bei der Iridozyklitis <sup>73</sup>. Glukokortikoide wirken über folgende Wirkmechanismen immunsuppressiv und antiphlogistisch: Zunächst passieren die Steroide durch passive Diffusion die Zellmembran und binden dann an intrazelluläre Steroidrezeptoren. Die dadurch

entstandenen Glukokortikoidrezeptorkomplexe binden an das Chromatin und beeinflussen dadurch die Transkription und Synthese verschiedener Proteine. Dazu zählen verschiedene Cytokine und einige hämatopoetische Wachstumsfaktoren<sup>74</sup>. Die vermehrte Bildung von Lipokortin führt zur Hemmung der Phospholipase A2, was wiederum zur Hemmung der Bildung von Prostaglandinen, Prostacyclinen, Thromboxanen und Leukotrienen führt<sup>75</sup>. Außerdem inhibieren Glukokortikoidrezeptorkomplexe die Genexpression der zytokininduzierten Synthese der Cyclooxygenase-2, die Synthese der Cyclooxygenase-1 hingegen wird wenig beeinflusst<sup>76</sup>. Glukokortikoide hemmen die Induktion der induzierbaren Stickstoffmonoxid-II-Synthase<sup>77</sup>. In aktivierten Makrophagen und anderen Entzündungszellen wird die Synthese von Zytokinen wie Interleukin-1 und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  abgeschaltet. Die Migration von Leukozyten, Makrophagen und Mastzellen ins Gewebe wird vermindert und es kommt zu einer Umverteilung der Lymphozyten und Monozyten in extravasale Kompartimente (Milz, Lymphknoten und Knochenmark)<sup>78</sup>. Durch die Hemmung der Synthese von Interleukin-2 wird die Aktivierung von T-Lymphozyten blockiert, dadurch kommt es insgesamt zu einer Reduktion der Entzündungsparameter<sup>79</sup>. Die Antikörpersynthese hingegen wird nicht oder erst bei sehr hoher Dosierung beeinflusst, allerdings wird die Bindung von Immunglobulinen an den Fc-Rezeptor und die Komplement-Aktivierung gehemmt. Eine Entzündungshemmung kommt außerdem durch die Reduktion der Kapillarpermeabilität und des kapillären Blutflusses zustande, wodurch auch die Ödemneigung im entzündeten Gebiet vermindert wird. Im Blut werden Steroide an das corticosteroidbindende Globulin gebunden und sind damit, ebenso wie der kleine Teil, der an Albumin gebunden wird, unwirksam. Nur ein kleiner Teil der Steroide bleiben frei und damit aktiv. Die Inaktivierung der Steroide erfolgt in der Leber. Die Metaboliten werden zu 99% als Glucuronide über die Nieren ausgeschieden<sup>80</sup>. Glukokortikoide werden als systemische Medikation eingesetzt, wenn nicht-steroidale Antiphlogistika und physikalische Therapie im Krankheitsverlauf oder im akuten Schub nicht ausreichen, langwirkende Antirheumatika aber noch nicht angesetzt oder noch nicht wirksam sind. Die Wirkung tritt dann meist innerhalb eines Tages ein. Intraartikuläre Injektionen können bei der Oligoarthritis therapeutisch ausreichend sein, ohne dass zusätzlich eine orale Steroidtherapie oder eine Medikation mit nicht-

steroidalen Antiphlogistika notwendig wird. Unerwünschte Wirkungen sind dabei Schmerzen, Schwellungen und subkutane Lipolyse durch Injektion ins Subkutangewebe <sup>81</sup>. Das Tempo der Dosisreduktion muss an Vormedikation, Dosierung und Dauer der Steroidtherapie angepasst sein. Typische unerwünschte Wirkungen der Steroidtherapie manifestieren sich an verschiedenen Organsystemen. Als metabolische Wirkungen finden sich Stammfettsucht, Glukoseintoleranz mit dem möglichen Entgleisen oder Manifestwerden eines Diabetes mellitus, hyperosmolares Koma oder Hyperlipidämie; endokrine Nebenwirkungen kommen durch die Suppression der physiologischen Hypothalamus – Hypophysen – Nebennieren – Achse zustande und zeigen sich als Wachstumsstörungen, und Menstruationsunregelmäßigkeiten; an den Knochen finden sich Osteoporose und aseptische Knochennekrosen; die Haut wird unter einer Steroidtherapie dünner und fragiler. Purpura, Striae, Akne, Hirsutismus und Wundheilungsstörungen können auftreten, das subkutane Fettgewebe kann atrophisch werden; am Auge kann es zu einer Katarakt oder einem Glaukom kommen. Im zentralen Nervensystem kann ein Pseudotumor cerebri auftreten, es kann zu Nervosität, Schlaflosigkeit oder Antriebsstörungen kommen. EEG-Veränderungen können auftreten, häufig ist die Reizschwelle für bestimmte Stimuli gesenkt. Kardiovaskulär und renal kommt es zu einer Natrium- und Wasserretention, die zu Ödemen, einer hypokaliämischen Alkalose, zur Hypertonie und damit zu einer Atherosklerose führen kann. Im Magen-Darm-Trakt kann es zum Auftreten einer Pankreatitis, eines Magenulkus und selten zu Darmperforationen kommen. Die Immunantwort verschlechtert sich, vor allem in der Abwehr von Pilzen. Blutbildveränderungen fallen durch eine Verzögerung des Erythrozytenabbaus, dem klinisch keine Bedeutung zukommt, und einen Thrombozytenanstieg mit erhöhter Thromboseneigung auf <sup>82</sup>.

#### 1.2.5 Langwirksame Antirheumatika

Im Gegensatz zu nicht-steroidalen Antiphlogistika zeichnen sich langwirksame Antirheumatika durch einen langsameren Wirkungseintritt und ein Überdauern der Wirkung über das Absetzen hinaus aus. Die klinischen und laborchemischen Entzündungsparameter verbessern sich objektiv. Langfristig kommt es zu einer Verlangsamung der Progression des Krankheitsgeschehens. Nomenklatorisch spricht

man auch von Basistherapeutika, slow acting agents, disease modifying antirheumatic drugs oder disease controlling antirheumatic therapy. Die Gruppe dieser Medikamente lässt sich anhand des Wirkmechanismus, aber auch anhand der Dauer bis zum Wirkungseintritt unterteilen. Zu den schnellwirkenden Medikamenten zählt Etanercept, zu den mittellangwirkenden Methotrexat, Cyclosporin und Cyclophosphamid und zu den langsam wirkenden Chloroquin, Hydroxychloroquin und D-Penicillamin<sup>83</sup>. Die drei nachfolgenden Tabellen sollen einen Überblick über die wichtigsten in der Kinderrheumatologie eingesetzten Wirkstoffe vermitteln, nämlich Methotrexat, Sulfasalazin, Azathioprin, TNF- $\alpha$ -Hemmstoffe, Cyclophosphamid und Anti-Malariamittel.

**Tabelle 3: Überblick über die Wirkstoffe Methotrexat und Sulfasalazin (Erstellt nach 63,75,84-128)**

	Methotrexat	Sulfasalazin
Wirkmechanismus	Folsäureantagonist	unbekannt
Effekt	Inhibition der Purin- und Pyrimidinsynthese	Hemmung der Synthese von Leukotrienen, Interleukin 2, Immunglobulin A, immunmodulatorische Wirkung
Halbwertszeit	6 – 8 Stunden	5,5 – 15 Stunden (Schnell- bzw. Langsam-Acetylierer)
Wirkungseintritt	nach 4 – 6 Wochen	nach 8 – 12 Wochen
Dosierung bei Kindern	5 – 30 mg/m <sup>2</sup> KOF und Woche	30 – 50 mg / kg und Tag
häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Leuko-, Thrombo-, Panzytopenie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Stomatitis, Alopezie	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Kopfschmerzen, Fieber, Neutropenie, hämolytische Anämie, Leberstoffwechselstörungen
Kontraindikationen	Nieren-, Leber-, Lungenerkrankungen, Erkrankungen des hämatopoetischen Systems	Nieren-, Lebererkrankungen, Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, Asthma bronchiale, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel
Besonderheiten	Vorbeugung der Nebenwirkung durch Folsäuresubstitution nach Methotrexatgabe. Der Steroidbedarf kann durch eine Methotrexattherapie gegebenenfalls reduziert werden.	eine Agranulozytose kann sich in den ersten Einnahmewochen manifestieren. Beim Auftreten von hypersensitiven Reaktionen kann eine Hyposensibilisierung versucht werden. Beim M. Still ist Sulfasalazin wegen der Gefahr, ein Makrophagenaktivierendes Syndrom auszulösen kontraindiziert!
Indikationen bei JIA	schwere Verläufe der EOPA-JIA, des M. Still, der PA RF + und der PA RF -	schwere Verläufe der EAA und der EOPA-JIA



**Tabelle 4: Überblick über den Wirkstoff Azathioprin und die TNF $\alpha$ -Hemmstoffe (Erstellt nach 130-145)**

	Azathioprin	TNF- $\alpha$ -Blockadestoffe
Wirkmechanismus	Purinanalogon	spezifische Hemmung von TNF- $\alpha$ und Lymphotoxin- $\alpha$
Effekt	Hemmung der Proliferation von Lymphozyten, natürlichen Killerzellen, Reduktion der Bioaktivität von Interleukin-6	Zytokin-Kaskade bei entzündlicher Reaktion wird unterbrochen
Halbwertszeit	1 – 1,5 Stunden	5 Tage
Wirkungseintritt	nach 3 – 6 Monaten	
Dosierung bei Kindern	1 – 3 mg/kg und Tag	0,4 mg/kg als Einzeldosis, 2 mal wöchentlich
häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Leuko-, Neutro-, Thrombozytopenie, Anämie, gastrointestinale Beschwerden, Infektanfälligkeit	Infektionsneigung, gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, lokaler Ausschlag; unter der Therapie ist das Risiko für die Reaktivierung einer Tuberkulose erhöht
Kontraindikationen	Leber- und Knochenmarkschädigungen, multiple Sklerose, zentralnervöse Erkrankungen, Tuberkulose, chronisch-infektiöse Erkrankungen, myelodysplastische Syndrome	
Besonderheiten	Steroidsparender Effekt. Kein nachweisbarer Einfluss auf den Verlauf einer Iridozyklitis	Kein nachweisbarer Einfluss auf den Verlauf einer Iridozyklitis; zugelassen bei Methotrexatunverträglichkeit oder fehlender Wirkung von Methotrexat
Indikationen bei JIA	schwere Verläufe des M. Still und der PA RF+ bzw. PA RF-	schwere Verläufe einer Oligo- oder Polyarthrit, der PA RF+ bzw. PA RF-

**Tabelle 5: Überblick über den Wirkstoff Cyclophosphamid und die Anti-Malariamittel (Erstellt nach 146-151)**

	Cyclophosphamid	Anti-Malariamittel
Wirkmechanismus	Alkylantium	Verhinderung der Antigenprozessierung durch Anreicherung in den Lysosomen
Effekt	Suppression der Lymphozytenfunktion	Hemmung der Antikörperproduktion und der Freisetzung von Interleukin-1, -2, TNF- $\alpha$ , Verminderung der Aktivität der natürlichen Killerzellen
Halbwertszeit	2 – 10 Stunden	40 Tage
Wirkungseintritt	innerhalb weniger Tage	nach 3 – 6 Monaten
häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Leuko-, Thrombo-, Panzytopenie, Anämie, Eosinophilie, gastrointestinale Nebenwirkungen, Infektneigung, hämorrhagische Zystitis, makulopapulöse Ausschläge	Keratopathie, irreversible Retinopathie, gastrointestinale Nebenwirkungen, Nervosität, Schlafstörungen, Kopfschmerzen
Besonderheiten	Gefahr des Auftretens von Spätneoplasien nach einer kumulativen Gesamtdosis von 50 g deutlich erhöht	Aufgrund der begrenzten Wirkung bei bedeutenden Nebenwirkungen haben die Substanzen heute nur noch eine geringe Bedeutung in der Therapie der JIA. Anreicherung der Wirkstoffe in Erythrozyten, Leber, Lunge, Niere, Herz, lysosomen- und melaninhaltigem Gewebe.
Indikationen bei JIA	schwere Verläufe des M. Still	Reservemedikament

## 1.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der nicht-steroidalen Antiphlogistika

### 1.3.1 Überblick

Die meisten unerwünschten Arzneimittelwirkungen der nicht-steroidalen Antiphlogistika sind durch die Hemmung des Prostaglandinstoffwechsels erklärbar, außerdem finden sich dosisunabhängige allergische und toxische Reaktionen. Dazu zählen Schockzustände, Knochenmarksschädigungen wie Leukopenien, Anämien, Thrombozytopenien und Agranulozytose, sowie das seltene Reye-Syndrom bei Kindern mit fieberhaften Infekten. Sehr selten auftretende Nebenwirkungen sind das Auftreten einer Struma, Haarausfall, das Auslösen von Asthmaanfällen und Augenveränderungen in Form von Pigmentdegeneration der Retina oder Korneatrübungen. Häufiger manifestieren sich unerwünschte Arzneimittelwirkungen am Gastrointestinaltrakt, der Niere, der Leber, der Haut und nicht zuletzt in Form von psychischen Veränderungen<sup>62</sup>. Auf diese Nebenwirkungen soll im Folgenden genauer eingegangen werden.

### 1.3.2 Manifestationen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen am Gastrointestinaltrakt

Prostaglandine fördern physiologischerweise die Durchblutung der Mukosa, die Schleimbildung und Bikarbonatproduktion und hemmen Säurebildung und Pepsinsekretion im Magen. Durch den Wegfall dieser Wirkungen durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese kommt es zur Abnahme des Magen-pHs kurz nach Einnahme des nicht-steroidalen Antiphlogistikums, wohl durch die Rückdiffusion von Wasserstoff-Ionen und Abnahme der Bikarbonatkonzentration. Außerdem wird die Schleimhautdurchblutung reduziert und die muzinöse Schutzschicht nimmt ab. Folgen sind Magenschmerzen, Völlegefühl, Übelkeit, Brechreiz und gelegentlich Durchfall. Zusätzlich steigt das Risiko für das Auftreten von Magen- und Duodenalulzera, vor allem durch die direkte erosive Wirkung der nicht-steroidalen Antiphlogistika auf die Mukosa<sup>152</sup>. Zur Prävention dieser Beschwerden eignet sich die Applikation von

magensaft-resistent-verkapselten Präparaten sowie die zusätzliche Gabe von Protonenpumpenhemmern, H<sub>2</sub>- Antagonisten, Sulfacrat oder Misoprostol<sup>153</sup>.

### 1.3.3 Einflüsse nicht-steroidaler Antiphlogistika auf die Gerinnung

Die Thrombozytenaggregation wird unter anderem durch Endoperoxide und die daraus entstehenden Thromboxane gesteuert. Durch die Antiphlogistika-vermittelte Hemmung der Cyclooxygenase kommt es zu einer Hemmung der Thromboxan- und Prostaglandinbildung in den Thrombozyten und damit zu einer verlängerten Blutungszeit. Die Cyclooxygenase in den Thrombozyten wird gehemmt. Daher hält der Effekt bis zum Untergang des Thrombozyten an. Die plasmatische Gerinnung wird durch nicht-steroidale Antiphlogistika nicht beeinflusst<sup>152</sup>.

### 1.3.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Leber

Selten wird eine Erhöhung von Leberenzymen nach länger dauernder Einnahme hoher Dosen von nicht-steroidalen Antiphlogistika beschrieben. Bei gefährdeten Patienten mit einer vorgeschädigten Leber kann es zu einer Hepatomegalie, zu Erbrechen oder zu einer verlängerten Prothrombinzeit kommen. Die in der Praxis angewandten Dosierungen führen in der Regel nicht zu dauerhaften Schäden an der Leber<sup>153</sup>.

### 1.3.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Niere

Die Niere ist ein wichtiges Organ für Bildung, Metabolisierung und Ausscheidung von Prostaglandinen. Andererseits beeinflussen die Prostaglandine die renale Durchblutung, die intrarenale Blutverteilung, die Reninfreisetzung sowie die Elektrolyt- und Wasserausscheidung. In den kortikalen und medullären Sammelrohren werden vor allem Prostaglandin-E<sub>2</sub> und Prostaglandin-I<sub>1</sub> gebildet. Die Prostaglandine wirken gefäßerweiternd, erhöhen die renale Durchblutung sowie die glomeruläre Filtrationsrate, steigern die renale Wasser- und Natriumausscheidung und aktivieren das Renin-

Angiotensin-Aldosteronsystem. Einerseits bewirken die Analgetika eine Hemmung dieser prostaglandinabhängigen Mechanismen, andererseits werden durch die Hemmung der Cyclooxygenase auch die Durchblutung und die glomeruläre Filtrationsrate gehemmt. Als Folge kommt es zu einer Störung des Wasser- und Natriumhaushaltes sowie der Kaliumbilanz. Durch die Natriumretention kommt es zu Ödemen, die Blutdruckwerte steigen an. Nierenschäden in Form von interstitieller Nephritis, Tubulusschäden oder Papillennekrose finden sich vor allem nach langer Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika. Latenzzeiten von Jahren bis Jahrzehnten sind beschrieben. Zwei verschiedene Pathomechanismen werden dazu diskutiert. Zum einen kann es infolge der hohen Durchblutung der Niere zu einer Rückresorption der nicht-dissoziierten Anteile der Substanzen bei saurem pH kommen, die sich dann im Interstitium anreichern. Zum anderen kann es auch durch die Hemmung der Cyclooxygenase zu einer chronischen Mangel durchblutung der Niere und somit zur Organschädigung kommen. Diese Spätschäden sind vor allem für den Wirkstoff Phenacetin beschrieben, können aber in unterschiedlichem Ausmaß auch bei anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika auftreten <sup>153</sup>.

### 1.3.6 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die Psyche und das ZNS

Zentralnervöse Störungen fallen häufig als Kopfschmerzen, Schwindel oder Lichtscheu auf. Psychische Alterationen finden sich vor allem in Form von Antriebsarmut, Konzentrationsschwäche oder emotionale Labilität. Der Pathomechanismus ist nicht klar. Individuell ist das Auftreten dieser Nebenwirkungen bei den verschiedenen Stoffklassen sehr unterschiedlich. Häufig jedoch ist das Auftreten von psychischen Veränderungen in Form von Verwirrtheit, Depression, Schläfrigkeit, Halluzinationen und anderen Symptomen bei Indomethacin beschrieben <sup>154, 155</sup>.

### 1.3.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen an der Haut

An der Haut sind allergische, toxische, photoallergische und phototoxische Reaktionen als Folge der Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika zu finden. Zu den

allergischen Reaktionen zählen Urtikaria und Angioödem. Weiterhin sind morbilliforme, makulopapulöse, vesikulöse und exfoliative Exantheme beschrieben, die ebenfalls als allergische Reaktionen aufgefasst werden <sup>156</sup>. Als toxische Nebenwirkungen sind die toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und das Steven-Johnson-Syndrom zu werten. Das Lyell-Syndrom ist durch das Auftreten großflächiger Epidermolysen charakterisiert. Histologisch finden sich eine Nekrose der gesamten Epidermis und Spaltbildungen im Bereich der Basalmembran. Das Steven-Johnson-Syndrom ist eine Maximalvariante des Erythema multiforme, und fällt durch kokardenförmige, erythematöse, zentral bullöse Effloreszenzen auf <sup>157</sup>. Unter der Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika ist das Auftreten einer thrombozytopenischen Purpura, von Pruritus und hämatogenen Ekzemen beschrieben <sup>156</sup>. Bei den photosensitiven Hautreaktionen handelt es sich meist um phototoxische Reaktionen, photoallergische Reaktionen treten nur sehr selten auf. Phototoxische Reaktionen ähneln in ihrem klinischen Erscheinungsbild einem einfachen Sonnenbrand, treten nach Sonnenexposition auf und sind dosisabhängig. Photoallergische Reaktionen setzen sowohl eine medikamenten-induzierte Immunantwort als auch eine Lichtexposition voraus. Meist sind die Reaktionen verzögert und erscheinen dann als lichenoide Papeln oder ekzematöse Veränderungen <sup>158</sup>.

**Tabelle 6: Überblick über die unerwünschten Arzneimittelwirkungen der NSAID an Gastrointestinaltrakt, Gerinnung, Niere und Haut**

	Gastrointestinaltrakt	Gerinnung	Niere	Haut
Auswirkung auf die physiologischen Gegebenheiten	Abnahme des pH im Magen, Abnahme der muzinösen Schutzschicht, Reduktion der Schleimhautdurchblutung	Hemmung der Thromboxan- und Prostaglandinbildung in den Thrombozyten	Hemmung der Durchblutung und der glomerulären Filtrationsrate, Hemmung der renalen Wasser- und Natriumausscheidung, Suppression des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems	allergische, toxische, photoallergische und phototoxische Reaktionen
klinische Folgen	Magenschmerzen, Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Magen- und Duodenalulzera	verlängerte Blutungszeit	Ödeme, Hypertonie, interstitielle Nephritis, Tubulusschäden, Papillennekrosen	Lyell-Syndrom, Steven-Johnson-Syndrom, thrombozytopenische Purpura
Prävention	magensaftresistente Präparate		keine Anwendung bei Nierenerkrankungen	Lichtschutz

## 1.4 Pseudoporphyrie

### 1.4.1 Definition

Unter der Pseudoporphyrie versteht man ein Krankheitsbild, das durch Hauterscheinungen charakterisiert wird, die klinisch und histologisch nicht von einer Porphyria cutanea tarda zu unterscheiden sind. Es zeigen sich Bläschen, Blasen und eine erhöhte Verletzlichkeit der Haut in sonnenexponierten Arealen. Im Gegensatz zur Porphyria cutanea tarda lassen sich keine pathologischen Porphyrinstoffwechselstörungen nachweisen<sup>159-176</sup>. Auch die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen und die direkte Immunfluoreszenz ähneln denen der Porphyria cutanea tarda<sup>177</sup>. Im Gegensatz zur Porphyria cutanea tarda werden bei der Pseudoporphyrie Hypertrichose, Hyperpigmentationen oder sklerodermieartige Veränderungen nicht beobachtet<sup>171</sup>. Zur Diagnosestellung sollte eine Porphyrie laborchemisch ausgeschlossen werden<sup>165</sup>. Da es sich also um eine Krankheit handelt, die der Porphyria cutanea tarda zwar ähnelt, aber keine biochemischen Gemeinsamkeiten aufweist, wurde diskutiert, besser von einer Medikamenten- oder Therapie-induzierter Photosensitivität zu sprechen<sup>178</sup>.



## 1.4.2 Auslöser

Die verschiedenen in der Literatur beschriebenen Auslöser bzw. Ursachen einer Pseudoporphyrie sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

**Tabelle 7: Auslöser einer Pseudoporphyrie (Erstellt nach 159, 161-172, 178-193)**

Diuretika	Furosemid, Bumetanid, Chlorthalidon, Hydrochlorothiazid, Triamteren
Retinoide	Isotretinoin, Etreinate
weitere Medikamente	Amiodaron, Flumatid, Dapsone, Cyclosporin A, Pyridoxin, 5-Fluoruracil, Carisoprodol / Acetylsalicylsäure
Antibiotika	Tetracykline, Sulfonamide, Nalidixinsäure
NSAID	Naproxen, Benoxafen, Piroxicam, Bumetanid, Diflunisal, Ketoprofen, Celecoxib, Nabumeton, Oxaprozin, Mefenaminsäure
UV-Exposition	Solarium, PUVA-Therapie, häufige Sonnenexposition
chronische Niereninsuffizienz, Dialyse	
Alkohol	

## 1.4.3 Klinisches Erscheinungsbild, Laborbefunde und Histologie der Pseudoporphyrie und der Porphyrien

Bei der Pseudoporphyrie zeigen sich typischerweise Erytheme, Bläschen- und Blasenbildung und erhöhte Verletzlichkeit der Haut in sonnenexponierten Arealen wie Gesicht oder Handrücken. Die Abheilung folgt meist mit flach eingesunkenen, streifig oder eckig konfigurierten, scharf abgegrenzten Narben oder Milien, die über einen längeren Zeitraum (von bis zu Jahren) persistieren können<sup>161, 166, 167, 182</sup>. Gelegentlich besteht Juckreiz, Schmerzen werden nicht angegeben<sup>167</sup>. Die Erkrankung hat nach dem Absetzen des Auslösers eine gute Prognose. Aber auch nach dem Absetzen können noch Bläschen, eine erhöhte Verletzlichkeit der Haut und Narben über einen langen

Zeitraum von bis zu Jahren auftreten<sup>169</sup>. Definitionsgemäß bestehen keine auffälligen Laborbefunde bezüglich des Porphyrinstoffwechsels.

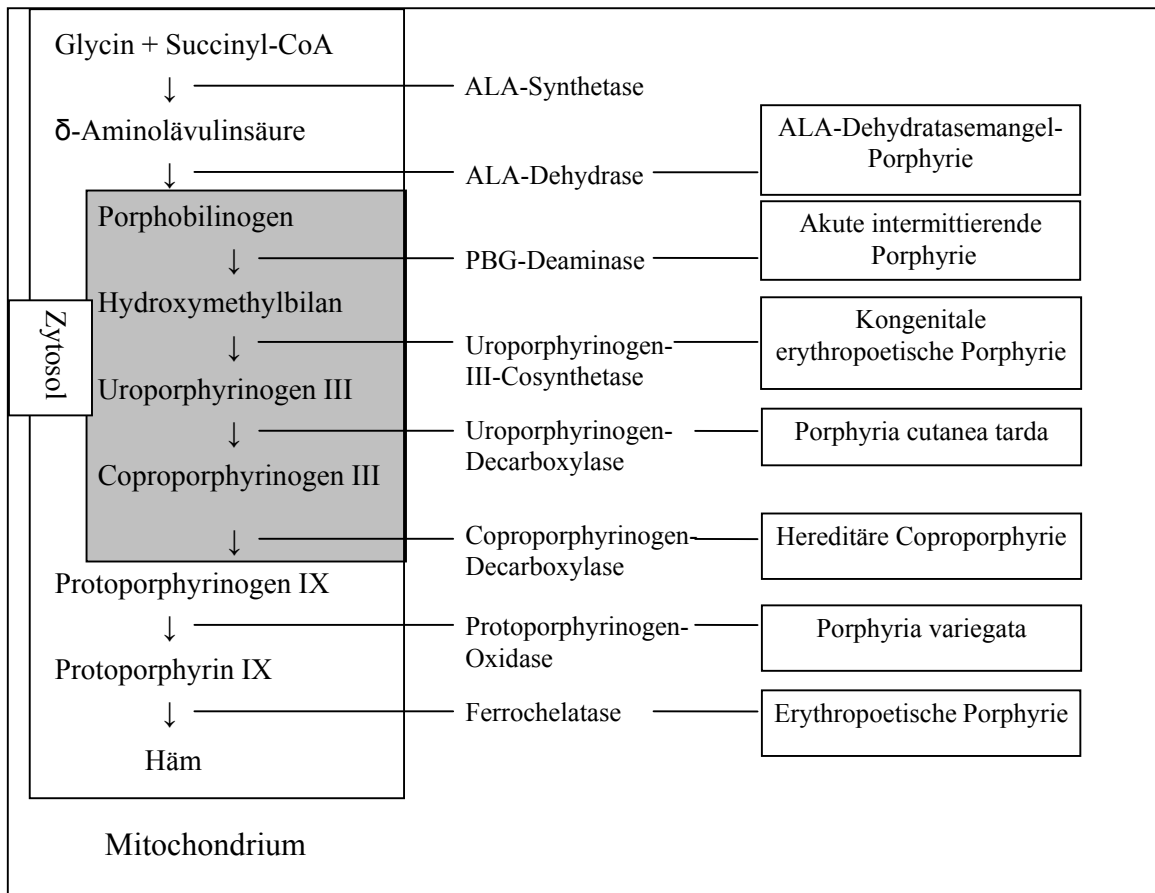
Histologisch findet man zellarme subepidermale Blasen, wobei das Blasendach von der gesamten unveränderten Epidermis gebildet wird. Die Papillarkörper der Haut sind girlandenförmig aufgebaut<sup>169, 171, 196</sup>. Störungen im Aufbau des Laminins und des Typ IV-Kollagen weisen auf sekundäre Einflüsse durch proteolytische Enzyme hin<sup>197</sup>. In der oberen Dermis finden sich ein lymphozytäres<sup>187</sup> und ein leichtes perivaskuläres monozytäres Infiltrat<sup>195</sup>. Die dermalen Gefäßwände sind verdickt<sup>187, 196</sup> und an der Basalmembran ist PAS-positives Material abgelagert<sup>169, 187</sup>. Auch eine Sklerose der Kollagenfibrillen in der Haut wurde beschrieben<sup>196</sup>.

In der direkten Immunfluoreszenz können IgG-, IgM- oder C3-Ablagerungen an der Basalmembran<sup>169</sup> und perivaskulär<sup>171</sup> nachgewiesen werden. C. Dubski fand sowohl eine IgG-, als auch IgM-, IgA-, C3-Ablagerungen und Fibrinniederschläge perivaskulär, vor allem im oberen Teil der Papillen<sup>197</sup>. L.E. Judd konnte dies nicht bestätigen<sup>169</sup>. B. Maynard und M. S. Peters beschreiben dilatierte Blutgefäße in der oberen Dermis mit Immunglobulin- und C3-Ablagerungen<sup>196</sup>. In der indirekten Immunfluoreszenz zeigen sich keine pathologischen Befunde<sup>171</sup>. In der Elektronenmikroskopie zeigt sich die oberflächliche Papillarwand nahe der epidermalen Basallamina gespalten. Das Dach der Blase setzt sich zusammen aus Epidermis, Basalmembran und prominenten Verankerungsfilamenten. Die Hemidesmosomen sind überall erhalten. Der Boden der Blase besteht aus Bindegewebe, darunter findet sich abgelagertes Fibrin. In der Umgebung der Blase zeigt sich ein superfizielles Papillarödem. Zusätzlich finden sich teilweise Basalmembranverdopplungen. Insgesamt ähnelt das Bild den Hautläsionen der Porphyria cutanea tarda<sup>169</sup>. E.A. Leitao und J. R. Person betonen zusätzlich, dass keine Entzündungszeichen erkennbar sind. In den Papillen finden sie verdickte Blutgefäße und in der Matrix Kollagenfasern<sup>166</sup>. In einem Modell an der Maus, in dem J. T. Keane et al. die Photosensitivierung unter Nalidixin untersuchten, wurden folgende histologische Merkmale beobachtet: Es kommt zu einer Trennung der dermoepidermalen Verbindungen, die Papillen trennen sich nahe der Basalmembran, es finden sich Segmente von Kollagenfibrillen, atrophische Stellen und ein

lymphohistiozytäres Infiltrat lässt sich nachweisen. Diese Befunde ähneln denen der Pseudoporphyrie beim Menschen <sup>181</sup>.

Bei den Porphyrien handelt es sich um Erkrankungen, die durch eine Störung der Biosynthese von Glycinsukzinat zu Häm gekennzeichnet ist. Dabei unterscheidet man angeborene von erworbenen Formen. Porphyrien werden in vier verschiedenen Hauptgruppen unterteilt: die erythropoetische Porphyrien mit den Subtypen der Porphyria erythropoetica congenita und der Protoporphyria erythropoetica, die hepatische Porphyrien mit den Subtypen der Porphyria acuta intermittens, der Porphyria variegata, der Porphyria cutanea tarda und der Coproporphyria hereditaria, die hepatoerythropoetische Porphyrie und sekundäre oder symptomatische Porphyrien, die zum Beispiel durch Alkoholabusus, Intoxikationen, Chemikalien, Medikamente oder Blut- und Lebererkrankungen hervorgerufen werden können <sup>194</sup>. Folgende Abbildung soll darstellen, an welchen Stoffwechselschritten es zu einer Störung kommen kann und welche Form der Porphyrien daraus resultiert.

**Abbildung 2: vereinfachtes Schema der Porphyrinbiosynthese im Mitochondrium und Zytosol. Aus der Minderfunktion der verschiedenen Enzyme resultiert die entsprechende Form der Porphyrie** <sup>195</sup>



Die folgenden tabellarischen Übersichten sollen einen Überblick über die Klinik und die histologischen und laborchemischen Besonderheiten der verschiedenen Porphyrien geben.

**Tabelle 8: Klinik, Laborbefunde und Histologie der erythropoetischen Porphyrinen (Erstellt nach 194,198)**

<b>erythropoetische Porphyrinen</b>		
	Porphyria erythropoetica congenita	Protoporphyria erythropoetica
Erbgang	autosomal-rezessiv	autosomal-dominant
Enzymdefekt	Uroporphyrinogen-III-Cosynthetase	Ferrochelatase
Manifestationsalter	bei Geburt	Kindheit
Klinik	Erytheme, Bläschen, Hypertrichose, Erythrodontie, chronisch-hämolytische Anämie, Keratokonjunktivitis	Dermatitis solaris, Pruritus, Urtikaria, Quinkeödem, Hypertrichose, Lichenifikation der Haut an sonnenexponierten Arealen
Laborbefunde	Rotfluoreszenz des Urins, der Erythrozyten, Uroporphyrin I im Urin erhöht, Koproporphyrin erhöht	orangerote Fluoreszenz der Erythrozyten, Protoporphyrin in Erythrozyten und Stuhl erhöht
Histologie	subepidermale Blasen, Hyalinisierung des Gewebes	subepidermale Blasen, Veränderungen an der Basallamina der Gefäße

**Tabelle 9: Klinik, Laborbefunde und Histologie der hepatischen Porphyrinen (Erstellt nach 194, 198)**

<b>hepatische Porphyrinen (1)</b>		
	Porphyria acuta intermittens	Coproporphyria hereditaria
Erbgang	autosomal-dominant	autosomal-dominant
Enzymdefekt	PBG-Deaminase	Coproporphyrinogen-Oxidase
Manifestationsalter	zwischen 20. und 40. Lebensjahr	Erwachsenenalter
Klinik	abdominelle und kardiovaskuläre Symptome, periphere Neuropathie, neurotische oder depressive Syndrome, selten Hyperpigmentierungen	wie Porphyria acuta intermittens
Laborbefunde	rötlich-brauner Urin, Porphobilinogen und $\delta$ -Aminolävulinsäure im Urin erhöht	Koproporphyrin im Urin und Stuhl erhöht
Histologie	Demyelinisierung der Nerven	wie Porphyria acuta intermittens

**Tabelle 10: Klinik, Laborbefunde und Histologie der hepatischen Porphyrien (Erstellt nach 194, 198)**

<b>hepatische Porphyrien (2)</b>		
	Porphyria cutanea tarda	Porphyria variegata
Erbgang	autosomal-dominant	autosomal-dominant
Enzymdefekt	Uroporphyrinogen-Decarboxylase	Protoporphyrinogen-Oxidase
Manifestationsalter	Erwachsenenalter	zwischen 20. und 40. Lebensjahr
Klinik	Epidermolysis-bullosa-artige Blasen, schwere Elastose an lichtexponierter Haut, Leberstoffwechselstörungen	wie Porphyria cutanea tarda, zusätzlich anfallsartig auftretende abdominelle Krisen, vegetative Störungen, periphere Neuropathie, psychische Syndrome
Laborbefunde	Uroporphyrin im Urin erhöht	Protoporphyrin und Koproporphyrin im Stuhl erhöht
Histologie	PAS-positive Ablagerungen an der Basalmembran, IgG-Ablagerungen an der dermo-epidermalen Junktionszone und an den Blutgefäßen	verdickte Papillarkörper, verdickte Gefäßwände, PAS-positives Material und IgG-Ablagerungen an Basalmembran und dermo-epidermaler Junktionszone

**Tabelle 11: Klinik, Laborbefunde und Histologie der hepatoerythropoetischen Porphyrie (Erstellt nach 194, 198)**

<b>hepatoerythropoetische Porphyrie</b>	
Erbgang	unklar
Enzymdefekt	nicht bekannt
Manifestationsalter	bei Geburt
Klinik	extreme Lichtempfindlichkeit, Mutilationen, Leberfunktionsstörungen
Laborbefunde	Rotfluoreszenz der Erythrozyten, Protoporphyrine in Erythrozyten, Uroporphyrin im Urin erhöht, Porphyrinurie
Histologie	nicht beschrieben

#### 1.4.4 Überlegungen zum Pathomechanismus

Nachdem bereits auf das klinische Erscheinungsbild der Pseudoporphyrie und die verschiedenen Ursachen der Erkrankung eingegangen wurde, soll im folgenden Abschnitt diskutiert werden, wie die Hautläsionen bei der Pseudoporphyrie pathomechanistisch erklärt werden können.

Bei der Porphyria cutanea tarda kommt es zu den Hautläsionen, weil die Porphyrine, die sich in der Haut ablagern phototoxisch wirken. Porphyrine sind in Wellenbereichen zwischen 400 und 600 nm fluoreszierend. Wenn Porphyrine mit Licht der entsprechenden Wellenlänge bestrahlt werden, kommt es zu photodynamischen Effekten im Zusammenspiel mit Sauerstoff. Durch die absorbierte Energie kommt es zur Anregung von Elektronen. Wenn diese dann wieder in den ursprünglichen Zustand zurückkehren, kommt es zur Bildung von freien Radikalen, die toxisch wirken<sup>199</sup>. Ungesättigte Fettsäuren reagieren mit freien Radikalen und es kommt zur Zerstörung von Sulfhydrylgruppen<sup>200</sup>. Die resultierende Zellschädigung erklärt sich durch die Zerstörung von lysosomalen Membranen, Plasmamembranen und durch Komplementaktivierung<sup>201</sup>. Dass sich im Bereich der Basalmembranen immunhistochemisch IgG-Ablagerungen finden, lässt vermuten, dass durch die phototoxische Reaktion immunologische Vorgänge induziert werden<sup>194</sup>.

Bei einer phototoxischen Reaktion handelt es sich um eine photochemisch ausgelöste entzündliche Hautreaktion in sonnenexponierten Arealen, die primär nicht immunologisch mediiert ist. Als Photosensitizer dienen endogen entstandene Substanzen, wie zum Beispiel Porphyrine oder exogen zugeführte Stoffe, die entweder direkt auf die Haut appliziert werden oder systemisch aufgenommen und dann in die Haut transportiert werden. Durch die Übertragung von Energie kommt es zur Bildung von Peroxiden, freien Radikalen und Wärme und somit zur toxischen Zellschädigung. Photoallergischen Reaktionen hingegen liegt eine immunologische Sensibilisierung zugrunde. Durch den Kontakt systemisch oder epikutan applizierter Substanzen mit UV-Strahlung kommt es zur Umwandlung der Substanz in ein Hapten, das durch Kopplung mit Proteinen zum Vollantigen wird. Photoallergische Reaktionen zeichnen sich dadurch aus, dass eine Immunantwort in Form einer ekzematösen Dermatitis, frühestens eine Woche, oft auch deutlich später nach Einnahmebeginn des allergisierenden

Medikamentes auftritt. Insgesamt ist sie deutlich seltener als die phototoxische Reaktion<sup>202, 189</sup>. Photoallergische Reaktionen können im Tierversuch passiv übertragen werden, phototoxische hingegen nicht<sup>203</sup>. Aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes und der Ähnlichkeit der Läsionen mit der Porphyrin cutanea tarda liegt bei der Pathogenese einer Pseudoporphyrie am ehesten eine phototoxische Reaktion zugrunde<sup>168</sup>.

Nun finden sich bei der Pseudoporphyrie definitionsgemäß keine Veränderungen im Porphyrinstoffwechsel, folglich müssen andere Komponenten als Photosensitizer dienen. Bei der medikamentös induzierten Pseudoporphyrie ist die Ursache bei den auslösenden Medikamenten selbst zu suchen.

Verschiedene Studien haben Untersuchungen angestellt, auf welche Weise die unterschiedlichen Medikamente eine Photosensibilisierung mit nachfolgenden Hautschädigungen auslösen können.

S.J. Megitt und P.M. Farr vermuten aufgrund des häufigen Auftretens der Photosensibilisierung bei der Gruppe von nicht-steroidalen Antiphlogistika, die zu den Propionsäurederivaten gezählt werden, dass die Phenylpropionatgruppe, die alle diese Vertreter angehängt haben, als verantwortliches Chromophor für den Hautschaden bei UV-Exposition verantwortlich ist<sup>193</sup>.

Bei einer Untersuchung von I.E. Kochevar über das nicht-steroidale Antirheumatikum Piroxicam zeigt sich, dass dieses Medikament bei in-vitro-Untersuchungen sowohl bei der Maus, als auch beim Menschen keinerlei Phototoxizität aufwies. Es wird gefolgert, dass erst im in-vivo-Stoffwechsel ein toxischer Metabolit entsteht, der die Phototoxizität bedingt<sup>189</sup>. Eine ähnliche Situation beschreiben B. Ljunggreen und K. Lundberg bei einer Untersuchung von Propionsäurederivaten, die im in-vitro-Test als nicht phototoxisch eingestuft wurden, und sich in klinischen Studien eindeutig als phototoxisch erwiesen. Dabei zeigte die chemische Strukturanalyse, dass eine angehängte Ringstruktur phototoxisch wirken kann<sup>204</sup>. C. Dubski und E. H. Beutner gehen davon aus, dass Photosensitizer in Form von Metaboliten der Medikamente an verschiedene Hautkomponenten binden und es dann bei Lichtexposition zu einer Ausschüttung von Interleukin-1 und -2, sowie zur Akkumulation von IgG kommt, die einen Endothelschaden bewirken können. Mit Zunahme der Proteaseaktivität wurde eine Reaktion zwischen physiologischen Autoantikörpern und Bruchstücken von Endothelzellen diskutiert. Blasen könnten dann durch die Separation der Lamina lucida



und durch entzündliche Zellinfiltrate als Sekundär- und Tertiäreffekt entstehen. Vergleichbares wurde auch bei verschiedenen Formen der Porphyrinen gefunden, die ähnliche Hautveränderungen zeigen. Hier binden wiederum die pathologisch vorhandene Porphyrine im Stratum corneum, im Stratum germinativum und in der Dermis, absorbieren Lichtwellen von 400 nm und lösen eine ähnliche Kaskade aus<sup>197</sup>. H.J. Girschick wies bei Naproxen-induzierter Pseudoporphyrie auf zwei mögliche Pathomechanismen hin, zum einen auf die Bindung von Naproxen an Zellproteine oder DNA, die dann eine phototoxische Reaktion induzieren, zum andern eine lokalisierte Störung des Porphyrinstoffwechsels durch Naproxen aufgrund einer Akkumulation des Wirkstoffs in der Haut<sup>168</sup>. Eine Möglichkeit, Phototoxizität von Medikamenten nachzuweisen, ist die Messung der photoinduzierten Hämolyse, wie es L. Becker und B. Ljunggreen beschreiben. Phototoxische Reaktionen fanden sich bei dieser Untersuchung bei Carprofen, Ketoprofen, Naproxen, Piroxicam, Phenylbutazon und Tiaprofensäure<sup>205, 206</sup>. Ljunggreen führte zusätzlich eine Untersuchung mit einer *Candida-albicans*-UVA-Wachstumshemmung durch, mit der die In-vitro-Toxizität von Propionsäurederivaten beschrieben werden sollte. Hier stellte sich Naproxen als am stärksten wachstumshemmend im Vergleich mit anderen nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Medikamenten (Benoxaprofen, Carprofen, Ibuprofen, Ketoprofen, Azapropazone, Diclofenac, Diflunisal, Indomethacin, Piroxicam und Sulindac) dar<sup>206</sup>.

#### 1.4.5 Pseudoporphyrie unter Naproxen

Ein Überblick über die in der Literatur beschriebenen Fälle von Pseudoporphyrien als Nebenwirkung von Naproxen, soll nun aufzeigen, welche klinische Bedeutung dieser Nebenwirkung zukommt.

In seiner Übersichtsarbeit beschreibt S.M. Suarez, dass bis 1990 etwa zwanzig Fälle in der Literatur beschrieben sind, wobei alle Altersgruppen betroffen waren. Bei den 7- bis 81-jährigen Patienten traten die Symptome vom 1. Tag bis 57 Monate nach Einnahmebeginn auf, beide Geschlechter waren gleich häufig betroffen<sup>171</sup>. L.E. Judd et al. beschreiben das Auftreten einer Pseudoporphyrie nach 12 Monaten Einnahme von Naproxen<sup>169</sup>, J.K. Rivers berichtet von einer Patientin, die Naproxen über 8 Jahre gut vertragen hatte und bei der dann nach einer Dosiserhöhung eine Pseudoporphyrie

erstmalig auftrat<sup>184</sup>. A.M. Howard berichtet von 5 australischen Patienten im Alter von 35 bis 84 Jahren, die an einer Pseudoporphyrie unter einer Naproxentherapie erkrankten. Bei 4 Patienten bildeten sich die Hautläsionen nach dem Absetzen des Medikamentes zurück, bei einem Patienten trat eine weitere Blase noch 3 Wochen nach dem Absetzen auf, bevor die Pseudoporphyrie endgültig abheilte. Hierbei handelt es sich um die erstmalige Beschreibung einer Pseudoporphyrie unter Naproxentherapie im Jahr 1985<sup>160</sup>. H.J. Girschick et al. berichten von 4 Kindern, bei denen auch nach dem Absetzen der Naproxentherapie noch neue Pseudoporphyrie-Läsionen über Wochen hin auftraten<sup>168</sup>. S. Schäd et al. berichten von 2 Kindern, bei der einen Patientin traten neue Blasen noch 3 Monate nach dem Absetzen der Therapie auf, bei der anderen Patientin fielen neue Narben noch 9 Monate nach dem Absetzen von Naproxen auf<sup>172</sup>. S. Metha und B. Lang untersuchten 9 Kinder mit einer Pseudoporphyrie nach dem Absetzen von Naproxen über 5 Jahre lang nach und beschrieben eine Persistenz der Narben bei allen untersuchten Patienten, wenn auch in unterschiedlich schwerem Ausmaß<sup>207</sup>. Größere Studien wurden von B.A. Lang und L. A. Finlayson unternommen. Hier zeigte sich bei 112 untersuchten Kindern eine Prävalenz der Pseudoporphyrie von 12 %. Diese trat unabhängig von der Dosis und nur bei Kindern mit dem Hauttyp 1 oder 2 auf, es fand sich zwischen erkrankten und nichterkrankten Kindern kein Unterschied bezüglich Alter, Geschlecht und Art der rheumatischen Erkrankung. Bei dieser Studie gaben die Kinder keine Schmerzen nach Sonnenexposition an, es wurde keine Hautverdickung, Hypertrichose eine Hyperpigmentation beobachtet. Nach dem Absetzen von Naproxen kam es bei den Kindern zu keinen neuen Hautveränderungen<sup>161</sup>. B. de Silva zeigt eine Prävalenz der Pseudoporphyrie bei 70 Kindern mit einer juvenilen rheumatoiden Arthritis von 10, 9%, davon nahmen 86% Naproxen ein, die anderen 14% andere nicht-steroidale Antiphlogistika. Er fand keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Pseudoporphyrie mit Nachweis von einem antinukleären Antikörper-Titer<sup>182</sup>, wohingegen M. L. Levy 22 Kinder mit einer Pseudoporphyrie beschreibt, wovon 19 (86%) einen positiven Titer aufweisen<sup>185</sup>. C.A. Wallace fand in einer Studie mit 88 Kindern, dass das Risiko für eine Pseudoporphyrie unter der Einnahme von Naproxen im Vergleich zur Einnahme von anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika um das sechsfache erhöht ist<sup>163</sup>.

## 2. Fragestellung der Untersuchung

Im Folgenden sollen die Fragestellungen der vorliegenden Untersuchung dargestellt werden.

Aufgrund der bisher beschriebenen Forschungsergebnisse über die Erkrankung Pseudoporphyrie, wurde eine Studie geplant, die überprüfen sollte, ob vorbeschriebene Erkenntnisse auch auf das Patientengut zutreffen, das in der Rheumasprechstunde der Universitäts-Kinderklinik Würzburg behandelt wird. Zusätzlich sollten auch noch nicht bekannte potentielle Risikofaktoren aufgedeckt werden.

Zunächst sollte die Inzidenz der Erkrankung retrospektiv aus der Aktenlage ermittelt werden, dann verschiedene Faktoren, die einen Einfluss auf das Krankheitsgeschehen haben könnten, prospektiv analysiert werden. Zu überprüfen waren folgende Fragestellungen:

1. Gibt es bestimmte individuelle Besonderheiten, die das Auftreten der Pseudoporphyrie begünstigen, spielen z.B. das Geschlecht, das Alter, der Hauttyp oder die Art der rheumatische Grunderkrankung der behandelten Patienten eine Rolle als Auslöser der Erkrankung?
2. Gibt es bestimmte Laborparameter, die in Zusammenhang mit dem Auftreten einer Pseudoporphyrie stehen?
3. Spielt die Lichtempfindlichkeit der Patienten eine Rolle beim Auftreten der Erkrankung, hat insbesondere eine ungewöhnlich starke Sonnenexposition Einfluss auf das Auftreten der Erkrankung?
4. Wirken bestimmte Hautpflege- und Lichtschutzmaßnahmen protektiv oder kommt es durch derartige Maßnahmen womöglich gehäuft zum Auftreten einer Pseudoporphyrie?
5. Führt eine Atopieneigung oder das Vorhandensein einer Psoriasis beim Patienten oder in der Familie des Patienten zu einem gehäuften Auftreten der Erkrankung?

6. Inwiefern spielen Dauer der Naproxentherapie, die Dosierung des Medikamentes oder die Kombination verschiedener Medikamente eine Rolle beim Entstehen einer Pseudoporphyrie?

Anhand von Fotodokumentation und schriftlichem Erfassen des Befundes sollte außerdem beschrieben werden, wie sich die Erkrankung bei Manifestation und im Verlauf darstellt.

Ziel der Arbeit ist es, anhand der gefundenen Daten Maßnahmen zur Prophylaxe abzuleiten. Insbesondere sollen Konstellationen erkannt werden, in denen von einer Naproxentherapie abzuraten ist, oder zumindest besondere Schutzmaßnahmen getroffen werden müssen.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Datenerfassung zur Ermittlung der Inzidenz

Zunächst wurden alle Unterlagen über Patienten, die in der Rheumasprechstunde betreut worden waren durchgesehen. Name, Geburtsdatum und Geschlecht, die rheumatische Grunderkrankungen des Patienten nach ICD-10, Alter bei Erkrankungsbeginn, sowie das Alter bei Erstvorstellung in der Rheumasprechstunde, die Laborwerte bei Erstvorstellung (Blutbild mit Differenzierung, LDH, Transaminasen, Alkalische Phosphatase, Immunglobuline, antinukleäre Antikörper, Rheumafaktoren, HLA-B27, Urineiweiß, serologische Untersuchungen), die Therapie mit Naproxen oder anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika sowie das Auftreten einer Pseudoporphyrie wurden in einer Excel®-Tabelle erfasst.

#### 3.2 Datenerfassung für die Studie und Studienablauf

Um Vergleichsdaten zu erhalten, wurden drei verschiedene Patientengruppen gebildet. Untersucht wurden Patienten, die an einer Pseudoporphyrie unter einer Naproxentherapie erkrankt waren, Patienten, die zwar eine Naproxentherapie erhielten, aber darunter keine Pseudoporphyrie entwickelten, sowie eine Gruppe von Rheumapatienten, die keine Naproxentherapie erhielten und somit die eigentliche Vergleichsgruppe der Studie darstellten.

An alle Patienten, von denen bekannt war, dass sie an einer Pseudoporphyrie erkrankt waren, wurde ein Fragebogen (Anhang) verschickt, in dem zusätzlich folgende Parameter erfragt wurden: Sonnenempfindlichkeit anhand von Hauttyp, Sommersprossen, Augenfarbe und Haarfarbe, Hauterkrankungen und Atopieneigung beim Kind und den engen Verwandten des untersuchten Kindes, verschiedene Parameter zur Hautpflege (Dusch- bzw. Badefrequenz, Anwendung von Hautpflegemitteln, Sonnenschutz). Außerdem wurden die Sonnenexposition im Sommer und im Winter, sowie verstärkte Sonnenexposition im Urlaub erfasst.

Zusätzlich wurde ermittelt, in welcher Dosierung und über welchen Zeitraum Naproxen, sowie verschiedene andere Medikamente eingenommen wurden.

Das zeitliche Auftreten der Pseudoporphyrie, abhängig von der Jahreszeit, sowie in welchem Abstand zum Beginn der Naproxentherapie die Erkrankung auftrat wurde erfragt. Außerdem wurde dokumentiert, wie lange die Läsionen bis zur Abheilung vorhanden waren. Ferner wurde versucht, die verschiedenen Verlaufsformen der Pseudoporphyrie zu erfassen, indem die verschiedenen klinischen Erscheinungsbilder anhand der Art der Läsionen und der betroffenen Hautareale beschrieben wurden.

Die Daten der Patienten, die nicht an einer Pseudoporphyrie erkrankt waren, wurden in dem Zeitraum von Juli 2001 bis März 2002 rekrutiert, indem derselbe Fragebogen an alle Patienten verteilt wurde, die in der Rheumasprechstunde betreut wurden, sowohl an Patienten, die mit Naproxen behandelt wurden, als auch an diejenigen Patienten, die keine Naproxentherapie erhielten.

### 3.3 Beschreibung der untersuchten Patienten

Der Fragebogen, der zu Beginn der Studie an 42 bekannte Pseudoporphyrie-Patienten verschickt worden war, wurde von 35 Patienten beantwortet, von denen 24 zusätzlich im Studienzeitraum in der Sprechstunde vorstellig wurden. Außerdem fielen im Untersuchungszeitraum von Juli 2001 bis März 2002 drei Patienten auf, die neu an einer Pseudoporphyrie erkrankt waren. Von diesen wurde ebenfalls der Fragebogen beantwortet. Insgesamt konnten so die Daten von 38 Patienten mit einer Pseudoporphyrie erfasst werden.

Während dem Studienzeitraum wurde der Fragebogen außerdem von 95 Patienten beantwortet, die eine Naproxentherapie erhielten oder erhalten hatten, darunter aber nicht an einer Pseudoporphyrie erkrankt waren.

Außerdem wurden 55 Patienten erfasst, die niemals mit Naproxen behandelt worden waren. Von dieser Gruppe waren 41 Patienten mit einem anderen nicht-steroidalen Antiphlogistikum behandelt worden, bei 14 Patienten bestand aufgrund der Milde der

Beschwerden keine Notwendigkeit, sie mit einem entzündungshemmenden Medikament dauerhaft zu therapieren.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Anzahl der untersuchten Patienten in den drei verschiedenen Gruppen:

**Tabelle 12: Übersicht über die Anzahl der untersuchten Patienten**

<b>Patientengruppe</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>
<b>Patienten, die in der Rheumasprechstunde der Kinderklinik der Universität Würzburg bekannt sind</b>	825
<b>Patienten, die seit dem 01.01.1993 eine Naproxentherapie erhalten haben</b>	395
<b>Patienten, die an einer Pseudoporphyrie erkrankt sind</b>	45
- Patienten, die an einer Pseudoporphyrie erkrankt sind, den Fragebogen beantwortet haben und im Untersuchungszeitraum in der Sprechstunde vorstellig wurden	27
- Patienten, die an einer Pseudoporphyrie erkrankt sind, einen Fragebogen beantwortet haben, aber im Untersuchungszeitraum nicht in der Sprechstunde vorstellig wurden	11
- Patienten, von denen bekannt ist, dass sie an einer Pseudoporphyrie erkrankt sind, die aber den Fragebogen nicht zurücksandten und im Untersuchungszeitraum auch nicht in der Sprechstunde vorstellig wurden	7
<b>Patienten, die nicht an einer Pseudoporphyrie erkrankten, von denen im Rahmen der Studie Vergleichsdaten erhoben wurden</b>	151
- Patienten, die im Untersuchungszeitraum oder bereits zuvor eine Therapie mit Naproxen erhielten, aber nicht an einer Pseudoporphyrie erkrankten	96
- Patienten, die im Untersuchungszeitraum keine Therapie mit Naproxen erhielten und keine pseudoporphyrieartigen Läsionen zeigten	55
- <i>Patienten, die keine Therapie mit Naproxen, aber mit einem anderen NSAID erhielten</i>	41
- <i>Patienten, die keine Therapie mit einem NSAID erhielten</i>	14



### 3.4. Beschreibung der untersuchten Parameter

Im Folgenden soll auf die Erfassung der verschiedenen untersuchten Parameter noch genauer eingegangen werden.

#### 3.4.1 Diagnosen der rheumatischen Grunderkrankung

Die Patienten wurden anhand ihrer rheumatischen Grunderkrankung in verschiedene Diagnosegruppen eingeteilt: die frühkindliche Oligoarthritis (early-onset pauciarticular arthritis EOPA-JIA), die Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA), die Psoriasis-Arthritis, die Rheumafaktor-positive Polyarthrit (PA RF +) und die Rheumafaktor-negative Polyarthrit (PA RF -), die systemische juvenile Arthritis (Morbus Still), die undifferenzierte Oligoarthritis, die Lyme-Arthritis (LA), die reaktive Arthritis, Arthralgien, CRMO und sonstige Erkrankungen. Unter dieser letzten Kategorie wurden Patienten mit systemischem Lupus erythematodes, familiärem Mittelmeerfieber, Granuloma anulare, Myalgien, Iridozyklitis, Dermatomyositis, Beugekontrakturen, Phosphatdiabetes, Kawasaki-Syndrom und Raynaud-Phänomen und unklaren Raumforderungen am Bewegungsapparat zusammengefasst.

#### 3.4.2 Laborwerte

Die verschiedenen Laborwerte wurden zunächst als absoluter Wert erfasst, für die Auswertung aber vereinfacht zusammengefasst. So wurden die Werte für Blutbild (Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten), die Blutsenkungsgeschwindigkeit, die Leberwerte und die Immunglobuline in die drei Kategorien normale Werte, erniedrigte Werte und erhöhte Werte beschrieben. Dabei wurden altersabhängige Normwerte berücksichtigt. Die Ergebnisse der Untersuchungen des ANA-Titers, des Rheumafaktors, des HLA-B27 und des Urineiweißes wurden als positiv oder negativ beschrieben, wobei der Befund für Eiweiß im Urin dann als positiv gewertet wurde, wenn im Teststreifen ein zwei- oder dreifach positiver Befund auffiel, was bei den verwendeten Teststreifen einem Wert von mehr als 100 mg Protein / dl entsprach. Einen Überblick über die verwendeten Normwerte geben die folgenden beiden Tabellen.

**Tabelle 13: Übersicht über die verwendeten Normwerte; klinikinterne Normwerte; altersabhängige Normwerte für Hb (Erstellt nach 208)**

Leukozyten	4800 – 10800 / $\mu$ l
Thrombozyten	130.000 – 400.000 $\mu$ l
Hb (1-jährige Patienten)	10,7 – 13,1 g/dl
Hb (2 – 6 jährige Patienten)	10,8 – 14,3 g/dl
Hb (7 – 12 jährige Patienten)	11,9 – 14,7 g/dl
Hb (Mädchen über 12 Jahre)	12,3 – 15,3 g/dl
Hb (Jungen über 12 Jahre)	14,0 – 17,5 g/dl
LDH	90 – 270 U/l
GPT	4 – 20 U/l
GOT	6 – 23 U/l
$\gamma$ GT	4,5 – 13 U/l
BSG	< 10 mm/h in der ersten Stunde

**Tabelle 14: Übersicht über die verwendeten Normwerte der Immunglobuline; klinikinterne Normwerte**

	IgG(mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)
0 – 3 Monate	750 - 1500	Nicht nachweisbar	11 – 35
4 – 6 Monate	270 – 780	6 - 58	12 – 87
7 – 12 Monate	350 - 1180	36 - 165	36 – 104
2 Jahre	520 - 1080	36 - 165	72 - 160
3 Jahre	500 - 1360	45 - 135	46 – 190
4 Jahre	540 - 1440	52 - 210	52 – 200
5 Jahre	640 - 1420	52 - 220	40 – 180
6 Jahre	650 - 1410	83 - 217	55 – 210
7 Jahre	570 - 1320	65 - 240	60 – 175
8 Jahre	730 - 1410	74 - 260	68 – 175
9 Jahre	760 - 1330	108 – 200	55 – 160
10 Jahre	730 - 1350	70 - 222	80 – 150
11 Jahre	850 - 1300	91 - 255	66 – 155
12 - 13 Jahre	770 – 1510	108 - 325	70 - 150

### 3.4.3 Parameter zur Bewertung der Lichtempfindlichkeit

Der Hauttyp der Patienten wurde nach der Einteilung von Fitzpatrick beschrieben. Die aufgetretenen Reaktionen beziehen sich auf die erste länger dauernde Sonnenexposition (45 – 60 Minuten) ohne Sonnenschutz nach einem längeren Zeitraum ohne signifikante Sonnenexposition, z.B. dem Winter<sup>209</sup>.

**Tabelle 15: Hauttypen nach Fitzpatrick<sup>209</sup>, modifizierter Hauttyp für die Auswertung der vorliegenden Studie**

Hauttyp	modifizierter Hauttyp	Merkmale
I	I	Die Haut des Patienten wird niemals braun. Es kommt nach der ersten Exposition immer zu einem Sonnenbrand
II	II	Es kommt nach der ersten Sonnenexposition gewöhnlich zu Sonnenbränden, gelegentlich tritt aber auch eine Bräunung auf
III	II mod.	Es kommt gelegentlich zu einem Sonnenbrand, gewöhnlich aber wird die Haut braun
IV	IV	Sonnenbrände sind minimal, es kommt immer zu einer Hautbräunung
V	V	Patienten mit einer braunen Hautfarbe, es kommt selten zu einem Sonnenbrand, die Bräunung ist intensiv
VI	VI	Patienten mit einer dunkelbraunen oder schwarzen Hautfarbe

Da es den Patienten, bzw. deren Eltern in Einzelfällen schwer fiel, zwischen dem Hauttyp II und III zu unterscheiden, nannten wir die beiden Hauttypen II und II mod. und fassten die beiden Hauttypen bei der Auswertung als Hauttyp II zusammen. Somit fehlt in der Auswertung der Hauttyp III.

Die Patienten wurden außerdem nach dem Vorhandensein von Sommersprossen untersucht, gegebenenfalls wurde folgende Einteilung vorgenommen: wenige Sommersprossen im Gesicht, wenige Sommersprossen am gesamten Körper, viele Sommersprossen im Gesicht, viele Sommersprossen am gesamten Körper. Für die einfachere Auswertung wurde letztlich aber nur berücksichtigt, ob Sommersprossen vorhanden waren oder nicht.

Die Augenfarbe wurde in die Kategorien hell und dunkel unterteilt, wobei hell die Augenfarben blau, blaugrau, grau, grün, blaugrün und grüngrau umfasste, dunkel die Augenfarben braun und grünbraun.

Auch die Haarfarbe wurde in die Kategorien hell und dunkel unterteilt, in diesem Fall wurden der Kategorie hell die Haarfarben rot, rotblond und blond zugeteilt, der Kategorie dunkel die Haarfarben brünett, braun, dunkelbraun und schwarz.

#### 3.4.4 Atopieneigung und Vorhandensein von Psoriasis beim Patienten und in seiner Familie

Die Atopieneigung wurde anamnestisch für den Patienten selbst und engere Verwandte (Eltern, Geschwister und Großeltern) erfragt. Dabei wurde analysiert ob die Erkrankungen Heuschnupfen, allergisches Asthma und Neurodermitis vorhanden sind. Zusätzlich wurde nach dem Auftreten einer Psoriasis beim Patienten oder den Verwandten gefragt.

#### 3.4.5 Erfassung von Hautpflegeparametern und Sonnenexposition

Als Hautpflegeparameter wurde zum einen die Dusch- bzw. Badefrequenz pro Woche erfragt, zum anderen die regelmäßige Verwendung von Hautpflegemitteln. Dabei wurde auch erfasst, um welche Art der Hautpflegemittel es sich dabei handelte.

Ferner wurde erfragt, ob regelmäßig Sonnencreme zum Schutz der Haut bei Sonnenexposition verwendet wird, gegebenenfalls wurde auch der Lichtschutzfaktor erfragt. Für die Auswertung wurde unterteilt, ob der Lichtschutzfaktor der verwendeten Sonnencreme kleiner als 20 oder größer bzw. gleich 20 war.

Als Marker für die Sonnenexposition wurden drei Parameter erfasst. Zum einen die Sonnenexposition im Sommer bzw. im Winter, dabei wurde jeweils gefragt, wie viele Stunden der Patient täglich der Sonne ausgesetzt ist, zum anderen ob es im Urlaub zu einer erhöhten Sonnenexposition gekommen war. Dabei wurden insbesondere Badeurlaube und Skiurlaube berücksichtigt.

#### 3.4.6 Erfassung der Daten zur Einnahme von Medikamenten außer Naproxen

Berücksichtigt wurden alle Medikamente, die vom Patienten länger als vier Wochen eingenommen wurden und die der Behandlung der Grunderkrankung dienen. Drei häufig

genannte Medikamente, nämlich Jodetten, Schilddrüsenhormone und die D-Fluorette wurden nicht erfasst. Es wurde außerdem beschrieben, ob bestimmte Medikamente zeitgleich mit Naproxen eingenommen wurden.

#### 3.4.7 Erfassung der Daten zur Einnahme von Naproxen

Bei allen Patienten, die Naproxen länger als vier Wochen als Dauertherapie erhalten hatten wurde genau beschrieben, wie lange die Einnahmedauer des Medikaments war, in welcher Dosis das Medikament eingenommen wurde, wie hoch die Maximaldosis und die durchschnittliche Dosis waren, und ob es im Therapieverlauf zu einer Dosiserhöhung kam.

#### 3.4.8 Erfassung der Daten zum Verlauf der Pseudoporphyrie

Bei all den Patienten, die an einer Pseudoporphyrie erkrankten, wurden folgende Merkmale untersucht: Das Auftreten der Pseudoporphyrie abhängig davon, wie lange Naproxen schon eingenommen wurde; das Alter der Patienten beim Auftreten der Pseudoporphyrie; das Auftreten von Bläschen, Rötungen, Schürfungen und Narben, wobei jeweils die Anzahl der Läsionen beschrieben, sowie die Dauer bis zur Abheilung festgehalten wurde. Außerdem wurde dokumentiert, wo die Läsionen auftraten und ob es zu einer höheren Verletzlichkeit der Haut gekommen war, entweder in bestimmten Hautarealen oder am gesamten Integument. Es wurde beschrieben, wann die Naproxentherapie aufgrund einer Pseudoporphyrie beendet wurde, und ob es nach dem Absetzen des Medikaments noch zu neuen Läsionen kam.

#### 3.5 Statistische Auswertung der Untersuchungsdaten

Für die Erfassung der Daten und die deskriptive Darstellung von Häufigkeiten und Verteilungen von Merkmalen wurde das Programm Excel für Windows® (Microsoft) verwendet, für die statistische Auswertung das Programmpaket SPSS® (SPSS Inc.).

### 3.5.1 Deskriptive Statistik

Die Häufigkeiten qualitativer bzw. kategorialer Daten wurden zunächst in Häufigkeiten und/oder Prozentsätzen der Kategorien der Variablen dargestellt. Die graphische Darstellung erfolgte dabei in der Regel in Säulendiagrammen, zum Teil auch als Kreisdiagramm.

Quantitative Daten wurden mit Mittelwert, Median, maximaler und minimaler Ausprägung sowie den Standardabweichungen beschrieben.

### 3.5.2 Statistische Testverfahren

Zunächst wurde eine bivariate Analyse der untersuchten Merkmale durchgeführt. Die Gruppe der Patienten, die an einer Pseudoporphyrie erkrankt waren wurde bezüglich der untersuchten Merkmale mit der Gruppe der Patienten, die unter einer Naproxentherapie keine Pseudoporphyrie entwickelte bzw. der Gruppe der Patienten, die keine Therapie mit Naproxen erhielten, verglichen.

Gruppenvergleiche bezüglich der kategorialen Daten wurden angestellt, indem Kontingenz- bzw. Vierfelder-Tafeln erstellt und nach der Chi<sup>2</sup>-Statistik ausgewertet wurden.

Gruppenvergleiche bezüglich quantitativer Daten wurden anhand von Mittelwertsvergleichen durch den t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Das Signifikanzniveau bei den statistischen Tests wurde auf 5% festgelegt, Testergebnisse mit p-Werten < 0,05 wurden als signifikant angesehen. Verschiedene Stufen der p-Werte wurden wie üblich mit Sternchen gekennzeichnet ( $p < 0,05^*$ ,  $p < 0.01^{**}$ ,  $p < 0.001^{***}$ ).

Da bei bivariaten Analysen wechselseitige Abhängigkeiten der untersuchten Variablen nicht berücksichtigt werden, wurden außerdem noch multivariate Analysen durchgeführt. Um wechselseitige Abhängigkeiten der untersuchten Variablen zwischen den beiden Patientengruppen herauszuarbeiten, die unter einer Naproxentherapie eine Pseudoporphyrie entwickelten, bzw. nicht an einer Pseudoporphyrie erkrankten, wurde zum einen mit den Daten von all den Patienten, die eine Naproxentherapie erhalten hatten eine nicht-parametrische Diskriminanzanalyse nach P. Dirschedl durchgeführt,

zum anderen mit den Daten der Patienten, die keine Naproxentherapie erhielten und den Daten der Patienten, die an einer Pseudoporphyrie erkrankt waren. Mittels der nicht-parametrischen Diskriminanzanalyse sollte beantwortet werden, hinsichtlich welcher Variablen sich die beiden Patientengruppen signifikant unterscheiden und welche Variablen zur Unterscheidung zwischen den Gruppen geeignet sind. Die nicht-parametrische Diskriminanzanalyse erweist sich als besonders zuverlässig in ihrer Interpretation, da zur Durchführung dieser Analyse keine Gaußverteilung vorausgesetzt wird. Anhand der nicht-parametrischen Diskriminanzanalyse können die aussagekräftigsten Variablen zur Unterscheidung zwischen zwei untersuchten Gruppen herausgefiltert werden. In Prozentsätzen wird dann die jeweilige Gruppenzugehörigkeit angegeben.

Die logistische Regression dient dazu, den Einfluss verschiedener Variablen als Risikofaktoren für eine Erkrankung zu beschreiben. Es wird die Odds ratio berechnet, die aussagt, um wie viel sich das Risiko für das Auftreten der Erkrankung erhöht oder erniedrigt, wenn die entsprechende Variable vorhanden ist. Zur Berechnung der Odds ratio wird zunächst ein Wert  $\beta$  berechnet, anhand dessen Vorzeichen man erkennen kann, ob die Variable das Risiko für die Erkrankung verstärkt (+) oder vermindert (-). Zunächst werden für alle Variablen die Prediktoren berechnet und bestimmt, ob diese signifikant sind. Dann werden schrittweise alle nicht-signifikanten Prediktoren eliminiert, so dass am Schluss nur noch signifikante Prediktoren dargestellt werden, deren Odds ratio den jeweiligen Einfluss auf das Risiko, die Erkrankung zu entwickeln, beziffert.

Bei den oben beschriebenen statistischen Testverfahren wird jeweils nicht berücksichtigt, dass die Patienten, die in die Gruppe der gesunden Patienten beschrieben werden, noch an der untersuchten Erkrankung erkranken können, wenn die Beobachtung über einen weiteren Zeitraum hinweg fortgeführt werden würde. Mithilfe der Überlebensstatistik nach Kaplan und Meier lassen sich die Zeiträume weiter explorieren, man kann dann mit Hilfe von Überlebenskurven oder -tabellen darstellen, nach welchem Zeitraum wie viel der Patienten erkrankt sind. Ergänzend kann man die Patienten auch in verschiedene Gruppen unterteilen und dann die Überlebenskurven vergleichen.

Um eine Überlebenskurve zu erstellen wird die Zeitachse der Untersuchung in verschiedene Abschnitte geteilt. Nach jedem Patienten, der an einer Pseudoporphyrie erkrankt ist, wird ein neuer Zeitabschnitt definiert. Um die Erkrankungsrate zu

berechnen, setzt man die Anzahl der Erkrankten ins Verhältnis zu der Anzahl der zu Beginn des Zeitabschnittes noch nicht erkrankten Patienten. Somit lässt sich die Überlebenskurve darstellen.

Multivariate Überlebensstatistiken berücksichtigen neben der Beobachtungszeit auch noch mehrere prognostische Variablen, ähnlich der logistischen Regression. Die Überlebensrate kann wiederum graphisch als Überlebenskurve dargestellt werden, mithilfe eines Prognoseindex lässt sich für jeden einzelnen Patienten anhand der signifikanten Prediktoren und dem Beobachtungszeitraum ein individueller Wert ermitteln, der graphisch eingeordnet und das Risiko bewertet werden kann.

Die Analysen der deskriptiven Statistik wurden mit dem Programmpaket SPSS® (SPSS Inc.) durchgeführt, die nicht-parametrische Diskriminanzanalyse nach P. Dirschedl, die logistische Regression und die Überlebensstatistiken mit dem System MEDAS® (Fa. Ch. Grund, 1999) berechnet.



## 4. Ergebnisse

### 4.1 Inzidenz der Erkrankung

Da die Erkrankung der Pseudoporphyrie erst seit Januar 1993 zuverlässig beschrieben und als solche dokumentiert wurde, wurde die Inzidenz der Erkrankung berechnet, indem die 45 an einer Pseudoporphyrie erkrankten Patienten den 395 Patienten gegenübergestellt wurden, die seit diesem Zeitpunkt eine medikamentöse Therapie mit Naproxen erhielten. Somit ergab sich eine Inzidenz von 11,4% im Zeitraum von Januar 1993 bis März 2002. Der 95%-Vertrauensbereich liegt somit zwischen 8,43% und 14,95%.

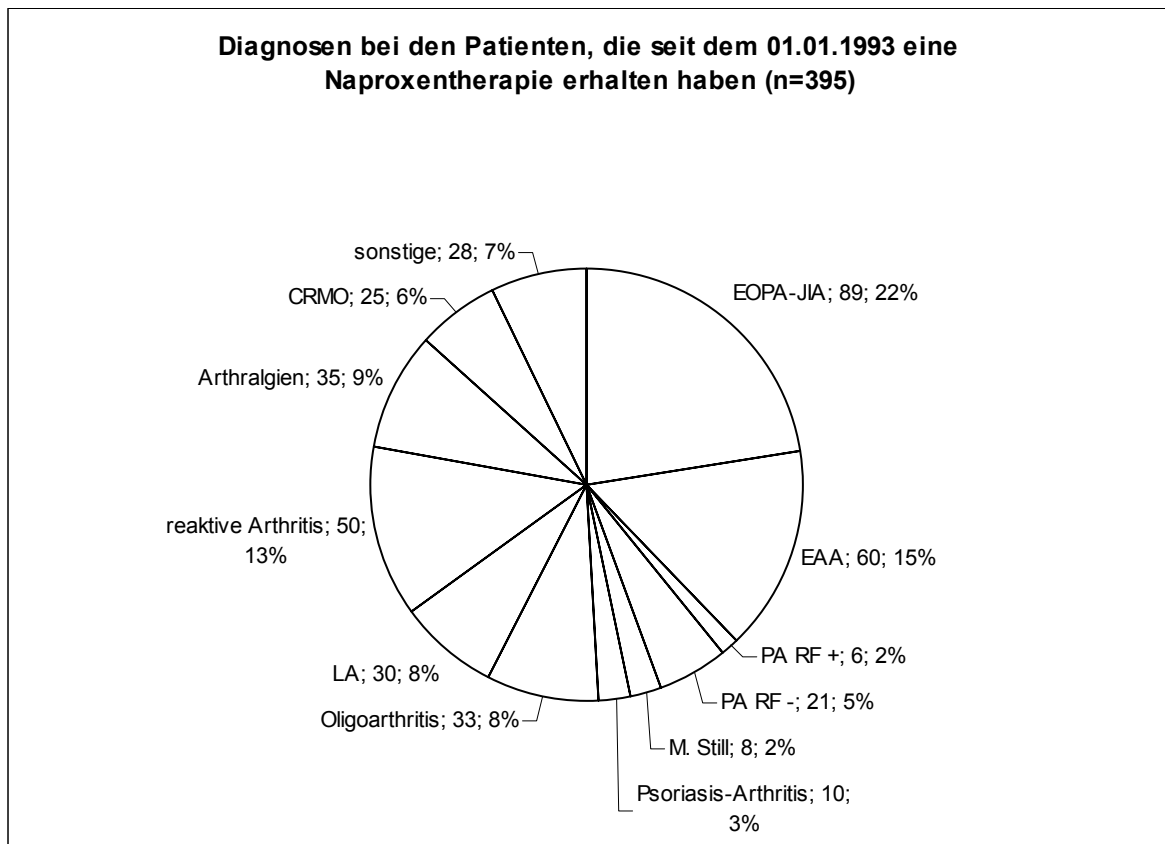
### 4.2 Beschreibungen der untersuchten Patientengruppen hinsichtlich der erhobenen Parameter – deskriptive Statistik

#### 4.2.1 Rheumatische Grunderkrankung

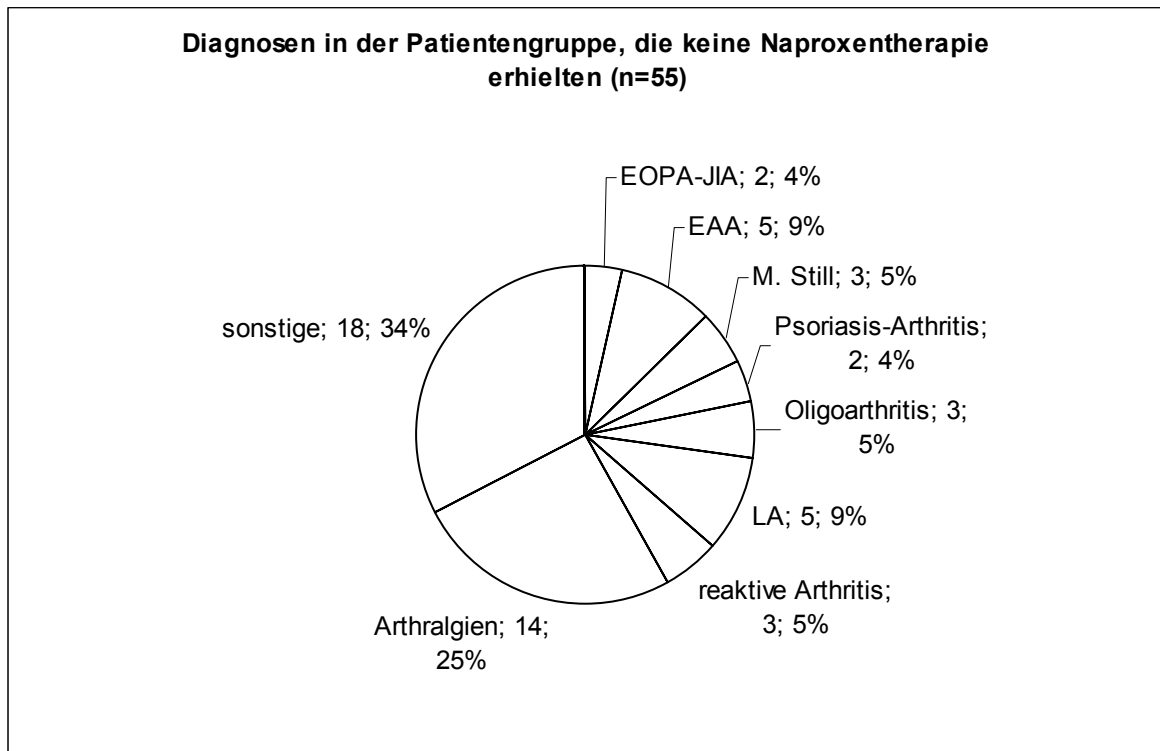
Im Folgenden werden den drei Patientengruppen folgende Abkürzungen zugeteilt: Der Gruppe KO entspricht die Gruppe der 55 Patienten, die keine Naproxentherapie erhalten hatte und als klinische Kontrolle diente. Bei der Gruppe PP- handelt es sich um die Gruppe der 96 Patienten, die eine Naproxentherapie erhalten hatten, aber keine Pseudoporphyrie entwickelt hatten. Die Gruppe PP+ beinhaltet die 45 Patienten, die an einer Pseudoporphyrie erkrankt waren.

Wie sich in den verschiedenen Patientengruppen die Verteilung der rheumatischen Grunderkrankung verhielt, zeigen die folgenden Abbildungen.

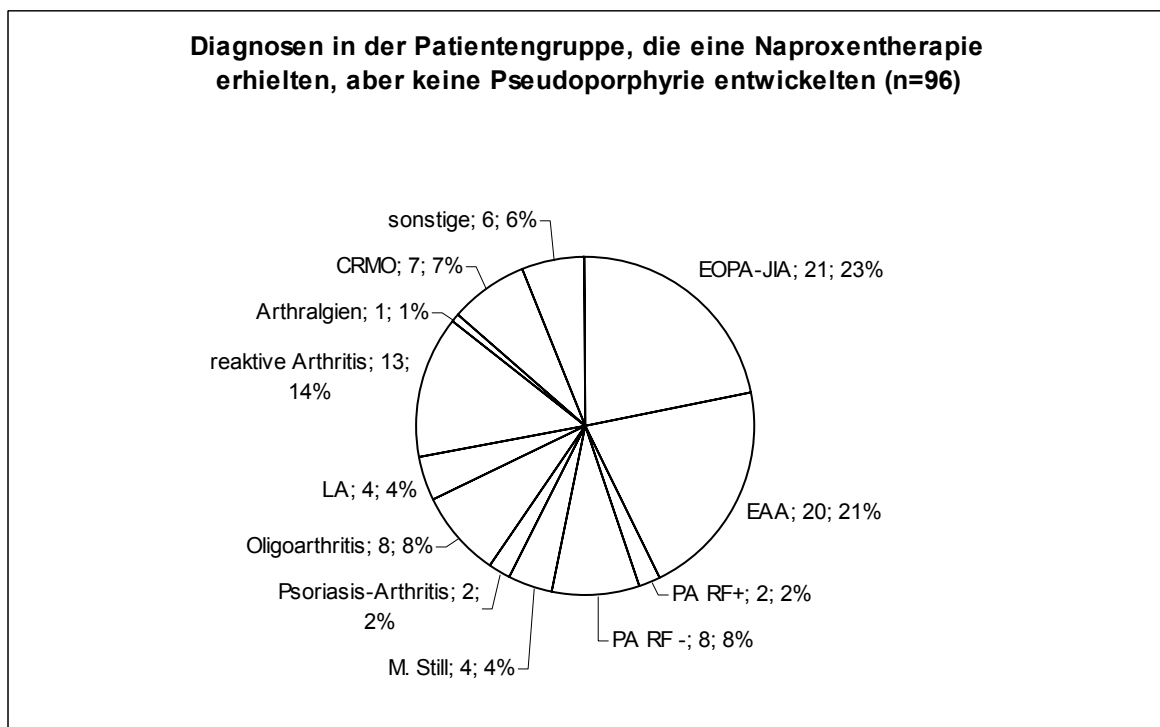
**Abbildung 3: Verteilung der Formen der rheumatischen Grunderkrankung bei den 395 Patienten, die zwischen Januar 1993 und März 2002 eine Naproxentherapie erhalten hatten**



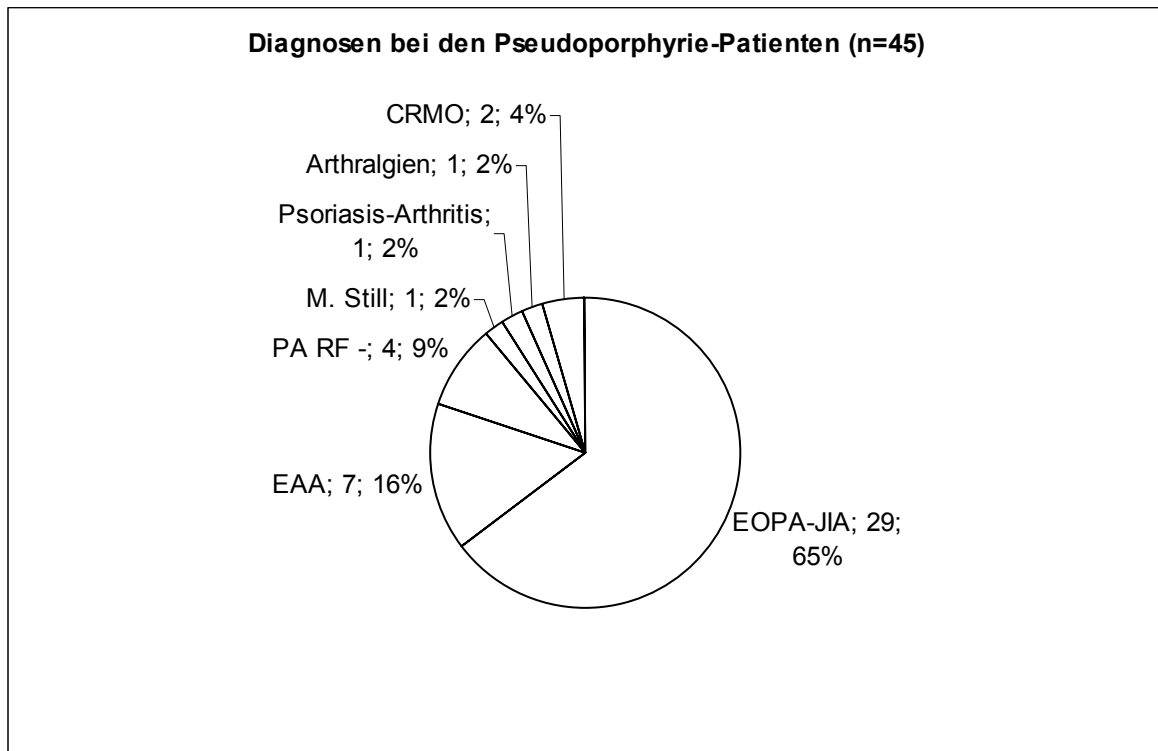
**Abbildung 4: Verteilung der Formen der rheumatischen Grunderkrankung bei den 55 Patienten, die keine Naproxentherapie erhalten hatten (KO)**



**Abbildung 5: Verteilung der Formen der rheumatischen Grunderkrankung bei den 96 Patienten, die eine Naproxentherapie erhalten hatten, aber keine Pseudoporphyrie entwickelten (PP-)**



**Abbildung 6: Verteilung der Form der rheumatischen Grunderkrankung bei den 45 Patienten, die an einer Pseudoporphyrie erkrankten (PP+)**

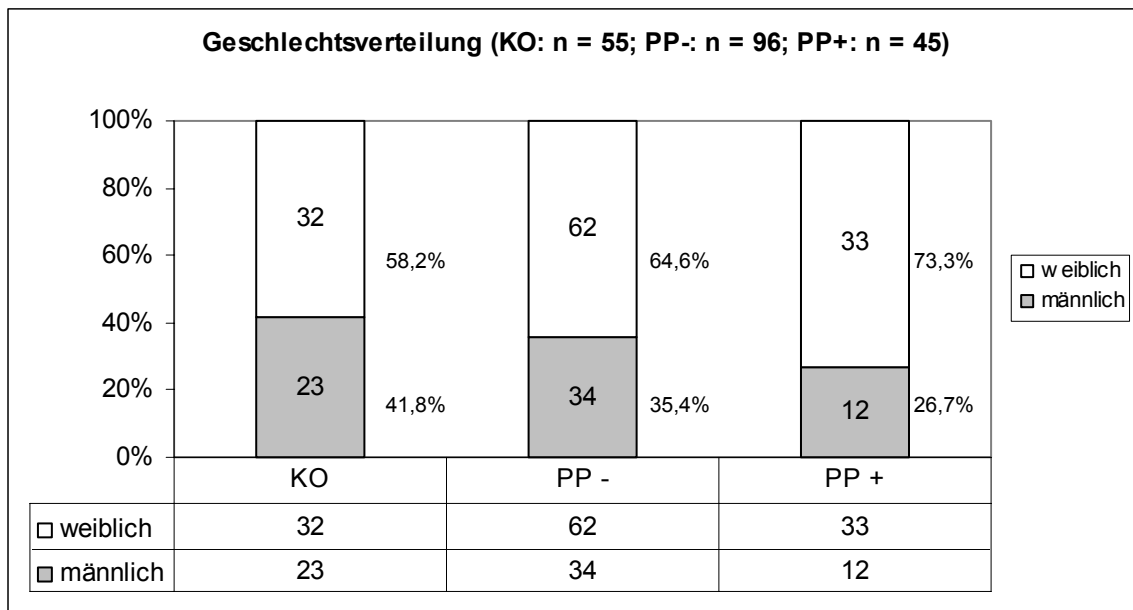


Die Verteilung der Formen der rheumatischen Grunderkrankung bei den 395 Patienten, die im Zeitraum von Januar 1993 und März 2002 eine Naproxentherapie erhalten hatten, entsprach in etwa der Verteilung bei den 96 Patienten der Gruppe PP-. Diese Patienten stellten somit hinsichtlich Verteilung der Formen der rheumatischen Grunderkrankung eine repräsentative Stichprobe aus der gesamten Patientenpopulation dar. Beim Vergleich der drei Patientengruppen, die in der Studie untersucht wurden, fiel auf, dass in der Gruppe PP+ die Diagnose der EOPA-JIA mit 65% deutlich häufiger vorkam, als in der Gruppe PP- mit 23% bzw. der Gruppe KO mit 4%. Beim Vergleich der Gruppen PP+ und PP-, sowie der Gruppen PP+ und KO im Chi<sup>2</sup>-Test fanden sich in beiden Fällen hochsignifikante Unterschiede ( $p < 0,001^{***}$  für beide Vergleiche).

#### 4.2.2 Geschlechtsverteilung

Bei der Geschlechtsverteilung ergab sich folgendes Bild: weibliche Patienten machten in der Gruppe KO 58% der Patienten aus, in der Gruppe PP- 65% und in der Gruppe der Pseudoporphyrie-Patienten PP+ 73%.

**Abbildung 7: Geschlechtsverteilung in den drei untersuchten Patientengruppen**



Erläuterung: KO: Patienten, die kein Naproxen erhalten haben; PP-: Patienten, die unter einer Naproxentherapie keine Pseudoporphyrie entwickelten; PP+: Patienten, die unter einer Naproxentherapie eine Pseudoporphyrie entwickelten.

Im Chi<sup>2</sup>-Test fand sich kein signifikanter Unterschied in der Geschlechtsverteilung zwischen den Patienten der Gruppe PP + im Vergleich zu den Patienten der Gruppe KO bzw. den Patienten der Gruppe PP - (p= 0,114; p = 0,302 respektive).

#### 4.2.3 Alter bei Erkrankungsbeginn der rheumatischen Grunderkrankung

Das durchschnittliche Alter bei Erkrankungsbeginn der rheumatischen Grunderkrankung betrug bei den Patienten der Gruppe PP- 8 ½ und bei den Patienten der Gruppe KO 8 <sup>2</sup>/<sub>12</sub> Jahre, die Patienten der Gruppe PP+ waren zu Beginn der Erkrankung mit durchschnittlich 4 ½ Jahren deutlich jünger. Beim Vergleich der Mittelwerte im t-Test für unabhängige Stichproben fanden sich hochsignifikante Unterschiede zwischen den Patienten der Gruppe PP+ und den Patienten der beiden anderen Gruppen (p jeweils < 0,001\*\*\*), die Patienten der Gruppe PP+ waren somit signifikant jünger.

**Tabelle 16: Vergleich der 3 untersuchten Patientengruppen hinsichtlich des Alters bei Beginn der rheumatischen Erkrankung**

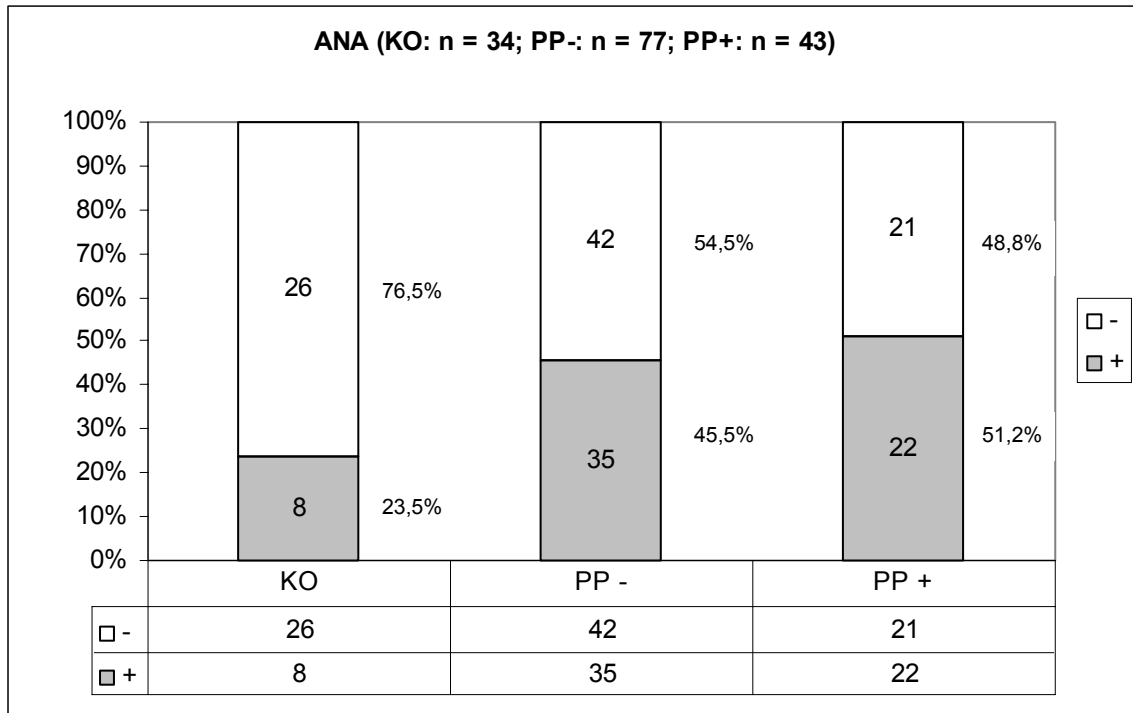
Pseudoporphyrie			Naproxen	
			nein	ja
nein	Alter bei Beginn	n	55	96
	der	Minimum	0,50	0,33
	rheumatischen	Maximum	15,08	16,75
	Erkrankung (in	Mittelwert	8,54	8,19
	Jahren)	Median	9,05	8,50
	Standardabweichung	4,31	4,17	
ja	Alter bei Beginn	n		45
	der	Minimum		1,00
	rheumatischen	Maximum		13,67
	Erkrankung (in	Mittelwert		4,57
	Jahren)	Median		3,83
	Standardabweichung		3,22	

#### 4.2.4 Laborparameter

Einige Laborparameter konnten nicht berücksichtigt werden, da zu wenige Patienten aus den jeweiligen Patientengruppen daraufhin untersucht wurden. Dazu zählen die Bestimmungen von Rheumafaktor, HLA-B27 und Alkalischer Phosphatase.

Antinukleäre Antikörper fanden sich bei 24% der Patienten der Gruppe KO, bei 46% der Patienten der Gruppe PP- und in 51% der Patienten der Gruppe PP+.

**Abbildung 8: Verteilung des Titers für antinukleäre Antikörper bei den drei untersuchten Patientengruppen**



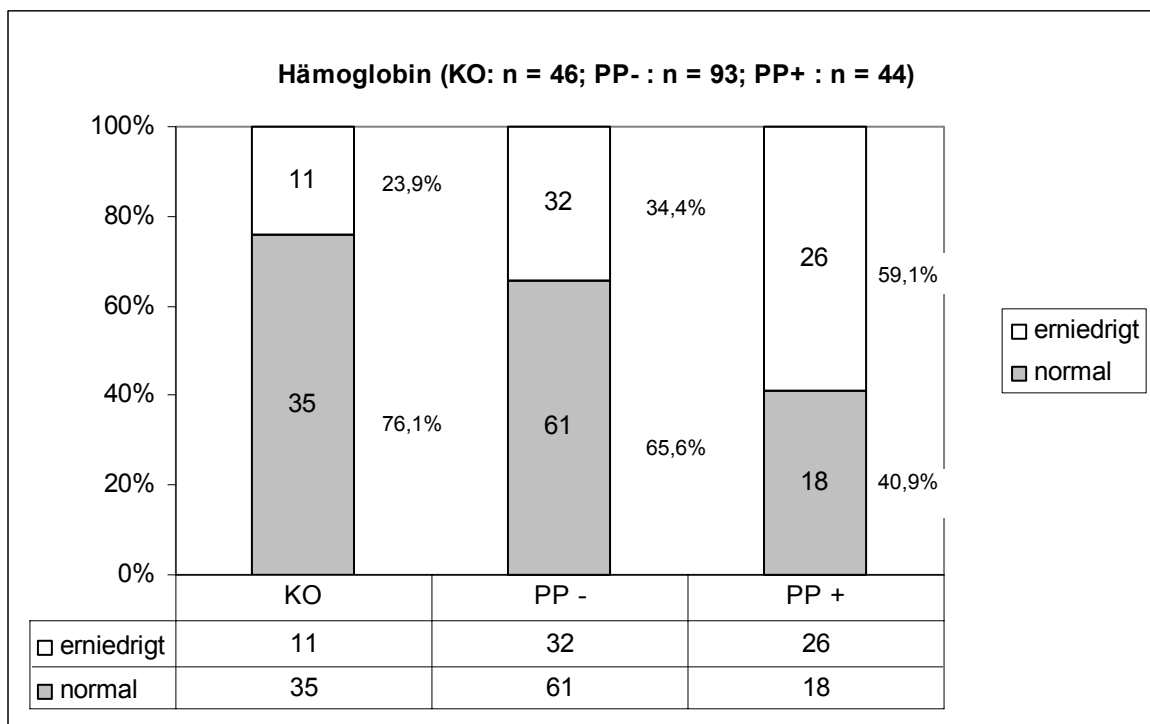
Erläuterung: KO: Patienten, die kein Naproxen erhalten haben; PP-: Patienten, die unter einer Naproxentherapie keine Pseudoporphyrie entwickelten; PP+: Patienten, die unter einer Naproxentherapie eine Pseudoporphyrie entwickelten.

In der Gruppe PP + fanden sich signifikant mehr Patienten mit positiven ANA-Titern, als in der Gruppe KO ( $p = 0,014^*$  im Chi<sup>2</sup>-Test). Kein signifikanter Unterschied fand sich im Vergleich zu der Gruppe, die zwar Naproxen erhielten, aber keine Pseudoporphyrie entwickelten ( $p = 0,548$  im Chi<sup>2</sup>-Test).

Ein erniedrigtes Hämoglobin (gemäß den altersentsprechenden Normwerten) zu Erkrankungsbeginn fiel bei 24% der Patienten der Gruppe KO, bei 34% der Patienten der Gruppe PP- und bei 59% der Patienten der Gruppe PP+ auf. Die Unterschiede zwischen den Patienten der Gruppen KO und PP+, sowie zwischen den Patienten der Gruppen PP- und PP+ war im Chi<sup>2</sup>-Test signifikant ( $p = 0,001^{***}$ ;  $p = 0,006^{**}$  respektive). In der Gruppe PP+ fanden sich jeweils signifikant mehr Patienten mit einem erniedrigten Hämoglobinwert. Beim Vergleich der Mittelwerte des Hämoglobinwertes der Patienten der Gruppe PP+ mit den Gruppen KO und PP- fanden sich im t-Test für unabhängige

Stichproben hochsignifikante Unterschiede ( $p < 0,01^{***}$ ;  $p = 0,03^*$  respektive). Hierbei wurden die absoluten Hämoglobinwerte berücksichtigt, eine Differenzierung bezüglich der altersentsprechenden Normwerte wurde in dieser zweiten Analyse des Hämoglobinwertes nicht durchgeführt.

**Abbildung 9: Verteilung der Hämoglobinwerte bei den drei untersuchten Patientengruppen unter Berücksichtigung der altersentsprechenden Normwerte**



Erläuterung: KO: Patienten, die kein Naproxen erhalten haben; PP-: Patienten, die unter einer Naproxentherapie keine Pseudoporphyrie entwickelten; PP+: Patienten, die unter einer Naproxentherapie eine Pseudoporphyrie entwickelten.

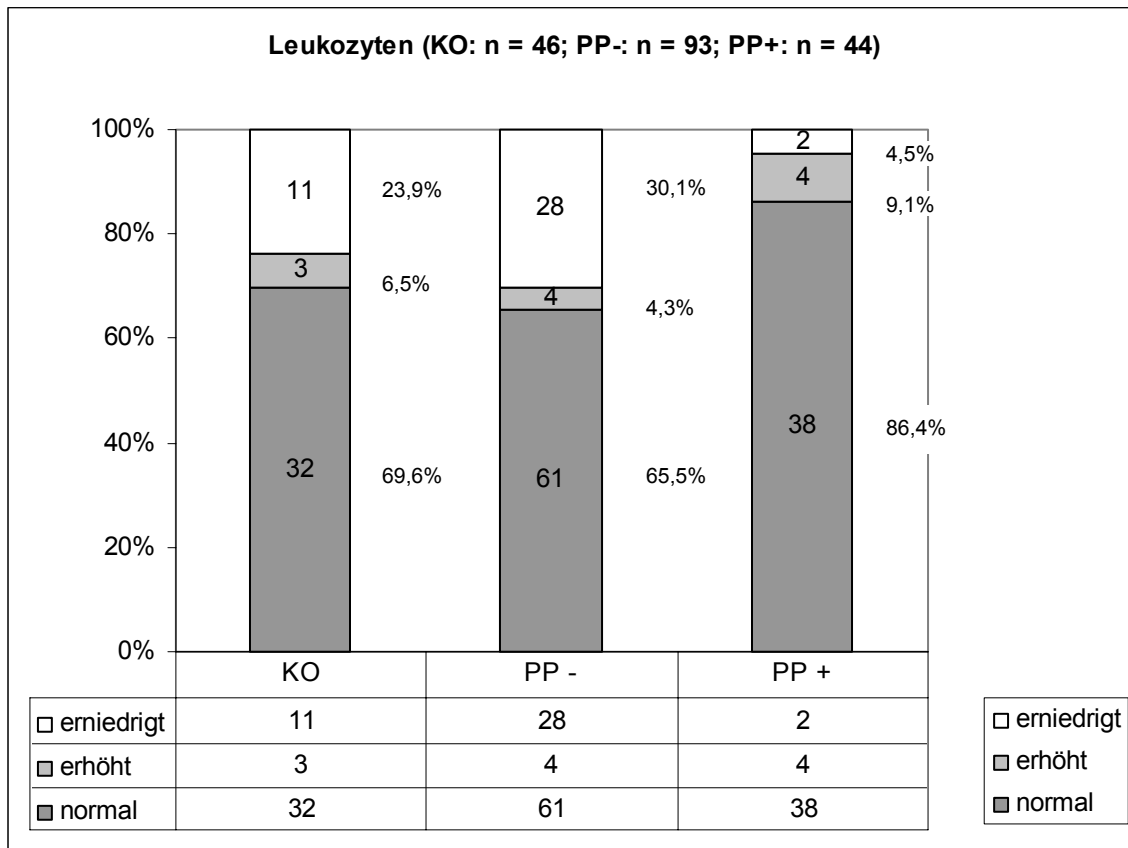


**Tabelle 17: Vergleich der drei untersuchten Patientengruppen hinsichtlich des absoluten Hämoglobinwertes zu Beginn der Erkrankung**

Pseudoporphyrie			Naproxen	
			nein	ja
nein	Hb in g/dl	n	46	93
		Minimum	9,40	8,00
		Maximum	14,70	15,50
		Mittelwert	12,66	12,22
		Median	12,90	12,35
		Standardabweichung	1,23	0,14
ja	Hb in g/dl	n		44
		Minimum		9,80
		Maximum		14,00
		Mittelwert		11,75
		Median		11,70
		Standardabweichung		1,01

Die Analyse der Leukozytenzahlen zeigte folgendes Ergebnis: normale Werte fanden sich bei 32 der 46 untersuchten Patienten der Gruppe KO (70%), bei 61 der 93 Patienten der Gruppe PP- (66%) und bei 38 der 44 Patienten der Gruppe PP+ (86%). Erhöhte Werte fanden sich respektive in 7%, 4% bzw. 9% der Patienten. Verminderte Leukozytenzahlen fanden sich in 24%, 30% bzw. 5%. Im Vergleich von normalen und pathologischen Werten fanden sich im Chi<sup>2</sup>-Test für die Gruppen KO und PP+ keine signifikante Unterschiede ( $p = 0,055$ ). Für die Gruppen PP+ und PP- hingegen war der Unterschied signifikant ( $p = 0,011^*$ ), wobei in der Gruppe PP+ signifikant häufiger normale Leukozytenwerte vorkamen. Beim Vergleich der Mittelwerte der Leukozytenwerte der verschiedenen Gruppen im t-Test für unabhängige Stichproben fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen PP+ und KO ( $p = 0,014^*$ ) sowie zwischen den Gruppen PP+ und PP- ( $p = 0,001^{**}$ ), wobei hier die Gruppe PP+ höhere Leukozytenwerte aufwies.

**Abbildung 10: Verteilung der Leukozytenwerte bei den drei untersuchten Patientengruppen**



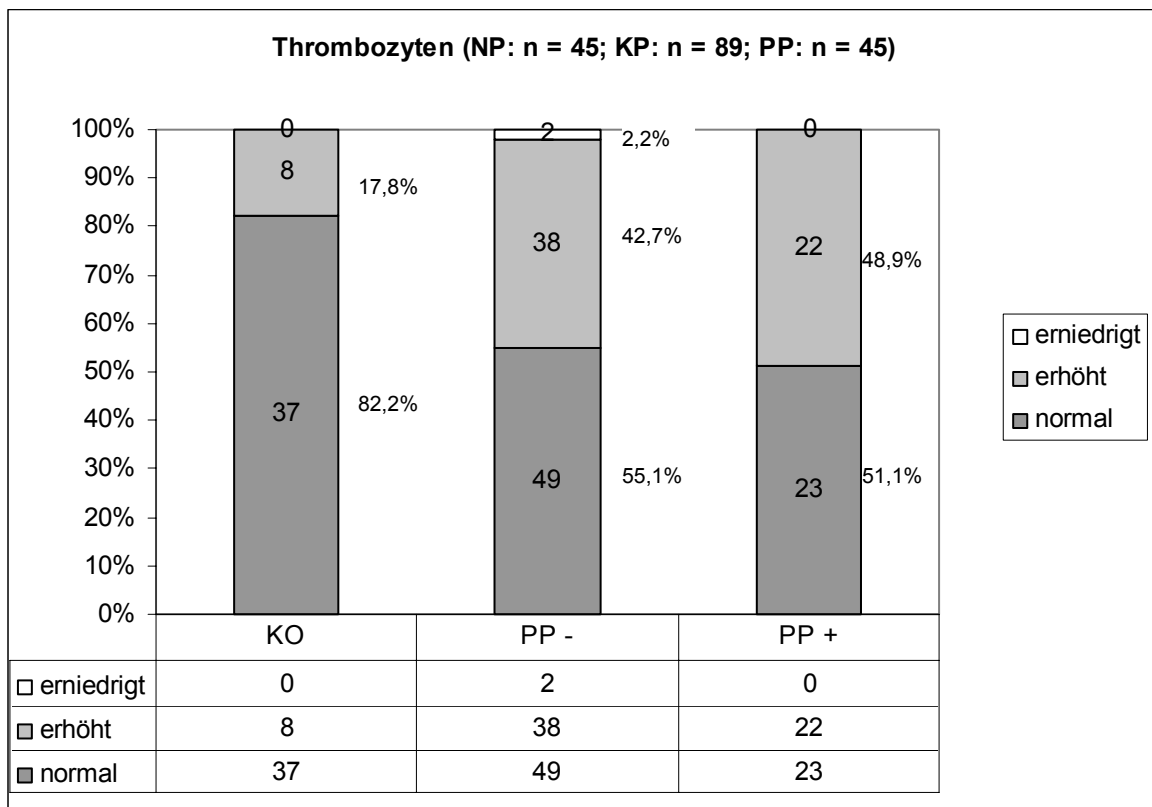
Erläuterung: KO: Patienten, die kein Naproxen erhalten haben; PP-: Patienten, die unter einer Naproxentherapie keine Pseudoporphyrie entwickelten; PP+: Patienten, die unter einer Naproxentherapie eine Pseudoporphyrie entwickelten.

**Tabelle 18: Vergleich der drei untersuchten Patientengruppen hinsichtlich der Leukozytenwerte zu Beginn der Erkrankung**

Pseudoporphyrie			Naproxen	
			nein	ja
nein	Leukozyten / $\mu$ l	n	46	93
		Minimum	1147	559
		Maximum	28410	19110
		Mittelwert	8105,59	8052,22
		Median	7580,00	7850,00
		Standardabweichung	3867,77	3249,82
ja	Leukozyten / $\mu$ l	n		44
		Minimum		5610
		Maximum		36180
		Mittelwert		10395,12
		Median		9400
		Standardabweichung		4864,36

Erhöhte Thrombozytenzahlen fanden sich bei 8 der 45 Patienten der Gruppe KO (18%), bei 38 der 89 Patienten der Gruppe PP- (43%) und bei 22 der 45 Patienten der Gruppe PP+ (49%). Signifikant war der Unterschied zwischen den Gruppen PP+ und KO ( $p = 0,002^{**}$  im Chi<sup>2</sup>-Test), wobei in der Gruppe PP+ signifikant häufiger erhöhte Thrombozytenwerte vorkamen. Kein signifikanter Unterschied fand sich im Vergleich der Gruppen PP+ und PP- ( $p = 0,665$  im Chi<sup>2</sup>-Test). Im Mittelwertvergleich mit dem t-Test für unabhängige Stichproben fanden sich signifikante Unterschiede sowohl zwischen den Gruppen PP+ und KO ( $p = 0,005^{**}$ ), als auch beim Vergleich der Gruppen PP+ und PP- ( $p = 0,027^*$ ). Auch hier fiel auf, dass jeweils in der Gruppe PP+ die Werte höher lagen.

**Abbildung 11: Verteilung der Thrombozytenwerte bei den drei untersuchten Patientengruppen**



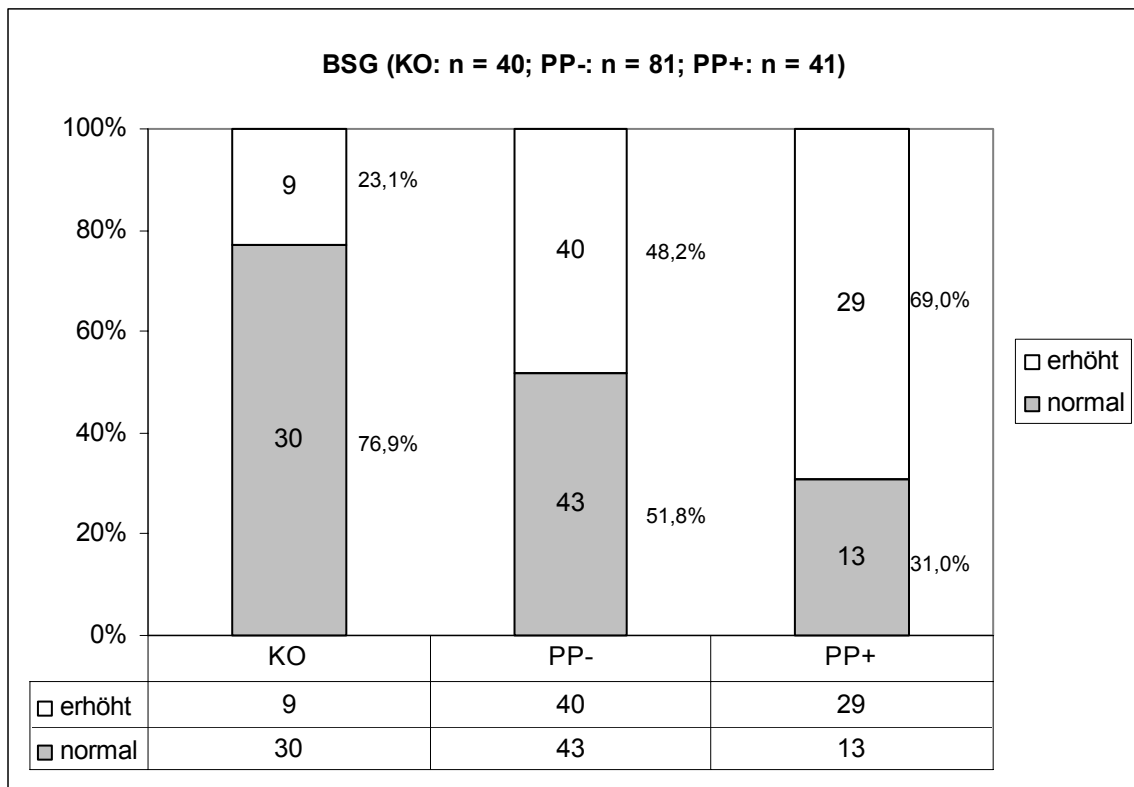
Erläuterung: KO: Patienten, die kein Naproxen erhalten haben; PP-: Patienten, die unter einer Naproxentherapie keine Pseudoporphyrie entwickelten; PP+: Patienten, die unter einer Naproxentherapie eine Pseudoporphyrie entwickelten.

**Tabelle 19: Vergleich der untersuchten Patientengruppen hinsichtlich der Thrombozytenzahlen zu Beginn der Erkrankung**

Pseudoporphyrie			Naproxen	
			nein	ja
nein	Thrombozyten in Tausend / $\mu$ l	n	46	93
		Minimum	207	173
		Maximum	736	687
		Mittelwert	330,86	361,92
		Median	292,00	344,00
		Standardabweichung	127,26	101,50
ja	Thrombozyten in Tausend / $\mu$ l	n		44
		Minimum		240
		Maximum		705
		Mittelwert		408,87
		Median		371,00
		Standardabweichung		125,09

Eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit ( $> 10$  mm / Stunde) fand sich bei 9 der 39 Patienten der Gruppe KO (23%), bei 40 der 83 Patienten der Gruppe PP- (48%) und bei 13 der 42 Patienten der Gruppe PP+ (31%). Im Chi<sup>2</sup>-Test fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen PP + und KO, sowie den Gruppen PP- und PP+ ( $p < 0,001^{***}$ ;  $p = 0,027^*$  respektive). Erhöhte Werte für die Blutsenkungsgeschwindigkeit fanden sich jeweils signifikant häufiger bei den Patienten der Gruppe PP+. Beim Vergleich der Mittelwerte im t-Test für unabhängige Stichproben ergaben sich wiederum signifikante Unterschiede ( $p < 0,001^{***}$  bzw.  $p = 0,002^{**}$  respektive). Auch die Mittelwerte waren bei den Patienten der Gruppe PP+ höher als bei den anderen beiden Gruppen.

**Abbildung 12: Verteilung der BSG bei den untersuchten Patientengruppen**



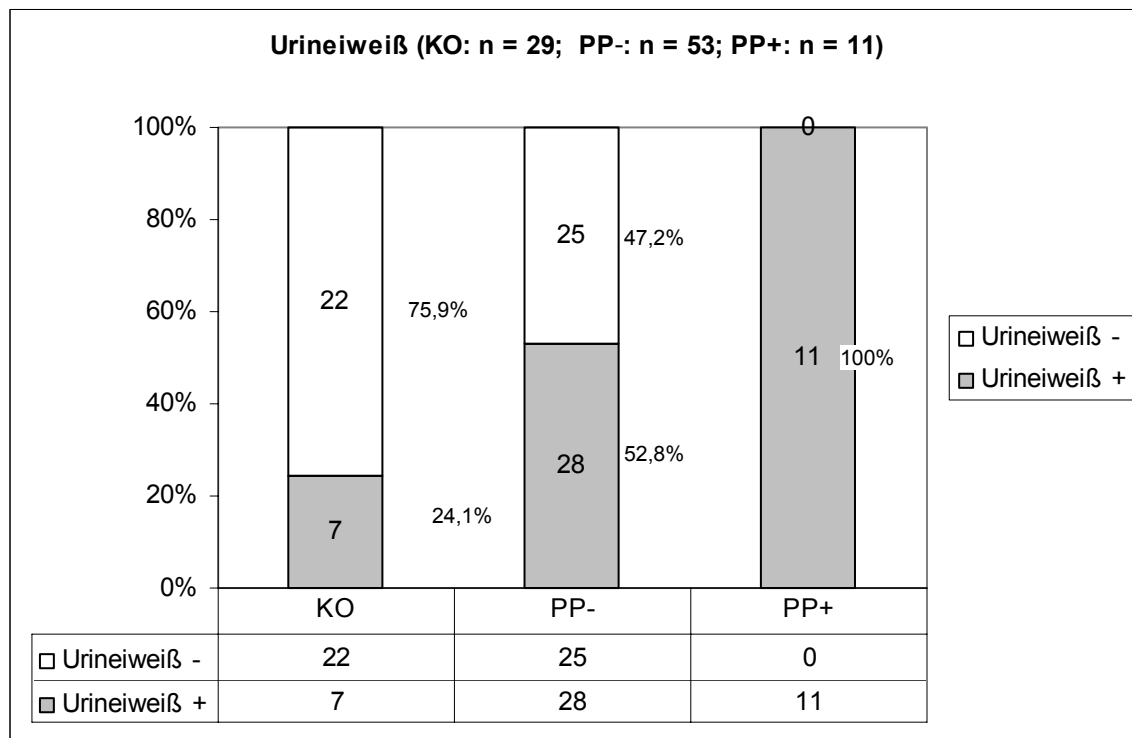
Erläuterung: KO: Patienten, die kein Naproxen erhalten haben; PP-: Patienten, die unter einer Naproxentherapie keine Pseudoporphyrie entwickelten; PP+: Patienten, die unter einer Naproxentherapie eine Pseudoporphyrie entwickelten.

**Tabelle 20: Vergleich der untersuchten Patientengruppen hinsichtlich der Blutsenkungsgeschwindigkeit zu Beginn der Erkrankung**

Pseudoporphyrie			Naproxen	
			nein	ja
nein	BSG in mm / Stunde	n	40	81
		Minimum	1	2
		Maximum	83	104
		Mittelwert	12,80	21,93
		Median	8,00	13,00
		Standardabweichung	15,11	21,01
ja	BSG in mm / Stunde	n		41
		Minimum		3
		Maximum		67
		Mittelwert		25,98
		Median		20
		Standardabweichung		19,18

Einen positiven Befund im Urin auf Eiweiß (++ oder +++ im Teststreifen) fand sich bei 7 der 29 Patienten der Gruppe KO (24%), bei 28 der 53 Patienten der Gruppe PP- (53%) und bei allen 11 untersuchten Patienten der Gruppe PP+. Der Unterschied zwischen den Gruppen KO und PP+, sowie den Gruppen PP- und PP+ war im Chi<sup>2</sup>-Test jeweils signifikant ( $p < 0,001^{***}$ ;  $p = 0,004^{**}$  respektive), wobei in der Gruppe PP+ signifikant häufiger ein positiver Befund nachweisbar war.

**Abbildung 13: Verteilung von Urineiweiß bei den drei untersuchten Patientengruppen zu Beginn der Erkrankung**



Erläuterung: KO: Patienten, die kein Naproxen erhalten haben; PP- : Patienten, die unter einer Naproxentherapie keine Pseudoporphyrie entwickelten; PP+: Patienten, die unter einer Naproxentherapie eine Pseudoporphyrie entwickelten.

Erhöhte LDH-Werte fanden in der Gruppe KO in 3 von 33 Patienten (9%) in der Gruppe PP- in 5 von 75 Patienten (7%) und in der Gruppe PP+ bei keinem von 29 untersuchten Patienten (0%). Im Chi<sup>2</sup>-Test fanden sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen PP+ und PP-, sowie den Gruppen PP+ und KO ( $p = 0,154$ ;  $p = 0,096$  respektive). Der t-Test zum Vergleich der Mittelwerte fiel in beiden Fällen nicht signifikant aus ( $p = 0,132$ ;  $p = 0,596$  respektive).

Erhöhte GPT-Werte fanden in der Gruppe KO in 1 von 37 Patienten (3%) in der Gruppe PP- in 1 von 77 Patienten (1%) und in der Gruppe PP+ bei keinem von 35 untersuchten Patienten (0%). Im Chi<sup>2</sup>-Test fanden sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen PP+ und PP- und den Gruppen PP+ und KO ( $p = 0,501$ ;  $p = 0,327$  respektive). Der t-Test zum Vergleich der Mittelwerte fiel in beiden Fällen nicht signifikant aus ( $p = 0,497$ ;  $p = 0,327$  respektive).

Erhöhte GOT-Werte fanden in der Gruppe KO in 1 von 35 Patienten (3%) in der Gruppe PP- in 3 von 76 Patienten (4%) und in der Gruppe PP+ bei keinem von 31 untersuchten Patienten (0%). Im Chi<sup>2</sup>-Test fanden sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen PP+ und PP- und den Gruppen PP+ und KO ( $p = 0,262$  bzw.  $p = 0,516$  respektive). Der t-Test zum Vergleich der Mittelwerte fiel in beiden Fällen nicht signifikant aus ( $p = 0,255$ ;  $p = 0,343$  respektive).

Erhöhte  $\gamma$ GT-Werte fanden in der Gruppe KO in 1 von 36 Patienten (3%) in der Gruppe PP- und in der Gruppe PP+ bei keinem von 74 bzw. 36 untersuchten Patienten (jeweils 0%). Im Chi<sup>2</sup>-Test fanden sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen PP+ und KO ( $p = 0,321$ ). Der t-Test zum Vergleich der Mittelwerte erbrachte im Vergleich der Gruppe PP+ mit PP- keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,289$ ), aber im Vergleich der Gruppe PP+ mit KO ( $p = 0,022^*$ ), wobei der Mittelwert in der Gruppe KO höher lag, als in der Gruppe PP+.

**Tabelle 21: Vergleich der Patientengruppen hinsichtlich der Leberwerte zu Beginn der Erkrankung**

2			Naproxen	
			nein	ja
nein	LDH in U/l	n	32	75
		Minimum	119	121
		Maximum	497	422
		Mittelwert	204,34	199,13
		Median	187,00	195,00
		Standardabweichung	78,42	47,66
	GPT in U/l	n	37	78
		Minimum	5	5
		Maximum	37	92
		Mittelwert	10,71	13,97
		Median	10,00	9,00
		Standardabweichung	5,34	17,10
	GOT in U/l	n	35	77
		Minimum	6	3
		Maximum	26	28
		Mittelwert	11,17	12,30
		Median	10,00	12,00
		Standardabweichung	3,79	3,87
	γGT in U/l	n	36	74
		Minimum	3	1
Maximum		35	12	
Mittelwert		7,91	5,99	
Median		6,50	6,00	
Standardabweichung		5,54	1,78	
ja	LDH in U/l	n		29
		Minimum		135
		Maximum		272
		Mittelwert		212,62
		Median		210,00
		Standardabweichung		33,10
	GPT in U/l	n		35
		Minimum		6
		Maximum		14
		Mittelwert		9,30
		Median		9,10
		Standardabweichung		1,88
	GOT in U/l	n		31
		Minimum		7
		Maximum		18
		Mittelwert		13,08
		Median		12,60
		Standardabweichung		2,68
	γGT in U/l	n		35
		Minimum		3
Maximum			14	
Mittelwert			5,63	
Median			5,40	
Standardabweichung			2,06	

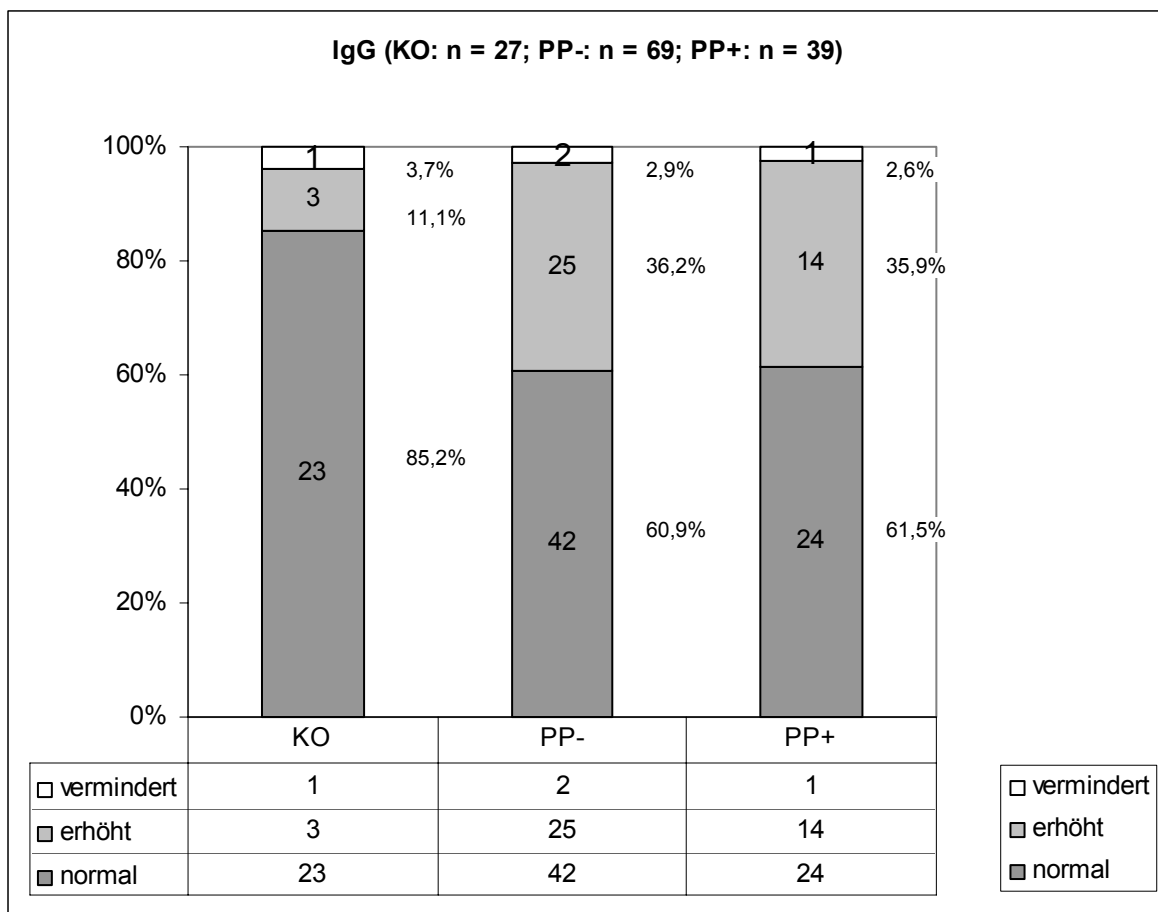


Altersentsprechende Normalwerte für IgG fanden sich bei 23 der 27 Patienten der Gruppe KO (85%), bei 42 der 69 Patienten der Gruppe PP- (61%) und bei 24 der 39 Patienten der Gruppe PP+ (62%). Erhöhte Werte fanden sich in 11%, 36% und 36% respektive. Erniedrigte Werte fanden sich in 3%, 4% und 3%, respektive.

Beim IgA fanden sich altersentsprechend normale Werte bei 16 der 27 Patienten der Gruppe KO (59%), bei 56 der 67 Patienten der Gruppe PP- (84%) und bei 32 der 39 Patienten der Gruppe PP+ (82%). Erniedrigte IgA-Werte fanden sich bei 33%, 8% und 8%, respektive. Erhöhte IgA-Werte fanden sich bei 7%, 9% und 10%, respektive.

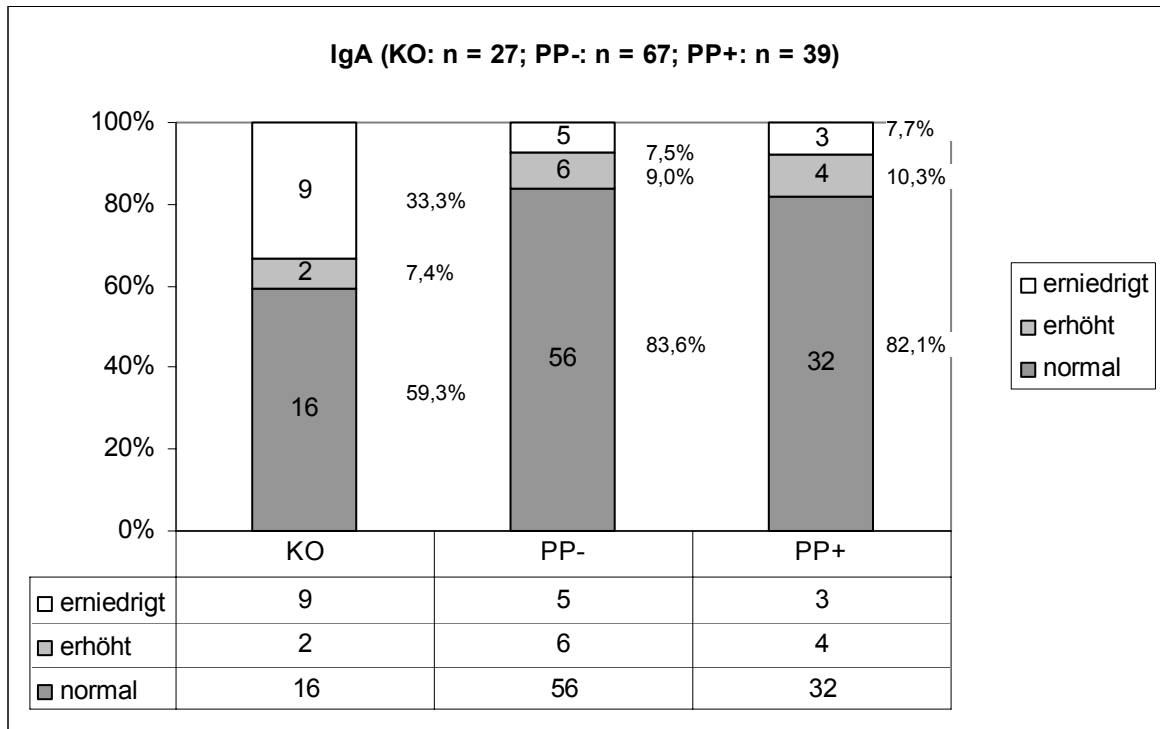
Altersentsprechend normale IgM-Werte fanden sich bei 19 der 27 Patienten der Gruppe KO (70%), bei 43 der 68 Patienten der Gruppe PP- (63%) und bei 24 der 39 Patienten der Gruppe PP+ (62%). Erhöhte Werte fanden sich in 15%, 31% und 36% respektive. Erniedrigte Werte fanden sich bei 15%, 6% und 3%, respektive.

**Abbildung 14: Verteilung des IgG bei den drei untersuchten Patientengruppen zu Beginn der Erkrankung**



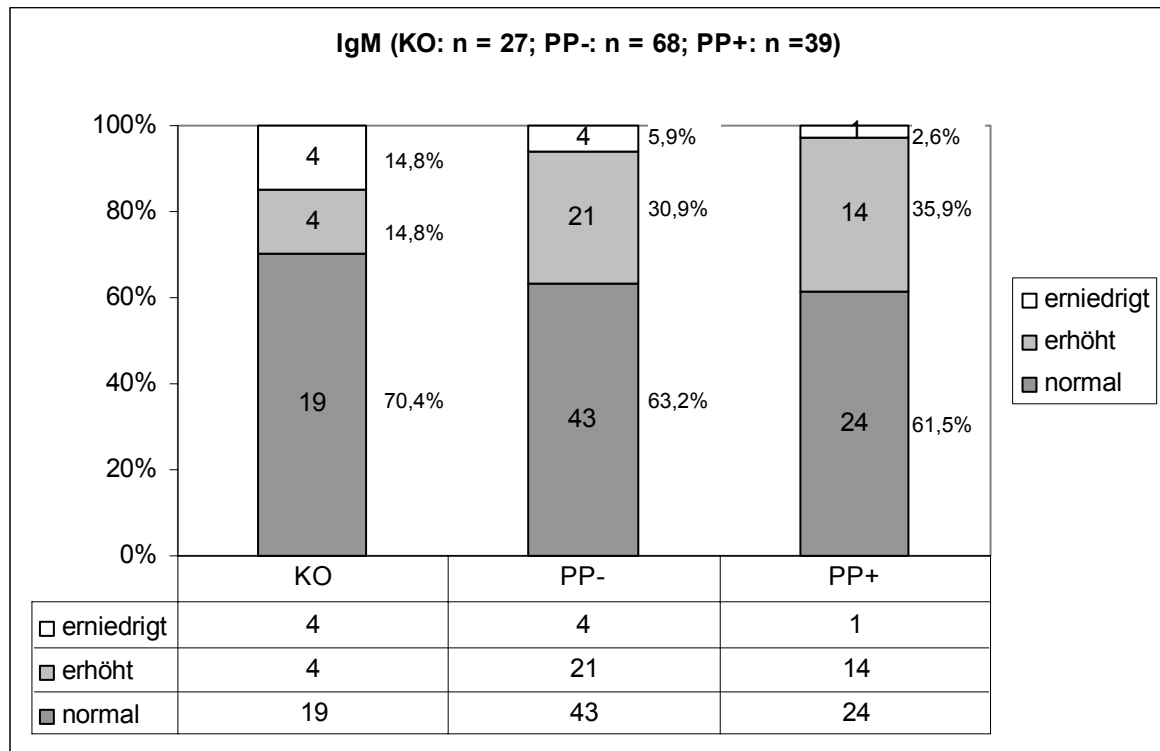
Erläuterung: KO: Patienten, die kein Naproxen erhalten haben; PP-: Patienten, die unter einer Naproxentherapie keine Pseudoporphyrie entwickelten; PP+: Patienten, die unter einer Naproxentherapie eine Pseudoporphyrie entwickelten.

**Abbildung 15: Verteilung des IgA bei den drei untersuchten Patientengruppen zu Beginn der Erkrankung**



Erläuterung: KO: Patienten, die kein Naproxen erhalten haben; PP-: Patienten, die unter einer Naproxentherapie keine Pseudoporphyrie entwickelten; PP+: Patienten, die unter einer Naproxentherapie eine Pseudoporphyrie entwickelten.

**Abbildung 16: Verteilung des IgM bei den drei untersuchten Patientengruppen zu Beginn der Erkrankung**



Erläuterung: KO: Patienten, die kein Naproxen erhalten haben; PP-: Patienten, die unter einer Naproxentherapie keine Pseudoporphyrie entwickelten; PP+: Patienten, die unter einer Naproxentherapie eine Pseudoporphyrie entwickelten.

Im Chi<sup>2</sup>-Test wurden als Parameter untersucht, ob Unterschiede im Vorkommen normaler oder pathologischer (erhöhter oder erniedrigter) Werte für die verschiedenen Immunglobuline bezüglich der untersuchten Patientengruppen vorlagen. Es fanden sich signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten der Gruppen PP+ und KO bezüglich der Werte für IgG ( $p = 0,037^*$ ) und IgA ( $0,041^*$ ), nicht jedoch für die Werte von IgM ( $p = 0,459$ ). IgG war somit in der Gruppe PP+ signifikant häufiger pathologisch, wobei es sich in 93% um pathologisch erhöhte Werte handelte. Pathologische Werte für IgA fanden sich signifikant häufiger in der Gruppe KO, wobei in dieser Gruppe in 33% der Fälle ein IgA-Mangel vorlag. Beim Vergleich der Patienten der Gruppen PP- und PP+ zeigten sich im Chi<sup>2</sup>-Test keine signifikanten Unterschiede für IgG ( $p = 0,945$ ), IgA ( $p = 0,908$ ) und IgM ( $p = 0,936$ ).

**Tabelle 22: Vergleich der drei untersuchten Patientengruppen hinsichtlich der Immunglobulinwerte zu Beginn der Erkrankung**

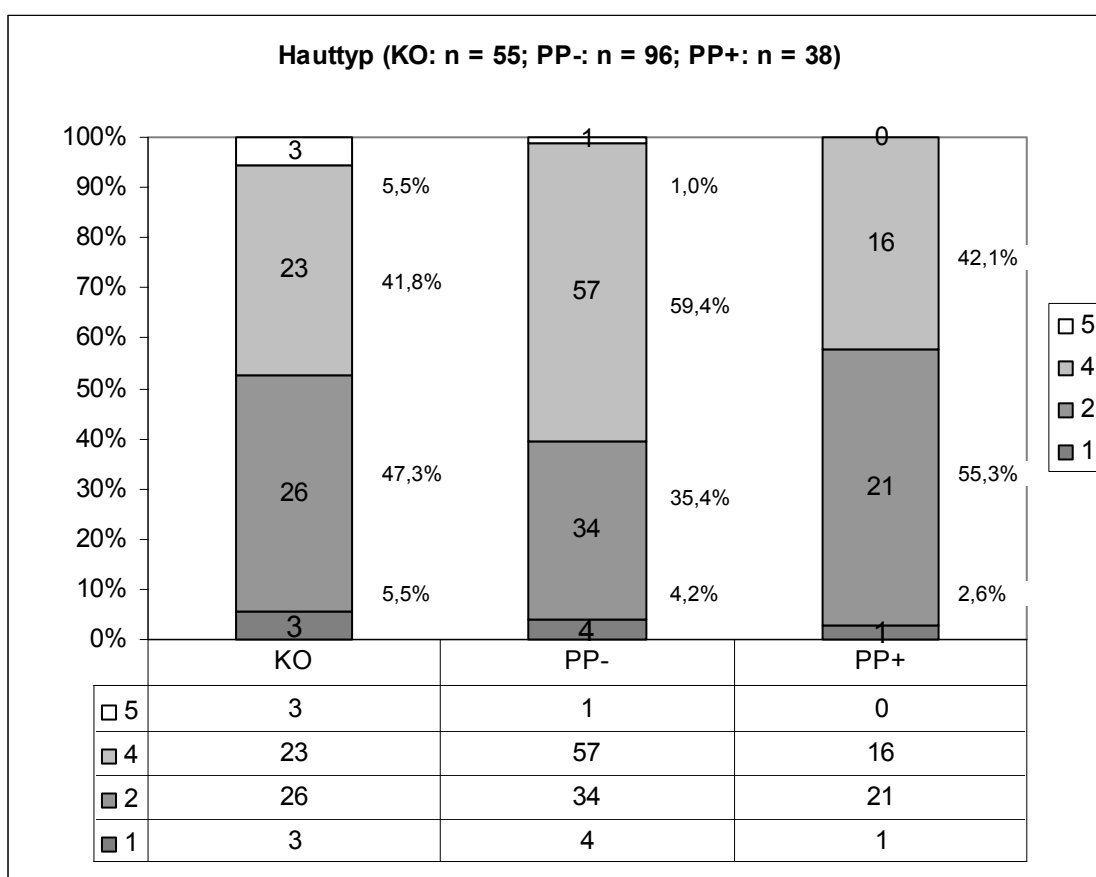
Pseudoporphyrie			Naproxen	
			nein	ja
nein	IgG in mg/dl	n	27	69
		Minimum	661	486
		Maximum	2185	3320
		Mittelwert	1133,67	1269,28
		Median	1118,00	1195,50
		Standardabweichung	339,39	421,56
	IgA in mg/dl	n	27	67
		Minimum	63	49
		Maximum	1598	996
Mittelwert		420,41	272,97	
IgM in mg/dl	n	27	68	
	Minimum	50	74	
	Maximum	1951	916	
	Mittelwert	480,22	247,07	
ja	IgG in mg/dl	n		39
		Minimum		74
		Maximum		2000
		Mittelwert		1144,61
		Median		1090,00
		Standardabweichung		371,02
	IgA in mg/dl	n		39
		Minimum		53
		Maximum		985
Mittelwert			333,34	
IgM in mg/dl	n		39	
	Minimum		47	
	Maximum		874	
	Mittelwert		268,66	
	Median		173,00	
	Standardabweichung		224,52	

Der t-Test zum Vergleich der Mittelwerte zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen PP- und PP+ bezüglich IgG, IgA und IgM ( $p = 0,174$ ;  $p = 0,308$ ;  $p = 0,715$  respektive). Ebenso fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen KO und PP+ bezüglich IgG, IgA und IgM ( $p = 0,159$ ;  $p = 0,326$ ;  $p = 0,175$  respektive).

#### 4.2.5 Lichtempfindlichkeit

Die Analyse des Hauttyps zeigte folgende Verteilung bei den verschiedenen Patientengruppen: Nur bei den Gruppen KO und PP- fanden sich Patienten, die den einen Hauttyp 5 hatten, bei den Patienten der Gruppe PP+ fanden sich nur die Hauttypen 1, 2 und 4. In der Gruppe KO hatten 6% der 55 Patienten den Hauttyp 1, 47% den Hauttyp 2, 42% den Hauttyp 4 und 5% den Hauttyp 5. In der Gruppe PP- hatten 4% der 96 Patienten den Hauttyp 1, 35% den Hauttyp 2, 59% den Hauttyp 4 und 1% den Hauttyp 5. In der Gruppe PP+ hatten 3% der 38 Patienten den Hauttyp 1, 55% den Hauttyp 2 und 42% den Hauttyp 4.

**Abbildung 17: Verteilung des Hauttyps bei den drei untersuchten Patientengruppen**



Erläuterung: KO: Patienten, die kein Naproxen erhalten haben; PP-: Patienten, die unter einer Naproxentherapie keine Pseudoporphyrie entwickelten; PP+: Patienten, die unter einer Naproxentherapie eine Pseudoporphyrie entwickelten.

Im Chi<sup>2</sup>-Test fand sich signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen PP- und PP+ bezüglich der Häufigkeit des Hauttyps 2 ( $p = 0,035^*$ ), wobei dieser Hauttyp in der Gruppe PP+ häufiger vorkam, als in den beiden anderen Gruppen. Der Unterschied bezüglich Hauttyp 1, 4 und 5 war nicht signifikant ( $p = 0,673$ ;  $p = 0,070$ ;  $p = 0,110$ ). Keine signifikanten Unterschiede fanden sich zwischen den Gruppen KO und PP+ bezüglich der Hauttypen 1, 2, 4. ( $p = 0,509$ ;  $p = 0,449$ ;  $p = 0,978$ ). Ein signifikanter Unterschied fand sich aber bezüglich des Hauttyps 5 ( $p = 0,014^*$ ).

Im Vergleich der verschiedenen Patientengruppen hinsichtlich Augenfarbe und dem Vorhandensein von Sommersprossen, fanden sich kaum Unterschiede in der deskriptiven Statistik. So fanden sich in der Gruppe KO bei 20 der 55 untersuchten Patienten Sommersprossen (37%) und in der Gruppe PP- bei 33 der 96 untersuchten Patienten (34%), in der Gruppe PP+ waren bei 16 der 38 untersuchten Patienten (42%) Sommersprossen zu finden. Im Chi<sup>2</sup>-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen PP+ und KO und den Gruppen PP+ und PP- bezüglich des Auftretens von Sommersprossen ( $p = 0,402$ ;  $p = 0,576$  respektive).

Helle Augenfarben waren bei 33 der 55 KO-Patienten (60%) vorhanden, bei 68 der 96 Patienten der Gruppen PP- (71%) und bei 27 der 38 Patienten aus der Gruppe PP+ (71%). Es fanden sich somit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen PP+ und KO und den Gruppen PP+ und PP- im Chi<sup>2</sup>-Test ( $p = 0,273$ ;  $p = 0,980$  respektive).

Eine helle Haarfarbe fand sich bei 28 der 55 Patienten der Gruppe KO (51%), bei 48 der 96 Patienten der Gruppe PP- (50%) und bei 24 der 38 Patienten der Gruppe PP+ (63%). Der Unterschied zwischen den Gruppen KO und PP+ bzw. PP- und PP+ war nicht signifikant ( $p = 0,273$ ;  $p = 0,169$  respektive).

#### 4.2.6 Hautpflege

Bezüglich der verschiedenen Hautpflegeparameter fanden sich folgende Verteilungen: 47 der 55 der Patienten der Gruppe KO (86%), 83 der 96 Patienten der Gruppe PP- (87%) und 33 der 38 Patienten der Gruppe PP+ (84%) verwandten regelmäßig Seife. Eine regelmäßige Anwendung von anderen Hautpflegemitteln fand sich bei 45 der 55

Patienten der Gruppe KO (82%), bei 73 der 96 Patienten der Gruppe PP- (76%) und bei 31 der 38 Patienten der Gruppe PP+ (82%). Im Chi<sup>2</sup>-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Gruppen PP+ und KO ( $p = 0,850$ ) und im Vergleich der Gruppen PP+ und PP- ( $p = 0,953$ ) bezüglich der Verwendung von Seife und der Verwendung von Hautpflegemitteln ( $p = 0,977$ ;  $p = 0,488$  respektive).

Die Dusch- bzw. Badefrequenz lag mit durchschnittlich 2 – 3-mal pro Woche in allen Patientengruppen ähnlich. Im t-Test für unabhängige Stichproben fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen PP + und KO und den Gruppen PP+ und PP- ( $p = 0,237$ ;  $p = 0,065$  respektive).

**Tabelle 23: Übersicht über die Duschfrequenz bei den untersuchten Patientengruppen**

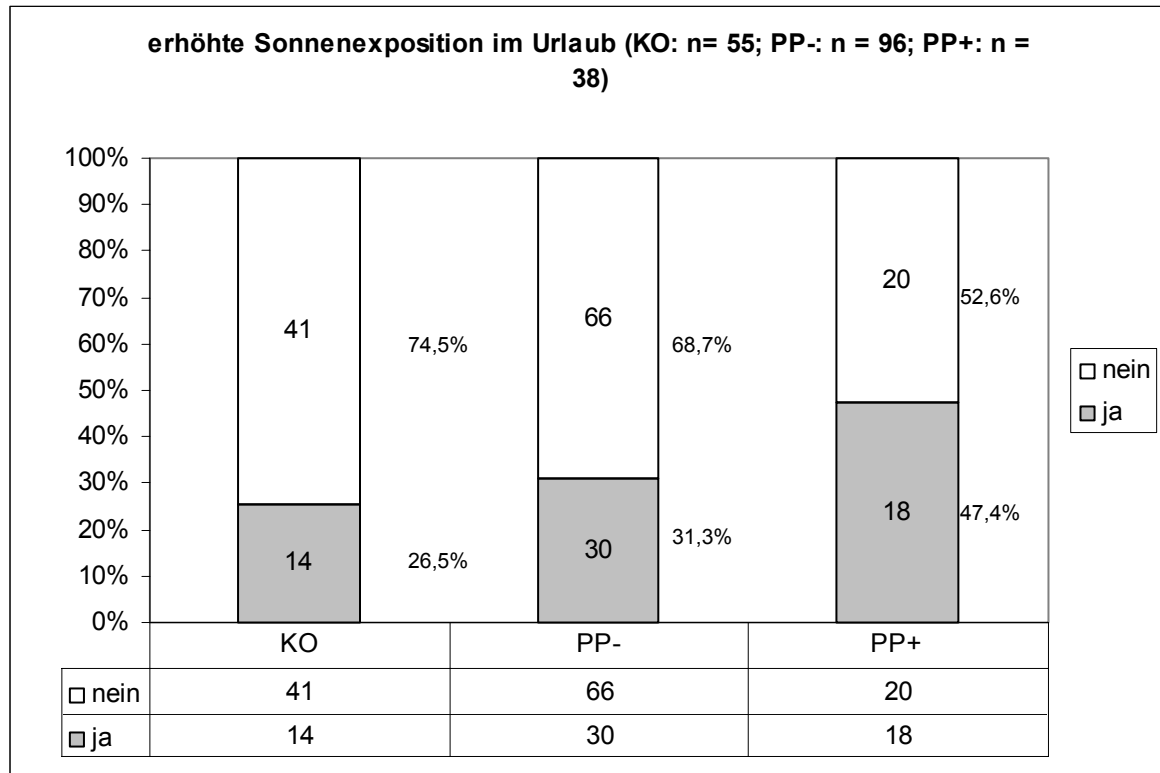
Pseudoporphyrie			Naproxen	
			nein	ja
nein	Duschfrequenz /	n	55	96
	Woche	Minimum	1	1
		Maximum	7	14
		Mittelwert	2,91	3,14
		Median	2,50	2,50
		Standardabweichung	1,57	1,821
ja	Duschfrequenz /	n		37
	Woche	Minimum		1
		Maximum		7
		Mittelwert		2,55
		Median		2,50
		Standardabweichung		1,28

Auch regelmäßige Sonnenschutzmaßnahmen wurden in allen untersuchten Gruppen nahezu gleich häufig angewandt, nämlich bei 47 der 55 Patienten der Gruppe KO (86%), bei 81 der 96 Patienten der Gruppe PP- (84%) und bei 34 der 38 Patienten der Gruppe PP+ (84%). Die Unterschiede zwischen den Gruppen KO und PP+ sowie den Gruppen PP- und PP+ waren im Chi<sup>2</sup>-Test nicht signifikant ( $p = 0,570$ ;  $0,446$  respektive).

Von den 38 Patienten der Gruppe PP+ waren 18 (47%) bei Urlauben vor dem Auftreten der Pseudoporphyrie intensiver Sonneneinstrahlung ausgesetzt, 14 der 55 Patienten der Gruppe KO (26%) und 30 der 96 Patienten der Gruppe PP- (31%). Signifikante Unterschiede im Chi<sup>2</sup>-Test bestanden somit zwischen den Gruppen KO und PP+, nicht jedoch zwischen den Gruppen PP- und PP+ ( $p = 0,029^*$ ;  $p = 0,079$  respektive), wobei die

Patienten der Gruppe PP+ signifikant häufiger im Urlaub der Sonne ausgesetzt waren, als die Patienten der Gruppe KO.

**Abbildung 18: Sonnenexposition im Urlaub in den drei untersuchten Patientengruppen**



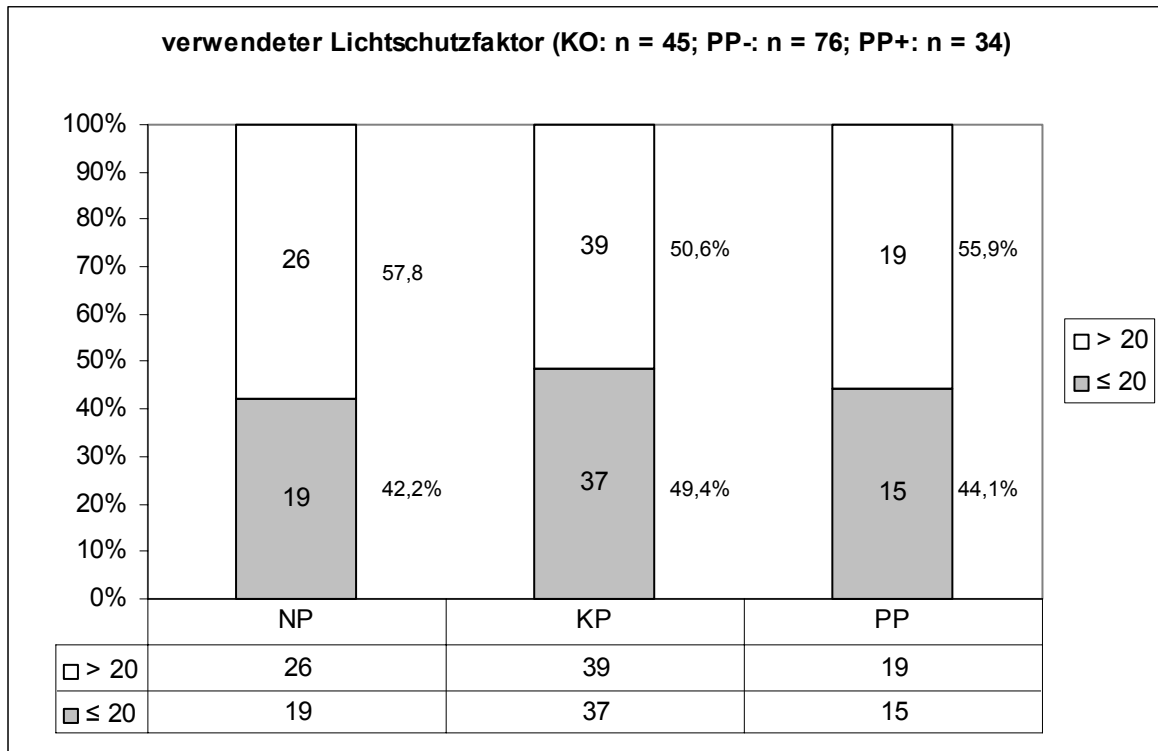
Erläuterung: KO: Patienten, die kein Naproxen erhalten haben; PP-: Patienten, die unter einer Naproxentherapie keine Pseudoporphyrie entwickelten; PP+: Patienten, die unter einer Naproxentherapie eine Pseudoporphyrie entwickelten.

Die Frage, welcher Lichtschutzfaktor bei der Sonnenschutzcreme angewandt wurden, beantworteten die untersuchten Patienten folgendermaßen: Von den 45 Patienten der Gruppe KO verwandten 19 (42%) einen Lichtschutzfaktor, der kleiner als 20 war, von den 77 Patienten der Gruppe PP- 38 Patienten (49%) und von den 34 Patienten der Gruppe PP+ 15 Patienten (44%). Somit zeigte sich im Chi<sup>2</sup>-Test kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Gruppe PP+ mit der Gruppe KO bzw. der Gruppe PP- (p = 0,866; p = 0,611 respektive). Der durchschnittlich verwendete Lichtschutzfaktor betrug in allen drei untersuchten Patientengruppen 22. Im t-Test für die Verteilung von



Mittelwerten fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen PP+ und KO bzw. den Gruppen PP+ und PP- ( $p = 0,732$ ;  $p = 0,574$  respektive).

**Abbildung 19: Höhe des angewendeten Lichtschutzfaktors bei den verschiedenen Patientengruppen**



Erläuterung: KO: Patienten, die kein Naproxen erhalten haben; PP-: Patienten, die unter einer Naproxentherapie keine Pseudoporphyrie entwickelten; PP+: Patienten, die unter einer Naproxentherapie eine Pseudoporphyrie entwickelten.

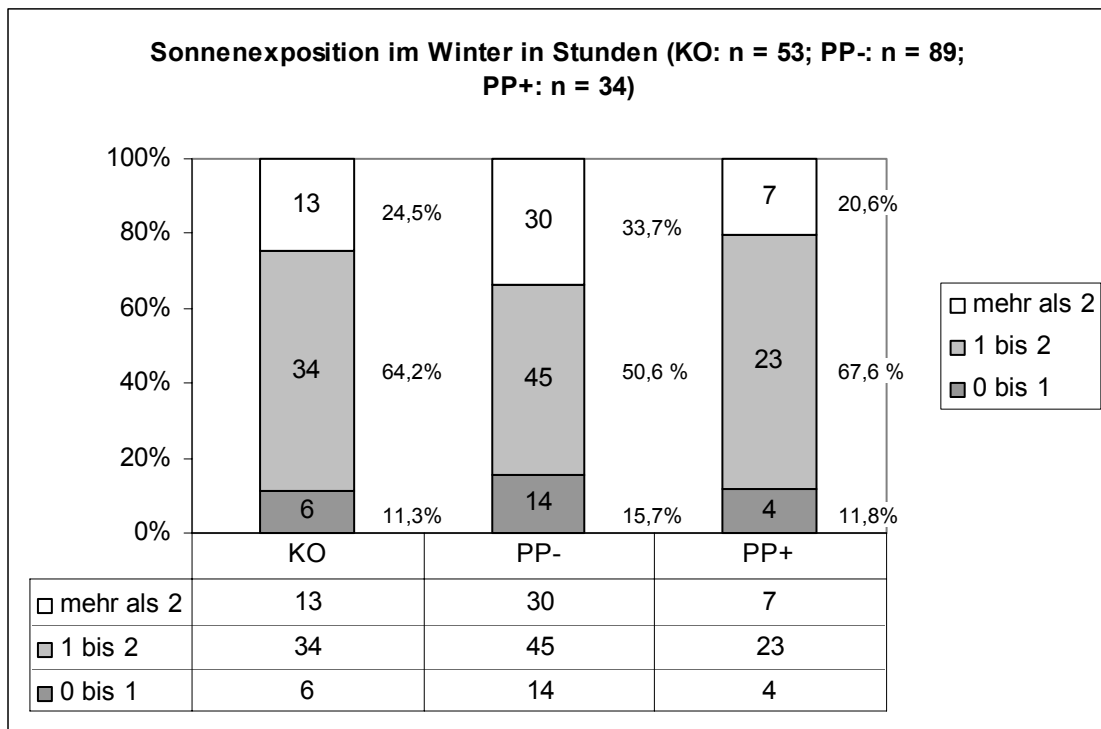
**Tabelle 24: Übersicht über die Höhe des verwendeten Lichtschutzfaktors in den drei untersuchten Patientengruppen**

Pseudoporphyrie			Naproxen	
			nein	ja
nein	LSF	n	45	77
		Minimum	12	8
		Maximum	40	35
		Mittelwert	22,03	21,65
		Median	20,00	20,00
		Standardabweichung	6,52	6,90
ja	LSF	n		34
		Minimum		10
		Maximum		35
		Mittelwert		22,56
		Median		23,50
		Standardabweichung		6,75

Auch die tägliche Sonnenexposition im Sommer sowie im Winter wurde erfragt. Im Winter ergaben sich kaum Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen. Von den 53 Patienten der Gruppe KO hielten sich 13 (25%) länger als 2 Stunden in der Sonne auf, von den 89 Patienten der Gruppe PP- 30 Patienten (34%) und von den 34 Patienten der Gruppe PP+ 7 Patienten (21%). Im Chi<sup>2</sup>-Test ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Merkmals, ob sich die Patienten kürzer oder länger als zwei Stunden in der Sonne aufhielten, weder zwischen den Patienten der Gruppen KO und PP+, noch zwischen den Patienten der Gruppen PP- und PP+ ( $p = 0,155$ ;  $p = 0,669$  respektive). Im Winter setzten sich die Patienten der Gruppen KO und PP- im Mittel jeweils 1,5 Stunden der Sonne aus, Patienten der Gruppe PP+ 1,4 Stunden. Auch hier fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten der Gruppen PP+ und KO bzw. den Patienten der Gruppen PP+ und PP- beim Mittelwertvergleich im t-Test für unabhängige Stichproben ( $p = 0,600$ ;  $p = 0,578$  respektive).

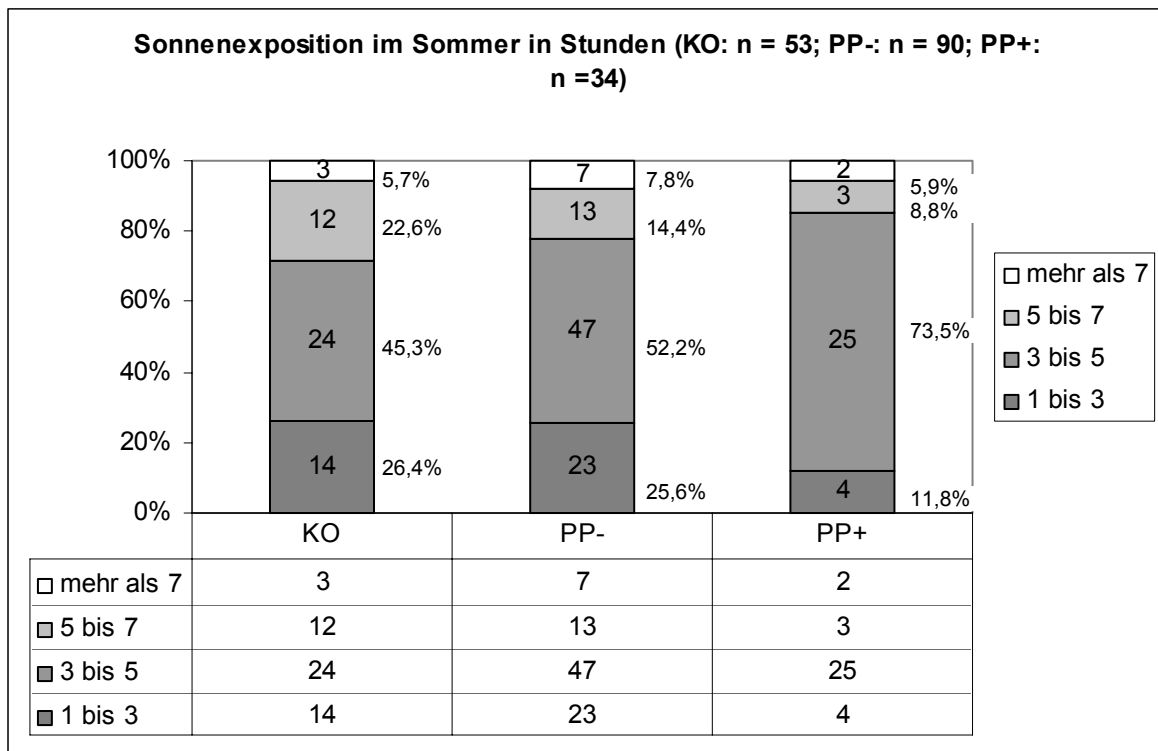
Im Sommer verbrachten 24 der 53 Patienten der Gruppe KO (45%) 3 bis 5 Stunden in der Sonne, 47 der 90 Patienten der Gruppe PP- (52%) und 25 der 34 Patienten der Gruppe PP+ (74%). Hier fanden sich im Chi<sup>2</sup>-Test signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen KO und PP+, sowie zwischen den Gruppen PP- und PP+ ( $p = 0,010^*$ ;  $p = 0,032^*$  respektive). Verglichen wurden dabei jeweils die Patienten, die sich 3 bis 5 Stunden in der Sonne aufhielten, mit den übrigen Patienten, die länger als 5 Stunden oder weniger als 3 Stunden der Sonne ausgesetzt waren. Die Patienten der Gruppe PP+ setzten sich signifikant häufiger 3 bis 5 Stunden der Sonne aus, als die Patienten der anderen Gruppen. Im Mittel setzten sich die Patienten der Gruppe PP+ und PP- im Sommer 3,8 Stunden der Sonne aus, die Patienten der Gruppe KO 3,9 Stunden. Im Vergleich der Mittelwerte im t-Test für unabhängige Stichproben fanden sich weder zwischen den Gruppe PP+ und KO, noch zwischen den Gruppen PP+ und PP- signifikante Unterschiede ( $p = 0,718$ ;  $p = 0,885$  respektive).

**Abbildung 20: Sonnenexposition im Winter**



Erläuterung: KO: Patienten, die kein Naproxen erhalten haben; PP-: Patienten, die unter einer Naproxentherapie keine Pseudoporphyrie entwickelten; PP+: Patienten, die unter einer Naproxentherapie eine Pseudoporphyrie entwickelten.

**Abbildung 21: Sonnenexposition im Sommer**



Erläuterung: KO: Patienten, die kein Naproxen erhalten haben; PP-: Patienten, die unter einer Naproxentherapie keine Pseudoporphyrie entwickelten; PP+: Patienten, die unter einer Naproxentherapie eine Pseudoporphyrie entwickelten.

**Tabelle 25: Sonnenexposition im Sommer und im Winter. Vergleich der drei untersuchten Patientengruppen**

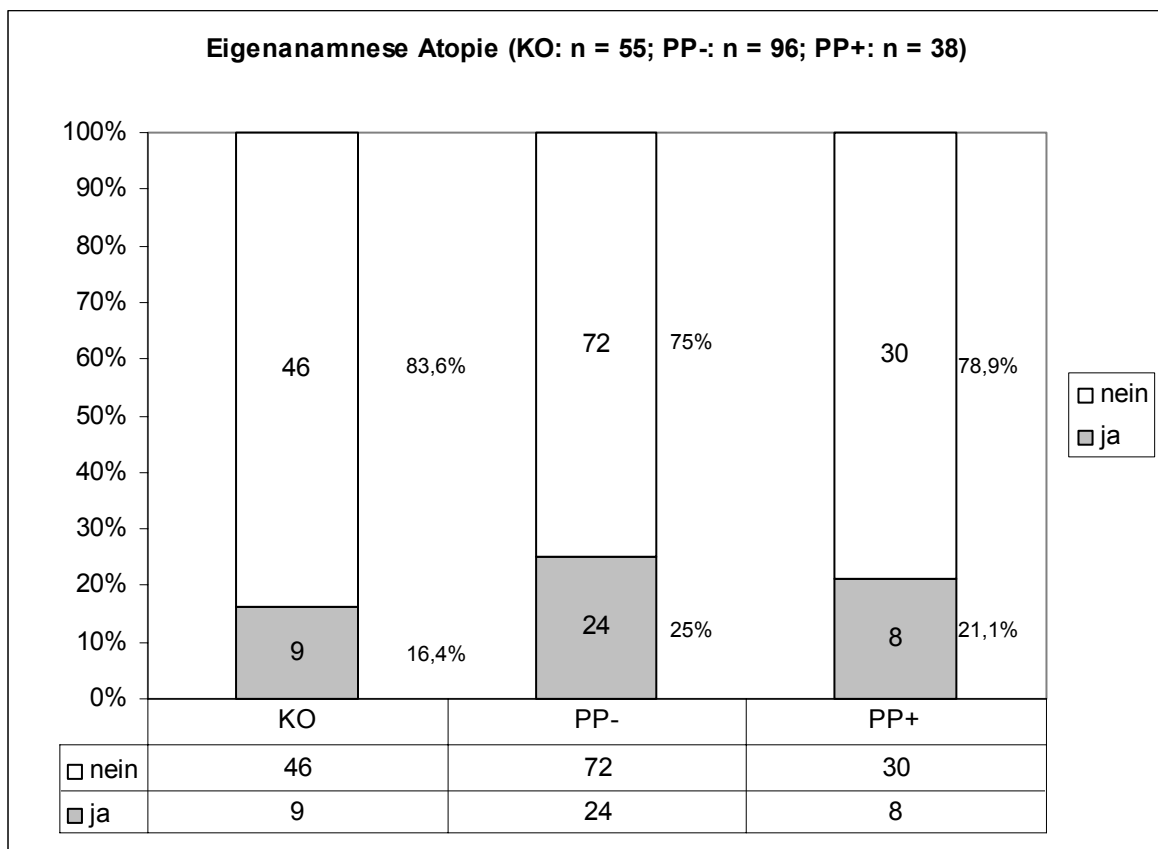
Pseudoporphyrie			Naproxen	
			nein	ja
nein	Sommer in Stunden	Sonnenexposition n	53	89
		Minimum	1	1
		Maximum	8	10
		Mittelwert	3,92	3,85
		Median	3,50	4,00
	Standardabweichung	0,20	0,20	
	Winter in Stunden	Sonnenexposition n	52	89
		Minimum	0	0
		Maximum	4	7
		Mittelwert	1,46	1,47
Median		1,00	1,00	
Standardabweichung	0,14	0,12		
ja	Sommer in Stunden	Sonnenexposition n		34
		Minimum		1
		Maximum		10
		Mittelwert		3,79
		Median		3,50
	Standardabweichung		0,28	
	Winter in Stunden	Sonnenexposition n		34
		Minimum		0
		Maximum		4
		Mittelwert		1,35
Median			1,00	
Standardabweichung		0,15		

#### 4.2.7 Atopien und Psoriasis

Erfragt wurden das Auftreten einer Atopieneigung sowie das Auftreten einer Psoriasis sowohl beim Patienten selbst, sowie bei seinen erstgradigen Verwandten. Es konnten nur geringe Unterschiede zwischen den Gruppen in der deskriptiven Statistik gefunden werden. Eine Atopie bestand bei 9 der 55 Patienten der Gruppe KO (16%), bei 24 der 96 Patienten der Gruppe PP- (25%) und bei 8 der 38 Patienten der Gruppe PP+ (21%). Zwischen den Gruppen PP+ und KO sowie den Gruppen PP+ und PP- bestanden keine signifikanten Unterschiede im Chi<sup>2</sup>-Test ( $p = 0,565$ ;  $p = 0,629$  respektive). Eine Atopieneigung bei den erstgradig Verwandten bestand bei 25 der 55 Patienten der Gruppe KO (46%), bei 45 der 96 Patienten der Gruppe PP- (47%) und bei 12 der 38 Patienten der Gruppe PP+ (32%). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede im Chi<sup>2</sup>-Test zwischen den Gruppen PP+ und KO sowie den Gruppen PP+ und PP- ( $p = 0,179$ ;  $p = 0,106$  respektive). An einer Psoriasis waren in der Gruppe KO einer der 55

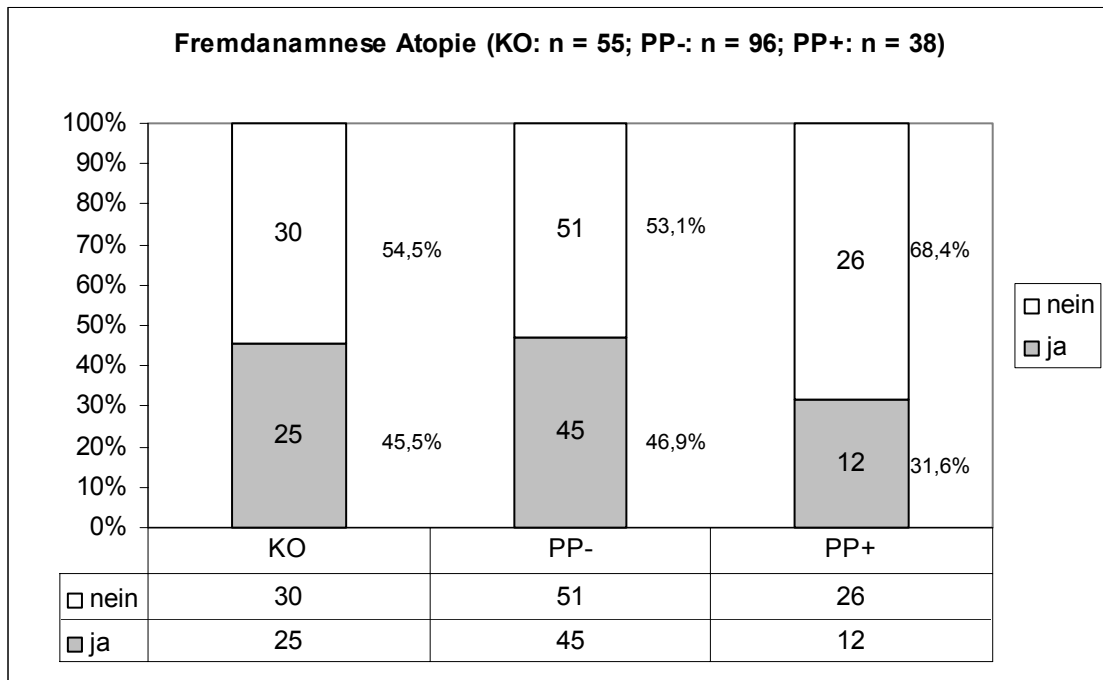
Patienten erkrankt (2%), in der Gruppe PP- 3 der 96 Patienten (3%) und in der Gruppe PP+ 3 der 38 Patienten (7%). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Gruppen PP+ und KO, sowie der Gruppen PP+ und PP- im Chi<sup>2</sup>-Test (p = 0,156; p = 0,229 respektive). An einer Psoriasis erkrankte erstgradige Verwandte fanden sich bei 10 der 55 Patienten der Gruppe KO (18%), bei 10 der 96 Patienten der Gruppe PP- (10%) und bei 6 der 38 Patienten der Gruppe PP+ (16%). Auch hier fanden sich im Chi<sup>2</sup>-Test keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Gruppen PP+ und KO und den Gruppen PP+ und PP- (p = 0,764; p = 0,387 respektive).

**Abbildung 22: Eigenanamnese Atopie bei den drei untersuchten Patientengruppen**



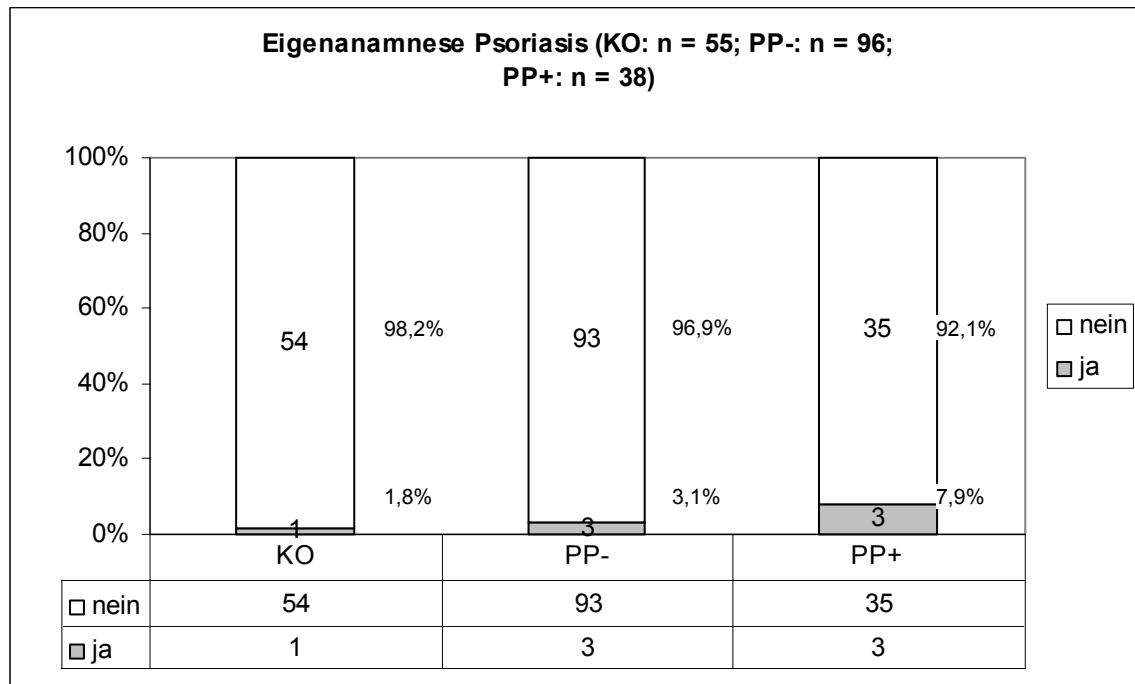
Erläuterung: KO: Patienten, die kein Naproxen erhalten haben; PP-: Patienten, die unter einer Naproxentherapie keine Pseudoporphyrie entwickelten; PP+: Patienten, die unter einer Naproxentherapie eine Pseudoporphyrie entwickelten.

**Abbildung 23: Fremdanamnese Atopie bei den drei untersuchten Patientengruppen**



Erläuterung: KO: Patienten, die kein Naproxen erhalten haben; PP-: Patienten, die unter einer Naproxentherapie keine Pseudoporphyrie entwickelten; PP+: Patienten, die unter einer Naproxentherapie eine Pseudoporphyrie entwickelten.

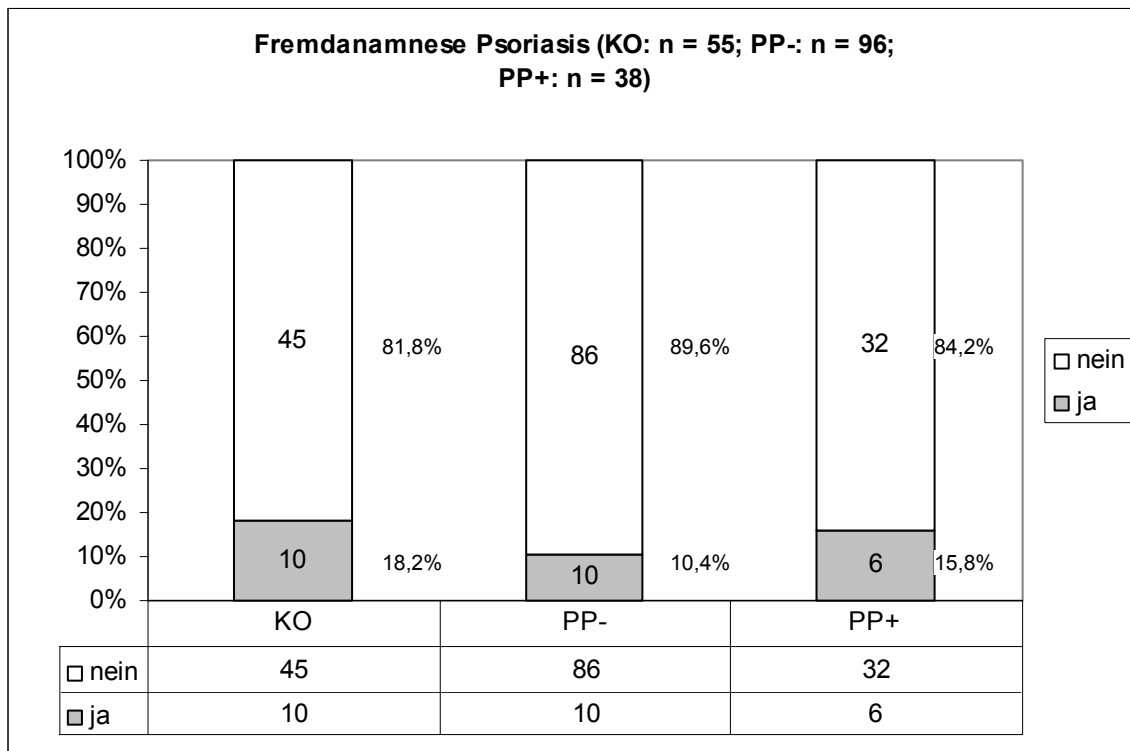
**Abbildung 24: Eigenanamnese Psoriasis bei den drei untersuchten Patientengruppen**



Erläuterung: KO: Patienten, die kein Naproxen erhalten haben; PP-: Patienten, die unter einer Naproxentherapie keine Pseudoporphyrie entwickelten; PP+: Patienten, die unter einer Naproxentherapie eine Pseudoporphyrie entwickelten.



**Abbildung 25: Fremdanamnese Psoriasis bei den drei untersuchten Patientengruppen**



Erläuterung: KO: Patienten, die kein Naproxen erhalten haben; PP-: Patienten, die unter einer Naproxentherapie keine Pseudoporphyrie entwickelten; PP+: Patienten, die unter einer Naproxentherapie eine Pseudoporphyrie entwickelten.

#### 4.2.8 Medikamenteneinnahme

Untersucht wurden die Dauer der Naproxentherapie, die durchschnittliche Dosis und die maximale Dosis, die appliziert wurde, sowie, ob im Therapieverlauf eine Dosiserhöhung erfolgt war. Die durchschnittliche Einnahmedauer betrug bei den Patienten der Gruppe PP- 20 Monate, bei den Patienten der Gruppe PP+ 23 Monate ( $p = 0,479$  im Mittelwertsvergleich durch den t-Test für unabhängige Stichproben). Die durchschnittlich applizierte Dosis betrug bei den Patienten der Gruppe PP- 15 mg/kg Körpergewicht, bei den Patienten der Gruppe PP+ lag sie mit 17 mg/kg Körpergewicht etwas höher; hier fand sich ein leicht signifikanter Unterschied im Vergleich der Mittelwerte im t-Test für unabhängige Stichproben ( $p = 0,047^*$ ). Die maximal applizierte Dosis lag bei den Patienten der Gruppe PP- bei 17 mg/kg Körpergewicht, bei den

Patienten der Gruppe PP+ bei 18 mg/kg Körpergewicht. Hierbei ließ sich kein signifikanter Unterschied im t-Test nachweisen ( $p = 0,147$ ). Eine Dosiserhöhung im Verlauf fand bei 23 der 96 Patienten der Gruppe PP- (24%) und bei 19 der 45 Patienten der Gruppe PP+ (42%) statt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Chi<sup>2</sup>-Test ( $p = 0,027^*$ ), Patienten der Gruppe PP+ hatten signifikant häufiger eine intermittierende Dosiserhöhung erfahren.

**Tabelle 26: Übersicht über die zwei untersuchten Patientengruppen hinsichtlich der Dauer der Naproxentherapie**

Pseudoporphyrie			Naproxen ja
nein	Dauer der Naproxentherapie in Monaten	n	96
		Minimum	1
		Maximum	82
		Mittelwert	20,33
		Median	13,00
	Standardabweichung	1,96	
ja	Dauer der Naproxentherapie in Monaten	n	45
		Minimum	5
		Maximum	87
		Mittelwert	22,78
		Median	16,00
	Standardabweichung	2,84	

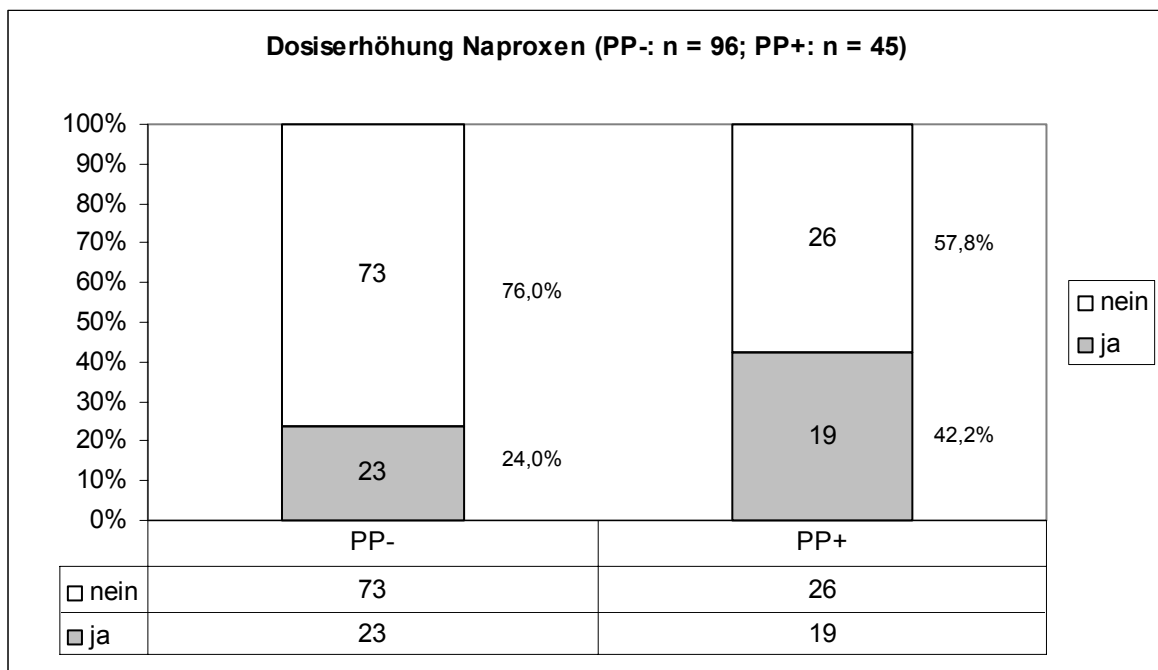
**Tabelle 27: Vergleich der zwei untersuchten Patientengruppen hinsichtlich der durchschnittlichen Dosis Naproxen**

Pseudoporphyrie			Naproxen ja
nein	durchschnittliche Dosis Naproxen in mg/kg KG	n	96
		Minimum	7,1
		Maximum	31,2
		Mittelwert	15,48
		Median	15,90
	Standardabweichung	0,38	
ja	durchschnittliche Dosis Naproxen in mg/kg KG	n	45
		Minimum	11,3
		Maximum	27,8
		Mittelwert	16,72
		Median	16,05
	Standardabweichung	0,43	

**Tabelle 28: Vergleich der zwei untersuchten Patientengruppen hinsichtlich der maximal applizierten Dosis Naproxen**

Pseudoporphyrie			Naproxen ja
nein	LSF	n	96
		Minimum	8,0
		Maximum	31,2
		Mittelwert	16,69
		Median	16,70
		Standardabweichung	0,38
ja	LSF	n	45
		Minimum	14,2
		Maximum	27,8
		Mittelwert	17,61
		Median	16,70
		Standardabweichung	0,43

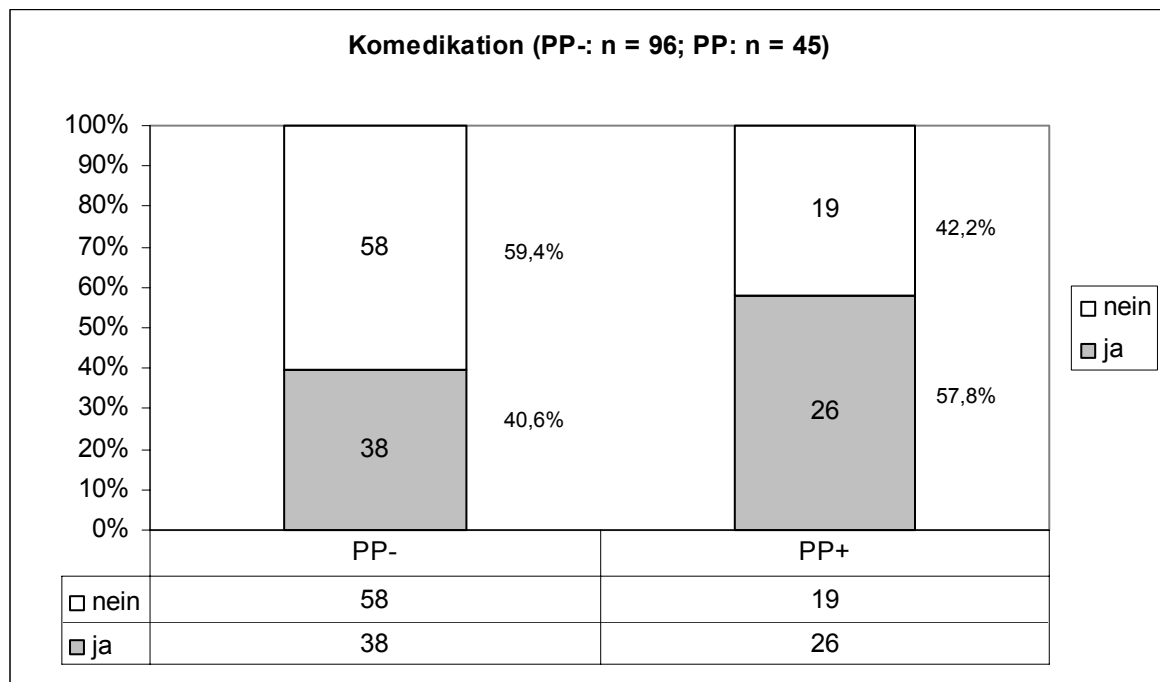
**Abbildung 26: Dosiserhöhung bei den Patienten, die eine Naproxentherapie erhalten hatten**



Erläuterung: PP-: Patienten, die unter einer Naproxentherapie keine Pseudoporphyrie entwickelten; PP+: Patienten, die unter einer Naproxentherapie eine Pseudoporphyrie entwickelten.

Außerdem wurde geprüft, ob zusätzlich und zeitgleich zur Naproxentherapie weitere Medikamente verabreicht wurden. Dies war bei 38 der 58 Patienten der Gruppe PP- (40%) und bei 26 der 45 Patienten der Gruppe PP+ (58%) der Fall, somit zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Chi<sup>2</sup>-Test ( $p = 0,043^*$ ). Patienten der Gruppe PP+ erhielten somit signifikant häufiger eine Komedikation mit anderen Medikamenten.

**Abbildung 27: Komedikation zur Naproxentherapie**



Erläuterung: PP-: Patienten, die unter einer Naproxentherapie keine Pseudoporphyrie entwickelten; PP+: Patienten, die unter einer Naproxentherapie eine Pseudoporphyrie entwickelten.

Zusätzlich wurde analysiert, welche Medikamente als Komedikation gegeben wurden. Ein weiteres nicht-steroidales Antiphlogistikum zusätzlich zu Naproxen erhielten in der Gruppe PP+ 2 der 45 Patienten (4%), in der Gruppe PP- 6 der 96 Patienten (6%). Ein signifikanter Unterschied im Chi<sup>2</sup>-Test fand sich nicht ( $p = 0,666$ ). 4 der 45 Patienten in der Gruppe PP+ (9%) 13 der 96 Patienten in der Gruppe PP- (14%) und erhielten eine Komedikation mit Steroiden; auch hier findet sich kein signifikanter Unterschied im Chi<sup>2</sup>-Test ( $p = 0,429$ ). Ebenfalls kein signifikanter Unterschied findet sich beim Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich einer Komedikation mit Methotrexat: 12 der

45 Patienten der Gruppe PP+ (27%) und 22 der 96 Patienten der Gruppe PP- (23%) erhielten dieses Medikament zeitgleich mit einer Naproxentherapie ( $p = 0,628$  im Chi<sup>2</sup>-Test). Azulfidine erhielten 5 der 45 Patienten der Gruppe PP+ (11%) und 13 der 96 Patienten der Gruppe PP- (14%). Im Chi<sup>2</sup>-Test fand sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,687$ ). Eine Antibiotikatherapie wurde bei keinem der Patienten der Gruppe PP+ durchgeführt, in der Gruppe PP- bei 3 der 96 Patienten (3%). Im Chi<sup>2</sup>-Test fand sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,231$ ). Mit Azathioprin wurde keiner der Patienten der Gruppe PP+ und nur einer der Patienten der Gruppe PP- (1%) behandelt ( $p = 0,492$  im Chi<sup>2</sup>-Test). Cyclosporin erhielt in beiden Gruppen jeweils ein Patient ( $p = 0,581$  im Chi<sup>2</sup>-Test), eine Interferontherapie kein Patient der Patienten der Gruppe PP+ und ein Patient der Gruppe PP- ( $p = 0,492$  im Chi<sup>2</sup>-Test).

Ein signifikanter Unterschied fand sich allein bei der Komedikation mit Chloroquin. Während nur 6 der 96 Patienten der Gruppe PP- (6%) dieses Medikament zeitgleich mit Naproxen erhielten, waren es in der Gruppe PP+ 12 der 45 Patienten (27%). Im Chi<sup>2</sup>-Test fand sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,001^{**}$ ).

Folgende Tabelle soll einen zusammenfassenden Überblick über die Ergebnisse der deskriptiven Statistik geben. Gegenübergestellt werden jeweils die p-Werte des Chi<sup>2</sup>-Tests bzw. des t-Tests für unabhängige Stichproben zum Vergleich der Mittelwerte. Verglichen wurden jeweils die Gruppen PP+ und PP-, sowie die Gruppen KO und PP+. Signifikante Ergebnisse werden herausgehoben.

Zusammenfassend ließen sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen KO und PP+ bezüglich der rheumatischen Grunderkrankung (EOPA-JIA kam in der Gruppe PP+ signifikant häufiger vor), des Alters zu Beginn der rheumatischen Erkrankung (die Patienten der Gruppe PP+ waren bei Erkrankungsbeginn signifikant jünger), verschiedener Laborwerte (ANA, Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten, BSG, Urineiweiß,  $\gamma$ GT, IgG und IgA), einer erhöhten Sonnenexposition im Urlaub und der Sonnenexposition im Sommer finden.

Signifikante Unterschied zwischen den Gruppen PP- und PP+ fielen bezüglich der rheumatischen Grunderkrankung (auch hier kam die EOPA-JIA in der Gruppe PP+ signifikant häufiger vor), des Alters zu Beginn der rheumatischen Erkrankung (die Patienten der Gruppe PP+ waren bei Erkrankungsbeginn signifikant jünger),

verschiedener Laborwerte (Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten, BSG, Urineiweiß), des Hauttyps, der Sonnenexposition im Sommer, der durchschnittlich applizierten Dosis von Naproxen, der Dosiserhöhung im Verlauf der Erkrankung und der Komedikation allgemein, sowie der Komedikation mit Chloroquin im Besonderen auf.

**Tabelle 29: Vergleich der Ergebnisse der statistischen Testverfahren (Chi<sup>2</sup>-Test, t-Test für unabhängige Stichproben zum Mittelwertsvergleich)**

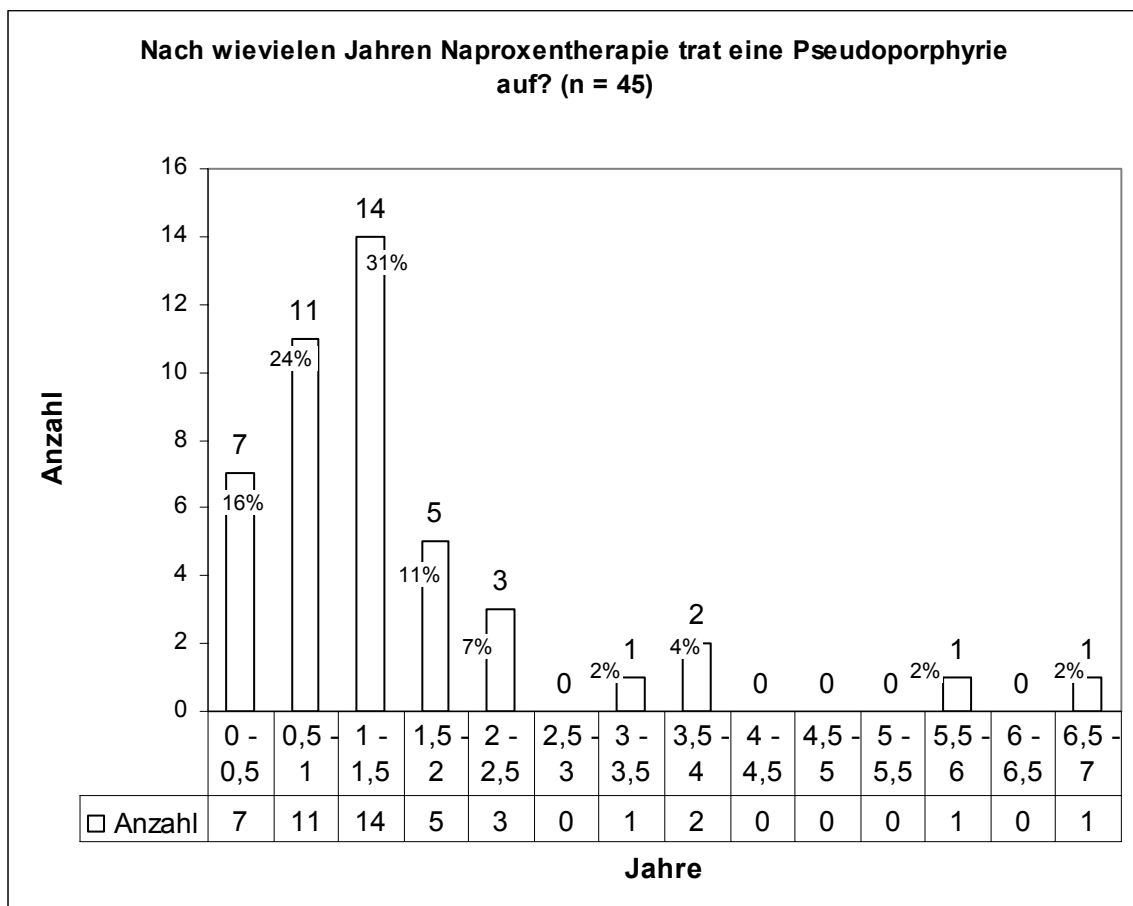
Untersuchter Parameter	Vergleich PP+ / PP- im Chi <sup>2</sup> -Test	Vergleich PP+ / KO im Chi <sup>2</sup> -Test	Vergleich PP+ / PP- im t-Test für unabhängige Stichproben	Vergleich PP+ / KO im t-Test für unabhängige Stichproben
rheumatische Grunderkrankung	<b>p &lt; 0,001 (EOPA-JIA sign. häufiger)</b>	<b>p &lt; 0,001 (EOPA-JIA sign. häufiger)</b>		
Geschlecht	p = 0,302	p = 0,114		
Alter			<b>p &lt; 0,001 (↓)</b>	<b>p &lt; 0,001</b>
ANA-Titer	p = 0,548	<b>p = 0,014 (↑)</b>		
Hämoglobin	<b>p = 0,006 (↓)</b>	<b>p = 0,001 (↓)</b>	<b>p = 0,003 (↓)</b>	<b>p &lt; 0,001 (↓)</b>
Leukozyten	<b>p = 0,011 (↑)</b>	p = 0,055	<b>p = 0,001 (↑)</b>	<b>p = 0,014 (↑)</b>
Thrombozyten	p = 0,605	<b>p = 0,002 (↑)</b>	<b>p = 0,027 (↑)</b>	<b>p = 0,005 (↑)</b>
BSG	<b>p = 0,027 (↑)</b>	<b>p &lt; 0,001 (↑)</b>	<b>p = 0,002 (↑)</b>	<b>p &lt; 0,001 (↑)</b>
Urineiweiß	<b>p = 0,004 (↑)</b>	<b>p &lt; 0,001 (↑)</b>		
LDH	p = 0,154	p = 0,096	p = 0,132	p = 0,596
GPT	p = 0,501	p = 0,321	p = 0,497	p = 0,327
GOT	p = 0,262	p = 0,516	p = 0,255	p = 0,343
γGT		p = 0,321	p = 0,289	<b>p = 0,022 (↓)</b>
IgG	p = 0,967	<b>p = 0,004 (↑)</b>	p = 0,159	p = 0,174
IgA	p = 0,902	<b>p = 0,008 (↑)</b>	p = 0,308	p = 0,326
IgM	p = 0,916	p = 0,569	p = 0,715	p = 0,175
Hauttyp	<b>p = 0,035 (↓)</b>	p = 0,449		
Sommersprossen	p = 0,402	p = 0,576		
Augenfarbe	p = 0,980	p = 0,273		
Haarfarbe	p = 0,169	p = 0,242		
Seife	p = 0,953	p = 0,850		
Hautpflegemittel	p = 0,488	p = 0,977		
Duschfrequenz			p = 0,065	p = 0,237
Sonnenschutz	p = 0,446	p = 0,570		
Urlaub	p = 0,079	<b>p = 0,029 (↑)</b>		
Lichtschutzfaktor	p = 0,866	p = 0,611		
Sonnenexposition im Sommer	<b>p = 0,032 (↑)</b>	<b>p = 0,010 (↑)</b>	p = 0,885	p = 0,718
Sonnenexposition im Winter	p = 0,156	p = 0,669	p = 0,587	p = 0,600
Eigenanamnese Atopie	p = 0,629	p = 0,565		
Eigenanamnese Psoriasis	p = 0,229	p = 0,156		
Fremdanamnese Atopie	p = 0,106	p = 0,179		
Fremdanamnese Psoriasis	p = 0,387	p = 0,764		
Dauer der Naproxentherapie		n.a.	p = 0,479	n.a.
durchschnittliche Dosis Naproxen		n.a.	<b>p = 0,047 (↑)</b>	n.a.
maximale Dosis Naproxen		n.a.	p = 0,147	n.a.
Dosiserhöhung	<b>p = 0,027 (↑)</b>	n.a.		
Komedikation	<b>p = 0,043 (↑)</b>	n.a.		
Komedikation mit Chloroquin	<b>p = 0,001 (↑)</b>	n.a.		

Erläuterung: Verglichen wurden die Gruppen PP+ und PP-, sowie die Gruppen KO und PP+. Signifikante p-Werte sind fett herausgehoben. Die Pfeile geben an, ob der Wert in der Gruppe PP+ im Vergleich zur jeweilig anderen Gruppe höher oder niedriger lag.

#### 4.2.9. Pseudoporphyrie

Eine Pseudoporphyrie manifestierte sich bei den untersuchten Patienten vor allem nach einer Einnahmedauer von bis zu 1 ½ Jahren, seltener trat eine Pseudoporphyrie nach mehr als 2 Jahren Therapie mit Naproxen auf. Insgesamt erkrankten 7 der 45 Patienten (16%) innerhalb eines halben Jahres nach Therapiebeginn, weitere 11 (24%) nach einem halben Jahr bis zu einem Jahr, 14 (31%) nach einem Jahr bis zu 1 ½ Jahren und weitere 5 (11%) zwischen 1 ½ Jahren und zwei Jahren nach Therapiebeginn. Nur 8 (18%) der Patienten erkrankten nach einer Einnahmedauer, die länger als zwei Jahre betrug.

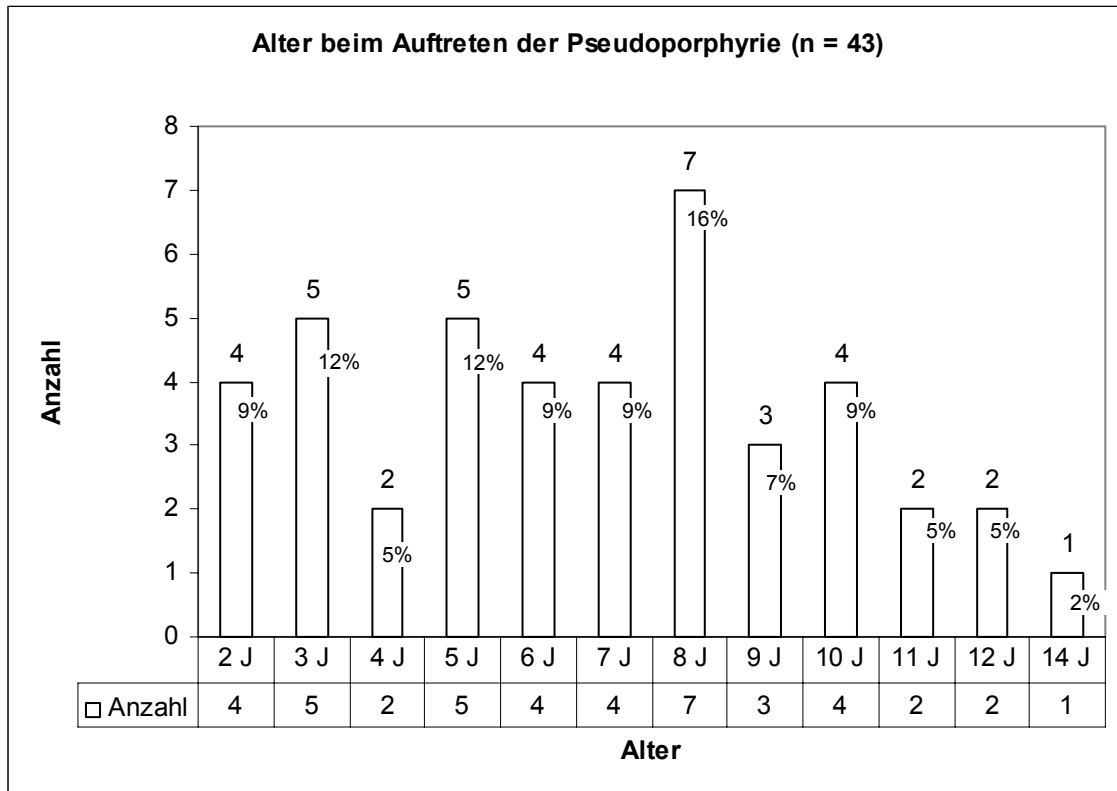
**Abbildung 28: Auftreten der Pseudoporphyrie nach Jahren nach Beginn der Naproxentherapie**





Die Erkrankung trat bei Patienten im Alter zwischen zwei und vierzehn Jahren auf, wobei sich ein Erkrankungsgipfel im Alter von 8 Jahren fand.

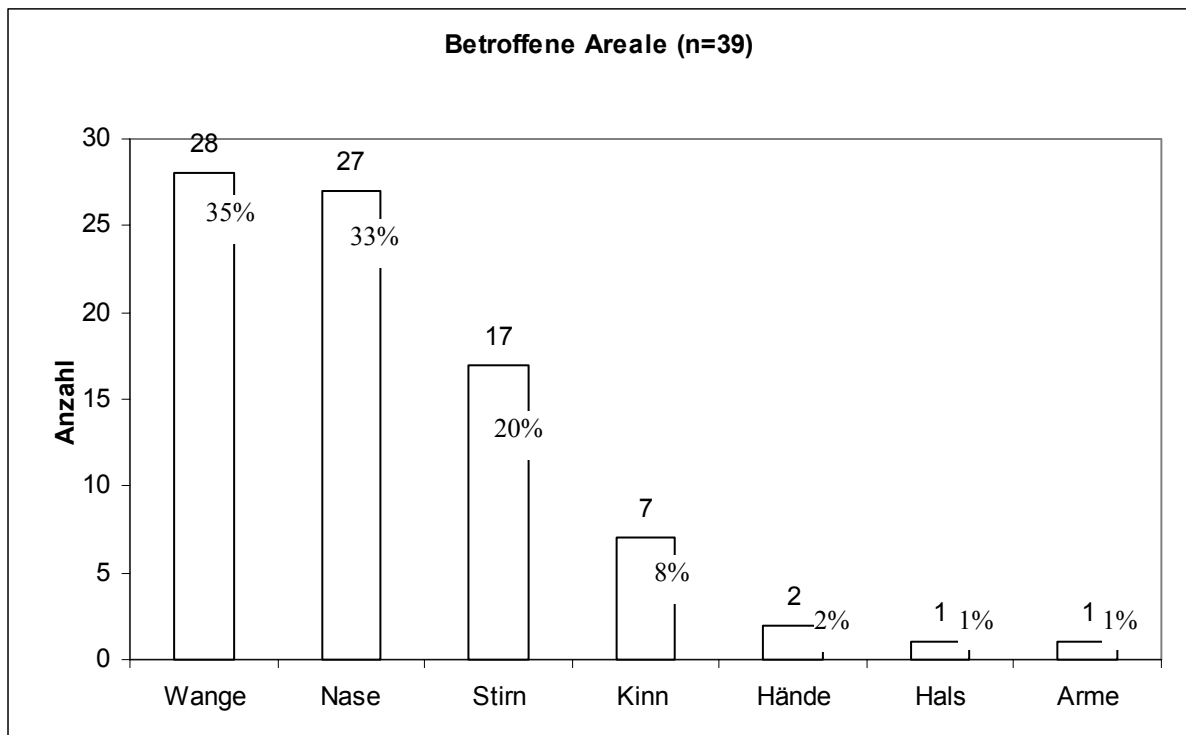
**Abbildung 29: Alter der Patienten (in Jahren) beim Auftreten einer Pseudoporphyrie**



Es fand sich keine jahreszeitlichen Häufungen beim Auftreten der Pseudoporphyrie, während 23 (51%) der Erkrankungen im Sommer (April bis September) auftraten, wurden 22 (49%) im Winterhalbjahr (Oktober bis März) manifest.

Folgende Areale waren bei den verschiedenen Patienten beteiligt, wobei Mehrfachnennungen möglich waren. Zu einer Beteiligung der Arme und des Halses kam es in jeweils 1%, die Hände waren in 2% betroffen. Am Kinn fanden sich Läsionen der Pseudoporphyrie in 8% und an der Stirn in 20%. Am häufigsten waren die Nase (33%) und die Wangen (35%) betroffen. Eine Beteiligung der Fußrücken konnte bei keinem der untersuchten Patienten gefunden werden.

**Abbildung 30: Von der Pseudoporphyrie betroffene Hautareale**



Die Schwere der Erkrankung lässt sich am besten über folgende Parameter abschätzen: Anzahl der Läsionen, Art der Läsionen und Dauer bis zum vollständigen Abheilen der Pseudoporphyrie.

Dabei fanden sich bei 6 Patienten (15%) schwere Verläufe, die sich durch das Auftreten von mehr als 10 Einzelläsionen, darunter Rötungen und Schürfungen auszeichneten, bei denen es zu einer insgesamt erhöhten Verletzlichkeit der gesamten Haut kam, und bei denen die Abheilung sich langwierig gestaltete, wobei es zu einer Persistenz der gebildeten Narben kam.

Bei 18 Patienten (46%) fanden sich mittelschwere Verläufe, die durch das Auftreten von sechs bis zehn Läsionen gekennzeichnet waren, die unter Narbenbildung abheilten. Dabei kam es entweder zum Auftreten von Bläschen oder Rötungen oder zum Auftreten einer höheren Verletzlichkeit der Haut.

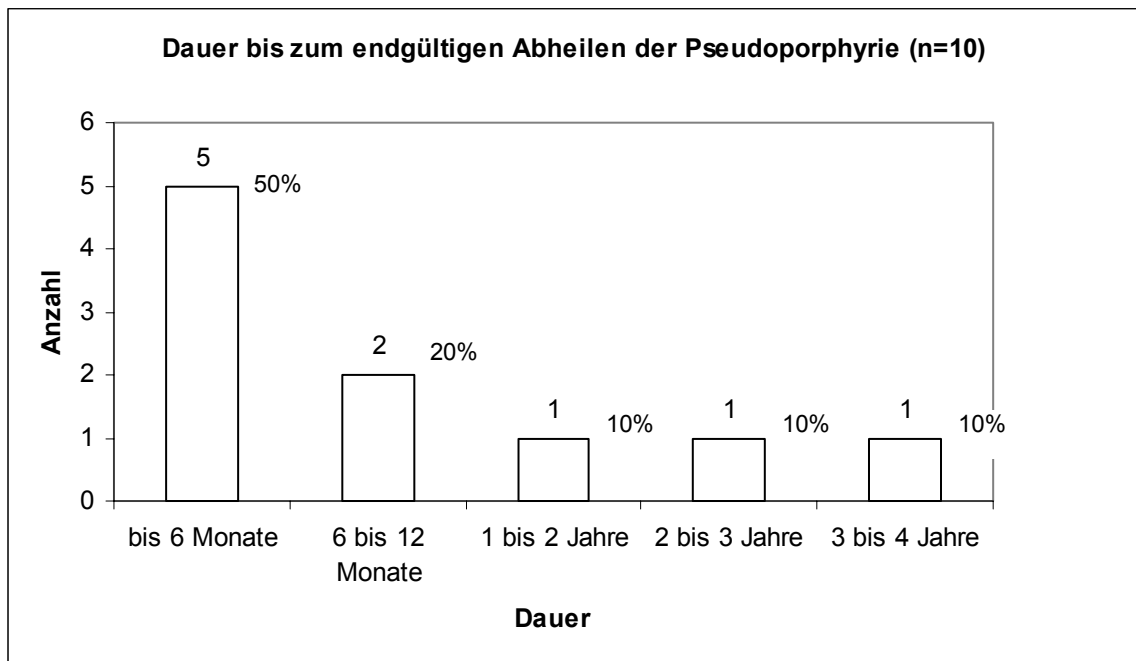
Milde Verläufe, die weniger als sechs Läsionen zeigten, wobei es sich häufig nur um Schürfungen handelte und die relativ rasch abheilten, wobei auch die Narben zum Teil nur über kurze Zeit erhalten waren, fanden sich bei 15 Patienten (38%).

Bei acht (21%) Patienten fiel auf, dass auch nach dem Absetzen von Naproxen noch neue Läsionen, die bis zum Zeitpunkt des Absetzens noch nicht bestanden hatten, auftraten. Dabei traten diese Veränderungen bei einem Patienten (12,5%) innerhalb des ersten Monats nach Absetzen auf, bei vier Patienten (50%) innerhalb des zweiten Monats und bei drei Patienten (37,5%) innerhalb des dritten oder vierten Monats nach Absetzen auf. Es fanden sich allerdings keine Patienten, bei denen die Erstmanifestation einer Pseudoporphyrie erst nach dem Absetzen der Therapie auftrat.

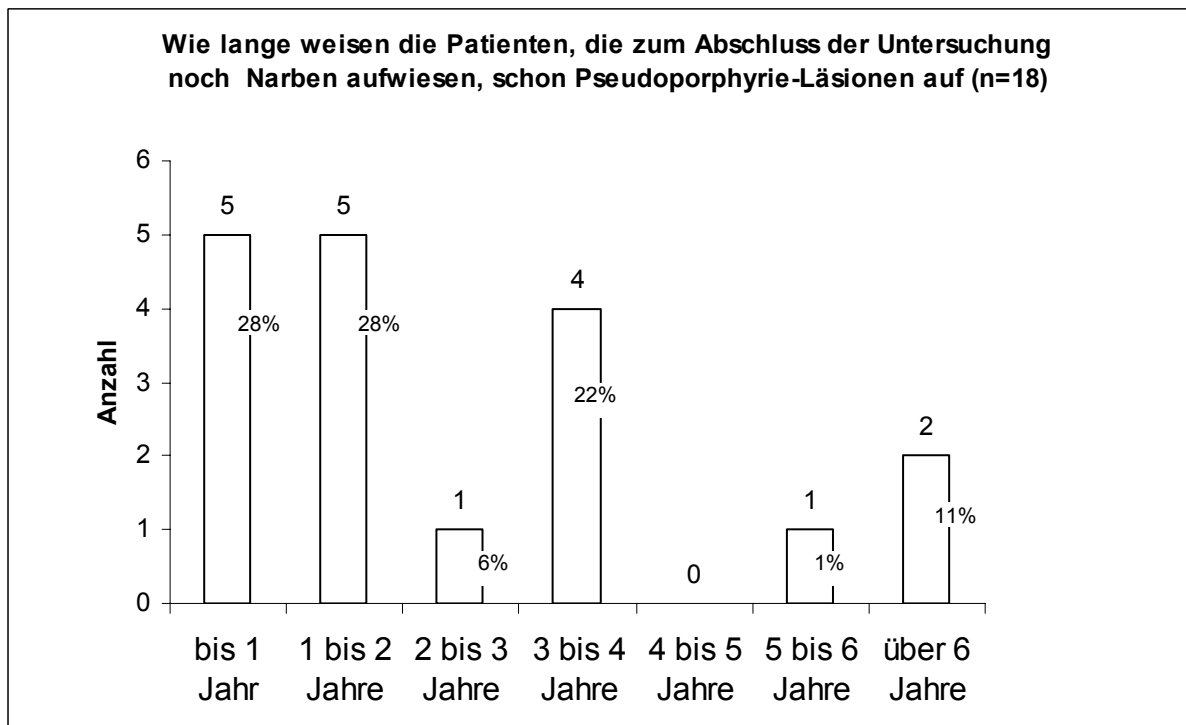
Über die Dauer der Erkrankung bis zur endgültigen Abheilung konnten nur wenige Patienten zuverlässige Aussagen machen. Da die endgültige Abheilung nicht immer in der Akte dokumentiert war, konnten nur die Daten von zehn Patienten, bei denen die Pseudoporphyrie bereits abgeheilt war, verwendet werden, bei 18 Patienten waren bei Abschluss der Untersuchung noch Läsionen oder Narben zu sehen, so dass nur beschrieben werden konnte, wie lange die Erkrankung bis zum Abschluss der Untersuchung schon bestand. Dabei zeigte sich folgende Verteilung. Bei 5 Patienten (50%) war die Pseudoporphyrie innerhalb der ersten sechs Monate nach dem Auftreten abgeheilt, bei weiteren 2 Patienten (20%) innerhalb des ersten Jahres. Bei jeweils einem Patienten (10%) dauerte es bis zu 2 bzw. 3 bzw. 4 Jahre, bis die Pseudoporphyrie endgültig abgeheilt war, also keine Narben mehr zu sehen waren.

Jeweils 5 der 18 Patienten, die bei Abschluss der Untersuchung noch Läsionen zeigten (28%) litten bereits seit einem bzw. zwei Jahren an einer Pseudoporphyrie. Bei einem Patienten (6%) bestand die Erkrankung seit zwei bis drei Jahren, bei vier Patienten (22%) seit drei bis vier Jahren. Seit fünf bis sechs Jahren war ein Patient von der Pseudoporphyrie betroffen (6%), seit mehr als sechs Jahren zwei Patienten (11%). Bei den jahrelangen Verläufen handelte es sich ausschließlich um Narbenpersistenzen.

**Abbildung 31: Dauer bis zum endgültigen Abheilen der Pseudoporphyrie**



**Abbildung 32: Dauer der Pseudoporphyrie bei den Patienten, die zu Abschluss der Untersuchung noch Pseudoporphyrie-Läsionen aufwiesen**



### 4.3 Ergebnisse der nicht-parametrischen Diskriminanzanalyse nach P. Dirschedl

Für die Gruppen PP+ und KO wurde eine nicht-parametrische Diskriminanzanalyse mit den Variablen Alter bei Krankheitsbeginn, ANA-Titer, Anzahl der Leukozyten und der Thrombozyten zu Beginn der Erkrankung, Höhe des Hämoglobins und der Blutsenkungsgeschwindigkeit zu Beginn der Erkrankung, Hauttyp, Augen- und Haarfarbe, Verwendung von Seife oder Hautpflegemitteln, Sonnenexposition im Sommer und im Winter, sowie das Vorhandensein der Diagnose EOPA-JIA oder EAA durchgeführt.

Nach den Ergebnissen dieser nicht-parametrischen Diskriminanzanalyse lässt sich eine optimale Einteilung der Patienten zur Differenzierung der Gruppenzugehörigkeit erreichen, wenn die Patienten mithilfe der Variablen Höhe des Hämoglobins und EOPA-JIA als zugrunde liegende Grundkrankheit in verschiedene Gruppen eingeteilt werden. Patienten mit einer EOPA-JIA als Grundkrankheit waren in 97% an einer Pseudoporphyrie erkrankt, bei den Patienten, die nicht an einer EOPA-JIA erkrankt waren, wurde die Höhe des Hämoglobins als weitere Variable miteinbezogen. 14% der Patienten, die ein Hämoglobin mit Werten über 11,4 g/dl hatten, waren an einer Pseudoporphyrie erkrankt, aber 57% der Patienten, die ein niedrigeres Hämoglobin hatten.

**Tabelle 30: Ergebnisse der nicht-parametrischen Diskriminanzanalyse nach P. Dirschedl für die Gruppen PP+ und KO**

Gesamt				Gruppe			
				KO		PP+	
1	keine EOPA-JIA	Hb > 11.4 g/dl	56	48	85,7%	8	14,3%
2		Hb ≤ 11.4 g/dl	14	6	42,9%	8	57,1%
3	mit EOPA-JIA		30	1	3,3%	29	96,7%

Erläuterung: Dargestellt sind jeweils die absolute Anzahl der in die jeweilige Gruppe gehörigen Patienten, sowie der entsprechende Prozentsatz. Als Unterscheidungskriterien wurde in der nicht-parametrischen Diskriminanzanalyse nach P. Dirschedl die EOPA-JIA als zugrunde liegende Grundkrankheit und die Höhe des Hämoglobins ermittelt.

Im Chi<sup>2</sup>-Test lassen sich die Gruppen KO und PP+ bezüglich des Auftretens einer EOPA-JIA und der Differenzierung der Patienten nach Hämoglobinwerten oberhalb oder unter der Grenze von 11,4 g/dl mit einer hohen Signifikanz ( $p < 0,001^{***}$ ) unterscheiden.

Für die Gruppen PP+ und PP- wurde ebenfalls eine nicht-parametrische Diskriminanzanalyse durchgeführt, wobei neben den Variablen, die auch für die Gruppen PP+ und KO verwendet wurden, noch folgende Variablen mit in die Analyse miteinbezogen wurden: die durchschnittlich und maximal applizierte Dosis von Naproxen, die Dauer der Naproxentherapie, eine etwaige Dosiserhöhung im Verlauf der Therapie, und eine Komedikation neben der Naproxen-Therapie. Hier erbrachte die Analyse folgende Parameter zur Unterscheidung der verschiedenen Gruppen: zunächst werden die Patienten nach ihrer Grunderkrankung unterschieden. Bei Patienten, die nicht an einer EOPA-JIA erkrankt sind, sind alle Patienten, die bei Therapiebeginn jünger als 14 Monate alt waren, an einer Pseudoporphyrie erkrankt. Bei den älteren Patienten wurde als weiteres Klassifikationskriterium die Höhe der Leukozyten zu Beginn der Erkrankung mit aufgenommen. Die Patienten, bei denen die Leukozyten unter 12900 / $\mu$ l betrug, erkrankten in nur 14% an einer Pseudoporphyrie, die Patienten, bei denen die Leukozyten höher lagen, in 67%. Patienten, die an einer EOPA-JIA erkrankt waren und dabei eine Leukozytenzahl unter 6850 / $\mu$ l hatten, erkrankten in 14% an einer Pseudoporphyrie, Patienten die eine höhere Leukozytenzahl hatten, wurden weiter unterteilt. Die Patienten, die zusätzlich helle Augen hatten, erkrankten alle an einer Pseudoporphyrie, Patienten mit dunklen Augen wurden wiederum anhand der Höhe der Blutsenkungsgeschwindigkeit unterteilt. Die Patienten mit dunklen Augen und einer niedrigen Blutsenkungsgeschwindigkeit unter 32 mm in der ersten Stunde, erkrankten zu 46% an einer Pseudoporphyrie, Patienten mit einer höheren Blutsenkungsgeschwindigkeit zu 89%.

**Tabelle 31: Ergebnisse der nicht-parametrischen Diskriminanzanalyse nach P. Dirschedl für die Gruppen PP+ und PP-**

					n	Gruppe		
						PP-	PP+	
1	ohne EOPA-JIA	Alter $\leq 1^{2/12}$ Jahre			2	0 0%	2 100%	
2		Alter $> 1^{2/12}$ Jahre	Leukozyten $\leq 12900 /\mu\text{l}$		86	74 86,1%	12 13,9%	
3			Leukozyten $> 12900 /\mu\text{l}$		3	1 33,3%	2 66,7%	
4	mit EOPA-JIA	Leukozyten $\leq 6850 /\mu\text{l}$			7	6 85,7%	1 14,3%	
5		Leukozyten $> 6850 /\mu\text{l}$	Augen dunkel		8	0 0%	8 100%	
6			Augen hell	BSG $\leq 32$ mm/Stunde		26	14 53,9%	12 46,1%
7				BSG $> 32$ mm/Stunde		9	1 11,1%	8 88,9%

Erläuterung: Dargestellt sind jeweils die absolute Anzahl der in die jeweilige Gruppe gehörigen Patienten, sowie der entsprechende Prozentsatz. Als Unterscheidungskriterien wurde in der nicht-parametrischen Diskriminanzanalyse nach P. Dirschedl die EOPA-JIA als zugrunde liegende Grundkrankheit, das Alter bei Erkrankungsbeginn, sowie die Höhe der Leukozyten und der BSG bei Erkrankungsbeginn und die Augenfarbe ermittelt.

Auch hier kann man durch den Chi<sup>2</sup>-Test beschreiben, inwieweit sich die Gruppen unterscheiden. Vergleicht man die Gruppe der Patienten aus der Gruppe PP+, die an einer EOPA-JIA erkrankt waren (Gruppen 1 – 3 in Tabelle 31) mit der Gruppe der Patienten, die nicht an einer EOPA-JIA (Gruppen 4 – 7 in Tabelle 31) erkrankt waren, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001^{***}$ ).

Vergleicht man die Patienten der Gruppe PP+, die nicht an einer EOPA-JIA erkrankt waren mit den Patienten der Gruppe PP-, die ebenfalls nicht an einer EOPA-JIA erkrankt waren, so ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,003^{**}$ ).

Auch beim Vergleich der Gruppe der Patienten der Gruppe PP+, die an einer EOPA-JIA erkrankt waren mit den Patienten der Gruppe PP-, die ebenfalls an einer EOPA-JIA erkrankt waren, ergibt sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,001^{***}$ ).

#### 4. 4 Ergebnisse der logistischen Regression

Berechnet wurde die logistische Regression für die Gruppen PP+ und KO mit den Variablen Alter bei Erkrankungsbeginn, dem ANA-Titer, der Höhe der Leukozyten, Thrombozyten, des Hämoglobins und der Blutsenkungsgeschwindigkeit zu Beginn der Erkrankung, des Hauttyps, der Augen- und Haarfarbe, der Verwendung von Seife oder Hautpflegemitteln, der Sonnenexposition im Sommer und im Winter, sowie der zugrunde liegenden rheumatischen Grunderkrankung. Dabei konnten fünf dieser Variablen als signifikante Prädiktoren für das Auftreten der Pseudoporphyrie identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um die Variablen Alter bei Erkrankungsbeginn, Höhe der Leukozyten und der Thrombozyten bei Erkrankungsbeginn, sowie die Grundkrankheiten EOPA-JIA und EAA. Die Höhe der Thrombozyten und der BSG wurden bei dieser Berechnung umgerechnet. Es wurde der Logarithmus der Anzahl der Thrombozyten und der Höhe der BSG verwendet, um die erforderliche Gauß-Verteilung voraussetzen zu können.



**Tabelle 32: signifikante Variablen bei der Durchführung der logistischen Regression für die Gruppen PP+ und KO**

Variable	n	$\beta$	Std. Abweichung ( $\beta$ )	Odds Ratio	95%-Vertrauensbereich		p(chi)
Basis	100	- 13,18	6,14				
Alter bei Erkrankungsbeginn	94	- 0,20	0,10	0,82	0,67	0,99	0,046*
log Thrombozyten	90	+ 5,05	2,40	155,50	1,41	max.	0,036*
EOPA-JIA	100	+ 4,52	1,11	91,64	10,41	806,72	<0,001***
EAA	100	+ 2,90	0,88	18,12	3,21	102,41	0,001**

Erläuterung: Angegeben sind jeweils die signifikanten Variablen, die Anzahl der Patienten, bei denen die entsprechende Variable erfasst wurde (n).  $\beta$ , anhand dessen Vorzeichen man erkennen kann, ob die Variable das Risiko für die Erkrankung verstärkt (+) oder vermindert (-). Die Standardabweichung von  $\beta$ . Die Odds ratio, die angibt, um wie viel das Risiko für das Auftreten der Erkrankung vervielfacht wird, wenn der entsprechende Risikofaktor vorhanden ist. Der 95%-Vertrauensbereich der Odds ratio, der unter oder über eins liegen muss, da sonst die Odds ratio nicht von eins verschieden ist und somit keinen Einfluss auf die Risikoerhöhung zeigt. Max. bedeutet, dass der Wert zu groß ist, um dargestellt zu werden. Der p-Wert besagt, ob der Einfluss des Prädiktors der jeweiligen Variablen signifikant ist, in dieser Tabelle sind nur die signifikanten Werte abgebildet. Als Basis für die Berechnung dienten die 100 Patienten der Gruppen PP+ und KO.

Bei der Berechnung der logistischen Regression für die Gruppen PP+ und PP- wurden neben den oben genannten Variablen noch folgende Variablen miteinbezogen: Die durchschnittlich und maximal applizierte Dosis von Naproxen, die Dauer der Naproxentherapie, eine etwaige Dosiserhöhung im Verlauf der Therapie, sowie eine etwaige Komedikation neben der Naproxentherapie. Dabei konnte für vier dieser Variablen nachgewiesen, dass sie signifikante Prediktoren für das Auftreten der Pseudoporphyrie sind. Dabei handelt es sich um die Variablen Alter bei Erkrankungsbeginn, Höhe der Leukozyten bei Erkrankungsbeginn, Haarfarbe, eine etwaige Komedikation und die Grundkrankheit EOPA-JIA.

**Tabelle 33: signifikante Variablen bei der Durchführung der logistischen Regression für die Gruppen PP+ und PP-**

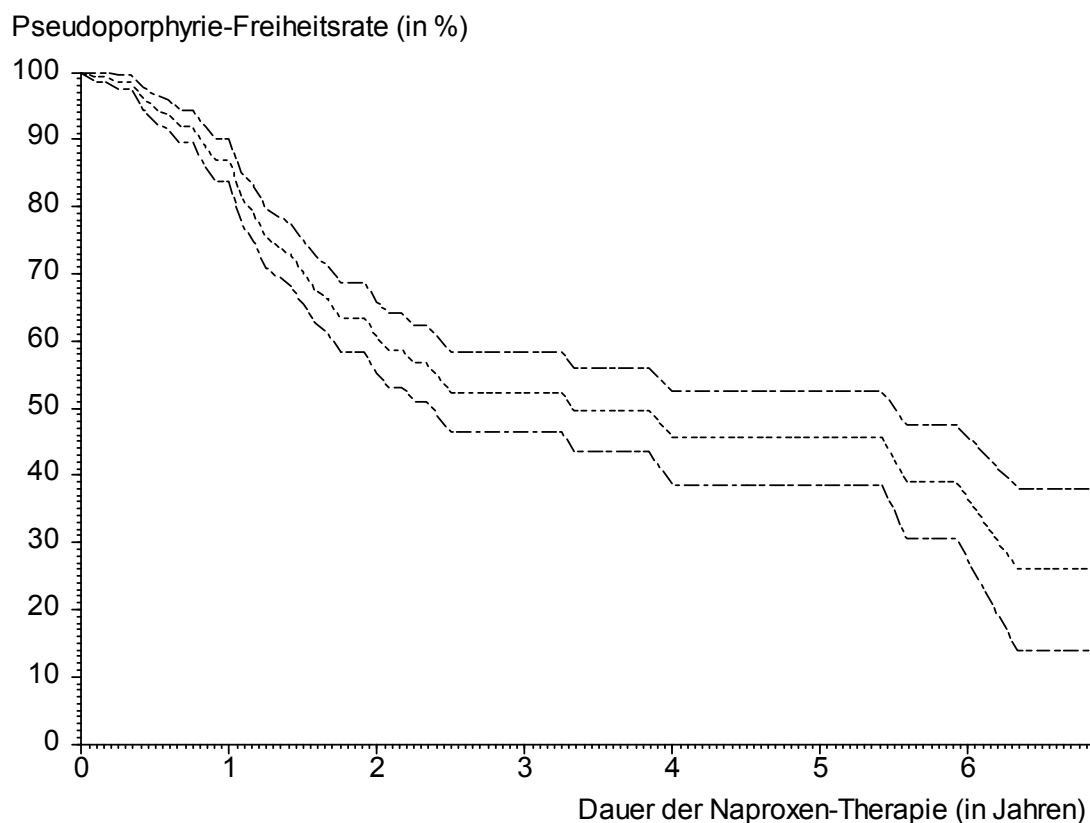
Variable	n	$\beta$	Std. Abweichung ( $\beta$ )	Odds Ratio	95%-Vertrauensbereich		p(chi)
Basis	141	-0,72	0,68				
Alter bei Erkrankungsbeginn	131	-0,15	0,07	0,86	0,75	0,99	0,046*
Leukozyten	137	+1,27	0,50	3,57	1,34	9,49	0,011*
Ko-medikation	140	+0,99	0,44	2,68	1,13	6,35	0,025*
EOPA-JIA	141	+1,30	0,52	3,68	1,32	10,22	0,012*

Erläuterung: Angegeben sind jeweils die signifikanten Variablen, die Anzahl der Patienten, bei denen die entsprechende Variable erfasst wurde (n).  $\beta$ , anhand dessen Vorzeichen man erkennen kann, ob die Variable das Risiko für die Erkrankung verstärkt (+) oder vermindert (-). Die Standardabweichung von  $\beta$ . Die Odds ratio, die angibt, um wie viel das Risiko für das Auftreten der Erkrankung vervielfacht wird, wenn der entsprechende Risikofaktor vorhanden ist. Der 95%-Vertrauensbereich der Odds ratio, der unter oder über eins liegen muss, da sonst die Odds ratio nicht von eins verschieden ist und somit keinen Einfluss auf die Risikoerhöhung zeigt. Der p-Wert besagt, ob der Einfluss des Prediktors der jeweiligen Variablen signifikant ist. In dieser Tabelle sind nur die signifikanten Werte abgebildet. Als Basis für die Berechnung dienten die 141 Patienten der Gruppen PP+ und PP-.

#### 4. 5 Ergebnisse der Überlebensstatistik

Berechnet man die Überlebensstatistik nach Kaplan und Maier für alle Patienten, die eine Naproxentherapie erhalten haben, fällt auf, dass nach einem Jahr noch etwa 85% der Patienten mit Naproxentherapie nicht an einer Pseudoporphyrie erkrankt sind, nach fünf Jahren aber nur noch 45% frei von einer Pseudoporphyrie waren.

**Abbildung 33: Pseudoporphyrie-Freiheitsrate mit Streubereich für alle Patienten mit Naproxentherapie**



Erläuterung: Anhand der fein gestrichelten Linie in der Mitte kann man erkennen, wie viel Prozent der Patienten nach dem entsprechenden Zeitraum auf der x-Achse noch nicht an einer Pseudoporphyrie erkrankt sind. Die beiden äußeren Linien geben den Streubereich an.

Tabellarisch kann man die Daten ebenfalls darstellen und so die Zahlenwerte genauer ablesen.

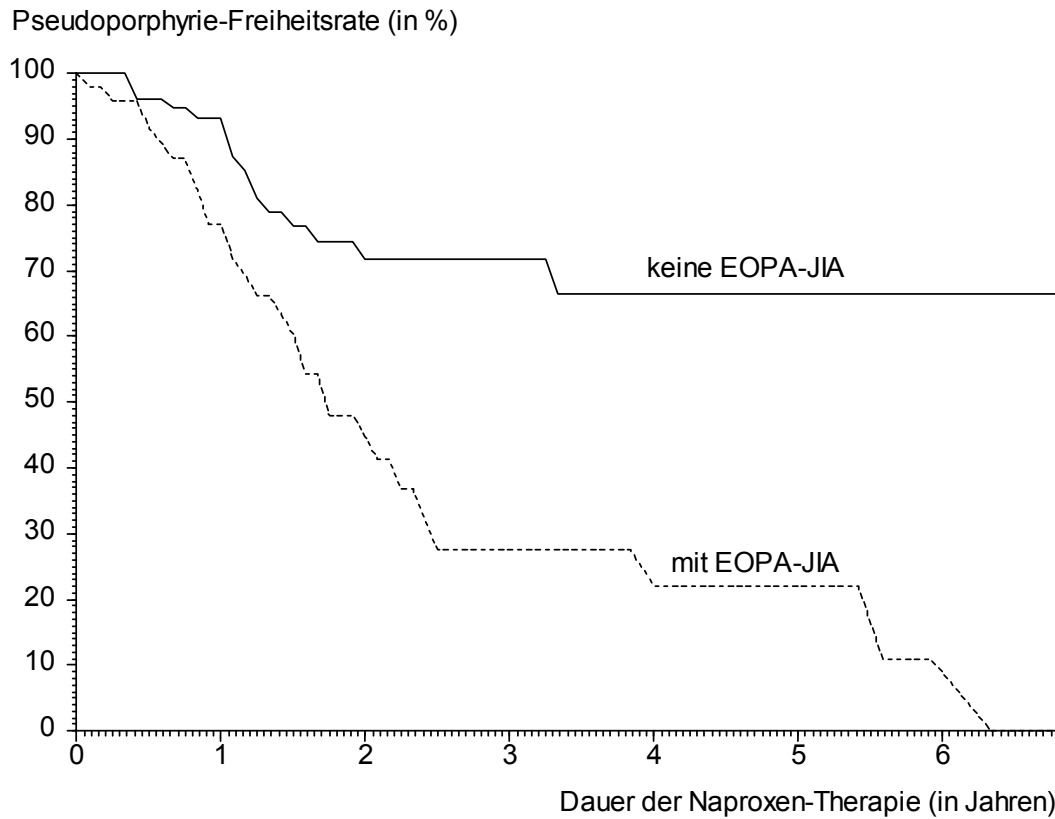
**Tabelle 34: Überlebenstafel und Streubereich für alle Patienten mit Naproxentherapie bezogen auf die Pseudoporphyrie-Freiheitsrate**

Zeit in Jahren	Anzahl der noch nicht erkrankten Patienten		Streubereich	
	absolut	in Prozent	von	bis
0	139	100	-1,000	+1,000
1	78	86,8	-0,836	+0,900
2	42	60,4	-0,551	+0,658
3	23	52,3	-0,463	+0,583
4	12	45,6	-0,386	+0,525

Erläuterung: angegeben sind der absolute und der prozentuale Anteil der Patienten, die nach dem entsprechenden Zeitraum nicht an einer Pseudoporphyrie erkrankt sind, sowie der zugehörige Streubereich.

Vergleicht man innerhalb der Patienten, die eine Naproxentherapie erhalten haben, die Patienten, die an einer EOPA-JIA erkrankt sind mit den Patienten, die eine andere rheumatische Grunderkrankung haben, so ergeben sich zwei unterschiedliche Überlebenskurven, wobei die Patienten mit der Grunderkrankung einer EOPA-JIA deutlich häufiger eine Pseudoporphyrie entwickeln.

**Abbildung 34: Pseudoporphyrie-Freiheitsrate für Patienten mit EOPA-JIA und mit anderen Diagnosen als rheumatische Grunderkrankungen**



Erläuterung: Die durchgezogene Linie stellt die Pseudoporphyrie-Freiheitsrate der Patienten ohne EOPA-JIA dar, die gestrichelte Linie die Pseudoporphyrie-Freiheitsrate der Patienten mit EOPA-JIA, jeweils bezogen auf die entsprechende Dauer der Naproxen-Therapie.

In der tabellarischen Übersicht kann man wiederum erkennen, wie hoch die Überlebensrate in den beiden untersuchten Gruppen ist. Beim paarweisen Gruppenvergleich mit dem log-rank-Test ergibt sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die an einer EOPA-JIA erkrankt sind und den Patienten, die nicht an einer EOPA-JIA erkrankt sind ( $p < 0,001^{***}$ ).

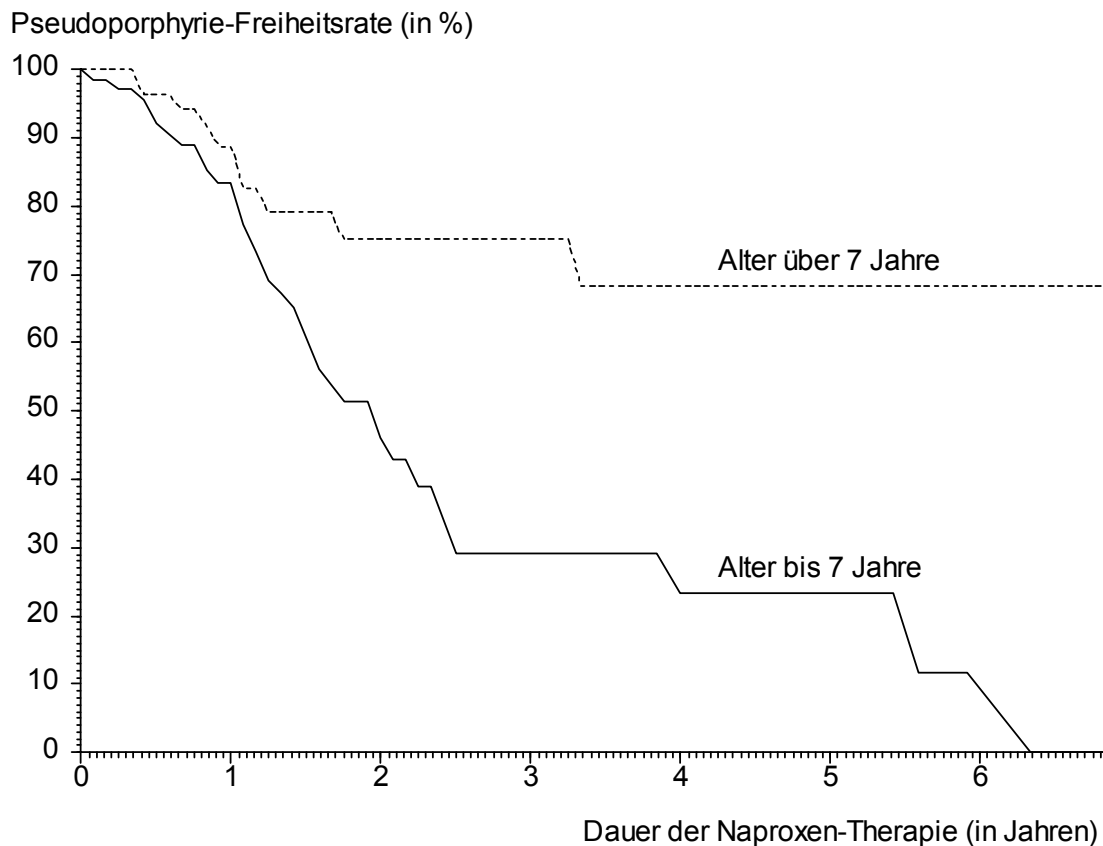
**Tabelle 35: Überlebenstafel für Patienten mit Naproxentherapie, unterschieden in die Patienten mit EOPA-JIA bzw. anderer rheumatischer Grunderkrankung bezogen auf die Pseudoporphyrie-Freiheitsrate**

Zeit in Jahren	Gesamtanzahl der noch nicht erkrankten Patienten	EOPA-JIA			
		nein		ja	
		Anzahl der noch nicht erkrankten Patienten		Anzahl der noch nicht erkrankten Patienten	
		absolut	in Prozent	absolut	in Prozent
0	139	90	100	49	100
1	78	48	93,1	30	77,1
2	42	27	71,6	15	44,8
3	23	17	71,6	6	27,5
4	12	7	66,5	5	22,0

Erläuterung: angegeben sind der absolute und der prozentuale Anteil der Patienten, die nach dem entsprechenden Zeitraum nicht an einer Pseudoporphyrie erkrankt sind. Dabei wird unterschieden, ob die Patienten an einer EOPA-JIA erkrankt waren oder nicht.

Vergleicht man innerhalb der Patienten, die eine Naproxentherapie erhalten haben, die Patienten, die zu Beginn der Erkrankung jünger als sieben Jahre alt waren, mit älteren Kindern, so ergeben sich zwei unterschiedliche Überlebenskurven, wobei die jüngeren Patienten deutlich häufiger eine Pseudoporphyrie entwickeln.

**Abbildung 34: Pseudoporphyrie-Freiheitsrate für Patienten mit Naproxentherapie. Verglichen wurden die Patienten, die zu Erkrankungsbeginn jünger als sieben Jahre alt waren, mit älteren Patienten**



Erläuterung: Die durchgezogene Linie stellt die Pseudoporphyrie-Freiheitsrate der Patienten unter sieben Jahren dar, die gestrichelte Linie die Pseudoporphyrie-Freiheitsrate der Patienten, die bei Erkrankungsbeginn älter als sieben Jahre waren. Die Pseudoporphyrie-Freiheitsrate wird jeweils bezogen auf die entsprechende Dauer der Naproxen-Therapie.

In der tabellarischen Übersicht kann man wiederum erkennen, wie hoch die Überlebensrate in den beiden untersuchten Gruppen ist. Beim paarweisen Gruppenvergleich mit dem log-rank-Test ergibt sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die bei Erkrankungsbeginn jünger als sieben Jahre waren und den Patienten, die älter als sieben Jahre waren ( $p = 0,0013^{**}$ ).

**Tabelle 36: Überlebenstafel für Patienten mit Naproxentherapie der Gruppe PP+, unterschieden in die Patienten, die bei Erkrankungsbeginn jünger als sieben Jahre waren und die Patienten, die bei Erkrankungsbeginn älter als sieben Jahre waren**

Zeit in Jahren	Gesamtanzahl der noch nicht erkrankten Patienten	Alter bei Erkrankungsbeginn			
		< 7 Jahre		≥ 7 Jahre	
		Anzahl der noch nicht erkrankten Patienten		Anzahl der noch nicht erkrankten Patienten	
		absolut	in Prozent	absolut	in Prozent
0	130	68	100	62	100
1	71	43	83,3	28	88,8
2	36	19	46,0	17	75,1
3	20	6	29,3	14	75,1
4	11	5	23,4	6	68,3

Erläuterung: angegeben sind der absolute und der prozentuale Anteil der Patienten, die nach dem entsprechenden Zeitraum nicht an einer Pseudoporphyrie erkrankt sind. Dabei wird unterschieden, ob die Patienten bei Erkrankungsbeginn jünger oder älter als sieben Jahre waren.



#### 4.6 Ergebnisse der multivariaten Überlebensstatistik

Die multivariate Überlebensstatistik wurde für die Gruppen PP+ und PP- mit den Variablen Alter bei Erkrankungsbeginn, Hauttyp, Augen- und Haarfarbe, Verwendung von Seife und Hautpflegemitteln, Sonnenexposition im Sommer und im Winter, sowie den Grunderkrankungen EOPA-JIA und EAA durchgeführt. Die Variablen Alter bei Erkrankungsbeginn und Hauttyp erwiesen sich als signifikant. Anhand des Prognoseindex lässt sich berechnen, inwieweit ein Patient, abhängig von Alter, Hauttyp und Dauer der Naproxentherapie, gefährdet ist, eine Pseudoporphyrie zu entwickeln.

**Tabelle 37: signifikante Variablen für die multivariate Überlebensstatistik**

Variable	n	Mittelwert	$\beta$	Std. Abweichung ( $\beta$ )	p(chi)
Alter bei Erkrankungsbeginn	130	7,051	-0,162	0,044	0,00026***
Hauttyp	132	2,530	-0,472	0,249	0,058

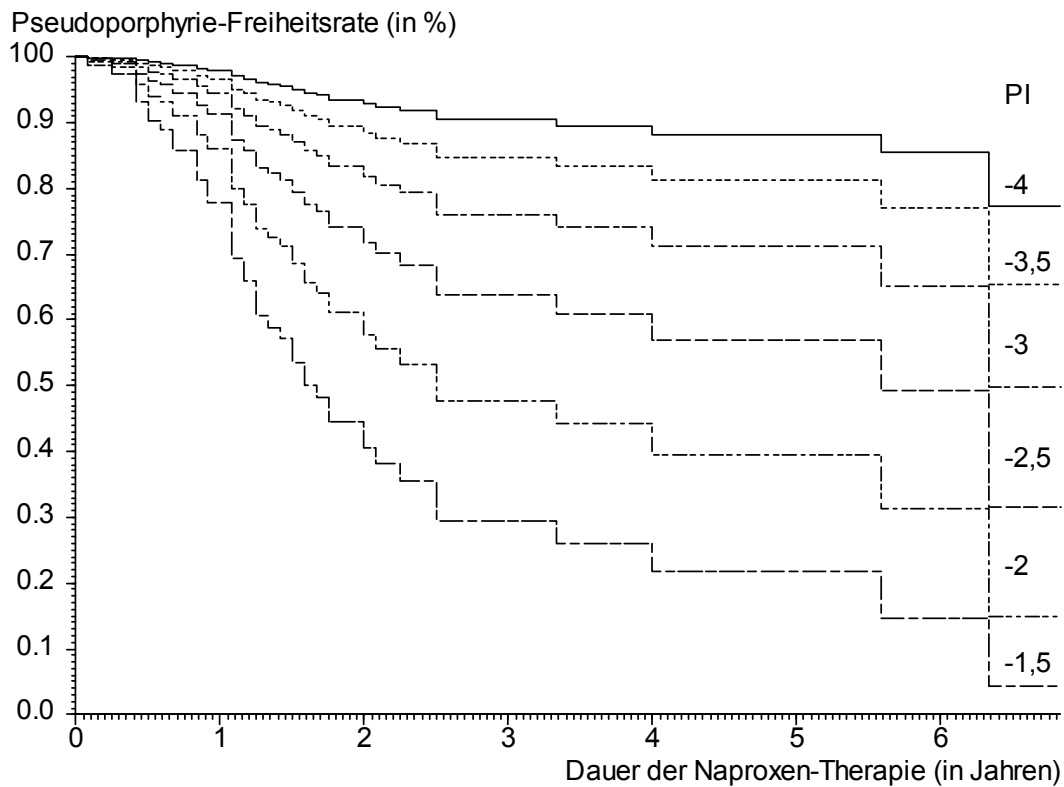
Erläuterung: Angegeben sind jeweils die signifikanten Variablen, die Anzahl der Patienten, bei denen die entsprechende Variable erfasst wurde (n). Der Mittelwert der entsprechenden Variable.  $\beta$ , anhand dessen Vorzeichen man erkennen kann, ob die Variable das Risiko für die Erkrankung verstärkt (+) oder vermindert (-). Die Standardabweichung von  $\beta$  und der p-Wert, der besagt, ob der Einfluss des Prediktors der jeweiligen Variablen signifikant ist. In dieser Tabelle sind nur die signifikanten Werte abgebildet.

Der Prognoseindex für einen einzelnen Patienten berechnet sich nach folgender Formel:

$$\text{Prognoseindex} = (-0,162 \times \text{Alter bei Erkrankungsbeginn in Jahren}) - (0,472 \times \text{Hauttyp})$$

Beispielshalber errechnet sich für einen Patienten mit einem Hauttyp 2 und einem Erkrankungsalter von 2 Jahren ein Prognoseindex von -1,2; für einen Patienten mit einem Hauttyp 4 und einem Erkrankungsalter von 8 Jahren ein Prognoseindex von -3,2. Abhängig von dem Prognoseindex lassen sich verschiedene Überlebensraten aufstellen, die in Abbildung 37 graphisch dargestellt sind. Abhängig von der Dauer der Naproxentherapie und dem individuellen Prognoseindex lassen sich dann die Patienten einordnen, die individuelle Pseudoporphyrie-Freiheitsrate lässt sich aus der Graphik ablesen.

**Abbildung 35: Pseudoporphyrie-Freiheitsrate für Patienten mit Naproxen-therapie, abhängig von Hauttyp und Alter bei Erkrankungsbeginn**



Erläuterung: Die verschiedenen Linien stellen die Pseudoporphyrie-Freiheitsrate der Patienten abhängig von ihrem jeweilig berechneten individuellen Prognose-Index (PI) dar. Die Pseudoporphyrie-Freiheitsrate wird jeweils bezogen auf die entsprechende Dauer der Naproxen-Therapie.

#### 4.7 Beispiele von Patienten mit der Erkrankung einer Pseudoporphyrie

##### Patient 1:

Die Patientin war im Alter von 7 2/12 Jahren an einer EOPA-JIA erkrankt. Als auffälliger Laborwert bei Erkrankungsbeginn fand sich ein hoher ANA-Titer mit 1:640; eine erhöhte Entzündungsaktivität wurde nicht nachgewiesen. Die medikamentöse Therapie erfolgte zunächst mit Naproxen allein, nach 2 Monaten wurde wegen eines erneuten Rezidives die Therapie mit Steroiden ergänzt. Nach elf Monaten Naproxen-Therapie trat bei dem braunäugigen, brünetten Mädchen nach einer Bagatellverletzung eine dreieckförmige, flache Erosion an der rechten Wange auf (siehe Abbildung 36). In den nächsten 3 Monaten entwickelten sich multiple kleine, nicht juckende Bläschen auf der Nasenspitze, dem Nasenrücken und der oberen Stirn. Die Patientin gab an, konsequent Sonnenschutzmaßnahmen betrieben zu haben, die verwendete Sonnencreme hatte einen Lichtschutzfaktor von 20. Es wurde eine Naproxen-induzierte Pseudoporphyrie diagnostiziert. Die Naproxen-Behandlung wurde daraufhin abgesetzt. Aufgrund eines unauffälligen Gelenkstatus wurde auf einen medikamentösen Ersatz für Naproxen verzichtet. Die Sonnenexposition im Sommer betrug 3 Stunden täglich, die Sonnenexposition im Winter etwa eine Stunde täglich. Urlaubsreisen mit erhöhter Sonnenexposition wurden nicht unternommen.

Bei der Kontrolluntersuchung 6 Monate nach Beginn der ersten Hautläsion zeigten sich noch frisch aufgetretene Bläschen und krustig belegte Erosionen im Gesicht. Die Weiterführung eines konsequenten Lichtschutzes wurde empfohlen.

**Abbildung 36: Patientin aus Beispiel 1 bei Auftreten der Pseudoporphyrie**



Bei der nächsten und letzten Kontrolluntersuchung, nach weiteren 3 Monaten waren keine frischen Blasen oder Erosionen mehr aufgetreten. Es zeigten sich an der rechten Wange und Nasenspitze noch scharf begrenzte, bizarr konfigurierte, leicht gerötete Narben (siehe Abbildung 37).

**Abbildung 37: Patientin aus Beispiel 1 neun Monate nach Auftreten der Pseudoporphyrie**



Patient 2:

Der Patient war im Alter von 3 11/12 Jahren an einer EOPA-JIA erkrankt. Als auffällige Laborwerte bei Erkrankungsbeginn fanden sich eine Leukozytose mit 16500 Leukozyten/ $\mu$ l, eine Thrombozytose mit 511000 Thrombozyten/ $\mu$ l, eine Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit mit 45 mm in der ersten Stunde, sowie eine Proteinurie. Es handelte sich um einen blauäugigen, rotblonden Jungen mit vielen Sommersprossen am gesamten Körper, bei dem keine Atopieneigung bestand. Die medikamentöse Therapie erfolgte zunächst mit Naproxen in einer Dosierung von 20 mg / kg Körpergewicht. Nach sechs Monaten Naproxentherapie entwickelte sich an der Nasenspitze eine scharf begrenzte, bizarr konfigurierte Erosion. Am Nasenrücken und linker Nasenabhang zeigten sich scharf begrenzte, leicht eingesunkene Narben (siehe Abbildung 38). Der Patient gab an, konsequent Sonnenschutzmaßnahmen betrieben zu haben, die verwendete Sonnencreme hatte einen Lichtschutzfaktor von 20. Es wurde die Diagnose einer

Naproxen-induzierten Pseudoporphyrie gestellt. Daraufhin wurde Naproxen abgesetzt, die Therapie wurde mit Indomethacin fortgeführt. Ergänzend wurde im weiteren Verlauf bei ausgeprägtem Gelenksbefall eine ergänzende Therapie zunächst mit Chloroquin und dann mit Sulfasalazin erforderlich. Die Sonnenexposition im Sommer betrug 3 Stunden täglich, die Sonnenexposition im Winter etwa eine Stunde täglich. Es wurden keine Urlaubsreisen mit erhöhter Sonnenexposition unternommen.

Nach zwei Jahren und 8 Monaten zeigte sich an der Nasenspitze noch eine unscharf abgegrenzte, wenig gerötete, leicht eingesunkene Narbe (siehe Abbildung 39).

**Abbildung 38: Patient aus Beispiel 2 bei Auftreten der Pseudoporphyrie**



**Abbildung 39: Patient aus Beispiel 2 knapp drei Jahre nach Auftreten der Pseudoporphyrie**



Patient 3:

Der Patient war im Alter von 9 1/12 Jahren an einer Oligoarthritis erkrankt. Als auffällige Laborwerte bei Erkrankungsbeginn fand sich lediglich eine leicht erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit mit 25 mm in der ersten Stunde. Es handelte sich um einen blauäugigen, brünetten Jungen mit Sommersprossen im Gesicht. Zusätzlich litt der Patient an einer Psoriasis vulgaris, so dass die Diagnose Psoriasis-Arthritis gestellt wurde. Die medikamentöse Therapie erfolgte zunächst mit Naproxen in einer Dosierung von 7 mg/kg Körpergewicht, die Dosierung wurde nach dreimonatigem

Krankheitsverlauf bei nicht ausreichendem Ansprechen auf die Therapie auf 18 mg/kg Körpergewicht erhöht und nach weiteren drei Monaten bei Besserung des klinischen Befundes auf 13 mg/kg Körpergewicht reduziert. Nach insgesamt zehn Monaten Naproxentherapie traten dann an der Nasenspitze und an der linken Wange multiple krustige Erosionen auf (siehe Abbildung 40). Die Diagnose einer Pseudoporphyrie wurde gestellt und die Therapie mit Naproxen zunächst reduziert und nach einem Monat beendet, nachdem der Patient keine „rheumatischen“ Beschwerden mehr angab. Der Patient gab an, konsequent Sonnenschutzmaßnahmen betrieben zu haben, die verwendeten Sonnencremes hatten einen Lichtschutzfaktor zwischen 15 und 25. Die Sonnenexposition im Sommer betrug fünf Stunden täglich, die Sonnenexposition im Winter etwa drei Stunde täglich. Es wurden keine Urlaubsreisen mit erhöhter Sonnenexposition unternommen.

**Abbildung 40: Patient aus Beispiel 3 bei Auftreten der Pseudoporphyrie**



Drei Monate nach Absetzen der Naproxen-Medikation kam es bereits zu einer nahezu vollständigen Abheilung der Erosionen mit nur noch diskret geröteten Narben an der Nasenspitze und an der linken Wange (siehe Abbildung 41).



**Abbildung 41: Patient aus Beispiel 3 drei Monate nach Auftreten der Pseudoporphyrie**



Patient 4:

Die Patientin war im Alter von 23 Monaten an einer EOPA-JIA erkrankt. Auffällige Laborwerte bei Erkrankungsbeginn waren ein hoher ANA-Titer mit 1:1280; eine Thrombozytose mit 703000 Thrombozyten/ $\mu$ l, eine Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit mit 30 mm in der ersten Stunde, sowie eine geringe Proteinurie. Es handelt sich um ein grauäugiges, braunhaariges Mädchen, bei der keine Atopieneigung bestand. Eine Therapie mit Naproxen wurde 14 Monate lang mit einer Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht durchgeführt, bis die ersten bizarr konfigurierten, leicht eingesunkenen Narben auf der rechten Wange auftraten (siehe Abbildung 42). Nachdem

die Diagnose einer Naproxen-induzierten Pseudoporphyrie gestellt worden war, wurde die Therapie auf Ibuprofen umgestellt, anschließend auf Hydroxychloroquin und danach auf Methotrexat. Nachdem die Patientin nicht ausreichend auf diese Medikamente angesprochen hatte, wurde die Therapie mit Sulfasalazin erweitert. Neun Monate nach Absetzen von Naproxen waren noch eckig bis linear geformte, flache Narben an der rechten und linken Wange erkennbar (siehe Abbildung 43). Vor dem Auftreten der Pseudoporphyrie wurden keine Sonnenschutzmaßnahmen eingehalten. Die Sonnenexposition im Sommer betrug vier Stunden täglich, die Sonnenexposition im Winter etwa ein bis zwei Stunde täglich.

**Abbildung 42: Patientin aus Beispiel 4 bei Auftreten der Pseudoporphyrie**



**Abbildung 43: Patient aus Beispiel 4 neun Monate nach Auftreten der Pseudoporphyrie**



## 5. Diskussion

### 5.1 Diskussion der Fragestellung und Methodik der vorliegenden Arbeit

Das Auftreten einer Pseudoporphyrie unter einer Naproxentherapie bei Kindern und Jugendlichen mit einer rheumatischen Grunderkrankung ist als Komplikation dieser Therapie als solche bereits beschrieben, jedoch fehlen genauere Angaben zu verschiedenen Risikofaktoren, die in dieser Arbeit untersucht werden sollten. Insbesondere sollte beschrieben werden, ob verschiedene Laborparameter, die Lichtempfindlichkeit und besonders intensive Sonnenexposition, Hautpflegemaßnahmen und Hauterkrankungen sowie die Dosierung und Dauer der Medikamenteneinnahme bei der Entwicklung einer Pseudoporphyrie eine Rolle spielen.

In der Arbeit wurden die Daten von zwei verschiedenen Patientengruppen erfasst. Zum einen die Daten von allen Patienten des bekannten Patientengutes, die an einer Pseudoporphyrie erkrankt waren. Die Erkrankung war bei diesen Patienten zum Teil schon lange bekannt, zum Teil auch schon wieder abgeheilt, zum Teil waren die Patienten schon längere Zeit nicht mehr in der Rheumasprechstunde der Universitäts-Kinderklinik vorstellig geworden und die Daten, die zu ihrer Erkrankung erhoben wurden stammten aus der Aktenlage bzw. aus den zugesandten Fragebögen. Insofern ergibt sich gerade für die Angaben über Hauttyp, Sonnenexposition und Hauterkrankungen und Atopieneigung beim Patienten und in dessen Familie bei den elf betreffenden Fällen eine gewisse Unsicherheit. Laborwerte und die Angaben zur Medikamenteneinnahme ließen sich in diesen Fällen durch die Aktenlage sicher beantworten, ebenso die Angaben zum Auftreten einer Pseudoporphyrie.

Die eigentliche Patientenkohorte wurde prospektiv im Zeitraum von Juli 2001 bis März 2002 erfasst, indem ein Fragebogen beantwortet wurde und eine klinische Untersuchung erfolgte. Diese Patienten wurden den verschiedenen Gruppen zugeteilt, je nachdem ob sie Naproxen erhalten hatten (Gruppe PP-) oder nicht (Gruppe KO). Die Patienten, die im Untersuchungszeitraum an einer Pseudoporphyrie erkrankten wurden mit in die Gruppe PP+ aufgenommen.

Insofern erscheint die Auswahl der verschiedenen Gruppen unter verschiedenen Gesichtspunkten zustande gekommen zu sein. Da aber alle Patienten, die in der

Rheumasprechstunde der Klinik vorstellig geworden sind, in einer eigenen Datenbank erfasst waren, ließ sich zeigen, dass die prospektiv verfolgten Patienten, die im Untersuchungszeitraum gesehen wurden, hinsichtlich Alter, Diagnose der rheumatischen Grunderkrankung und Laborwerten einen repräsentativen Ausschnitt aus der Gesamtheit der seit 1993 betreuten Patienten darstellten. Daher kann es als vertretbar erachtet werden, die Gruppe PP+ in ihrer Gesamtheit den Gruppen KO und PP- gegenüberzustellen und zur statistischen Auswertung heranzuziehen.

## 5.2 Diskussion der gewonnenen Ergebnisse

### 5.2.1 Inzidenz

Bei der Berechnung der Prävalenz wurde berücksichtigt, dass das Krankheitsbild der Pseudoporphyrie erst seit 1993 zuverlässig dokumentiert wurde. Daher wurde die Inzidenz berechnet, indem die Zahl der erkrankten Patienten, der Anzahl der Patienten gegenübergestellt wurde, die seit dieser Zeit Naproxen erhalten hatten. Somit wurde eine Inzidenz von 11,4% berechnet, der 95%-Vertrauensbereich liegt zwischen 8,4% und 14,9%. In diesem Bereich liegen auch die bisher in der Literatur beschriebenen Zahlen, so finden B.A. Lang und L.A. Finlayson eine Prävalenz von 12% <sup>161</sup>, B. de Silva eine Prävalenz von 10,9% <sup>182</sup>.

Ergänzend zu erwähnen ist zusätzlich, dass in dem untersuchten Patientengut keinerlei Fälle auftraten, bei denen Patienten an einer Pseudoporphyrie erkrankten, die durch ein anderes Medikament als Naproxen ausgelöst worden wäre. Wie in der Einleitung beschrieben, findet sich ja eine Vielzahl von Auslösern. B. de Silva findet in seiner Untersuchung bei 70 von einer Pseudoporphyrie betroffenen Kindern mit einer rheumatischen Grunderkrankung in 14% einen anderen Auslöser als Naproxen, dabei handelte es sich um Indomethacin, Ibuprofen und Piroxicam <sup>182</sup>.

### 5.2.2 Deskriptive Statistik

Beim Vergleich der Gruppe PP+ mit den beiden anderen Patientengruppen fiel auf, dass in der Gruppe PP+ die Diagnose der EOPA-JIA signifikant überwog. Zusätzlich ließ sich feststellen, dass die Pseudoporphyrie-Patienten beim Auftreten der rheumatischen Grunderkrankung signifikant jünger waren als die beiden Vergleichsgruppen. Sicherlich hängen diese beiden Feststellungen zusammen, da die EOPA-JIA eine typische Erkrankung des jungen Kindes ist (vgl. 1.2). Zu diskutieren ist daher, ob die Haut des jüngeren Kindes empfindlicher auf den Wirkstoff Naproxen reagiert und daher eine Häufung der Erkrankungen in dieser Patientengruppe zu verzeichnen ist, oder ob wirklich die Grunddiagnose einer EOPA-JIA die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Pseudoporphyrie erhöht. Levy fand in einer Untersuchung von Kindern mit einer Pseudoporphyrie, dass 86% der Betroffenen einen erhöhten ANA-Titer aufwiesen<sup>185</sup>, eine typische Konstellation für Patienten mit einer EOPA-JIA. Dies widerspricht den Aussagen von de Silva, der bei seiner Studie mit an Pseudoporphyrie erkrankten Kindern nur bei 30% erhöhte ANA-Titer finden konnte. Ebenso wenig beschrieb de Silva einen signifikanten Zusammenhang zum Alter bei Erkrankungsbeginn<sup>182</sup>. Auch Lang und Finlayson konnten in ihrer Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen den an einer Pseudoporphyrie erkrankten Patienten und der Kontrollgruppe bezüglich des Alters, des Subtyps der rheumatischen Grunderkrankung und des ANA-Titers herausarbeiten<sup>161</sup>. Bei dem in der vorliegenden Studie untersuchten Patientengut fand sich ein Anteil von Patienten mit einem positiven ANA-Titer in der Gruppe PP+ von 51%, ein signifikanter Unterschied ergab sich allerdings nur beim Vergleich der Gruppen PP+ und KO, nicht jedoch beim Vergleich der Gruppen PP+ und PP-. Dieser Unterschied lässt sich am ehesten damit begründen, dass in der Patientengruppe, die keine Naproxentherapie erhalten haben, viele Patienten waren, deren rheumatische Erkrankung milder verlief, so dass eine Therapie mit Naproxen nicht nötig wurde und die Patientenkohorte der Gruppe KO anders zusammengesetzt war, als die der Gruppe PP+. ANA-positive Erkrankungsformen verlaufen in der Würzburger Kohorte meist schwerer und erfordern somit auch eine intensivere Therapie. Angesichts dieser Überlegungen scheint die Annahme gerechtfertigt, dass das Alter bei Erkrankungs- und somit auch bei Therapiebeginn eine bedeutendere Rolle für das Risiko einer Pseudoporphyrie spielt, als die zugrunde liegende rheumatische Erkrankung. Dass sich zwischen den Gruppen PP+ und PP- signifikante Unterschiede bezüglich des Auftretens der Diagnose EOPA-JIA

fanden, bezüglich des ANA-Titers aber kein signifikanter Unterschied bestand, zeigt dennoch, dass die Grunderkrankung für sich genommen wohl doch eine, wenn auch geringere Rolle bei der Entstehung einer Pseudoporphyrie spielt. Auch die Schwere der Erkrankung scheint einen Einfluss auf das Auftreten einer Pseudoporphyrie zu haben, wie weiter unten noch gezeigt werden soll.

Beim Vergleich der drei verschiedenen Patientengruppen hinsichtlich des Geschlechts fand sich kein signifikanter Unterschied, dies entspricht den Ergebnissen der Untersuchungen von Lang <sup>161</sup>. Dennoch ist erwähnenswert, dass die weiblichen Patienten in der Gruppe der Pseudoporphyrie-Erkrankten mit einem Anteil von 72% deutlich überwogen, auch wenn der Unterschied zu den Gruppen KO und PP- nicht signifikant ausfiel.

Bei der Analyse der Laborwerte zu Erkrankungsbeginn fiel auf, dass bestimmte Werte bei den Pseudoporphyrie-Patienten sich signifikant von den Vergleichsgruppen unterschieden; diese Werte sollen im Folgenden diskutiert werden.

Ein erniedrigter Hb-Wert fand sich bei Pseudoporphyrie-Patienten im Vergleich mit den anderen beiden Patientengruppen signifikant häufiger. Hier stellt sich die Frage, inwiefern der Hb-Wert einen Einfluss auf das Entstehen einer Pseudoporphyrie haben könnte. Als möglicher Pathomechanismus wären eine verminderte Sauerstoffversorgung der Haut und damit eine höhere Empfindlichkeit für schädigende Wirkung des Naproxens zu diskutieren. Bei der Porphyria cutanea tarda kommt es bei der Bestrahlung mit Licht zu photodynamischen Effekten im Zusammenspiel mit Sauerstoff. Durch die absorbierte Energie kommt es zur Anregung von Elektronen und in der Folge zur Bildung von freien Radikalen <sup>199</sup>. Ungesättigte Fette reagieren mit freien Radikalen und es kommt zur Zerstörung von Sulfhydrylgruppen <sup>200</sup>. Die resultierende Zellschädigung erklärt sich durch die Zerstörung von lysosomalen Membranen, Plasmamembranen und Komplementaktivierung <sup>201</sup>. Bei der Pseudoporphyrie finden möglicherweise ähnliche photodynamische Vorgänge bei der Bestrahlung von in der Haut abgelagerten Metaboliten von Medikamenten. Bei einer Anämie kommt es zu einer hohen Aufsättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff, da insgesamt weniger Sauerstoffträger vorhanden sind. Möglicherweise wird damit die Abgabe von Sauerstoff erleichtert und die Reaktionsfreudigkeit erhöht. Bemerkenswert ist außerdem, dass als Ursache für das

Entstehen einer Pseudoporphyrie neben verschiedenen Medikamenten auch die dialysepflichtige Niereninsuffizienz beschrieben ist. Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz leiden typischerweise an einer renalen Anämie. Auch hier könnte ein Zusammenhang zwischen dem Zugrundeliegen einer Anämie und dem Auftreten einer Pseudoporphyrie bestehen. Am wahrscheinlichsten erscheint jedoch der Zusammenhang, dass Kinder mit erhöhter Entzündungsaktivität in der Regel eine Anämie aufweisen und daher offensichtlich vermehrt zur Pseudoporphyrie neigen.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit als Marker für eine erhöhte entzündliche Aktivität war beim Vergleich der Gruppen PP+ und PP-, sowie der Gruppen PP+ und KO signifikant häufiger erhöht, sowohl im Chi<sup>2</sup>-Test, bei dem verglichen wurde, ob erhöhte Werte vorlagen, als auch beim Mittelwertvergleich im t-Test für unabhängige Stichproben.

Einen weiteren Marker für die entzündliche Aktivität stellen die Thrombozytenzahlen dar. Beim Vergleich der Patienten der Gruppen PP+ und KO, fanden sich signifikant häufiger erhöhte Werte ( $p = 0,002$ ), beim Vergleich der Patienten der Gruppen PP+ und PP- hingegen fand sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,605$  im Chi<sup>2</sup>-Test). Beim Vergleich der Mittelwerte im t-Test für unabhängige Stichproben, fand sich jedoch bei den Patienten mit einer Pseudoporphyrie im Vergleich mit beiden anderen Gruppen in beiden Fällen ein signifikanter Unterschied. Die Mittelwerte lagen bei den beiden Vergleichsgruppen noch im Normbereich, während er bei den Patienten mit einer Pseudoporphyrie bereits erhöht war. Insgesamt zeigte sich auch anhand dieses Markers, dass bei den Pseudoporphyrie-Patienten zu Beginn der rheumatischen Erkrankung eine erhöhte entzündliche Aktivität vorlag.

Bei all den Patienten, die an einer Pseudoporphyrie erkrankt waren und bei denen ein Urinstatus erhoben wurde, fiel eine leichte Proteinurie (mit orientierend mehr als 100 mg/dl) auf. Dieser Befund und die Tatsache, dass Pseudoporphyrie-Patienten, wie oben beschrieben, eine erhöhte entzündliche Aktivität im Körper aufwiesen, legt die Vermutung nahe, dass insgesamt die Schwere des Krankheitsverlaufes der rheumatischen Grunderkrankung einen Einfluss auf das Auftreten einer Pseudoporphyrie haben könnte. Letztendlich ist dieser Befund in seiner Pathophysiologie noch ungeklärt und erfordert weitere Analysen. Andererseits muss bedacht werden, dass gerade die Patienten mit einer erhöhten Krankheitsaktivität häufiger eine Dauertherapie mit Naproxen erhalten, und daher insgesamt ein höheres Risiko haben, eine Pseudoporphyrie zu entwickeln. Es



erscheint von Bedeutung, dass alle Überlegungen, die zu bestimmten Laborparametern gemacht wurden, sich auf die Werte beziehen, die bei Erkrankungsbeginn erhoben wurden. Ob die Konstellation zum Zeitpunkt des Auftretens der Pseudoporphyrie noch genauso vorlag, wurde im Rahmen dieser Untersuchung allerdings nicht analysiert.

Inwieweit eine erhöhte entzündliche Aktivität und ein schwerer Krankheitsverlauf weitere pathogenetische Faktoren darstellen, die prädisponierend für das Auftreten einer Pseudoporphyrie wirken könnten, soll im Folgenden diskutiert werden.

Geht man, wie C. Dubski und E. H. Beutner, davon aus, dass die Pseudoporphyrie dadurch zustande kommt, dass Photosensitizer an verschiedene Hautkomponenten binden und es dann bei Lichtexposition zu einer Ausschüttung von Interleukin-1 und -2, sowie zur Akkumulation von IgG kommt<sup>197</sup>, ist zu diskutieren, ob diese Mechanismen durch eine erhöhte entzündliche Aktivität im Körper verstärkt werden können. Der erhöhte Gehalt an Interleukinen, Akute-Phase-Proteinen und anderen Zytokinen im Rahmen einer entzündlichen Erkrankung beschleunigt eventuell pathologische Reaktionen in der Haut, die durch verschiedene Entzündungsmediatoren vermittelt werden und erhöhen so das Risiko für das Auftreten einer Pseudoporphyrie. Dubski und Beutner vermuteten weiterhin, dass mit Zunahme der Proteaseaktivität eine Reaktion zwischen physiologischen Autoantikörpern und Bruchstücken von Endothelzellen auftreten, Blasen könnten dann durch die Separation der Lamina lucida und durch entzündliche Zellinfiltrate als Sekundär- und Tertiäreffekt entstehen<sup>197</sup>. Ausgehend von den histologischen Untersuchungen lassen sich weitere Überlegungen anstellen. Im Bereich der Basalmembranen ließen sich immunhistochemisch IgG-Ablagerungen nachweisen<sup>194</sup>, histologisch fallen Pseudoporphyrie-Läsionen durch zellarme subepidermale Blasen auf, es finden sich Blasen in der Lamina lucida. Störungen im Aufbau des Laminins und des Typ IV-Kollagen weisen auf sekundäre Einflüsse durch proteolytische Enzyme hin<sup>196</sup>. In der direkten Immunfluoreszenz lässt sich ein granulärer IgG – Niederschlag an der Basalmembran<sup>169</sup> und perivaskulär<sup>171</sup> darstellen. Möglicherweise werden Immunglobuline im Rahmen einer Entzündungsreaktion leichter oder verstärkt in die Haut transportiert und dort abgelagert, wobei eine erhöhte vaskuläre Permeabilität eine Rolle spielen könnte. Dabei scheint aber der Serumimmunglobulinspiegel von IgG, IgM und IgA keine entscheidende Rolle zu spielen, wie der Vergleich der Gruppen PP+ und PP- zeigte. Auch proteolytische Enzyme, die durch den Angriff am normalen Aufbau der

Haut zur Blasenbildung führen, scheinen bei einer erhöhten entzündlichen Aktivität reaktionsbereiter zu sein. Insgesamt besteht der Eindruck, dass bei einer vermehrt entzündlichen Reaktionslage des Organismus durch die Verstärkung und Beschleunigung der pathologischen Vorgänge in der Haut eine Pseudoporphyrie leichter und schneller entstehen kann, als im gesunden Körper.

In der vorliegenden Untersuchung fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppen PP+ und PP- bzw. den Gruppen PP+ und KO hinsichtlich der Augenfarbe. De Silva et al. hingegen beschrieb in ihrer Studie mit 70 Kindern einen signifikanten Unterschied bezüglich der Augenfarbe bei den Patienten, die an einer Pseudoporphyrie erkrankt waren und der Kontrollgruppe <sup>182</sup>. Einen signifikanten Unterschied bezüglich des Vorhandenseins von Sommersprossen konnte in der hier vorliegenden Studie nicht herausgearbeitet werden, ebenso fand sich bei Wallace kein signifikanter Unterschied <sup>163</sup>. Signifikante Unterschiede fanden sich lediglich bezüglich des Hauttyps zwischen den Patienten der Gruppen PP+ und PP-, nicht jedoch zwischen den Patienten der Gruppen PP+ und KO. Von entscheidender Bedeutung ist jedoch gerade der Unterschied zwischen den Gruppen PP+ und PP-, da PP- die eigentliche Kontrollgruppe zu PP+ darstellt. Auch Wallace beschreibt in seiner Studie mit 88 Kindern, dass eine helle Hautfarbe bei den Patienten, die an einer Pseudoporphyrie erkrankt waren, signifikant häufiger vorkam <sup>163</sup>. De Silva hingegen konnte in ihrer Studie keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Hauttyps herausarbeiten <sup>182</sup>. Insbesondere erwähnenswert ist, dass sich in der Gruppe der Pseudoporphyrie-Patienten auch ein Patient spanischer Herkunft findet, der dunkelbraune Augen und Haare, sowie einen Hauttyp IV aufwies. Gerade dieses Beispiel zeigt, dass die Sonnenempfindlichkeit allein nicht der einzige Risikofaktor für das Auftreten einer Pseudoporphyrie ist.

Im Hinblick auf die Sonnenschutzmaßnahmen fanden sich in allen drei Gruppen der Verwendung von Sonnencreme und der Höhe des Lichtschutzfaktors keine signifikanten Unterschiede. Eine signifikant höhere Sonnenexposition im Sommer fand sich sowohl beim Vergleich der Gruppen PP+ und KO und der Gruppen PP+ und PP-. Während Urlaubsaufenthalten waren die Patienten der Gruppe PP+ trotz Aufklärung signifikant häufiger einer erhöhten Sonneneinstrahlung vor dem Auftreten der Pseudoporphyrie ausgesetzt, als die Patienten der Gruppe KO. Zwischen den Gruppen PP+ und PP- hingegen ließ sich kein signifikanter Unterschied ausmachen. Auch de Silva hatte in ihrer

Studie die Höhe der Sonnenexposition untersucht. Dabei war kein signifikanter Unterschied zwischen den Kindern, die an einer Pseudoporphyrie erkrankt waren und der Kontrollgruppe aufgefallen <sup>182</sup>. Anhand der Daten lässt sich beschreiben, dass die Patienten, die an einer Pseudoporphyrie erkrankt waren, zwar Sonnenschutzmaßnahmen betrieben hatten, diese aber nicht ausreichten, die Erkrankung zu verhindern. Sie unterschieden sich weder bezüglich der regelmäßigen Anwendung von Sonnencreme noch hinsichtlich des verwendeten Lichtschutzfaktors von der Gruppe, die unter einer Naproxentherapie keine Pseudoporphyrie entwickelten. Alle erfassten Pseudoporphyrie-Patienten war vor Beginn der Naproxentherapie über das Risiko für das Auftreten einer Pseudoporphyrie informiert und zu ausreichend Sonnenschutzmaßnahmen angehalten worden. Der Mittelwert des verwendeten Lichtschutzfaktors betrug bei den Patienten der Gruppe PP+ 23. Eine Steigerung der Schutzmaßnahmen über einen Lichtschutzfaktor deutlich über 20 hinaus erscheint daher erforderlich.

Zusätzlich ist noch zu bemerken, dass bei den Patienten, die von einer Pseudoporphyrie betroffen waren, die Erkrankung gleich häufig in den Wintermonaten wie in den Sommermonaten aufgetreten war. Bei keinem der Patienten war ein Skiurlaub mit erhöhter Sonnenexposition vorausgegangen. Dieser Sachverhalt lässt mehrere Interpretationen zu. Zum einen lässt sich das Auftreten einer Pseudoporphyrie ohne direkt vorhergehende, verstärkte Sonnenexposition damit erklären, dass zwischen der Schädigung durch Sonnenlicht und dem Auftreten einer Pseudoporphyrie ein gewisser Zeitabstand liegen kann, in dem sich in der Haut noch pathogenetische Vorgänge abspielen können. Zum anderen ließe sich aber auch anführen, dass die Sonnenexposition nicht allein der ursächliche Faktor für das Entstehen einer Pseudoporphyrie sein muss, sondern dass auch noch weitere Parameter eine pathogenetische Rolle spielen können, insbesondere entzündliche Vorgänge im Körper wären hier nochmals anzuführen. Außerdem muss beachtet werden, dass im Winter auch unabhängig von einem Skiurlaub eine starke Sonnenexposition stattfinden kann, die möglicherweise von Patienten und Eltern unterschätzt wird. Der Verzicht auf Sonnenschutzmaßnahmen gerade im Winter könnte das verhältnismäßig häufige Auftreten einer Pseudoporphyrie in dieser Jahreszeit mitbeeinflussen. Daher sollte in der Aufklärung über die Durchführung einer Naproxentherapie die Notwendigkeit der Durchführung von Sonnenschutzmaßnahmen auch im Winter mit einbezogen werden.

Hautpflegemittel scheinen weder protektiv zu wirken, noch in irgendeiner Weise das Risiko für eine Pseudoporphyrie zu erhöhen. Insbesondere konnte die Hypothese nicht bestätigt werden, dass intensive Reinigungs- oder Pflegemaßnahmen die Haut so angreifen, dass sie empfindlicher für das Auftreten einer Pseudoporphyrie wird.

Auch bezüglich des Auftretens von Atopien oder Psoriasis beim Patienten selbst oder bei Verwandten ersten Grades fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Somit scheint die insgesamt doch empfindlichere Haut des Atopikers in der untersuchten Kohorte nicht empfänglicher für das Auftreten einer Pseudoporphyrie zu sein.

Hinsichtlich der Medikamenteneinnahme fand sich eine geringe Dosisabhängigkeit bezüglich des Auftretens einer Pseudoporphyrie. Dies widerspricht den Ergebnissen von B. de Silva, die in ihrer Studie mit 64 Patienten, von denen 7 eine Pseudoporphyrie entwickelten keine Dosisabhängigkeit finden konnte<sup>182</sup>. Hieraus lässt sich die Empfehlung ableiten, dass bei Patienten, die eine Naproxentherapie erhalten, die mittlere Tagesdosis von 15 mg / kg Körpergewicht nicht überschritten werden sollte, um das Risiko für das Auftreten einer Pseudoporphyrie zu reduzieren. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen PP+ und PP- bezüglich einer Dosiserhöhung im Verlauf der Naproxen-Therapie bestätigt die Annahme, dass eine Dosiserhöhung eine gewisse Rolle als Auslöser einer Pseudoporphyrie spielen könnte. Dass eine Pseudoporphyrie nach einer Dosiserhöhung des auslösenden Medikaments auftrat, wurde bereits in der Literatur beschrieben<sup>148</sup>. Pathomechanistisch spielen verschiedene Überlegungen eine Rolle, zum einen liegt möglicherweise eine Sensibilisierung gegen Naproxen und / oder seine Metaboliten vor, so dass nach einer Dosiserhöhung das Auftreten einer Pseudoporphyrie provoziert wird; zum anderen lagern sich Wirkstoffbestandteile bzw. –metaboliten nach einer Dosiserhöhung eventuell vermehrt in der Haut ab und machen sie empfindlicher für das Auftreten einer Pseudoporphyrie.

Dass die Patienten der Gruppe PP+ im Vergleich mit den Patienten der Gruppe PP- signifikant häufiger eine Komedikation erhalten hatten, lässt sich am ehesten dadurch erklären, dass es sich bei diesen Patienten, wie oben bereits mehrmals erwähnt, um die Patienten mit einer relativ erhöhten Krankheitsaktivität handelt, so dass eine Therapie mit verschiedenen Medikamenten notwendig wurde. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen PP+ und PP- bezüglich der verschiedenen Medikamente, die zusätzlich zu

Naproxen therapeutisch eingesetzt wurden, fanden sich nur bezüglich der Einnahme von Anti-Malariamitteln. Es scheint ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Pseudoporphyrie zu bestehen, wenn zusätzlich zur Naproxentherapie eine Therapie mit Anti-Malariamitteln durchgeführt wird. Wie bereits im Kapitel 1.2.5.7 beschrieben, kommt es bei der Applikation von Hydroxychloroquin und Chloroquin zu einer Anreicherung der Wirkstoffe im lysosomen- und melaninhaltigen Gewebe, also auch in der Haut. Eventuell spielen Wechselwirkungen zwischen Anreicherungen von Naproxen und seinen Metaboliten und den Wirkstoffablagerungen der Anti-Malariamittel eine Rolle beim Entstehen der Pseudoporphyrie. Daher sollte auf die gleichzeitige Applikation von Naproxen und Chloroquin oder Hydroxychloroquin, sofern klinisch möglich, verzichtet werden. Da heutzutage die Therapie mit Anti-Malariamitteln in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen des Kindes eine zunehmend untergeordnete Rolle spielt, sollte dies in der klinischen Routine berücksichtbar sein. Die Überlegung, dass eventuell auch eine Komedikation mit Kortikosteroiden mit am Entstehen einer Pseudoporphyrie beteiligt sein kann, die ja ebenfalls deutliche Nebenwirkungen an der Haut verursachen können (vgl. Kapitel 1.2.4), ließ sich in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigen.

Bei den meisten Patienten (83%) trat eine Pseudoporphyrie innerhalb der ersten beiden Therapiejahre auf. In diesem Zeitraum sollten die Patienten besonders genau auf das Auftreten dieser Nebenwirkung hin untersucht werden und entsprechende Schutzmaßnahmen einhalten. Ist die kritische Zeit überstanden, kann davon ausgegangen werden, dass die Patienten nicht überdurchschnittlich empfindlich für das Auftreten einer Pseudoporphyrie sind.

Der Erkrankungsgipfel findet sich in einem Alter von acht Jahren, keines der erkrankten Kinder oder Jugendlichen ist in dieser Untersuchung älter als vierzehn Jahre. Womöglich ist die Haut des jüngeren Kindes insgesamt empfindlicher, als die von älteren Kindern und Jugendlichen. Dass jüngere Kindern mehr der Sonne und daher einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Pseudoporphyrie ausgesetzt gewesen wären, konnte zwar in der zusätzlich durchgeführten bivariaten Analyse der erhobenen Daten nicht bestätigt werden. Hier findet sich aber keine Korrelation zwischen Alter und Intensität bzw. Dauer der Sonnenexposition.

Bei 21% der Patienten, bei denen Naproxen aufgrund der Manifestation einer Pseudoporphyrie abgesetzt wurde, traten auch nach dem Absetzen noch neue Läsionen in Form von Bläschen, Schürfungen oder Rötungen auf. Dies spricht für die in Kapitel 1.4.4 bereits beschriebene Hypothese, dass Bestandteile oder Metaboliten des Naproxens längere Zeit in der Haut verbleiben und auch nach Absetzen der Therapie noch für Schädigungen verantwortlich gemacht werden können<sup>168</sup>.

In der folgenden Tabelle sollen nochmals die im Text beschriebenen Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zusammengefasst werden. Daneben werden die Ergebnisse weiterer bisher durchgeführter Studien zum Auftreten einer Pseudoporphyrie bei Kindern mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises verglichen.

**Tabelle 38: Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den Ergebnissen bisher durchgeführter Studien zum Auftreten einer Pseudoporphyrie bei Patienten mit JIA**<sup>161, 163, 182</sup>

untersuchter Parameter	vorliegende Studie	De Silva et al. <sup>182</sup>	Lang, Finlayson <sup>161</sup>	Wallace <sup>163</sup>
Größe der Gesamtkohorte	196	70	112	88
Inzidenz	11,4%	10,9%	12%	
rheumatische Grunderkrankung	EOPA-JIA signifikant häufiger		kein signifikanter Unterschied	
Geschlecht	kein signifikanter Unterschied		kein signifikanter Unterschied	
Alter bei Erkrankungsbeginn	signifikanter jünger	kein signifikanter Unterschied	kein signifikanter Unterschied	
ANA-Titer	signifikant häufiger	kein signifikanter Unterschied		
Hämoglobin	signifikant niedriger			
Leukozyten	signifikant höher			
Thrombozyten	signifikant höher			
BSG	signifikant höher			
Urineiweiß	signifikant häufiger positiv			
Leberwerte	kein signifikanter Unterschied			
Immunglobuline	kein signifikanter Unterschied			
Hauttyp	signifikant häufiger Hauttyp 2	kein signifikanter Unterschied		signifikant häufiger helle Hautfarbe
Sommersprossen	kein signifikanter Unterschied			kein signifikanter Unterschied
Augenfarbe	kein signifikanter Unterschied	signifikant häufiger blaue o. graue Augenfarbe		signifikant häufiger blaue o. grüne Augenfarbe
Haarfarbe	kein signifikanter Unterschied			kein signifikanter Unterschied
Hautpflege	kein signifikanter Unterschied			
Verletzungen der Haut in der Anamnese		kein signifikanter Unterschied		
Sonnenschutz, Lichtschutzfaktor	kein signifikanter Unterschied			
Sonnenexposition im Winter	kein signifikanter Unterschied	kein signifikanter Unterschied		
Sonnenexposition im Sommer	signifikant mehr	kein signifikanter Unterschied		
Sonnenexposition im Urlaub	signifikant mehr			
Eigen- und Fremdanamnese Atopie und Psoriasis	kein signifikanter Unterschied			
Dauer der Naproxentherapie	kein signifikanter Unterschied	kein signifikanter Unterschied		
Dosierung von Naproxen	signifikant höher	kein signifikanter Unterschied	kein signifikanter Unterschied	
Applikation von Naproxen als Saft oder Tabletten			kein signifikanter Unterschied	
Dosiserhöhung im Verlauf der Therapie	signifikant häufiger			
Komedikation	signifikant häufiger			

### 5.2.3 Multivariate Statistik

Mit der nicht-parametrischen Diskriminanzanalyse nach P. Dirschedl wurden die Variablen berechnet, anhand derer die untersuchten Gruppen am besten unterschieden werden können. Beim Vergleich der Gruppen PP- bzw. KO mit der Gruppe PP+ wurden jeweils Variablen ermittelt, hinsichtlich derer sich die Gruppen bereits in der bivariaten Statistik signifikant unterschieden. Als Unterscheidungskriterien wurden beim Vergleich der Gruppen KO und PP+ die EOPA-JIA als zugrunde liegende Grundkrankheit und die Höhe des Hämoglobins, beim Vergleich der Gruppen PP- und PP+ die EOPA-JIA als zugrunde liegende Grundkrankheit, das Alter bei Erkrankungsbeginn, sowie die Höhe der Leukozyten und der BSG bei Erkrankungsbeginn und die Augenfarbe ermittelt. Beim Vergleich der Gruppen PP- und PP+ konnten fünf Variablen ermittelt werden, die als Unterscheidungskriterien zwischen den beiden Gruppen fungieren können. Dabei ist die Anzahl der Patienten in den einzelnen Untergruppen zum Teil sehr klein, die Aussagekraft wird dadurch eingeschränkt.

Die nicht-parametrische Diskriminanzanalyse nach P. Dirschedl dient dazu, die Variablen herauszufiltern, die die größte diskriminatorische Bedeutung zur Unterscheidung zweier verschiedener Gruppen haben. Die angegebenen Häufigkeiten entsprechen der Verteilung der verschiedenen Variablen auf die Anzahl der Patienten der vorliegenden Studie, sie dürfen nicht als individuelles Risikoprofil für einen Patienten gewertet werden, bei dem die entsprechenden Variablen vorliegen.

Um Prediktoren für das Auftreten einer Pseudoporphyrie angeben zu können wurde die logistische Regression berechnet. Dabei erhält man mit der Odds ratio einen Wert, der angibt, um wie viel sich das Risiko für das Auftreten einer Pseudoporphyrie für einen individuellen Patienten erhöht, wenn die entsprechende Variable vorliegt. Als signifikante Variablen wurden auch in dieser Analyse Variablen ermittelt, bei denen bereits in der bivariaten Statistik signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe PP+ und der Gruppe PP- bzw. KO darstellen ließen. Es handelte sich bei der Berechnung der logistischen Regression für die Gruppen PP+ und KO um die Variablen Alter bei Erkrankungsbeginn, Höhe der Thrombozyten bei Erkrankungsbeginn, sowie das Vorliegen einer EOPA-JIA oder einer EAA als Grundkrankheit. Für die Gruppen PP+ und PP- handelte es sich um die Variablen Alter bei Erkrankungsbeginn, Höhe der Leukozyten bei Erkrankungsbeginn, die Ergänzung der Naproxentherapie durch ein oder



mehrere weitere Medikamente, sowie das Vorliegen einer EOPA-JIA als Grundkrankheit. Diese Ergebnisse unterstreichen die in der bivariaten Analyse gewonnenen Daten. Jüngere Patienten, Patienten mit einer höheren entzündlichen Aktivität bei Erkrankungsbeginn, Patienten, die an einer EOPA-JIA erkrankt sind und Patienten, bei denen die Schwere der rheumatischen Grundkrankheit eine Komedikation neben der Naproxentherapie erforderlich macht, sind in höherem Maße gefährdet, eine Pseudoporphyrie zu entwickeln. Die pathogenetischen Zusammenhänge wurden bereits oben diskutiert, betont werden sollte aber dennoch, dass bei der logistischen Regression jeweils der höchste Wert für die Odds ratio für die Parameter ermittelt wurde, die die entzündliche Aktivität zu Beginn der Erkrankung widerspiegeln. Dies unterstreicht nochmals die Annahme, dass bei einer vermehrt entzündlichen Reaktionslage des Organismus durch die Verstärkung und Beschleunigung der pathologischen Vorgänge in der Haut eine Pseudoporphyrie leichter und schneller entstehen kann, als im gesunden Körper.

Auch anhand der Überlebensstatistiken werden die Ergebnisse der bivariaten Statistik nochmals bestätigt. Patienten mit einer EOPA-JIA als Grunderkrankung und junge Patienten, die bei Erkrankungsbeginn jünger als sieben Jahre alt waren, zeigen eine deutlich steiler abfallende Pseudoporphyrie-Freiheitskurve, als Patienten, die nicht an einer EOPA-JIA erkrankt oder bei Erkrankungsbeginn sieben Jahre oder älter waren.

Neben der logistischen Regression ist auch die multivariate Überlebensstatistik in der Praxis geeignet, eine Prognose für den individuellen Patienten zu berechnen.

Aus der Zusammenschau all dieser Ergebnisse können folgende Empfehlungen zur Verhinderung des Auftretens einer Pseudoporphyrie gegeben werden:

1. Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass unter einer Naproxentherapie ausreichend Sonnenschutzmaßnahmen getroffen werden sollten. Insbesondere sollten direkte Sonnenexposition und Urlaubsreisen mit erhöhter Sonneneinstrahlung vermieden werden. Auch im Winter ist auf einen ausreichenden Sonnenschutz zu achten.
2. Eine Komedikation mit Chloroquin sollte vermieden werden.
3. Die Tagesdosis von Naproxen sollte bei Risikopatienten 15 mg / kg Körpergewicht nicht überschreiten.
4. Auf eine intermittierende Dosiserhöhung sollte, sofern möglich, verzichtet werden.
5. Bei bestimmten Patientengruppen sollte erwogen werden, ob eine Naproxentherapie eventuell durch ein anderes Medikament ersetzt werden kann, das ein geringeres Risiko für das Auftreten einer Pseudoporphyrie mit sich bringt. Dazu zählen insbesondere Patienten mit einem Hauttyp I oder II, heller Augenfarbe und blonden Haaren, Patienten mit einer hohen entzündlichen Aktivität (hohe BSG, erhöhte Leukozytenwerte, erhöhte Thrombozytenwerte, positiver ANA-Titer) oder der Grunddiagnose einer EOPA-JIA, sowie besonders junge Patienten.

## 6. Zusammenfassung und Aussichten

Bei der Naproxen-induzierten Pseudoporphyrie bei Kindern und Jugendlichen mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises handelt es sich um ein Krankheitsbild, das durch Hauterscheinungen charakterisiert wird, die klinisch und histologisch nicht von einer Porphyria cutanea tarda zu unterscheiden sind. Es zeigen sich Bläschen, Blasen und eine erhöhte Verletzlichkeit der Haut in sonnenexponierten Arealen. Im Gegensatz zur Porphyria cutanea tarda lassen sich keine pathologischen Porphyrinstoffwechselstörungen nachweisen<sup>159-176</sup>. Neben vielen anderen Medikamenten wird Naproxen als häufiger Auslöser einer Pseudoporphyrie beschrieben. Kinder und Jugendliche, die aufgrund einer rheumatischen Grunderkrankung eine Naproxentherapie erhalten, sind gefährdet, eine Pseudoporphyrie zu entwickeln.

In der vorliegenden Untersuchung wurden Daten von insgesamt 196 Patienten erfasst, von denen 45 an einer Pseudoporphyrie unter einer Naproxentherapie erkrankt waren, 96 eine Naproxentherapie erhielten, ohne eine Pseudoporphyrie zu entwickeln und 55 keine Therapie mit Naproxen erhalten hatten.

Die Inzidenz einer Pseudoporphyrie betrug 11,4% bei Patienten, die eine Naproxentherapie erhalten hatten.

In der Untersuchung fiel auf, dass die Diagnose der EOPA-JIA bei Patienten mit einer Pseudoporphyrie signifikant häufiger zugrunde lag, als bei Patienten, die keine Pseudoporphyrie entwickelten. Eine Geschlechtsbezogenheit beim Auftreten einer Pseudoporphyrie konnte im Vergleich mit den beiden anderen Patientengruppen nicht gefunden werden, dennoch fiel auf, dass drei Viertel der Pseudoporphyrie-Patienten weiblichen Geschlechts waren. Patienten, die eine Pseudoporphyrie entwickelten, waren beim Auftreten der rheumatischen Grunderkrankung signifikant jünger, als die Patienten der beiden anderen Gruppen. Ein Zusammenhang von Auftreten einer Pseudoporphyrie und Laborparametern konnte bei folgenden Werten gefunden werden: niedriges Hämoglobin, erhöhte Leukozytenzahlen, erhöhte Thrombozytenzahlen und Vorhandensein von Eiweiß im Urin. Patienten mit einer insgesamt höheren Krankheitsaktivität der rheumatischen Grunderkrankung, erhöhten Entzündungszeichen und einem erniedrigten Hämoglobin-Wert haben ein erhöhtes Risiko, eine Pseudoporphyrie zu entwickeln. Pseudoporphyrie-Patienten hatten signifikant häufiger

einen hellen Hauttyp. Hinsichtlich Augen- und Haarfarbe, sowie dem Auftreten von Sommersprossen fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede, ebenso wenig hinsichtlich der Hautpflegemaßnahmen, sowie des Auftretens von Psoriasis oder Atopieneigung beim Patienten oder erstgradigen Verwandten. Patienten, die an einer Pseudoporphyrie erkrankten, waren im Sommer und im Urlaub signifikant häufiger einer erhöhten Sonnenexposition ausgesetzt. Eine Dosisabhängigkeit bezüglich des Auftretens einer Pseudoporphyrie ließ sich nachweisen. Der Erkrankungsgipfel fand sich im Alter von acht Jahren, vier Fünftel der Pseudoporphyrie-Patienten erkrankten innerhalb der ersten zwei Jahre der Naproxentherapie, in der untersuchten Gruppe fanden sich in 15% schwere, in 46% mittelschwere und in 38% leichte Verläufe des Krankheitsbildes.

In der vorliegenden Untersuchung konnte erstmalig ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten entzündlichen Aktivität und dem Auftreten einer Pseudoporphyrie gezeigt werden. Daraus ergeben sich neue Forschungsansätze, die in weiteren Untersuchungen geklärt werden könnten.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Wood P. Nomenclature and classification of arthritis in children. In: Munthe E, editor. *The Care of Rheumatic Children*. Basle: EULAR, 1978: 47-50.
2. Brewer E, Bass J, Baum J. Current proposed revision of JRA criteria. *Arthritis Rheum* 1977; 20S: 195-99.
3. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass EN, Manners P, Maldano-Cocco J, Suarez-Almazor M, Orozco-Alcala J, Prieur AM. Revision for the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheum* 1998; 25: 1991-94.
4. Kunnamo I, Kallio P, Pelkonen P. Incidence of arthritis in urban Finnish children. A prospective study. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1232-38.
5. Laaksonen AL. A prognostic study of juvenile rheumatoid arthritis. *Acta Paediatr Scand* 1966; 55: S9-91.
6. Prieur AM, Le-Gall E, Karman F, Edan C, Lasserre O, Goujard J. Epidemiologic survey of juvenile chronic arthritis in France. *Clin Exp Rheumatol* 1987; 5: 217-23.
7. Symmons DPM, Jones M, Osborne J, Sills J, Southwood TR, Woo P. Paediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Paediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *Br J Rheumatol* 1996; 23: 1975-80.
8. Towner SR, Michet CJ Jr, O'Fallon WM, Nelson AM. The epidemiology of juvenile arthritis in Rochester Minnesota 1960-79. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 1208-13.
9. Petty RE, Malleson P. Epidemiology of juvenile rheumatoid arthritis. *World Pediatrics Child Care* 1987; 26: 1208-13.
10. Peterson LS, Mason T, Nelson AM, O'Fallon WM, Gabriel SE. Juvenile rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota 1960-1993: is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1385-90.
11. Davidson J. Juvenile idiopathic arthritis: a clinical overview. *European Journal of Radiology* 2000; 33: 128-34.
12. Woo P, Wedderburn LR. Juvenile chronic arthritis. *The Lancet* 1998; 351: 969-73.
13. Sherry DD, Mellins ED, Nepom BS. Pauciarticular-onset juvenile chronic arthritis. In: Maddison, Isenberg, Woo, Glass, editors. *Oxford Textbook of Rheumatology*. Oxford University Press 1998. 1099-1114.
14. Albert ED, Scholz S. Juvenile arthritis: genetic update. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12: 209-18.

15. Melin-Aldana H, Giannini EH, Taylor J, et al. Human leukocyte antigen DRB1\*1104 in the chronic iridocyclitis of pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Peds* 1992; 121: 56-60.
16. Haas JP, Truckenbrodt H, Paul C, et al. Subtypes of HLA DRB1 \*03, \*08, \*011, \*012, \*13 and \*14 in early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis (EOPA) with and without iridocyclitis. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12(S10): 7-14.
17. De Inicencio J, Giannini EH, Glass DN. Can genetic markers contribute to the classification of juvenile rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 1993; 20(S40): 12-18.
18. Fernandez-Viña M, Fink CW, Statsny P. HLA associations in juvenile arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 205-14.
19. Nepom B. The immunogenetics of juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1991; 17: 825-42.
20. Glass D, Litvin D, Wallace K, et al. Early-onset pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis associated with human leukocyte antigen DRW5, iritis and antinuclear antibody. *J Clin Invest* 1980; 66: 426-9.
21. Fernandez-Viña MA, Fink CW, Stasny P. HLA antigens in juvenile arthritis. Pauciarticular and polyarticular juvenile arthritis are immunogenetically distinct. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1787-94.
22. Guillaume S, Prieur AM, Coste J. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2000; 43: 1658-85.
23. Flato B, Aasland A, Vinje O, Forre O. Outcome and predictive factors in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy. *J Rheum* 1998; 25: 366-75.
24. Cassidy JT, Sullivan DB, Petty RE. Clinical patterns of chronic iridocyclitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 224-7.
25. Cassidy JT. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB, editors. *Textbook of rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders: 1993. p. 1189-208.
26. Kanski JJ. Juvenile Arthritis and Uveitis. *Survey of Ophthalmology* 1990; 34: 253-67
27. Cabral DA, Petty RE, Malleson PN, Ensworth S, McCormick AQ, Shroeder ML. Visual prognosis in children with chronic anterior uveitis and arthritis. *J Rheumatol* 1994; 21: 2370-5.
28. Kanski JJ: Uveitis in juvenile chronic arthritis: incidence, clinical features and prognosis. *Eye* 1988; 2: 641-5.

29. Giannini EH, Malagon CN, van Kerckhove C, Tayler J, Lovell DJ, Levinson JE, Passo MH, Ginsberg J, Burke MJ, Glass DN. Longitudinal analysis of HLA associated risks for iridocyclitis in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18: 1394-7.
30. Chylack LT. The ocular manifestation of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 217-21.
31. Schaller JG. Juvenile rheumatoid arthritis: series 1. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 165-70.
32. Ansell BM. Juvenile rheumatoid arthritis: series 3. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 176-8.
33. Rosenberg AM. Analysis of a pediatric rheumatology clinic population. *J Rheumatol* 1990; 17: 827-30.
34. Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J. The early clinical recognitions of juvenile-onset ankylosing spondylitis and its differentiation from juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1995; 38: 835-44.
35. Cassidy JT, Petty RE: Juvenile rheumatoid arthritis. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. New Yourk, Churchill Livingstone. 1990; 113-219.
36. Burgos-Vargas R. Spondylarthropathies and psoriatic arthritis in children. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5: 634-43.
37. van der Linden S. Ankylosing Spondylitis. In: Kelley WN. *Textbook of rheumatology*. Philadelphia. 1997 pp. 969 ff.
38. Burgos-Vargas R, Pacheco-Tena C, Vazquez-Mellado J. Juvenile-onset spondylarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 569-98.
39. Unsal E, Eroglu Y, Buyukgebiz B, Kupelioglu A, Cevik NT. A case of juvenile ankylosing spondylitis and Crohn's disease. *Turk J Pediatr* 1997; 39: 277-80.
40. Southwood TR, Petty RE, Malleson PN, Delgado EA, Hunt DWC, Wood B, Schroeder ML. Psoriatic arthritis in children. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1007-13.
41. Lambert JR, Ansell BM, Stephenson E, Wright V. Psoriatic arthritis in childhood. *Clin Rheum Dis* 1976;2; 339-52.
42. Calabro JJ. Psoriatic arthritis in children. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 415-16.
43. Sills EM. Psoriatic arthritis in childhood. *Johns Hopkins Medical Journal* 1980; 146: 49-53.
44. Hamilton ML, Gladman DD, Shore A, Laxer RM, Silverman ED. Juvenile psoriatic arthritis and HLA antigens. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 694-7.

45. Gäre BA, Fasth A. The natural history of juvenile chronic arthritis: A population based cohort study. II. Outcome. *J Rheum* 1995; 22: 308-19.
46. Shore A, Ansell BM. Juvenile psoriatic arthritis – ANA analysis of 60 cases. *J Pediatr* 1982; 100: 529-35.
47. Cassidy JT. Rheumatic diseases of the childhood. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (editors). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia. 2001. pp 1297-1313.
48. Cassidy JT. Rheumatic diseases of the childhood. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB, editors. *Textbook of rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders. 1997. pp. 1207-24.
49. Laxer RM, Schneider R. Systemic-onset juvenile chronic (rheumatoid) arthritis and adult-onset Still's disease. In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, editors. *Oxford Textbook of Rheumatology*, Oxford Medical Publication. 1993: pp. 722-33.
50. Cassidy JT, Petty RE: Juvenile rheumatoid arthritis. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. New York, Churchill Livingstone. 1990; 113-219.
51. Schneider R, Laxer RM. Systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12: 245-71.
52. Ansell BM, Bywaters EG. Growth in Still's disease. *Ann Rheum Dis* 1956;15: 295-318.
53. Kanski JJ: Screening for uveitis in juvenile rheumatoid arthritis. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 225-8.
54. Gallagher KT, Bernstein B. Juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 372-6.
55. De Vere-Tyndall A, Bacon T, Parry R, Tyrrell DA, Denman AM, Ansell BM. Infection and interferon production in systemic juvenile chronic arthritis: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 1-7.
56. Hanson V, Kornreich H, Bernstein B, Koster-King K, Singsen B. Prognosis of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 279.
57. H. Svantesson, A. Åkesson, K. Eberhardt, R. Elborgh. Prognosis in juvenile rheumatoid arthritis with systemic onset. A follow up study. *Scand J Rheumatol* 1983; 12: 139-44.
58. Stoeber E. Prognosis in juvenile chronic arthritis. Follow up of 433 chronic rheumatic children. *Eur J Pediatr* 1981; 135: 225-8.
59. Schnitzer TJ, Ansell BM: Amyloidosis in juvenile chronic polyarthritis. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 245-52.



60. Stephan JL. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11:6.
61. Vane JR, Botting RM. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res* 1998; 47: S78-87.
62. Miehle W. *Medikamentöse Therapie rheumatischer Erkrankungen*. Stuttgart. New York. 2000. pp. 15-31.
63. E.H. Giannini et alii. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1992; 326: 1043-49.
64. Scholz H, Schwabe U. *Taschenbuch der Arzneitherapie. Angewandte Pharmakologie*. München. Jena 2000. pp. 219-21.
65. Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Heidelberg. Berlin. Oxford. 1998. pp. 203-207.
66. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane RJ. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11693-7.
67. Haapasaari J, Wuolijoki E, Ylijoki H. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis with diclofenac sodium. *Scand J Rheum* 1983; 12: 325-30.
68. Scholz H, Schwabe U. *Taschenbuch der Arzneitherapie. Angewandte Pharmakologie*. München. Jena 2000. p. 564.
69. Engelhardt G, Bögel R, Schnitzler C. Meloxicam: Influence on arachidonic acid metabolism. Part 1. In vitro findings. *Biochem Pharmacol* 1996; 51: 21-8.
70. Türck D, Roth W, Busch U. A review of the clinical pharmacokinetics of meloxicam. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 13-6.
71. Lemmel EM, Bolten W, Burgos-Vargas R, Platt P, Nissilä M, Sahlberg D, Björneboe O, Baumgartner H, Valat J-P, Franchimont P, Bluhmki E, Hanft G, Distel M. Efficacy and Safety of Meloxicam in Patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 282-90.
72. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Naproxen up to date: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficiency and use in rheumatic diseases and pain states. *Drugs* 1979; 18: 241-277.
73. Prieur AM. The place of corticosteroid therapy in juvenile chronic arthritis in 1992. *J Rheumatol* 1993; 20: 32-4.
74. Barrera P, Boerbooms AM, van de Pute LB, van der Meer JW. Effects of antirheumatic agents on cytokines. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 25: 234-53.

75. Wallner BP, Mattaliano RJ, Hession C, Cate RL, Tizard R, Sinclair LK, Foeller C, Chow EP, Browing JL, Ramachandran KL, et al. Cloning and expression of human lipocortin, a phospholipase A2 inhibitor with potential anti-inflammatory activity. *Nature* 1986; 320: 77-81.
76. Masferrer JL, Seibert K, Zweifel B, Needleman P. Endogenous glucocorticoids regulate an inducible cyclooxygenase enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3917-21.
77. Schaffer M, Witte M, Gottwald T, Koveker G, Becker HD. Stickstoffmonoxid: Mediator der Gewebsreparation? *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 339-45.
78. Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Heidelberg. Berlin. Oxford. 1998. p. 616.
79. Goldstein RA, Bowen DL, Fauci AS. Adrenal corticosteroids. In: *Inflammation: Basic principles and clinical correlates*. Second edition. Eds. Gallin, JI, Goldstein M, Snyderman R, pp. 1061-81, Raven Press New York 1992.
80. Miehle W. Medikamentöse Therapie rheumatischer Erkrankungen. Stuttgart. New York. 2000. pp. 45-47.
81. Padeh S, Passwell JH. Intraarticular corticosteroid injection in the management of children with chronic arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1210-14.
82. Estler JC, Ammon HPT. Lehrbuch der allgemeinen und systematischen Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart. New York. 1990. pp. 418-20.
83. Miehle W. Medikamentöse Therapie rheumatischer Erkrankungen. Stuttgart. New York. 2000. p. 32.
84. Wallace CA. The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 381-91.
85. Firestein GS, Paine MM, Boyle DL. Mechanisms of methotrexate action in rheumatoid arthritis. Selective decrease in synovial collagenase gene expression. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 193-200.
86. Alarcón GS, Schrohenloher RE, Bartolucci AA, Ward JR, Williams HJ, Koopman WJ: Suppression of rheumatoid factor production by methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: evidence for differential influences of therapy and clinical status on IgM and Ig A rheumatoid factor expression. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1156-61.
87. Cronstein BN, Weissmann G. The adhesion molecules of inflammation. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 147-57.
88. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, Clendenin NJ, Baram J, Koizumi S. Polyglutamation of methotrexate: is methotrexate a prodrug? *J Clin Invest* 1985; 76: 907-12.

89. Ravelli A, Gerloni V, Corona F, Falcini F, Lepore L, De Santis R, et al. Oral versus intramuscular methotrexate in juvenile chronic arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: S334.
90. Jundt JW, Browne BA, Giocco GP, Steele AD, Mock D. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablets, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol* 1993; 29: 1845-9.
91. Miehle W. *Medikamentöse Therapie rheumatischer Erkrankungen*. Stuttgart. New York. 2000. p. 91.
92. Weinblatt ME, Weissmann BN, Holdsworth De, Fraser PA, Maier AI, Falchuk KR: Longterm prospective study of methotrexate: 84 month update. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 129-37.
93. Rose CD, Singsen BH, Eichenfeld AH, Goldsmith DP, Artreya PH. Safety and efficacy of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1990; 117; 653-9.
94. Wallace CA, Sherry DD, Mellin ED, Aiken RP: Predicting remission in juvenile rheumatoid arthritis with methotrexate treatment. *J Rheumatol* 1993; 20:118-22.
95. Andersen LS, Hansen EL, Knudsen JB, Wester JU, Hansen GV, Hansen TM. Prospectively measured red cell folate levels in methotrexate treated patients with rheumatoid arthritis: relation to withdrawal and side effects. *J Rheumatol* 1997; 24: 830-7.
96. Ravelli A, Migliavacca D, Viola S, Ruperto N, Pistorio A, Martini A. Efficacy of folinic acid in reducing methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 625-7.
97. Zachariae J, Kragballe K, Sogaard H. Methotrexate induced liver cirrhosis: studies including serial liver biopsies during continued treatment. *Br J Dermatol* 1980; 102: 407-12.
98. Podrugiel BJ, McGill DB, Ludwig J, Taylor WF, Muller SA. Liver injury associated with methotrexate therapy for psoriasis. *Mayo Clin Proc* 1973; 48: 787-92.
99. Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med* 1991; 90: 711-6.
100. White PH, Ansell BM. Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 1992; 326: 1077-8.
101. Falcini F, Taccetti G, Ermini M, Trapani S, Calzolari A, Franchi A, Cerinic MM. Methotrexate-associated appearance and rapid progression of rheumatoid nodules in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 175-8.

102. Buckley LM, Bullaboy CA, Leichtman L, Marquez M. Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 971-3.
103. Singsen BH, Goldbach-Mansky R. Methotrexate in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis and other pediatric rheumatoid and non-rheumatoid disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 811-40.
104. Fries Jf, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 23: 137-45.
105. Halle F, Prieur AM. Evaluation of methotrexate in the treatment of juvenile chronic arthritis according to the subtype. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 297-302.
106. Wong VG, Hersh EM. Methotrexate in the therapy of cyclitis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1965; 69: 279-93.
107. Lazar M, Weiner MJ, Leopold ICH. Treatment of uveitis with methotrexate. *Am J Ophthalmol* 1969; 67: 383-7.
108. Hemady RK, Baer JC, Foster CS. Immunosuppressive drugs in the management of progressive, corticosteroid-resistant uveitis with juvenile rheumatoid arthritis. *Int Ophthalmol Clin* 1992; 32: 241-52.
109. Svartz N. Salazopyrin, a new sulfonilamide preparation. *Acta Med Scand* 1942; 110: 577-98.
110. Nissila M, Lehtinen K, Leirisalo-Repo M, Luukkainen R, Mutru O, Yli-Kerttula U. Sulfasalazine in the treatment of ankylosing spondylitis. A twenty-six-week, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1111-6.
111. Comer SS, Jasin HE. In vitro immunomodulatory effects of sulfasalazine and its metabolites. *J Rheumatol* 1988; 15: 580-6.
112. Madhok R, Wijelath E, Smith J, Watson J, Sturrock RD, Capell HA. Is the beneficial effect of sulfasalazine due to inhibition of synovial neovascularization? *J Rheumatol* 1991; 18: 199-202.
113. Carlin G, Nymar AK, Grönberg A. Effect of sulfasalazine on cytokine production by mitogen-stimulated human T-cells. *Arthritis Rheum* 1994; 37: S383
114. Kotz U. Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine, its metabolites and other prodrugs of 5-aminosalicylic acid. *Clin Pharmacokin* 1985; 10: 285-302.
115. Imundo LF, Jacobs JC. Sulfasalazine therapie for juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheum* 1996; 23:360-6.
116. Jacobs JC. Sulphasalazine in the treatment of childhood arthritis: A preliminary report. *Arthritis Rheumatol* 1990; 33: S145.

117. Gran JT, Myklebust G. Toxicity of sulphasalazine in rheumatoid arthritis. Possible protective effect of rheumatoid factors and corticosteroids. *Scand J Rheumatol* 1993; 22: 229-32.
118. O'Dell J, Haire C, Erikson N, et al. Triple DMARD therapy for rheumatoid arthritis: Efficacy. *Arthritis Rheum* 1994; 37: S259.
119. Ansell BM, Hall JK, Loftus P, et al. A multicenter pilot study of sulphasalazine in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 201-3.
120. Hoza J, Havelka S, Kadelcova T, Němcova D. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis. *Rheumatol Int* 1990; 20: 71-4.
121. Ozdogon H, Turunc M, Deringol B, Yurdakul S, Yazici H. Sulphasalazine in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis: A preliminary open trial. *J Rheumatol* 1986; 13: 124-5.
122. Kümmerle-Deschner J, Dannecker G. Sulphasalazine desensitization in a paediatric patient with juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr* 1995; 84: 952-954.
123. Martin L, Sitar DS, Chalmers IM, Hunter T. Sulphasalazine in severe rheumatoid arthritis: A study to assess potential correlates of efficacy and toxicity. *J Rheumatol* 1986; 13: 285-7.
124. Caspi D, Fuchs D, Yaron M. Sulphasalazine induced hepatitis in juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1264-5.
125. Joos R, Veys EM, Mielants H, Van Werveke S, Goemaere s. Sulphasalazine treatment in juvenile chronic arthritis: An open study. *J Rheumatol* 1991; 18: 880-4.
126. Van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, Wulfraat NM, van Luijk WH, Oostveen JC, Kuis W, Dijkmans BA, van Soesbergen RM. Effects of sulfasalazine treatment on serum immunoglobulin levels in children with juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 25-30.
127. Brooks CD. Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 845-53.
128. Sherry DD, Wallace CA. Sulfasalazine toxicity in children with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 43: S153.
129. Prince HE, Ettenger RB, Dorey FJ, Fine RN, Fahey JL. Azathioprine suppression of natural killer activity and antibody-dependent cellular cytotoxicity in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1984; 16: 1475-7.
130. Miehle W. *Medikamentöse Therapie rheumatischer Erkrankungen*. Stuttgart. New York. 2000. p. 76.

131. Savalainen HA, Kautiainen H, Isomäki H, Aho K, Verronen P. Azathioprine in patients with juvenile chronic arthritis: a longterm followup study. *J Rheum* 1997; 24: 2444-2450.
132. Stoeber E. Long-term basis treatment with azathioprine in systemic juvenile chronic polyarthritis (Still's syndrome) and iridocyclitis. In Munthe E, ed. *The care of rheumatic children*. Basel: EULAR, 1978: 168-9.
133. Pisetsky DS. Tumor necrosis factor blockers in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 342: 810-811.
134. Johnson CJ, Reilly KM, Murray KM. Etanercept in juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 464-71.
135. Mangge H, Kenzian H, Gallistl S, Neuwirth G, Liebmann P, Kaulfersch W, et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 211-20.
136. Brennan FM, Chantry D, Jackson A, Maini R, Feldmann M. Inhibitory effect of TNF- $\alpha$  antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989; 2: 244-7.
137. Bondeson J, Maini RN. Tumor necrosis factor as a therapeutic target in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases: the clinical experience with infliximab. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 211-16.
138. Takei S, Groh D, Bernstein B, Shaham B, Gallacher K, Reiff A. Safety and efficacy of high dose Etanercept in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheum* 2001; 28: 1677-80.
139. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silvermann ED, Nocton JJ, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore J, Fink KB. Etanercept in children with polyarticular juvenile arthritis. *New Engl J Med* 2000; 342: 763-69.
140. Grom AA, Murray KJ, Luyrink L, Emery H, Passo MH, Glass DN, Bowlin T, Edwards C. Patterns of expression of tumor necrosis factor alpha, tumor necrosis factor beta, and their receptors in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondylarthropathy. *Arth Rheum* 1996; 39: 1703-10.
141. Schmeling H, Mathony K, John V, Keyßer K, Burdach S, Horneff G. A combination of etanercept and methotrexat for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 410-12.
142. Smith JR, Levinson RD, Holland GN, Jabs DA, Robinson MR, Whitcup SM, Rosenbaum JT. Differential efficacy of tumor necrosis factor inhibition in the management of inflammatory eye disease and associated rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 252-7.

143. Reiff A, Takei S, Sadeghi S, Stout A, Shaham B, Bernstein B, Gallagher K, Stout T. Etanercept therapy in children with treatment-resistant uveitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1411-15.
144. Leeb BF, Sautner J. Anti-TNF-alpha therapy as a new option in treatment of rheumatoid arthritis? *Wien Med Wochenschr* 1999; 149: 554-7.
145. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, Siegel JN, Braun M. Tuberculosis associated with Infliximab, a tumor necrosis factor  $\alpha$ -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 15: 1098-1104.
146. Kovarsky J. Clinical pharmacology and toxicology of cyclophosphamide: emphasis on use in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1983; 12: 359-72.
147. Miehle W. *Medikamentöse Therapie rheumatischer Erkrankungen*. Stuttgart. New York. 2000. pp. 82-84.
148. Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Seminars Arthr Rheum* 1993; 23: 82-91.
149. Arner EC, Darnell LR, Pratta MA, Newton RC, Ackerman NR, Galbraith W. Effect of antiinflammatory drugs on human interleukin-1-induced cartilage degradation. *Agents Actions* 1987; 21: 334-6.
150. Miehle W. *Medikamentöse Therapie rheumatischer Erkrankungen*. Stuttgart. New York. 2000. pp. 54-55.
151. Scholz H, Schwabe U. *Taschenbuch der Arzneitherapie. Angewandte Pharmakologie*. München. Jena 2000. p. 223.
152. Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Heidelberg. Berlin. Oxford. 1998. p. 205.
153. Estler JC, Ammon HPT. *Lehrbuch der allgemeinen und systematischen Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart. New York. 1990. pp. 220-229.
154. Boardman PL, Hart F. Side effects of indomethacin. *Ann Rheum Dis* 1967; 26: 127-32.
155. Craig G, Buchanan W. Anti-rheumatic drugs: Clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1980; 20: 453-84.
156. Bigby M, Stern R. Cutaneous reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1985; 12: 866-76.
157. Gebhardt M, Wollina U. Kutane Nebenwirkungen nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAID). *Z Rheumatol* 1995; 54: 405-12.
158. Wintroub BU, Stern R. Cutaneous drug reactions: pathogenesis and clinical classification. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 167-79.

159. Parodi A, Guarrera M, Reborá A. Amiodarone-induced pseudoporphyria. *Photodermatology* 1988; 4:146-147.
160. Howard AM, Dowling J, Varigos G. Pseudoporphyria due to naproxen. *Lancet* 1985; 1: 819-20.
161. Lang BA, Finlayson LA. Naproxen-induced pseudoporphyria in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *The Journal of Pediatrics* 1994; 124: 639-42
162. Taylor BJ, Duffill MB. Pseudoporphyria from nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Z Med J* 1987; 100: 322-3.
163. Wallace CA, Farrow D, Sherry DD. Increased risk of facial scars in children taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. *The Journal of Pediatrics* 1994; 125: 819-822.
164. Schanbacher CF, Vanness ER, Daoud MS, Tefferi A, Daniel WP. Pseudoporphyria: A clinical and biochemical study of 20 Patients. *Mayo Clin. Proc* 2001; 76: 488-92.
165. Ramsay CA. Drug induced pseudoporphyria. *J Rheumatol* 1991 Jun; 18(6): 799-800.
166. Leitao EA, Person JR. Bumetanide-induced pseudoporphyria. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1990; 23: 129-30.
167. Mantoux F, Bahadoran P, Perrin C, et al. . Pseudo-porphyríe cutanée tarditive induite par le flutamíde. *Ann Dermatol Venerol* 1999; 126:150-2.
168. Girschick HJ, Hamm H, Ganser G, Huppertz HI. Naproxen-induced Pseudoporphyria: Appearance of New Skin Lesions after Discontinuation of Treatment. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 108-11.
169. Judd LE, Henderson DW, Hill DC. Naproxen-Induced Pseudoporphyria. *Arch Dermatol* 1986; 122: 451-4.
170. Allen R, Rogers M, Humphrey I. Naproxen Induced Pseudoporphyria in Juvenile Chronic Arthritis. *The Journal of Rheumatology* 1991; 18: 893-96.
171. Suarez SM, Cohen PR, DeLeo VA. Bullous photosensitivity to naproxen: „Pseudoporphyria“. *Arthritis and Rheumatism*. 1990; 33: 903–8.
172. Schäd SG, Hamm H, Girschick HJ. Blasen, Erosionen und Narben im Gesicht bei 2 Mädchen mit idiopathischer Arthritis. *Hautarzt* 2002; 53: 51-3.
173. Papadopoulos AJ, Schwartz RA, Fekete Z, Kihiczak G, Samady JA, Atkin SH, Lambert WC. Pseudoporphyria: an atypical variant resembling toxic epidermal necrolysis. *J Cutan Med Surg* 2001; 5: 479-85.
174. Green JJ, Manders SM. Pseudoporphyria. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 100-8.



175. Maerker JM, Harm A, Foeldvari I, Hoyer PH. Naproxeninduzierte Pseudoporphyrie. *Hautarzt* 2001; 52: 1026-29.
176. La Duca JR, Bouman PH, Gaspari AA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced pseudoporphyria: a case series. *J Cutan Med Surg* 2002; 16: S1203.
177. Burton JL. Cutaneous Pseudoporphyria. *Lancet* 1985; 15: 1393.
178. Poh-Fitzpatrick MB. Porphyria, Pseudoporphyria, Pseudopseudoporphyria . . . ? *Arch Dermatol* 1986; 122: 403-4.
179. Murphy GM, Wright J, Nicholls DSH et al. Sunbed-induced pseudoporphyria. *British Journal of Dermatology* 1989; 120: 555-62.
180. Burry JN: Persistent phototoxicity due to nalidixid acid. *Arch Dermatol* 1974 Feb; 109(2): 263.
181. Keane JT, Pearson RW, Malkinson FD. Nalidixic Acid-Induced Photosensitivity in Mice: A Model for Pseudoporphyria. *The Journal of Invetigative Dermatology* 1984; 82: 210-3.
182. de Silva B, Banney L, Uttley W, Luqimani R, Schofield O. Pseudoporphyria and nonsteroidal antiinflammatory agents in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Dermatol* 2000 Nov-Dec; 17(6): 480-3.
183. Nicholls D. Pseudoporphyria from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Z Med J* 1987; 100: 427-8.
184. Rivers JK, Barnetson RS. Naproxen-induced bullous photodermatitis. *Med J Aust* 1989 Aug 7; 151(3): 167-8.
185. Levy ML, Barron KS, Eichenfeld A, Honig PJ. Naproxen-induced pseudoporphyria: A distinctive photodermatitis. *The Journal of Pediatrics* 1990; 117: 660-4.
186. Cox NH, Wilkinson DS. Dermatitis artefacta as the presenting feature of autoerythrocyte sensitization syndrome and naproxen-induced pseudoporphyria in a single patient. *British Journal of Dermatology* 1992; 126: 86-9.
187. Farr PM, Diffey BL. Pseudoporphyria due to naproxen. *Lancet* 1985 May 18; 1(8438): 1166-7.
188. Mayou S, Black MM. Pseudoporphyria due to naproxen. *Br J Dermatol* 1986; 114: 519-20.
189. Kochevar IE, Morison WL, Lamm JL, McAuliffe DJ, Western A, Hood AF. Possible mechanism of piroxicam-induced photosensitivity. *Arch Dermatol* 1986 Nov; 122(11): 1283-7.
190. Stern RS. Phototoxic reactions to piroxicam and other nonsteroidal antiinflammatory agents. *N Engl J Med* 1983; 309: 186-7.

191. Cummins R, Wagner-Weiner L, Paller A. Pseudoporphyria induced by celecoxib in a patient with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2938-40.
192. Cron RQ, Finkel TH. Nabumetone induced pseudoporphyria in childhood. *J Rheumatol* 2000; 27: 1817-8.
193. Meggit SJ, Farr FM. Pseudoporphyria and propionic acid non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Dermatol* 1999; 141: 591-2.
194. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. Porphyrinen. In: *Dermatologie und Venerologie*. 4. Auflage 1996, Berlin. pp. 1179-95.
195. Black MM, Gawkrödger DJ, Seymour CA, Weismann K. Metabolic and Nutritional Disorders. In: *Textbook of Dermatology*. 5. Auflage 1994, Oxford. p. 2297.
196. Maynard B, Peters MS. Histologic and immunofluorescence study of cutaneous porphyrias. *J Cutan Porphyrias* 1992; 19: 40-7.
197. Dubski C, Beutner EH. Studies of laminin and type IV collagen in blisters of porphyria cutanea tarda and drug-induced pseudoporphyria. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 28-32.
198. Epstein JH, Tuffanelli DL, Epstein WL. Cutaneous changes in the porphyrias. A microscopic study. *Arch Dermatol* 1973 May; 107(5): 689-98.
199. Lamola A, Doleiden FH. Cross-linking of membrane proteins and Protoporphyrin-sensitized photohemolysis. *Photochem Photobiol* 1980; 31: 597-601.
200. Lim HW, Gigli I. Role of complement in porphyrin-induced photosensitivity. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 4-9.
201. Spikes JD. Porphyrins and related compounds as photodynamic sensitizers. *Ann NY Acad Sci* 1975; 244: 496-508.
202. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. Physikalisch und chemisch bedingte Hauterkrankungen. In: *Dermatologie und Venerologie*. 4. Auflage 1996, Berlin. pp. 507-21.
203. Fritsch P. *Dermatologie und Venerologie*. Heidelberg 1998. pp. 153-155.
204. Ljunggren B, Lundberg K. In vivo phototoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs evaluated by the mouse tail technique. *Photodermatol* 1985; 2: 377-82.
205. Becker L, Eberlein-König B, Przybilla B. Phototoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: In vitro studies with visible light. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 337-40.

206. Ljunggren B. Propionic acid-derived non-steroidal antiinflammatory drugs are phototoxic in vitro. *Photodermatol* 1985; 2: 3-9.
207. Mehta S, Lang B. Long-term followup of naproxen-induced pseudoporphyria in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2252-4.
208. Illing S, Claßen M. *Klinikleitfaden Pädiatrie*. München, Jena 2000. pp. 740-1.
209. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin-types I through VI. *Arch Dermatol* 1988; 124: 869-71.

## 8. Anhang

### 8.1. Abkürzungsverzeichnis

ANA	Antinukleäre Antikörper
Bzw.	Beziehungsweise
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
COX	Cyclooxygenase
CRMO	Chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis
DMARD	disease modifying antirheumatic drugs
DNA	Desoxyribonuklein acid
EAA	Enthesitis-assoziierte Arthritis
EEG	Elektroenzephalogramm
EOPA-JIA	Early-onset pauciarticular juvenile idiopathic arthritis
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
γGT	Gammaglutamyltransferase
Hb	Hämoglobin
HLA	Human leucocyte antigen
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
KO	Gruppe der 55 Patienten, die keine Naproxentherapie erhielten
LA	Lyme-Arthritis
LDH	Laktatdehydrogenase
LSF	Lichtschutzfaktor
mg / kg KG	Milligramm / Kilogramm Körpergewicht
MRT	Magnetresonanztomographie
n.a.	nicht anwendbar
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
PA RF –	Rheumafaktor-negative Polyarthrit
PA RF +	Rheumafaktor-positive Polyarthrit
PAS	p-Aminosalicylsäure
pH	Pondus hydrogenii (Potenz und Maß der Wasserstoffionenkonzentration)
PP-	Die Gruppe der 96 Patienten, die unter einer Naproxentherapie keine Pseudoporphyrie entwickelten
PP+	Die Gruppe der 45 Patienten, die an einer Pseudoporphyrie erkrankten
Sign.	signifikant
Std.Abweichung	Standardabweichung
TNF-α	Tumor-Nekrose-Faktor-α
UV	Ultraviolettes Licht
Vgl.	Vergleiche
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 8.2 Begleitschreiben und Fragebogen

8.2.1 Begleitschreiben an die Patienten, die an einer Pseudoporphyrie erkrankt sind

8.2.2 Begleitschreiben an die Patienten, die eine Therapie mit Naproxen erhielten

8.2.3 Begleitschreiben an die Patienten, die keine Therapie mit Naproxen erhielten

8.2.4 Fragebogen



Dr. med. H. J. Girschick  
Leiter des Funktionsbereiches Kinderrheumatologie  
Universitäts-Kinderklinik  
Josef-Schneider-Str. 2  
97080 Würzburg  
Tel: 0931-201-5846  
Fax: 0931-201-2242  
Email: [hermann.girschick@mail.uni-wuerzburg.de](mailto:hermann.girschick@mail.uni-wuerzburg.de)

Liebe Eltern,

Wir schicken Ihnen heute einen Fragebogen zur Verträglichkeit eines der in der Kinder-Rheumatologie am häufigsten verwendeten Medikamente zu. Es handelt sich dabei um Proxen®, der Inhaltsstoff heißt Naproxen. Auch Ihr Kind wird / wurde damit behandelt. Das Medikament hat eine schmerz- und entzündungshemmende Wirkung und wird deshalb bei Kindern mit rheumatischen Erkrankungen eingesetzt. Eine der am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen von Naproxen ist das Auftreten von Bläschen, kleinen Verletzungen oder Grunden, vor allem auf den Hautstellen, die dem Sonnenlicht ausgesetzt sind. Daher sind oft das Gesicht und der Handrücken betroffen. Später sieht dies dann wie kleine Narben aus. Wir wollen mit Hilfe des Fragebogens Risikofaktoren für das Auftreten dieser Nebenwirkung erarbeiten und brauchen daher Ihre Mithilfe. Es ist uns bewusst, dass der Fragebogen mit seinen fünf Seiten durchaus etwas ausführlich ist, aber wir brauchen all diese Daten, um uns ein gutes Bild machen zu können.

Einige von Ihnen werden auch in der Sprechstunde mit diesem Fragebogen konfrontiert werden. Für diesen Fall stehen wir Ihnen dann natürlich sofort zum Ausfüllen des Bogens zur Verfügung.

Wir möchten Ihnen schon jetzt für Ihre Hilfe danken. Bitte schicken Sie uns den ausgefüllten Fragebogen an die obige Adresse wieder zu oder geben Sie ihn in der Sprechstunde wieder ab.

Mit besten Grüßen

Andrea Eisenkeil, cand.med.  
Medizinstudentin

Dr.med. Susanne Schäd  
Universitäts-Hautklinik

Dr.med. Hermann Girschick  
Kinderarzt



Dr. med. H. J. Girschick  
Leiter des Funktionsbereiches Kinderreumatologie  
Universitäts-Kinderklinik  
Josef-Schneider-Str. 2  
97080 Würzburg  
Tel: 0931-201-5846  
Fax: 0931-201-2242  
Email: [hermann.girschick@mail.uni-wuerzburg.de](mailto:hermann.girschick@mail.uni-wuerzburg.de)

Liebe Eltern,

Wir schicken Ihnen heute einen Fragebogen zur Verträglichkeit eines der in der Kinderreumatologie am häufigsten verwendeten Medikamente zu. Es handelt sich dabei um Proxen®, der Inhaltsstoff heißt Naproxen. Auch Ihr Kind wird / wurde damit behandelt. Das Medikament hat eine schmerz- und entzündungshemmende Wirkung und wird deshalb bei Kindern mit rheumatischen Erkrankungen eingesetzt. Eine der am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen von Naproxen ist das Auftreten von Bläschen, kleinen Verletzungen oder Grunden, vor allem auf den Hautstellen, die dem Sonnenlicht ausgesetzt sind. Daher sind oft das Gesicht und der Handrücken betroffen. Später sieht dies dann wie kleine Narben aus. Wir wollen mit Hilfe des Fragebogens Risikofaktoren für das Auftreten dieser Nebenwirkung erarbeiten und brauchen daher Ihre Mithilfe. Es ist uns bewusst, dass der Fragebogen mit seinen fünf Seiten durchaus etwas ausführlich ist, aber wir brauchen all diese Daten, um uns ein gutes Bild machen zu können.

Für unsere Untersuchungen benötigen wir zum Vergleich auch die Daten von Kindern, bei denen diese Nebenwirkung nicht aufgetreten ist, darum bitten wir Sie den Fragebogen auszufüllen und die Fragen, die sich auf diese Nebenwirkung beziehen einfach auszulassen. Wir stehen Ihnen natürlich beim Ausfüllen des Bogens gerne zur Verfügung.

Wir möchten Ihnen schon jetzt für Ihre Hilfe danken. Bitte schicken Sie uns den ausgefüllten Fragebogen an die obige Adresse wieder zu oder geben Sie ihn in der Sprechstunde wieder ab.

Mit besten Grüßen

Andrea Eisenkeil, cand. med.  
Medizinstudentin

Dr. med. Susanne Schäd  
Universitäts-Hautklinik

Dr. med. Hermann Girschick  
Kinderarzt



Dr.med. H. J. Girschick  
Leiter des Funktionsbereiches Kinderrheumatologie  
Universitäts-Kinderklinik  
Josef-Schneider-Str. 2  
97080 Würzburg  
Tel: 0931-201-5846  
Fax: 0931-201-2242  
Email: [hermann.girschick@mail.uni-wuerzburg.de](mailto:hermann.girschick@mail.uni-wuerzburg.de)

Liebe Eltern,

Wir schicken Ihnen heute einen Fragebogen zur Verträglichkeit eines der in der Kinder-Rheumatologie am häufigsten verwendeten Medikamente zu. Es handelt sich dabei um Proxen®, der Inhaltsstoff heißt Naproxen.

Ihr Kind wurde zwar nicht mit diesem Medikament behandelt, dennoch bitten wir Sie, die Fragen während der Wartezeit zu beantworten. Für unsere Untersuchungen benötigen wir zum Vergleich auch die Daten von Kindern, die kein Proxen® eingenommen haben.

Das Medikament Proxen® hat eine schmerz- und entzündungshemmende Wirkung und wird deshalb bei Kindern mit rheumatischen Erkrankungen eingesetzt. Eine der am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen von Naproxen ist das Auftreten von Bläschen, kleinen Verletzungen oder Grunden vor allem auf den Hautstellen, die dem Sonnenlicht ausgesetzt sind. Daher sind oft das Gesicht und der Handrücken betroffen. Später sieht dies dann wie kleine Narben aus. Wir wollen mit Hilfe des Fragebogens Risikofaktoren für das Auftreten dieser Nebenwirkung erarbeiten und brauchen daher Ihre Mithilfe. Es ist uns bewusst, dass der Fragebogen mit seinen fünf Seiten durchaus etwas ausführlich ist, aber wir brauchen all diese Daten, um uns ein gutes Bild machen zu können.

Wir möchten Ihnen schon jetzt für Ihre Hilfe danken. Bitte schicken Sie uns den ausgefüllten Fragebogen an die obige Adresse wieder zu oder geben Sie ihn in der Sprechstunde wieder ab.

Mit besten Grüßen

Andrea Eisenkeil, cand.med.  
Medizinstudentin

Dr.med. Susanne Schäd  
Universitäts-Hautklinik

Dr.med. Hermann Girschick  
Kinderarzt



## Liebe Eltern!

Dies ist nun unser Fragebogen zu der Nebenwirkung Pseudoporphyrie (Bläschen und Krusten, gefolgt von kleinen Narben im Gesicht und an anderen der Sonne ausgesetzten Stellen), die durch das Medikament Proxen® (Inhaltsstoff Naproxen) ausgelöst werden kann. Bitte tragen Sie die Daten Ihres Kindes ein und kreuzen Sie zutreffende Antworten in den Kästchen an. Vielen Dank für Ihre Mithilfe.

Vorname: \_\_\_\_\_ Familienname: \_\_\_\_\_  
Geburtsdatum : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Geschlecht: männlich / weiblich

Wann ist Ihr Kind an der Gelenkentzündung erkrankt? \_\_\_\_\_  
Wann wurde Ihr Kind zum ersten Mal in der Rheumasprechstunde vorgestellt?  
\_\_\_\_\_

Jetzt folgen einige Fragen zu Hauterkrankungen und Allergien bei Ihrem Kind und in Ihrer Familie:

Bitte kreuzen Sie an, welchem so genannten Hauttyp Ihr Kind am ehesten entspricht:

- Typ I: Die Haut des Patienten wird niemals braun. Es kommt nach dem ersten Aufenthalt in der Sonne immer zu einem Sonnenbrand, die Haut Ihres Kindes wird niemals braun.
- Typ II: Es kommt nach dem ersten Aufenthalt in der Sonne gewöhnlich zu Sonnenbränden, gelegentlich tritt aber auch eine Bräunung der Haut Ihres Kindes auf.
- Typ III: Es kommt nach dem ersten Aufenthalt in der Sonne gelegentlich zu einem Sonnenbrand, gewöhnlich aber wird die Haut Ihres Kindes braun.
- Typ IV: Sonnenbrände bei Ihrem Kind sind minimal, es kommt immer zu einer Hautbräunung.
- Typ V: Ihr Kind hat eine braune Hautfarbe, die Bräunung ist intensiv.
- Typ VI: Ihr Kind hat eine dunkelbraune oder schwarze Hautfarbe.

Hat Ihr Kind Sommersprossen an Nase und Wange?

- nein
- ja, wenige
- ja, viele

Welche Augenfarbe hat Ihr Kind?  blau  grün  grau  braun

Welche Haarfarbe hat Ihr Kind?  rotblond  blond  brünett   
dunkel  schwarz

Leidet Ihr Kind an einer der folgenden Erkrankungen?

- Allergien  Nein  Ja, wenn ja welche
- Medikamente, welche? \_\_\_\_\_
- Kontaktallergien, gegen was? \_\_\_\_\_
- Heuschnupfen
- allergisches Asthma

○ sonstige Allergien: \_\_\_\_\_

Leidet Ihr Kind an einer der folgenden Hauterkrankungen?

- Neurodermitis
- Schuppenflechte
- Sklerodermie
- Blasenbildende Erkrankung, Name bekannt?

\_\_\_\_\_  
○ andere, welche?  
\_\_\_\_\_

Gibt es in Ihrer Familie Mitglieder, die an einer der folgenden Krankheiten leiden?  
Wenn ja, geben Sie bitte an, welche Beziehung diese Person zu Ihrem Kind hat!  
(Mutter = M; Vater = V; Bruder = B; Schwester = S; Großmutter mütterlicherseits = GMM; Großvater mütterlicherseits = GVM; Großmutter väterlicherseits = GMV; Großvater väterlicherseits = GVV)

- Heuschnupfen, wer? \_\_\_\_\_
- Neurodermitis, wer? \_\_\_\_\_
- allergisches Asthma, wer? \_\_\_\_\_

Leidet ein Mitglied Ihrer Familie an einer der folgenden Hauterkrankungen? (Bitte verwenden Sie die oben beschriebenen Abkürzungen!)

- Schuppenflechte, wer? \_\_\_\_\_
- Sklerodermie, wer? \_\_\_\_\_
- Blasenbildende Erkrankung, wer? \_\_\_\_\_
- andere, welche?

\_\_\_\_\_  
Jetzt folgen einige Fragen zu den Hautveränderungen, die bei Ihrem Kind unter der Einnahme von Naproxen aufgetreten sind.

Wann hat Ihr Kind zum ersten Mal Naproxen eingenommen?

\_\_\_\_\_  
Bis wann hat Ihr Kind Naproxen eingenommen? \_\_\_\_\_  
Wie viel Naproxen hat Ihr Kind eingenommen?  
\_\_\_\_\_

Hat Ihr Kind zusätzlich andere entzündungshemmende Medikamente (Ibuprofen, Diclofenac, Amuno®) gleichzeitig zu Naproxen eingenommen?

- nein
- ja

Wenn ja, geben Sie bitte kurz an, um welche Medikamente es sich handelte, und von wann bis wann sie in welcher Dosierung eingenommen wurden:

Medikament: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_ Einnahmezeitraum: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Medikament: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_ Einnahmezeitraum: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Medikament: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_ Einnahmezeitraum:

Medikament: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_ Einnahmezeitraum:

\_\_\_\_\_

Hat Ihr Kind sonstige Medikamente regelmäßig eingenommen? Bitte geben Sie auch diese an:

Medikament: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_ Einnahmezeitraum:

Medikament: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_ Einnahmezeitraum:

Medikament: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_ Einnahmezeitraum:

\_\_\_\_\_

Wurden im Laufe der Behandlung mit Naproxen andere Medikamente als Naproxen abgesetzt und stattdessen andere Medikamente neu gegeben?

- nein
- ja, welches Medikament wurde abgesetzt?

\_\_\_\_\_ welches Medikament wurde neu begonnen?

\_\_\_\_\_

Wenn ja, beschreiben Sie bitte kurz die Gründe für das Absetzen:

- Auftreten von Nebenwirkungen
- fehlende Wirkung
- sonstige Gründe: \_\_\_\_\_

**Falls bei Ihrem Kind Hautveränderungen aufgetreten sind, beantworten Sie bitte auch die folgenden Fragen. Ansonsten können Sie die Fragen bis zum nächsten Frageblock überspringen!**

Wann haben Sie zum ersten Mal Hautveränderungen unter Naproxen beobachtet?

\_\_\_\_\_

Um welche Art von Hautveränderungen handelte es sich dabei? Können Sie die maximale Anzahl der Narben, Schürfungen etc schätzen? Wenn die Veränderungen nacheinander aufgetreten sind, versuchen Sie bitte den zeitlichen Verlauf anzugeben, z.B. Bläschen (1), gefolgt von Narben (2), dahinter bitte den zeitlichen Abstand in Monaten!

- |                                   |                           |                            |                             |                               |                                    |
|-----------------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| <input type="radio"/> Bläschen    | <input type="radio"/> 1-5 | <input type="radio"/> 6-10 | <input type="radio"/> 11-15 | <input type="radio"/> über 15 | <input type="radio"/> Monate _____ |
| <input type="radio"/> Rötungen    | <input type="radio"/> 1-5 | <input type="radio"/> 6-10 | <input type="radio"/> 11-15 | <input type="radio"/> über 15 | <input type="radio"/> Monate _____ |
| <input type="radio"/> Schürfungen | <input type="radio"/> 1-5 | <input type="radio"/> 6-10 | <input type="radio"/> 11-15 | <input type="radio"/> über 15 | <input type="radio"/> Monate _____ |
| <input type="radio"/> Narben      | <input type="radio"/> 1-5 | <input type="radio"/> 6-10 | <input type="radio"/> 11-15 | <input type="radio"/> über 15 | <input type="radio"/> Monate _____ |

andere,  1-5  6-10  11-15  über 15  Monate \_\_\_\_\_  
und zwar \_\_\_\_\_

Welche Körperteile waren betroffen?

Stirn  Wange  Nase  Kinn  Hals  Nacken  
 Arme  Hände  Beine  Füße  Rücken  Bauch

Bitte zeichnen Sie die Stellen, an denen die Hautveränderungen aufgetreten sind, auch in die Körperskizze auf der letzten Seite ein.

Haben Sie beobachtet, dass die Haut Ihres Kindes leichter verletzlich war, als vorher?

nein  
 ja; wo? \_\_\_\_\_

Wann wurde Naproxen (oder ein anderes Medikament) aufgrund dieser Hautveränderungen abgesetzt?  
\_\_\_\_\_

Wie lange wurde Naproxen nach Auftreten der ersten Hautveränderungen noch eingenommen? \_\_\_\_\_

Wie lange traten nach Absetzen des Medikaments noch oben beschriebene Hautveränderungen auf? \_\_\_\_\_

Um was für Hautveränderungen handelte es sich dabei? Bitte geben Sie erneut die Anzahl der neu aufgetretenen Hautveränderungen in etwa ein.

Bläschen  1-5  6-10  11-15  über 15  
 Rötungen  1-5  6-10  11-15  über 15  
 Schürfwunden  1-5  6-10  11-15  über 15  
 Narben  1-5  6-10  11-15  über 15  
 andere,  1-5  6-10  11-15  über 15  
und zwar: \_\_\_\_\_

Wurden die Hautveränderungen behandelt?

nein  
 ja, und zwar mit \_\_\_\_\_

Wann sind die Hautveränderungen letztendlich abgeheilt?  
\_\_\_\_\_

Zum Abschluss noch einige Fragen zum Sonnenschutz und zur Hautpflege:

Welche Seife verwendet Ihr Kind?

\_\_\_\_\_

Welche Hautcreme verwendet Ihr Kind?

\_\_\_\_\_

Verwendet Ihr Kind weitere Hautpflegemittel, welche?

\_\_\_\_\_

Wie oft duscht / badet Ihr Kind in der Woche?

\_\_\_\_\_

Haben Sie Ihr Kind bei Aufenthalten in der Sonne regelmäßig eingecremt?

- nein
- ja, und zwar mit

\_\_\_\_\_

Bitte geben Sie auch den Lichtschutzfaktor der Sonnencreme an:

\_\_\_\_\_

Können Sie in etwa abschätzen, wie lange Ihr Kind pro Jahr der Sonne ausgesetzt ist?

Geben Sie bitte an, wie viele Stunden am Tag sich Ihr Kind in der Sonne aufhält.

Sommer: \_\_\_\_\_ Winter: \_\_\_\_\_

Hat sich Ihr Kind bei Urlaubsaufenthalten längere Zeit intensiver, ungewohnter Sonneneinstrahlung ausgesetzt? Bitte geben Sie die letzten Urlaube bzw. den letzten Urlaub vor dem Auftreten der Pseudoporphyrie (falls Ihr Kind an einer Pseudoporphyrie erkrankt ist) an!

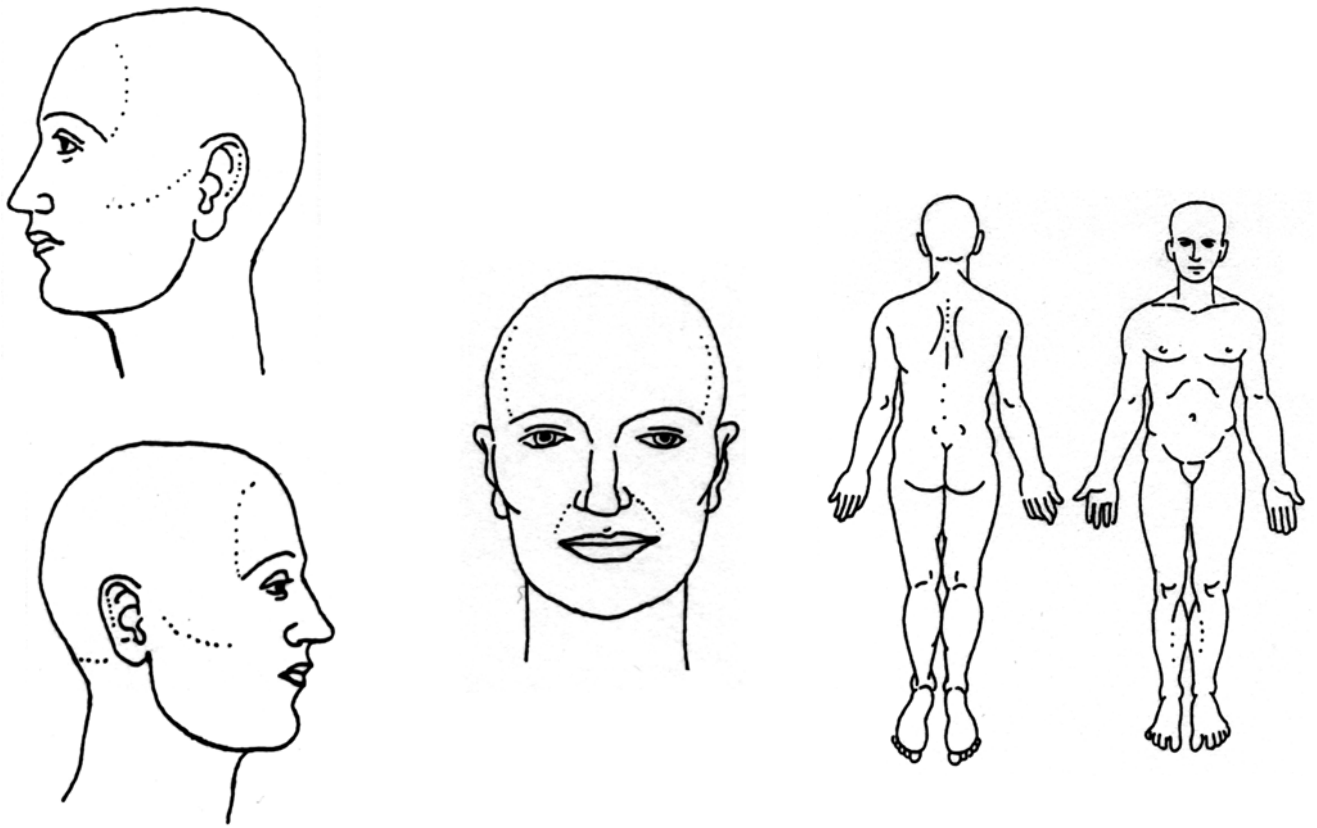
- nein
- ja

Wenn ja, geben Sie bitte Urlaubsort und Länge des Urlaubes an:

\_\_\_\_\_

—

Bitte zeichnen Sie hier noch die Stellen ein, an denen bei Ihrem Kind die oben beschriebenen Hautveränderungen aufgetreten sind.



Vielen Dank, dass Sie sich die Zeit genommen haben, uns diesen Fragebogen auszufüllen! Falls sich irgendwelche Unklarheiten ergeben haben sollten, stehen wir für Ihre Fragen selbstverständlich gerne zur Verfügung!

## **Danksagungen**

Danken möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Girschick für die Betreuung der Arbeit, die Zeit, die er sich für meine Fragen und Probleme genommen hat, und auch dafür, dass er mich für die Zeit der Durchführung dieser Studie regelmäßig an seinen Rheuma-Sprechstunden teilnehmen ließ. Neben der wissenschaftlichen Arbeit konnte ich so viele Einblicke in die Diagnostik, Therapie und Betreuung rheumakrankter Kinder gewinnen und viele klinische Erfahrungen sammeln.

Bei Frau Dr. Schäd möchte ich mich für die vielen hilfreichen dermatologischen Anmerkungen und Ideen zur Gestaltung der Arbeit danken.

Herrn Prof. Dr. Hamm danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Mein Dank gilt Herrn Dr. Mäder für die Hilfestellungen beim Umgang mit dem Programm SPSS® und der Erstellung der bivariaten Statistik, Frau Dr. Haubitz für die Unterstützung beim Erstellen der multivariaten statistischen Analysen.

Den Schwestern der Poliklinik danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Suche der Patientenakten.

Mein besonderer Dank gilt allen an dieser Untersuchung beteiligten Patientinnen und Patienten, sowie deren Eltern, ohne deren Mitarbeit diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

## Curriculum vitae

von **Andrea Eisenkeil, geb. 03.11.1976 in Eichstätt**

Eltern: Sigurd Eisenkeil, Allgemeinarzt  
Eva Eisenkeil, geb. Hartberger, M.A.

Schulbildung: 1983 – 1987 Grundschule St. Walburg in Eichstätt  
1987 – 1996 Willibald-Gymnasium in Eichstätt  
6/1996 Erlangung der allgemeinen Hochschulreife

Studium: 11/1996 – 3/1997 Studium der Germanistik und Geographie für  
Lehramt Gymnasium an der katholischen  
Universität Eichstätt  
5/1997 – 5/2003 Studium der Humanmedizin an der Julius-  
Maximilians-Universität Würzburg  
4/1999 Ärztliche Vorprüfung  
4/2000 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
4/2002 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
4/2003 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Ärztin im Praktikum: seit 5/2003 Städtisches Krankenhaus München-Harlaching  
Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin

München, den 7. Januar 2004