

Diplomarbeit

# **Erythropoetische Protoporphyrrie**

*Eine retrospektive Evaluierung der Therapiemöglichkeiten  
und des Therapieerfolgs*

eingereicht von  
**Lea Jessica Albrecht**

zur Erlangung des akademischen Grades  
**Doktorin der gesamten Heilkunde**  
(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)

an der  
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der  
Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie  
der Medizinischen Universität Graz

unter Anleitung von  
Ao. Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr. Angelika Hofer  
Dr.<sup>in</sup> med. univ. Birgit Aigner

Graz, den 07.07.2016

**Eidesstattliche Erklärung:**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, den 07.07.2016*

*Lea Jessica Albrecht (eh)*

## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich mich bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Ao. Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr. Angelika Hofer für die geduldige und kompetente Betreuung dieser Arbeit bedanken.

Weiteres möchte ich Dr.<sup>in</sup> med. univ. Birgit Aigner danken, die sich freundlicherweise dazu bereit erklärt hat, diese Arbeit mit zu betreuen.

Der größte Dank geht an meine Familie, die mir dieses Studium erst ermöglicht hat und ohne deren Hilfe ich dies alles niemals geschafft hätte.

Ein ganz großes Dankeschön geht an meine beste Freundin Julika, mit der ich bis jetzt die besten Jahre verbringen durfte, in denen wir so viel gemeinsam erlebt haben. Ich hoffe, dass es auch in Zukunft so sein wird.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei meiner Freundin Lena bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Diplomarbeit mit ihrer fachlichen Kompetenz, ihrem Engagement und viel Geduld zur Seite gestanden ist.

Danke Elli und Luca für die lustige und tolle WG-Zeit und für die gegenseitige Unterstützung auch in manchmal stressigen Zeiten.

Zum Schluss möchte ich noch meinen Freunden danken, die mich während meines Studiums begleitet haben.

## **Zusammenfassung**

**Hintergrund:** Die erythropoetische Protoporphyrinurie (EPP) ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung und basiert auf einer genetisch determinierten Störung in der Hämbiosynthese. Sie ist mit einer Inzidenz von 1:75.000 bis 1:200.000 eher selten, jedoch eine der häufigsten Porphyrinurien der frühen Kindheit. Ursächlich für diese Erkrankung ist die partielle Defizienz der Ferrochelatase, welche in erhöhten Konzentrationen von Protoporphyrinen in Erythrozyten, Knochenmark, Plasma, Leber und Haut resultiert. Klinisch charakterisiert sich die EPP durch ihr Leitsymptom, die Photosensitivität der Haut. Diese besteht aus Schmerzenhaftigkeit, Rötung und Juckreiz, welche innerhalb weniger Minuten nach Sonnenlichtexposition auftreten.

**Ziel:** Die Sonnenlicht-induzierte Symptomatik führt zu starken Einschränkungen im Alltagsleben und einer Minderung der Lebensqualität. Die Therapiemöglichkeiten der EPP sind vielfältig. Da es sich jedoch nicht um kausale Therapieansätze handelt, sind diese in ihrer Effektivität limitiert und im Ansprechen individuell sehr unterschiedlich. Das Ziel dieser Arbeit war es, die Therapiezufriedenheit der EPP Patienten und Patientinnen zu erheben, um den Bedarf an neuen Therapieoptionen beurteilen zu können.

**Methoden:** Im Rahmen einer Diplomarbeit wurden die Daten von 23 EPP Patienten und Patientinnen, die in den letzten zehn Jahren an der Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie in Graz behandelt wurden, retrospektiv in Hinblick auf die Therapieoptionen und deren Effektivität und Nebenwirkungen evaluiert.

**Ergebnisse:** Die Ergebnisse zeigten, dass die Therapien der EPP mit Lichttherapie oder Betacaroten nur von einem geringen Teil der Patienten und Patientinnen (30-35%) genutzt werden, da sie aufgrund geringer Effektivität und/ oder aufgetretenen Nebenwirkungen meist abgebrochen wurden. 70% der Patienten und Patientinnen fühlen sich mit diesen Therapien nicht ausreichend versorgt, sodass sie sich gezwungen sehen, ihre Aktivitäten im Freien auf ein Minimum zu reduzieren.

**Conclusio:** Ein Großteil der EPP Patienten und Patientinnen der Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz fühlt sich mit den derzeit zur Verfügung stehenden Therapieoptionen nicht ausreichend versorgt und es besteht durchaus die Nachfrage nach weiteren Therapiemöglichkeiten.

## **Abstract**

**Background:** Erythropoetic protoporphyria (EPP) is an autosomal dominant inherited metabolic disorder characterized by a malfunction of heme biosynthesis. With a prevalence of 1:75.000 to 1:200.000 it is a rather rare disease but is considered the most common form of porphyria in children. EPP arises from a deficiency in the enzyme ferrochelatase which results in an increased concentration of protoporphyrins in erythrocytes, bone marrow, liver and skin. The most dominant clinical sign of EPP is photosensitivity, when exposed to sunlight patients with EPP present with pruritus, erythema and pain.

**Objectives:** The symptoms due to by sunlight lead to serious limitations in the day-to-day actions of the afflicted and therefor take a heavy toll on their quality of life. Up till today, there already exists a diverse range of therapeutic possibilities for EPP. However, as they are not causal therapies, they are strongly limited in their efficacy and are substantially different in their response.

The aim of this study was to demonstrate the efficacy and side effects of treatment options and to determine a possible need for future concepts.

**Methods:** In this thesis, the data of 23 EPP patients treated during the past decade at the University Clinic for Dermatology and Venerology have been evaluated retrospectively with regard to the efficacy as well as side effects of treatment options.

**Results:** Data showed that the usage of phototherapy or intake of betacarotens are only used by a small number of affected patients (30-35%) due to low efficacy and are mostly discontinued based on adverse effects. 70% of patients do not feel sufficiently supplied, so that they are forced to reduce their outdoor activities to a minimum.

**Conclusion:** Many EPP patients of the university clinic for dermatology and venereology feel not adequately supplied with current available treatment options and there is certainly a demand for the development of optimized treatment options.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>4</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>5</b>
<b>Glossar und Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>9</b>
1.1 <i>Porphyrien</i> .....	9
1.1.1 Definition und Klassifikation .....	9
1.1.2 Porphyrine und Hämbiosynthese .....	10
1.1.3 Symptomatik und Klinik .....	12
1.2 <i>Erythropoetische Protoporphyrurie</i> .....	12
1.2.1 Genetischer Hintergrund .....	12
1.2.2 Klinische Manifestationen.....	13
1.2.3 Ätiopathogenese der klinischen Symptomatik.....	15
1.2.4 Diagnostik .....	15
1.2.5 Therapie .....	16
1.2.6 Prävention und Kontrolle .....	19
1.3 <i>Fragestellung</i> .....	20
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>21</b>
2.1 <i>Patienten-/Patientinnenkollektiv</i> .....	21
2.2 <i>Datenerhebung</i> .....	21
2.3 <i>Datenanalyse</i> .....	22
2.4 <i>Datenschutz und Ethikkommission</i> .....	22
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>23</b>
3.1 <i>Allgemeine Charakteristika des Patienten-/Patientinnenkollektivs</i> .....	23
3.2 <i>Photosensitivität und typische Hautveränderungen</i> .....	27
3.3 <i>Diagnostische Parameter</i> .....	29
3.4 <i>Blutbild und Leberbeteiligung</i> .....	30
3.5 <i>Begleiterkrankungen des Patienten-/Patientinnenkollektivs</i> .....	33
3.6 <i>Therapieoptionen und deren Erfolg und Nebenwirkungen</i> .....	34

<i>3.7 Eine Patientin unter Scenese®-Therapie</i> .....	37
<i>3.8 Weiterer Therapiewunsch</i> .....	38
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>39</b>
<b>5. Fazit</b> .....	<b>48</b>
<b>EPP – Ersterhebung</b> .....	<b>49</b>
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>51</b>
<b>Anhang</b> .....	<b>60</b>

## **Glossar und Abkürzungsverzeichnis**

*ALAD - Aminolavulinsäure-Dehydratase*

*ALAS - Aminolavulinsäure-Synthase*

*Alpha-MSH - alpha-melanocyte stimulating hormone*

*EPP - erythropoetische Protoporphyrrie*

## **Abbildungsverzeichnis**

<i>Abbildung 1: Hämbiosynthese (11) .....</i>	<i>11</i>
<i>Abbildung 2: kutane Läsionen der erythropoetischen Protoporphyrrie (29).....</i>	<i>14</i>
<i>Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten und Patientinnen.....</i>	<i>23</i>
<i>Abbildung 4: Patienten-/Patientinnenalter bei Krankheitsbeginn.....</i>	<i>24</i>
<i>Abbildung 5: Patienten-/Patientinnenalter bei Diagnosestellung .....</i>	<i>25</i>
<i>Abbildung 6: zeitlicher Abstand zwischen Krankheitsbeginn und Diagnose.....</i>	<i>25</i>
<i>Abbildung 7: familiäre Häufung der EPP innerhalb des Patienten- /Patientinnenkollektivs.....</i>	<i>26</i>
<i>Abbildung 8: Zeit in der Sonne bis zum Auftreten von ersten Symptomen.....</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 9: typische Hautveränderungen bei EPP.....</i>	<i>28</i>
<i>Abbildung 10: Porphyrine im Blut und Harn .....</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 11: EPP-assoziierte Anämie.....</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 12: Eisenstaus der EPP-Patienten und Patientinnen mit Anämie.....</i>	<i>31</i>
<i>Abbildung 13: Leberbeteiligung.....</i>	<i>32</i>
<i>Abbildung 14: Allergien und polymorphe Lichtdermatose .....</i>	<i>33</i>
<i>Abbildung 15: Verteilung der Therapieoptionen innerhalb des Patienten- /Patientinnenkollektivs.....</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 16: Therapieerfolg der verschiedenen Therapien.....</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 17: Auftreten von Nebenwirkungen unter Therapie .....</i>	<i>36</i>
<i>Abbildung 18: weiterer Therapiewunsch der Patienten und Patientinnen .....</i>	<i>38</i>

## **Tabellenverzeichnis**

<i>Tabelle 1: Klinische Einteilung der Porphyrrien (7).....</i>	<i>10</i>
<i>Tabelle 2: Qualitative Merkmale zur Strukturierung der patienten- /patientinnenbezogenen Daten.....</i>	<i>21</i>

# 1. Einleitung

## 1.1 Porphyrien

### 1.1.1 Definition und Klassifikation

Porphyrien sind eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die auf eine genetisch determinierte Störung in der Hämbiosynthese zurückzuführen sind. Im Rahmen dieser Erkrankung kommt es zu einer totalen oder partiellen Defizienz eines der acht beteiligten Enzyme der Hämsynthese. Dies führt zu einer Akkumulation der jeweiligen Vorstufe und resultiert folglich in der Ausprägung einer charakteristischen Symptomatik (1). Die Porphyrie ist ein schon lange bekanntes Krankheitsbild. Bereits im späten 19. Jahrhundert gab es einzelne Krankheitsfälle, bei denen die heute bekannten Symptome der Porphyrie geschildert wurden (2,3). Besonders auffällig war dabei die Rotfärbung des Urins. Bei der Untersuchung des Urins wurde eine Substanz identifiziert, welche im Gegensatz zu Hämoglobin kein Eisen gebunden hatte, jedoch trotzdem eine Bindung mit Sauerstoff eingehen konnte. Aufgrund dieser Eigenschaften bezeichnete der deutsche Arzt und Chemiker, Felix Hoppe-Seyler, 1871 diese Verbindung als Hämatoporphyrine, wodurch die Porphyrie ihren Namen erhielt. Im Jahr 1912 beschrieb Hans Günther als einer der Ersten das Krankheitsbild der Porphyrie und die Bedeutung der Hämatoporphyrine und stellte eine erste Klassifikation dieser Krankheitsbilder auf (2). Dabei unterteilte er die Hämatoporphyrinurien in eine akute, eine kongenitale, mit einer seit der Geburt bestehenden Photosensitivität und eine chronische Form, bei der die Photosensitivität erst im Laufe des Lebens auftrat (4).

Heutzutage gestaltet sich die Klassifikation der Porphyrien etwas anders, als Hans Günther sie damals formuliert hatte. Mittlerweile sind insgesamt acht verschiedene Porphyrien hereditären Ursprungs bekannt, die nach unterschiedlichen Kriterien klassifiziert werden können. Dabei können sie anhand des einzelnen Enzymdefekts, der Gewebslokalisierung, aber auch in akute oder nicht-akute Formen unterteilt werden. Die nicht-akuten Porphyrien werden oftmals als kutane Porphyrien geführt, da sie meist mit erheblichen kutanen Symptomen einhergehen (5). Je nachdem, in welchem Gewebe der Enzymdefekt zum Tragen kommt, wird zwischen den hepatischen und erythropoetischen Porphyrien differenziert. (6) In Tabelle 1 sind die verschiedenen, hereditären Porphyrien nach ihrer klinischen Einteilung aufgeführt.

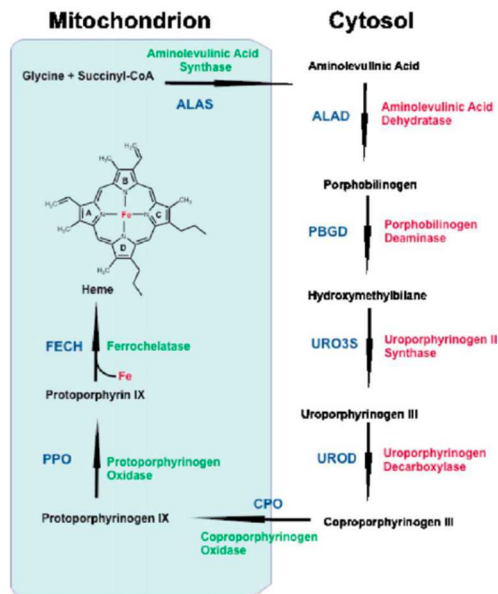
**Tabelle 1: Klinische Einteilung der Porphyrinen (7)***AD: autosomal dominant, AR: autosomal rezessiv, XL: X-chromosomal gebunden*

Porphyriefform	Enzymdefizienz	Vererbung	Enzymaktivität (%)
<u>Akute, hepatische Porphyrinen</u>			
ALAD-Mangel Porphyrie	ALA-Dehydratase	AR	5
Akute intermittierende Porphyrie	HMB-Synthase	AD	50
Hereditäre Koproporphyrinurie	COPRO-Oxidase	AD	50
Porphyria variegata	PROTO-Oxidase	AD	50
<u>Hepatische, kutane Porphyrinen</u>			
Porphyria cutanea tarda	URO-Decarboxylase	AD oder sporadisch	< 20
<u>Erythropoetische, kutane Porphyrinen</u>			
Congenitale erythropoetische Porphyrie	URO-Synthase	AR	1 - 5
Erythropoetische Protoporphyrinurie	Ferrochelatase	AR	20 - 30
X-linked Protoporphyrinurie	ALA2-Synthase	XL	> 100

### 1.1.2 Porphyrine und Hämbiosynthese

Porphyrine sind zyklische Strukturen, welche aus vier Pyrrolringen gebildet werden. Diese sind untereinander durch Methylbrücken verknüpft. Die Aminogruppe jedes Pyrrolrings erlaubt die Bildung von Komplexen mit verschiedenen Metallen, welche als sogenannte Metalloporphyrine beschrieben werden (5). Eines der wichtigsten Metalloporphyrine im menschlichen Organismus ist das Häm. In Verbindung mit verschiedenen Proteinen bildet es Hämoproteine, wie Hämoglobin, Myoglobin und Cytochrom (8,9).

Der Großteil der Hämsynthese findet in den Erythroblasten im Knochenmark statt. Der restliche Anteil wird vorwiegend in der Leber gebildet (10). Die Hämbiosynthese unterliegt acht enzymatisch katalysierten Schritten. Glycin und Succinyl-Coenzym-A bilden dabei die Ausgangsprodukte. Die einzelnen Reaktionsschritte der Hämbiosynthese sind in Abbildung 1 dargestellt.



**Abbildung 1: Hämbiosynthese (11)**

Die Abbildung zeigt den enzymatischen Ablauf der Hämbiosynthese. Die mitochondrialen Enzyme sind in grün, die zytosolischen Enzyme in rot gekennzeichnet.

Die Hämsynthese unterliegt strenger regulatorischer Kontrolle. In den Erythroblasten ist die Hämsynthese von der verfügbaren Eisenkonzentration abhängig. Hierbei wird zum einen die Transkription der Aminolavulinsäure-Synthase (ALAS) 2 mRNA reguliert, zum anderen aber auch die letzte enzymatische Reaktion der Hämsynthese. In der Leber erfolgt durch den Anstieg der Hämkonzentration ein negativer Rückkopplungsmechanismus auf das erste Enzym des Synthesewegs, die Aminolavulinsäure-Dehydratase (ALAD) 1 (12). Im Gegensatz zu Häm können jedoch Medikamente, Steroide, Nahrungsmittel, aber auch Stress zu einer Steigerung der Hämsynthese führen und somit möglicherweise eine akute neuropathische Attacke im Rahmen der akuten hepatischen Porphyrie auslösen (7).

Die hereditären Porphyrien werden weitgehend autosomal vererbt mit Ausnahme einer X-chromosomal vererbten Form (13). Der genetische Defekt führt zu einer partiellen oder totalen Defizienz der jeweiligen Enzymaktivität. Die Folge ist eine extreme Gewebsakkumulation und Exkretion des jeweiligen Porphyrins beziehungsweise seiner Vorläufer. Im Gegensatz zum Häm, sind die Porphyrine und ihre Vorläufer nicht nur von physiologischer Unbedeutsamkeit, sondern haben auch noch toxische Wirkung auf den menschlichen Organismus (14).

### **1.1.3 Symptomatik und Klinik**

Die akuten hepatischen Porphyrinen sind gekennzeichnet durch immer wiederkehrende Attacken, die sich vor allem durch abdominale Schmerzen, autonome Instabilität, Elektrolytstörungen und neuropsychiatrische Symptome präsentieren. Die Attacken können dabei in ihrem Spektrum sehr stark variieren, wobei Ausprägungsformen von milden Störungen bis hin zu starken Attacken mit fulminanten Verläufen beschrieben sind (15). Bei allen akuten Porphyrinen ist zum Zeitpunkt der akuten Attacke ebenfalls eine signifikante Erhöhung der Ausscheidung der Hämvorstufen im Urin zu verzeichnen. Zwischen den Attacken kommt es meistens zur vollständigen Remission der Beschwerden und eine auf den genetischen Defekt bezogenen Asymptomatik (5). Die kutane, hepatische Porphyrin, die *Porphyria cutanea tarda*, ist eine der häufigsten Porphyrinformen. Sie manifestiert sich durch blasenbildende Hautveränderungen, vor allem an der Dorsalseite der Hände, die sich auch auf die Unterarme, Gesicht, Beine und Füße ausbreiten können (7). Die nicht-akuten, kutanen erythropoetischen Porphyrinen sind vor allem durch eine starke Erhöhung der Porphyrine im Knochenmark und in den Erythrozyten charakterisiert und präsentieren sich durch kutane Photosensitivität bereits im Säuglingsalter oder in der frühen Kindheit (9,13).

## **1.2 Erythropoetische Protoporphyrin**

### **1.2.1 Genetischer Hintergrund**

Die erythropoetische Protoporphyrin (EPP) ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung und resultiert aus der partiellen Defizienz der Ferrochelatase (7). Sie ist mit einer Inzidenz von 1:75 000 bis 1:200 000 eher selten, jedoch eine der häufigsten Porphyrinen der frühen Kindheit, welche mit lichtinduzierten, schmerzhaften, teils juckenden Erythemen und erhöhten Konzentrationen von Protoporphyrinen in Erythrozyten, Knochenmark, Plasma, Leber und Haut einhergeht (9,16,17). Die Ferrochelatase ist das letzte Enzym in der Reaktionskette der Hämbiosynthese und katalysiert die Bildung von Häm durch die Einlagerung von Fe<sup>2+</sup> in ein Protoporphyrin. Das FECH-Gen, welches für die Ferrochelatase codiert, ist auf Chromosom 18q21.3 lokalisiert. Bis heute konnten mehr als 23 verschiedene molekulare Defekte des Gens identifiziert werden. Diese beinhalten unter anderem Insertionen, Deletionen, *frame shift* Mutationen, *missense*

Mutationen, *nonsense* Mutationen sowie Nullmutationen (18). Zu 85 % handelt es jedoch um *missense* Mutationen, wobei Nullmutationen eher selten gefunden werden (19). Die Genmutation lässt sich meistens nur auf einem Allel wiederfinden. Bei einem Großteil der Patienten und Patientinnen konnte jedoch zusätzlich ein hypomorphes FECH IVS3-48C Allel identifiziert werden. Diese Allelkonstellation konnte bei 90 % der EPP Patienten und Patientinnen nachgewiesen werden, wodurch sich der autosomal rezessive Charakter des Vererbungsmusters erklären könnte. Es zeigt sich, dass eher Geschwister und seltener Elternteile betroffen sind (20–22).

Zudem wurde eine X-chromosomal gebundene Form der EPP identifiziert. Diese *X-linked Protoporphyrria* (XLP) resultiert aus einer *gain of function Mutation* im ALAS2 Gen und führt zu einer Aktivitätssteigerung des Enzyms. Von der klinischen Symptomatik lassen sich diese beiden Formen jedoch nicht unterscheiden (13). Erworbene Mutationen des FECH Gens konnten nur in einem kleinen Teil der Patienten und Patientinnen beobachtet werden. Dabei manifestiert sich die Symptomatik der Photosensitivität erst nach dem vierten Lebensjahrzehnt, meist im Rahmen myeloproliferativer Erkrankungen oder der Myelodysplasie (23,24).

### **1.2.2 Klinische Manifestationen**

Klinisch charakterisiert sich die EPP vor allem durch ihr Leitsymptom, die Photosensitivität der Haut. Diese zeigt sich bereits in früher Kindheit und besteht durch Schmerzhaftigkeit, Rötung und Juckreiz, welche innerhalb weniger Minuten nach Sonnenlichtexposition auftreten können (siehe Abbildung 2) (7,25). Erste klinische Hinweise für eine EPP können stechende Empfindungen, Kribbeln und Brennen an Sonnenlicht-exponierten Stellen sein. In Abhängigkeit von Expositionsdauer und -intensität, variieren die klinischen Symptome in ihrer Ausprägung. Des Weiteren können bei längerer Expositionsdauer Erytheme und auch Ödeme, urtikarielle Hautveränderungen oder Purpura auftreten (26,27). Die Ausbildung von Blasen ist eher selten und nur in 10 % der Fälle präsent (7).

Wiederholte Sonnenlichtexposition führt im Laufe der Zeit zu einer veränderten Hautbeschaffenheit, die mit Verdickung, Vernarbung und Hyperkeratose der Haut einhergeht (26). Chronische Hautveränderungen inkludieren Lichenifikation, leder- oder wachsartige Haut, labiale Furchung und Pseudorhagaden, aber auch Nagelveränderungen mit Photoonycholyse und transversaler Leukonycholyse

(7,25). Ebenso charakteristisch sind erosive Hautveränderung im Gesicht und eine wächserne Verdickung der Haut zentrofazial und an den Fingergelenken (7,27). Wie die meisten Photodermatosen zeigt die erythropoetische Protoporphyrrie im Frühling und Sommer ihre aktive Phase mit deutlicher Ausprägung der Symptomatik, welche im Herbst und Winter eher rückläufig und gut kontrollierbar ist (28).



**Abbildung 2: kutane Läsionen der erythropoetischen Protoporphyrrie (29)**

- a) *Erythematöse Plaques, Erosionen und Krustenbildung, sowie lichenoid Infiltrate über den Fingerknöcheln*
- b) *lichenoid Infiltrate im Gesicht, labiale Einrisse*

Neben der sehr prominenten kutanen Symptomatik kann es bei EPP Patienten und Patientinnen zudem zu Leberfunktionsstörungen kommen. Diese können von milden Leberstörungen bis hin zu schweren, chronischen Lebererkrankungen variieren (30). Cholelithiasis mit Gallenstein-bedingten, cholestatischen Perioden gehören ebenfalls zur Symptomatik (31,32). Im Falle der Leberbeteiligung besteht zudem meist eine Hepatomegalie und portale Hypertonie (26). Eine zunehmende Verschlechterung des hepatischen Status führt im weiteren Verlauf zur Splenomegalie und zur Komplexierung der Erythrozyten mit anschließender Hämolyse in der Milz (32–34). In akuten Fällen ist eine rasche Progredienz und Leberdekomensation möglich, welche ein hohes letales Risiko birgt (7,27).

Bei ungefähr 20 - 60% der Patienten und Patientinnen wird zudem eine mikrozytäre Anämie diagnostiziert, welche in ihrem Ausprägungsgrad variieren kann.

Charakteristisch ist bei allen Patienten und Patientinnen eine Verringerung des Hämoglobins, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer (35,36).

### **1.2.3 Ätiopathogenese der klinischen Symptomatik**

Multiple Faktoren und Mechanismen führen zu der Entwicklung der photosensitiven Hautveränderungen und zu der Entstehung der oben beschriebenen kutanen Läsionen (28). Die Ferrochelatase katalysiert als letztes Enzym der Hämsynthese die Insertion des  $\text{Fe}^{2+}$  in das Protoporphyrin IX (14). Die Defizienz der Ferrochelatase resultiert in einer ausgeprägten Akkumulation des lipophilen Protoporphyrins in den Retikulozyten des Knochenmarks während der Hämbiosynthese. Von dort aus gelangt es ins Plasma, die Leber, die Gallenwege, aber auch in die Gefäße und Kapillaren der Haut (7,26). Sichtbares, violetteres Licht (320-595 nm) dringt in die Haut und wird durch die akkumulierten Protoporphyrine absorbiert. In Folge dessen kommt es zu einer vermehrten Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies, welche im weiteren Verlauf das vaskuläre Endothel schädigen und phototoxische Entzündungsreaktionen induzieren (37). Im Rahmen dieser Entzündungsreaktion erfolgt meistens eine Komplementaktivierung und Mastzelldegranulation, welche die extreme Vasodilatation und folgende Ödembildung erklären (7,27,28,38).

Durch ihren lipophilen Charakter erfolgt die Exkretion der Protoporphyrine über das hepatobiliäre System (26). Die erhöhten Konzentrationen der Protoporphyrine führen unter Umständen zu einer Ausbildung von Kristallen in Hepatozyten und zur Präzipitation mit Steinbildung in der Galle (26). Diese Prozesse induzieren architektonische und strukturelle Veränderungen des Leber- und Gallenparenchyms, welche von leichten inflammatorischen Prozessen bis hin zur Leberzirrhose reichen können (38).

### **1.2.4 Diagnostik**

Die kutane Photosensitivität gefolgt von einer schmerzhaften Entzündungsreaktion ohne erkennbare Blasenbildung stellt das Hauptkriterium der Diagnostik der EPP dar (38). Des Weiteren können erhöhte Protoporphyrinkonzentrationen in Erythrozyten, Plasma und im Stuhl nachgewiesen werden (27). Der Nachweis der Protoporphyrine in den Erythrozyten erfolgt mittels Fluoreszenz-Mikroskopie durch

Detektion fluoreszierender Erythrozyten im frischen, unbehandelten Vollblut. Zudem kann im Plasma ein Fluoreszenzmaximum bei 634 nm gemessen werden. Als weiteres diagnostisches Mittel dient die Bestimmung der Ferrochelatase-Aktivität in ausgewählten Geweben. Zur Kontrolle des Leberfunktionsstatus sollten zum einen die Leberblutwerte überprüft, aber auch mittels sonographischer Untersuchung eine mögliche Cholelithiasis ausgeschlossen werden (26). Nach der Bestätigung der Diagnose der EPP kann eine genetische Untersuchung auf FECH Genmutationen beziehungsweise auf eine *gain of function mutation* des ALAS2 Gens erfolgen, welche bei der genetischen Beratung der Familie von Bedeutung ist (39).

### **1.2.5 Therapie**

#### **Management der Photosensitivität**

Die Therapiemöglichkeiten der EPP sind vielfältig. Die wichtigste und effektivste Maßnahme stellt die Vermeidung von (Sonnen-) Licht und das Tragen geeigneter Kleidung dar. Ebenso sollte zum Schutz gegen langwelliges UV-Licht auf getönte Fensterscheiben im Auto und Haus geachtet werden (40). Bei erwarteter Sonnenlichtexposition sollte Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor und Wirksamkeit im UVA-Bereich verwendet werden (27). Da die Schmerzen im Rahmen von akuten klinischen Symptomen nicht auf Analgetika ansprechen, stehen zur Therapie je nach Schweregrad lediglich kühlende Umschläge, topisch oder systemisch anwendbare Glukokortikosteroide sowie Antihistaminika zur Verfügung (41).

Eine zusätzliche Möglichkeit zur Verbesserung der Sonnenlichttoleranz bietet die orale Einnahme von Beta-Caroten. Um positive Effekte zu erzielen, ist eine konstante Serumkonzentration von 10-15 µmol/L nötig, welche durch Tagesdosen zwischen 120-180 mg/dL erzielt wird. Die Wirkung der Beta-Carotene beruht auf mehreren molekularen Effekten. Die Beta-Carotinämie resultiert in einer milden Hautverfärbung, die die Lichtempfindlichkeit etwas verbessert (42). Des Weiteren dienen Beta-Carotene als freie Radikalfänger und der Neutralisierung von angeregten Sauerstoffmolekülen, indem sie die Strahlungsenergie in Wärme umwandeln, ohne dabei Zell- oder Gewebsschäden hervorzurufen (43). Üblicherweise wird die Therapie mit Beta-Carotinoide sechs bis acht Wochen vor Sommerbeginn eingeleitet, jedoch ist ihre Effektivität limitiert (44). Vitamin C und N-Acetylcystein wirken ebenfalls antioxidativ und können wie Beta-Carotinoide als

Radikalfänger eingesetzt werden (45). Wie auch bei anderen Photodermatosen kann auch bei der EPP eine UVB/ Schmalspektrum-UVB Phototherapie oder PUVA helfen, eine schützende Bräunung der Haut und eine verbesserte Sonnenlichttoleranz zu induzieren. Die Dauer der Phototherapie und die Anzahl der Durchführungen sind in den Richtlinien der Phototherapie aufgelistet und richten sich nach dem individuellen Erfolg des Patienten/der Patientin bezogen auf die Reduktion der Photosensitivität (46–48).

Eine neuere Therapiemöglichkeit ist das *alpha-melanocyte stimulating hormone* (alpha-MSH) Analogon Afamelanotid, welches seit 2014 in der Europäischen Union zugelassen ist. Alpha-MSH ist ein körpereigenes Hormon, welches sowohl in der Hypophyse als auch in der Haut synthetisiert wird. Alpha-MSH wird in der Haut von Keratinozyten, Melanozyten und Makrophagen als Reaktion auf UV-Strahlung gebildet, welches im weiteren Verlauf zur Eumelaninbildung führt und in einer Pigmentierung und Bräunung der Haut resultiert (49). Die Anwendung von Afamelanotid erfolgt in den Phasen vor und während verstärkter Sonnenlichtexposition. Dabei wird der Wirkstoff in Form eines Implantats subkutan injiziert und kann im Abstand von zwei Monaten wiederholt werden. Die Anzahl der Implantate ist patienten-/patientinnenabhängig, wobei maximal vier Implantate pro Jahr erlaubt sind (50).

### **Reduktion des Protoporphyrin-Levels**

Die erhöhten Protoporphyrin-Level der Patienten und Patientinnen sind ein weiterer therapeutischer Ansatzpunkt. Im Falle der Leberbeteiligung ist dies vor allem einer der wichtigsten Therapiepunkte. Der Erfolg ist jedoch eher gering, sodass meistens eine Lebertransplantation unumgänglich ist (9). Prinzipiell gibt es zwei Möglichkeiten, die zur Verringerung des Protoporphyrin-Levels führen können (26). Zum einen gibt es die Möglichkeit, die Erythropoese zu reduzieren und somit auch die Bildung von Protoporphyrinen zu verringern. Dies kann durch verschiedene Transfusionsmethoden erzielt werden. Dazu zählen Austausch-, Hyper- sowie Hämatintransfusionen, aber auch die Plasmapherese und die Erythrozytenaustauschtransfusionen (51). Diese Therapieoptionen sind jedoch nicht als Langzeittherapien anwendbar und dienen meistens nur der Überbrückung der Zeitspanne bis zur Lebertransplantation (52–55). Die andere Möglichkeit stellen Anionenaustauscherharze wie Cholestyramin dar, welche die Eliminierung von

Protoporphyrinen über das biliäre System erhöhen. Das überschüssige Protoporphyrin wird gebunden und folglich sinken die Protoporphyrinkonzentrationen in Plasma und Erythrozyten. Diese Mechanismen entlasten die Leber und verringern das Risiko der Leberschädigung. Die verabreichte Dosis beträgt zwischen 4-16 g pro Tag (26,56). In einer *proof-of-concept* Studie aus dem Jahre 2013 konnte gezeigt werden, dass das Anionenaustauscherharz Colestipol, welches, wie Cholestyramin, intestinales Protoporphyrin bindet und somit zu dessen Exkretion führt, eine Verbesserung der kutanen Photosensitivität zur Folge hat (57). Andere Wirkstoffe wie Ursodesoxycholsäuren zeigen eine ähnliche Wirkungsweise. Sie steigern den Gallenfluss und die Ausscheidung überschüssiger Protoporphyrine. Dadurch schützen sie ebenfalls vor Cholestase und gewährleisten eine regelrechte Leberfunktion (58–60).

### **Therapie der Leberbeteiligung**

Bei Patienten und Patientinnen mit Leberschädigung im Endstadium stellt die Lebertransplantation die einzig mögliche Therapie dar, das Überleben des Patienten/der Patientin zu sichern (61,62). Da jedoch die Lebertransplantation keine kausale Therapie darstellt, kommt es auch nach der Transplantation zur gewohnten Krankheitssymptomatik. Somit besteht auch weiterhin das Risiko einer erneuten Leberschädigung. Aus diesem Grund sollte eine sequentielle Leber- und Knochenmarktransplantation in Betracht gezogen werden (63,64).

### **Weitere Therapieoptionen**

Die Eisensupplementation als Therapie der EPP wird kontrovers diskutiert. Es konnte gezeigt werden, dass eine zusätzliche Eisenzufuhr die Akkumulierung der Protoporphyrine reduziert, indem es die Umwandlung in Häm induziert und die posttranslationale Stabilität der Ferrochelatase verbessert (65). Jedoch zeigten verschiedene Studien sehr gegenläufige Ergebnisse. Zum einen konnte eine Verbesserung unter Eisentherapie erzielt werden, in anderen Fällen konnte aber eine Verschlechterung der Photosensitivität beobachtet werden (66,67). Auch Patienten und Patientinnen mit einer geringgradigen mikrozytären Anämie und Thrombozytopenie wiesen der Norm entsprechende Eisen- und Transferrinwerte im

Serum auf, wodurch auch in diesen Fällen eine Eisensubstitution nicht empfehlenswert wäre (39).

Des Weiteren konnte in einer ersten *in vitro* Studie eine Reduzierung der Akkumulation des Protoporphyrin IX durch einen auf *antisense*-Oligonukleotiden basierten Therapieansatz erzielt werden. Es sind jedoch noch weitere Untersuchungen notwendig, um die Wirksamkeit dieses neuen Therapieansatzes zu verifizieren (68).

### **1.2.6 Prävention und Kontrolle**

Prinzipiell sollten regelmäßige Kontrollen erfolgen. Dazu zählen jährliche Blutbildkontrollen mit besonderem Hinblick auf die Protoporphyrinkonzentrationen in Erythrozyten, den Eisenstaus und die Vitamin D 25-OH Level, sowie alle sechs bis zwölf Monate Leberblutwertkontrollen und nicht-invasive Kontrolluntersuchungen (Sonographie und Fibroscan) der Leber (40). Zudem sollten keine Medikamente eingenommen werden, welche den Gallenfluss senken beziehungsweise die Cholestase fördern würden. Sowohl auf Alkohol als auch auf Hormonpräparate, die Östrogen oder Testosteron enthalten, sollte verzichtet werden. Des Weiteren sollten die Patienten und Patientinnen gegen Hepatitis A und B geimpft werden. Aufgrund der geringen Sonnenlichtexposition ist eine zusätzliche Einnahme eines Calcium/Vitamin-D Präparats zu empfehlen (7,26). Bei operativen Eingriffen und Endoskopien sollten protektive Lichtfilter verwendet werden um phototoxische Ereignisse während der Behandlung zu vermeiden (69).

### **1.3 Fragestellung**

Die EPP ist eine Erkrankung, die aufgrund der ausgeprägten Photosensitivität in einertypischen Klinik resultiert. Die Sonnenlicht-induzierte Symptomatik, welche von leichtem Brennen bis zu starken Schmerzen variieren kann, führt zu starken Einschränkungen im Alltagsleben und einer Minderung der Lebensqualität. Die Therapiemöglichkeiten der EPP sind vielfältig. Da es sich jedoch um symptomatische und nicht kausale Therapien handelt, sind diese in ihrer Effektivität limitiert und im Ansprechen individuell sehr unterschiedlich. Eine neue Therapiemöglichkeit stellt das Alpha-MSH-Analogon Afamelanotid (Scenese®) dar, welches im Dezember 2014 die klinische Zulassung erhielt.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit sollten die bisherigen Therapiemöglichkeiten und der Therapieerfolg anhand der Patienten-/Patientinnendaten der letzten zehn Jahre der Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz retrospektiv evaluiert werden. Das Ziel dieser Arbeit war es, die Inanspruchnahme und Wirksamkeit der bisher möglichen Therapien darzustellen, um die Nachfrage nach einem weiteren Therapiewunsch der Patienten und Patientinnen zu ermitteln.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patienten-/Patientinnenkollektiv

Das Patienten-/Patientinnenkollektiv inkludierte jene Patienten und Patientinnen der Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz, bei denen die Diagnose der EPP als gesichert gilt und welche in den letzten zehn Jahren behandelt wurden. Insgesamt wurden 23 Patienten und Patientinnen (11 weibliche Patientinnen/ 12 männliche Patienten) in die Analyse mit einbezogen.

### 2.2 Datenerhebung

Die Erhebung der Patienten-/Patientinnendaten erfolgte retrospektiv aus dem klinikeigenen Dokumentationssystem MEDOCS sowie aus den Daten des FilemakerPro Dokumentationssystems, das von der Ambulanz für Photodermatologie und Phototherapie der Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz verwendet wird. Andererseits wurde ein Teil der Daten aus den schriftlichen, archivierten Krankenakten dieser Ambulanz entnommen. Die patienten-/patientinnenbezogenen Informationen entstammen dabei sowohl aus Arztbriefen, Laborbefunden sowie aus Ambulanzkarten.

Zur Strukturierung der Daten und Vorbereitung der Datenanalyse wurde im Voraus eine Tabelle mit Hilfe des Programms Microsoft® Excel erstellt. Dabei wurde jeder Spalte ein qualitatives Merkmal zugeordnet. Die betrachteten Merkmale sind in der Tabelle 2 aufgelistet. Die einem Patienten/einer Patientin zugehörigen Daten wurde jeweils in einer Zeile dokumentiert. Bei den jeweiligen Therapien wurde zudem die Dauer der Anwendung, die Wirksamkeit und die aufgetretenen Nebenwirkungen dokumentiert

**Tabelle 2: Qualitative Merkmale zur Strukturierung der patienten-/patientinnenbezogenen Daten**

– Geschlecht	– EPP in der Familie
– Alter	– Porphyrine im Blut
– Nationalität	– Porphyrine im Urin
– Gewicht	– Leberbeteiligung
– Größe	– Anämie
– Andere Erkrankungen	

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medikamente</li> <li>- Allergien</li> <li>- Sonnenallergie</li> <li>- ANA-Titer</li> <li>- Alter bei Erkrankung</li> <li>- Alter bei Diagnosestellung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeit in der Sonne bis zum Auftreten erster Symptome</li> <li>- Chronische Hautveränderungen</li> <li>- Therapie mit Sonnenschutzmitteln</li> <li>- Therapie mit UV-Hardening</li> <li>- Orale Therapie mit Beta-Carotenen</li> <li>- Weiterer Therapiewunsch</li> </ul>
---	--

### **2.3 Datenanalyse**

Die Datenanalyse erfolgte mit Hilfe des Programms Microsoft® Excel. Die einzelnen Parameter wurden bezogen auf die Anzahl der Patienten und Patientinnen im Patienten-/Patientinnenkollektiv graphisch dargestellt. Dazu wurden entweder die absoluten Zahlen oder die relativen Anteile verwendet.

### **2.4 Datenschutz und Ethikkommission**

Alle gesammelten Daten wurden mit größter Vertraulichkeit behandelt. Nach der Erhebung der Daten aus den elektronischen Dateien wurden die sensiblen Patienten-/Patientinnendaten gelöscht und durch willkürliche Nummerierung anonymisiert. Somit erfolgte die Verarbeitung der Daten indirekt personenbezogen, so dass keine Rückschlüsse auf reale Personen gezogen werden können.

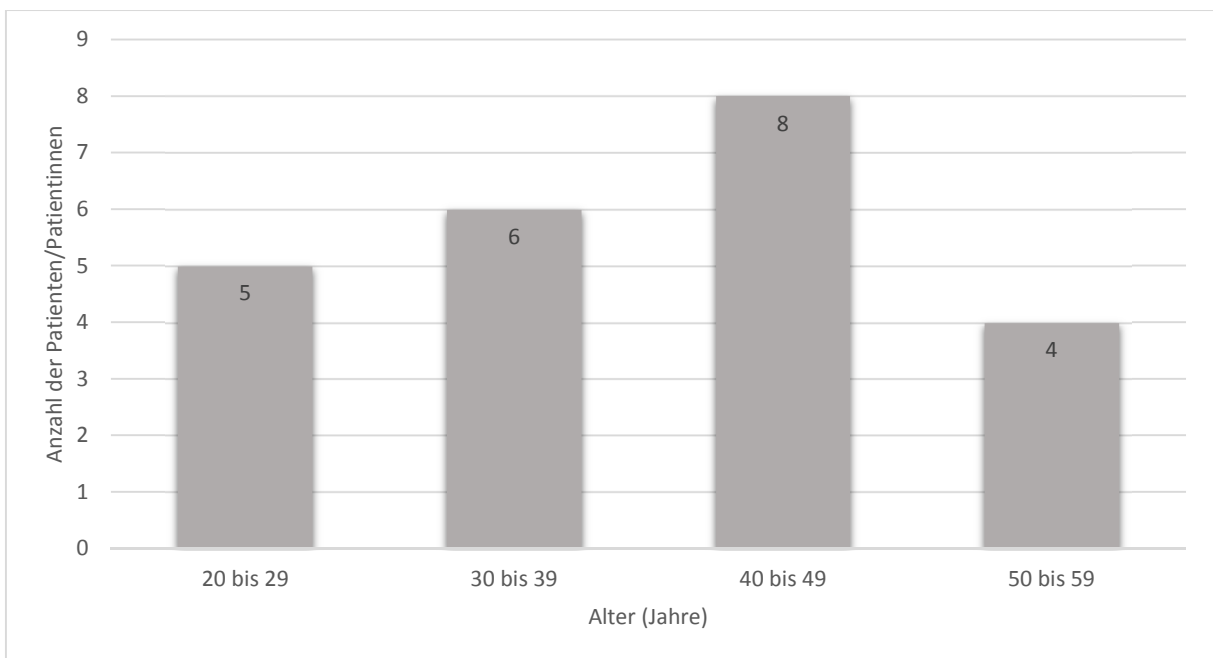
Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Datenanalyse handelt, erfolgte vorab eine Prüfung durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (Antrag 28-230 ex 15/16, Titel: Erythropoetische Protoporphyrinurie. Eine retrospektive Evaluierung der Therapiemöglichkeiten und des Therapieerfolgs). Ein positives Ethikvotum wurde ausgestellt.

### 3. Ergebnisse

Im Anhang befindet sich die allgemeine Datentabelle, aus welcher die folgenden graphischen Darstellungen erhoben.

#### 3.1 Allgemeine Charakteristika des Patienten-/Patientinnenkollektivs

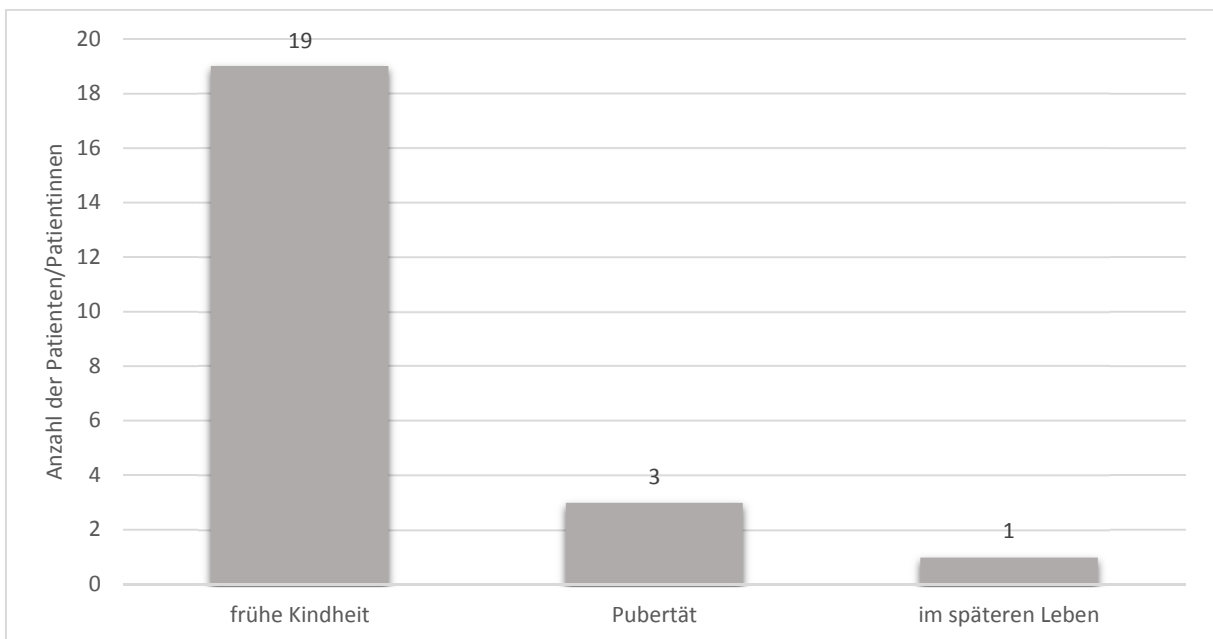
Im ersten Teil der Ergebnisse wurde das Patienten-/Patientinnenkollektiv genauer betrachtet. Hierbei wurden verschiedene krankheitsbezogene Merkmale der Patienten-/Patientinnengruppe graphisch dargestellt. In der Abbildung 3 ist die Altersverteilung des betrachteten Patienten-/Patientinnenkollektivs abgebildet. Dabei wurden jeweils zehn Jahre zu einer Gruppe zusammengefasst. Es zeigt sich eine ungefähr gleichmäßige Verteilung der Patienten und Patientinnen in den Gruppen des zweiten, dritten, und fünften Lebensjahrzehnts, wobei die Gruppe des vierten Lebensjahrzehnts ungefähr doppelt so viele Patienten und Patientinnen beinhaltet.



**Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten und Patientinnen**

*In der Abbildung ist die Altersverteilung des betrachteten Patienten-/Patientinnenkollektivs abgebildet. Dabei wurden jeweils zehn Jahre zu einer Gruppe zusammengefasst. Die Gruppierung ist auf der x-Achse dargestellt. Auf der y-Achse ist die Anzahl der Patienten und Patientinnen aufgeführt. Wie in der Abbildung zu erkennen, zeigt sich eine ungefähr gleiche Verteilung der Patienten und Patientinnen in den Gruppen des zweiten, dritten und fünften Lebensjahrzehnts, wobei die Gruppe des vierten Lebensjahrzehnts ungefähr doppelt so viele Patienten und Patientinnen beinhaltet.*

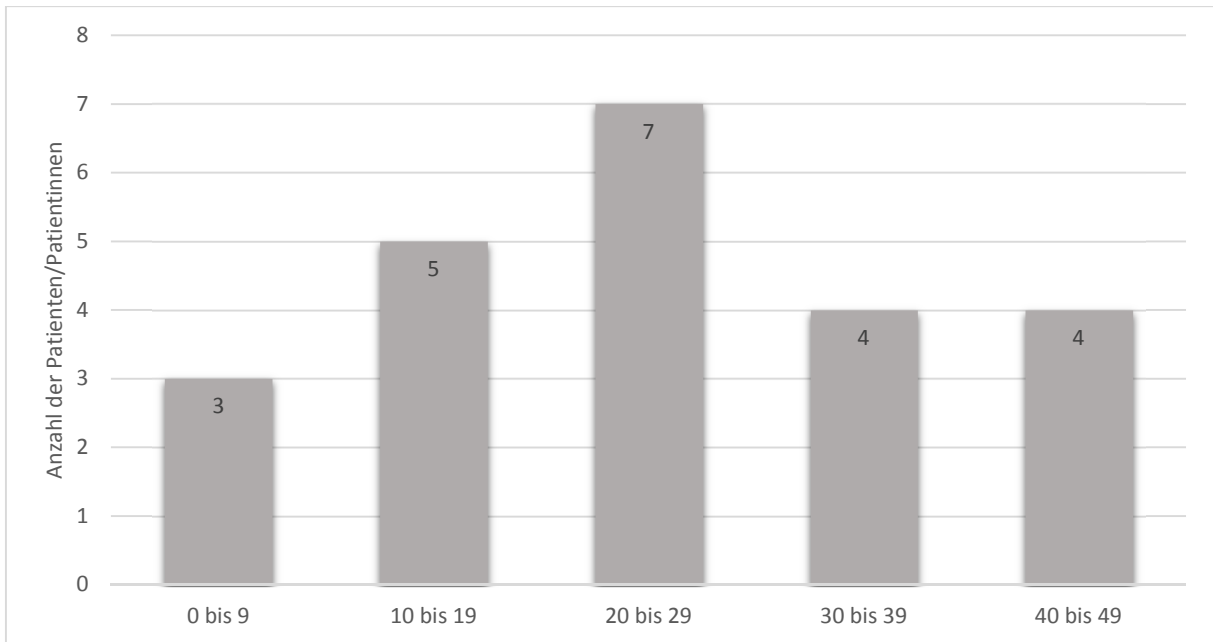
Die nachfolgenden Abbildungen 4 und 5 zeigen zum einen das Alter der Patienten und Patientinnen bei Krankheitsbeginn als auch bei Diagnosestellung. Für die Darstellung des Alters der Patienten und Patientinnen bei Krankheitsbeginn wurde zwischen drei Altersgruppen differenziert. Dazu wurde unterschieden, ob sich die EPP in der frühen Kindheit, in der Pubertät oder im späteren Leben manifestierte. Wie in der Abbildung 4 zu erkennen, liegt der Krankheitsbeginn der EPP hauptsächlich in der frühen Kindheit.



**Abbildung 4: Patienten-/Patientinnenalter bei Krankheitsbeginn**

*In der Abbildung ist das Alter der Patienten und Patientinnen bei Krankheitsbeginn graphisch dargestellt. Dazu wurde zwischen drei Altersgruppen differenziert. Die Gruppierung ist auf der x-Achse dargestellt. Auf der y-Achse ist die Anzahl der Patienten und Patientinnen aufgeführt. Wie in der Abbildung zu erkennen, liegt der Krankheitsbeginn der EPP hauptsächlich in der frühen Kindheit.*

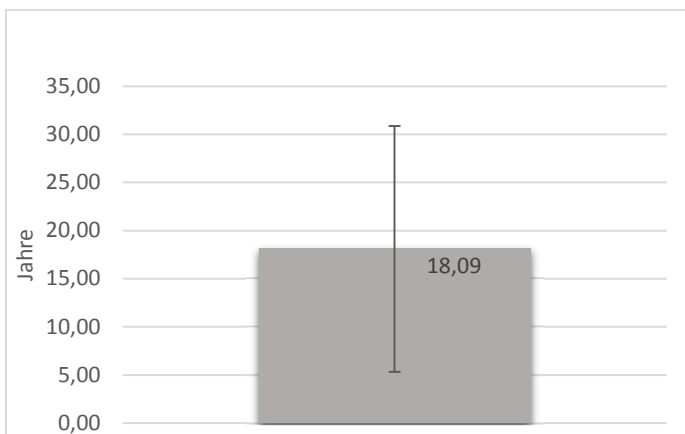
In der Abbildung 5 wurde das Alter der Patienten und Patientinnen bei Diagnosestellung betrachtet. Dabei wurden jeweils zehn Jahre zu einer Gruppe zusammengefasst. Wie in der Abbildung zu erkennen, zeigt sich der Zeitpunkt der Diagnosestellung verteilt über alle aufgeführten Lebensjahrzehnte, wobei die meisten Diagnosestellungen im Alter zwischen 20 und 29 erfolgten.



**Abbildung 5: Patienten-/Patientinnenalter bei Diagnosestellung**

Die Abbildung stellt das Alter der Patienten und Patientinnen bei Diagnosestellung dar. Dabei wurden jeweils zehn Jahre zu einer Gruppe zusammengefasst. Die Gruppierung ist auf der x-Achse dargestellt. Auf der y-Achse ist die Anzahl der Patienten und Patientinnen aufgeführt. Wie in der Abbildung zu erkennen, zeigt sich der Zeitpunkt der Diagnosestellung verteilt über alle aufgeführten Lebensjahrzehnte.

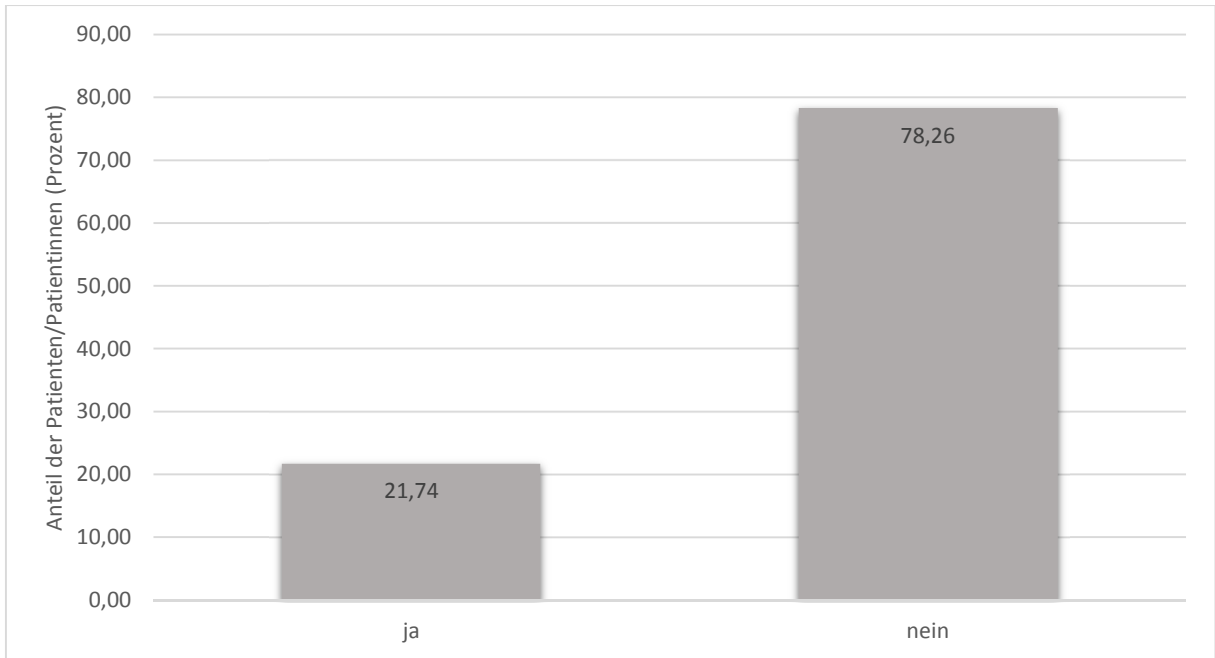
Ausgehend von den Daten der Abbildungen 4 und 5 wurde die Zeit zwischen Krankheitsbeginn und Diagnose ermittelt. Wie in der Abbildung 6 zuerkennen, liegt Mittelwert bei 18 Jahren. Die Standardabweichung beträgt 12,5 Jahre.



**Abbildung 6: zeitlicher Abstand zwischen Krankheitsbeginn und Diagnose**

In der Abbildung ist die durchschnittliche Zeit, welche zwischen Krankheitsbeginn und Diagnose liegt, dargestellt. Der Mittelwert beträgt 18 Jahre und die Standardabweichung 12,5 Jahre.

Die folgende Abbildung 7 zeigt die familiäre Häufung der EPP innerhalb des Patienten-/Patientinnenkollektivs. Hierbei haben ungefähr ein Fünftel der Patienten und Patientinnen ein weiteres Familienmitglied, das ebenfalls an EPP erkrankt ist. Bei ungefähr 80% ist dies nicht der Fall.

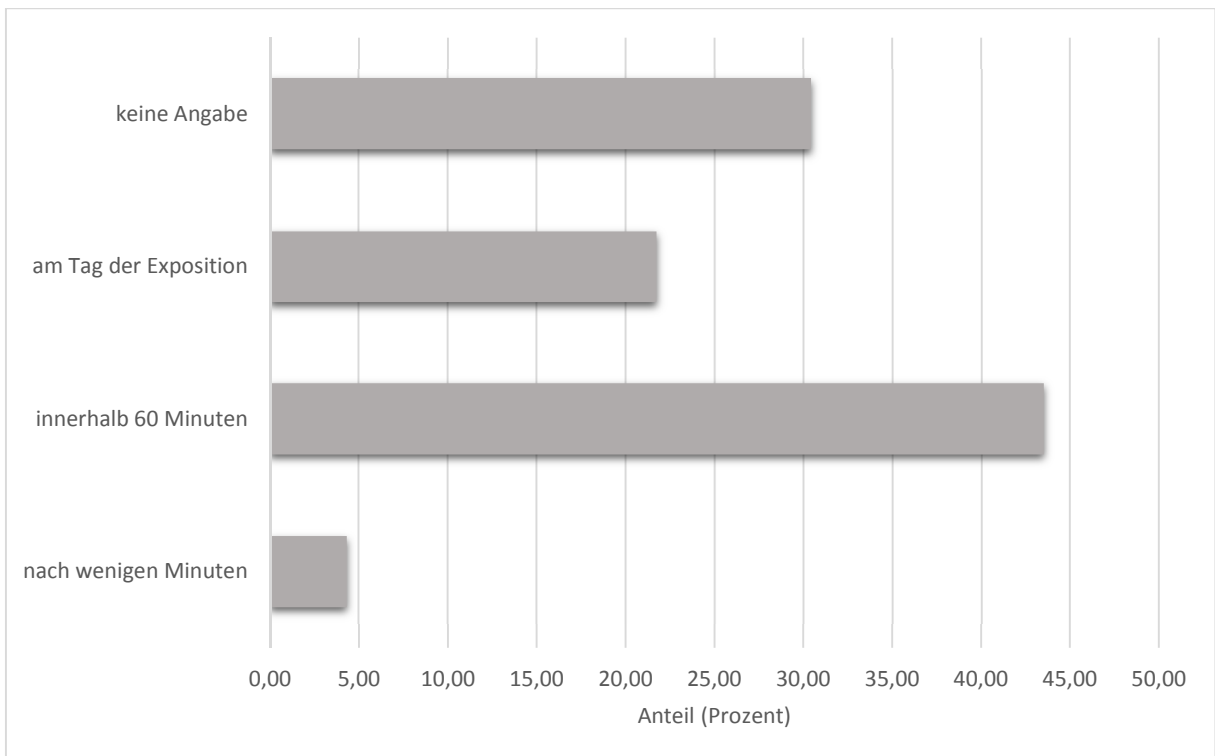


**Abbildung 7: familiäre Häufung der EPP innerhalb des Patienten-/Patientinnenkollektivs**

*In der Abbildung ist das Vorkommen von weiteren EPP-Patienten und Patientinnen in der Familie der Patienten und Patientinnen dargestellt. Ungefähr ein Fünftel der Patienten und Patientinnen haben ein weiteres Familienmitglied, das ebenfalls an erythropoetischer Protoporphyrinose erkrankt ist.*

### 3.2 Photosensitivität und typische Hautveränderungen

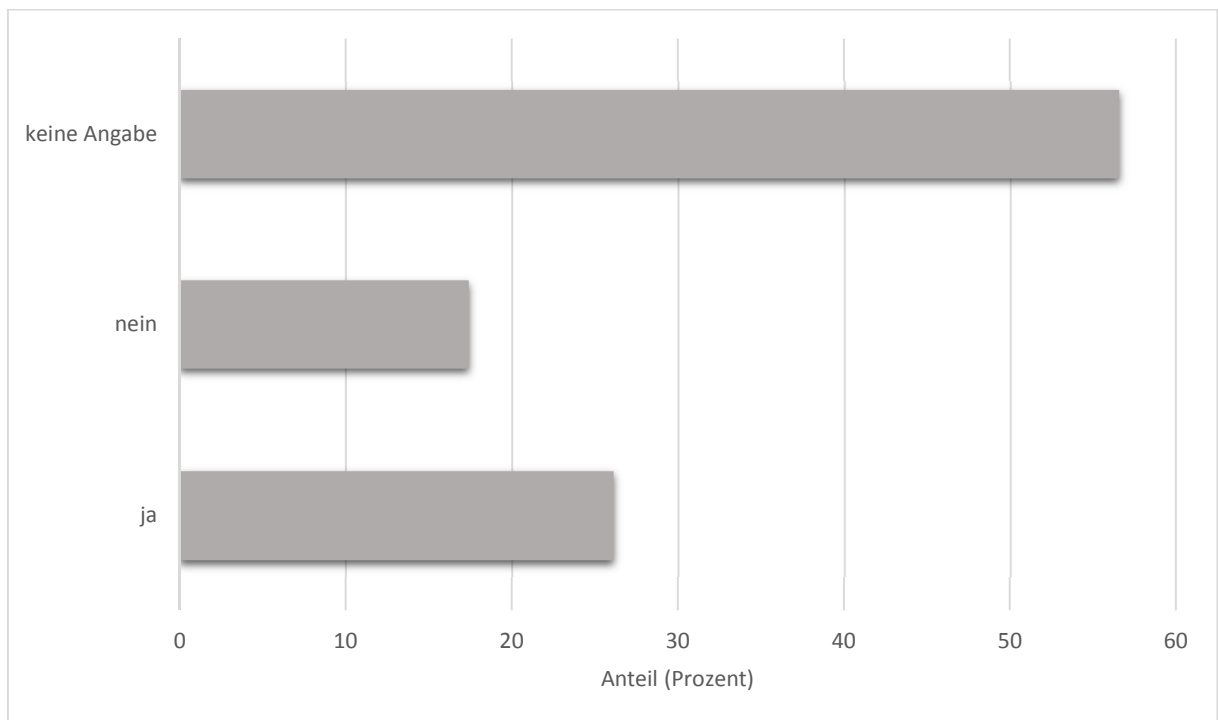
Im Weiteren wurden die Photosensitivität und deren Auswirkungen bezogen auf EPP-typische Hautveränderungen analysiert. In der Abbildung 8 ist die Zeit dargestellt, innerhalb welcher bei den Patienten und Patientinnen in der Sonne erste kutane Symptome auftreten. Hierbei wurde zwischen vier zeitlichen Gruppen differenziert. Wie in der Abbildung zu erkennen, kommt es bei dem Großteil der Patienten und Patientinnen innerhalb von 60 Minuten nach Sonnenlichtexposition zur typischen Hautsymptomatik. Nur wenige der Patienten und Patientinnen berichten von Symptomen innerhalb weniger Minuten. Bei Ungefähr 20% der Patienten und Patientinnen treten die Symptome innerhalb des Tages der Exposition auf.



**Abbildung 8: Zeit in der Sonne bis zum Auftreten von ersten Symptomen**

*In der Abbildung ist die Zeit dargestellt, bei der, bei den Patienten und Patientinnen in der Sonne erste kutane Symptome auftreten. Hierbei wurde zwischen vier zeitlichen Gruppen differenziert. Wie zu erkennen treten die Symptome bei ungefähr 5% der Patienten und Patientinnen nach wenigen Minuten, bei ungefähr 45% innerhalb 60 Minuten und bei ungefähr 20% noch am Tag der Exposition auf.*

Die Abbildung 9 zeigt zum einen den Anteil der Patienten und Patientinnen, die bereits EPP-typische Hautveränderungen vorweisen. Dabei weisen ungefähr 25% der Patienten und Patientinnen bereits chronische Hautveränderungen auf, wie Vergrößerung und Verdickung der Haut über den Metacarpophalangealgelenken, am Handrücken sowie am Nasenrücken.

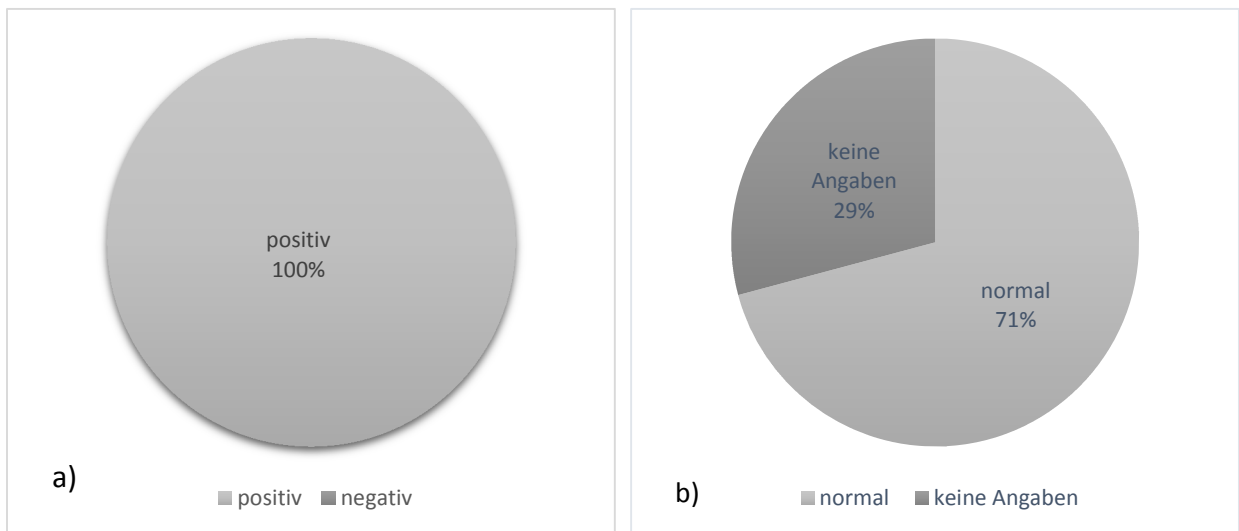


**Abbildung 9: typische Hautveränderungen bei EPP**

*Die Abbildung zeigt den Anteil der Patienten und Patientinnen, die bereits EPP-typische Hautveränderungen vorweisen.*

### 3.3 Diagnostische Parameter

Im folgenden Abschnitt sind die diagnostischen Parameter des Patienten-/Patientinnenkollektivs graphisch dargestellt. In der Abbildung 10 ist der prozentuale Anteil der Patienten und Patientinnen dargestellt, bei denen der Test auf Porphyrine im Blut (a) und im Harn (b) positiv beziehungsweise negativ ist. Dabei wiesen alle Patienten und Patientinnen ein positives Testergebnis bezüglich der Porphyrine im Blut auf. Die Menge der Porphyrine im Harn ist bei mehr als 70% der Patienten und Patientinnen in der Norm, wobei bei keinem Patienten/keiner Patientin ein erhöhter Wert feststellbar war. Zudem wurde ebenfalls der ANA-Titer der EPP-Patienten und Patientinnen untersucht, welcher bei allen Patienten und Patientinnen in Norm lag.

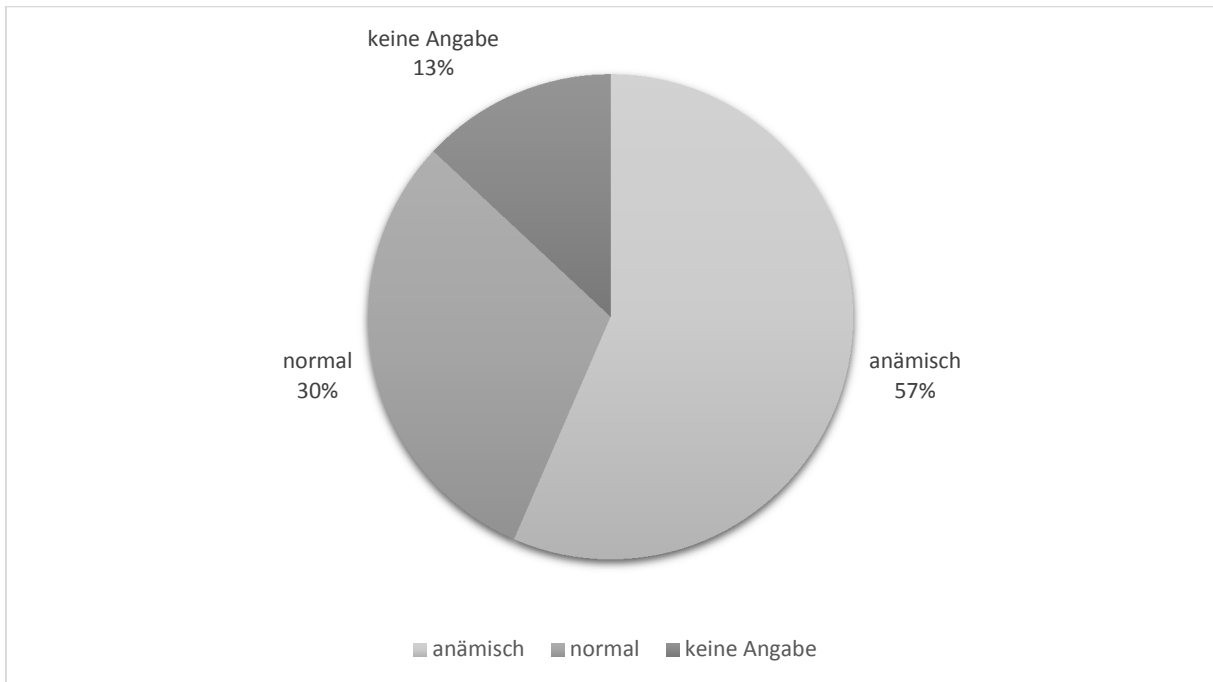


**Abbildung 10: Porphyrine im Blut und Harn**

*In der Abbildung ist der prozentuale Anteil der Patienten und Patientinnen dargestellt bei denen der Test auf Porphyrine im Blut (a) und im Harn (b) positiv beziehungsweise negativ ist. Alle Patienten und Patientinnen hatten ein positives Testergebnis bezüglich der Porphyrine im Blut. Bei keinem Patienten/keiner Patientin war einer erhöhter Pophyrinwert im Harn feststellbar.*

### 3.4 Blutbild und Leberbeteiligung

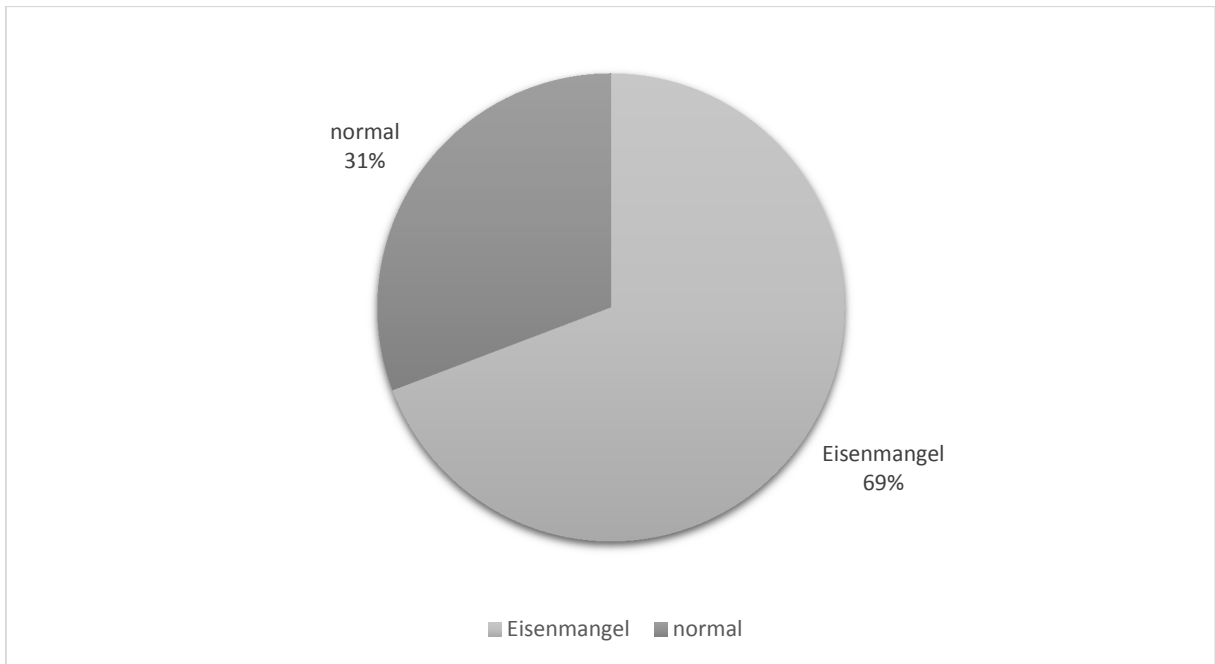
Im nächsten Abschnitt wurden die mit der Erkrankung assoziierten Komplikationen dargestellt. Die Abbildung 11 zeigt den Anteil der Patienten und Patientinnen, die aufgrund der EPP eine Anämie (Anzahl der Erythrozyten und Hämoglobin unter der Norm) im Blutbild aufweisen. Dies ist bei 57% der Patienten und Patientinnen der Fall.



**Abbildung 11: EPP-assoziierte Anämie**

*Die Abbildung zeigt den Anteil der Patienten und Patientinnen, die aufgrund der erythropoetischen Protoporphyrurie eine Anämie im Blutbild aufweisen. Dies ist bei 57% der Patienten und Patientinnen der Fall.*

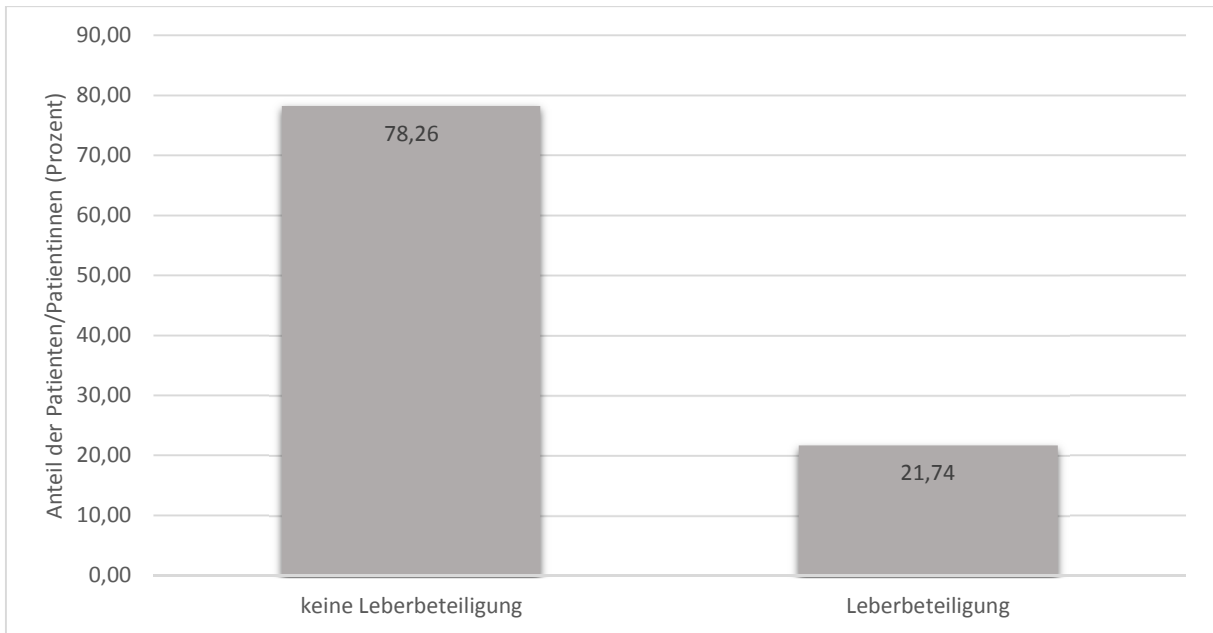
In der Abbildung 12 ist der Eisenstatus der anämischen Patienten und Patientinnen dargestellt. Dabei leiden ungefähr 69% der Patienten und Patientinnen an einem Eisenmangel und 31% weisen einen normalen Eisenstatus auf.



**Abbildung 12: Eisenstatus der EPP-Patienten und Patientinnen mit Anämie**

*In der Abbildung ist der Anteil der anämischen Patienten und Patientinnen dargestellt, die unter einem Eisenmangel leiden. Dabei weisen ungefähr 31%t einen normalen Eisenstatus auf und 69% der Patienten und Patientinnen leiden an einem Eisenmangel.*

Die Abbildung 13 zeigt den Anteil der Patienten und Patientinnen, die im Rahmen der EPP eine Leberbeteiligung aufweisen. Wie zu erkennen, tritt bei einem Fünftel der Patienten und Patientinnen eine Beteiligung der Leber im Rahmen der Grunderkrankung auf, wobei bei ungefähr 80% der Patienten und Patientinnen keine Leberbeschwerden nachzuweisen sind.



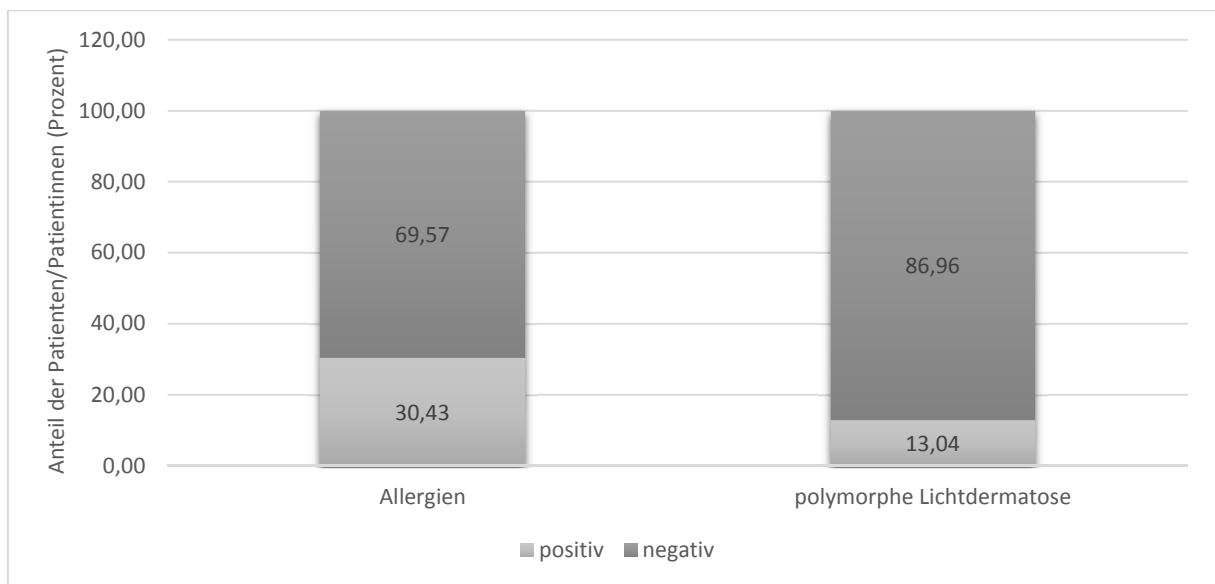
**Abbildung 13: Leberbeteiligung**

*Die Abbildung zeigt den Anteil der Patienten und Patientinnen, die im Rahmen der erythropoetischen Protoporphyririe eine Leberbeteiligung aufweisen. Ungefähr 20% der EPP-Patienten und Patientinnen weisen Leberveränderungen im Rahmen der Grunderkrankung auf.*

Die Leberveränderungen der EPP-Patienten und Patientinnen, welche ein Leberbeteiligung aufweisen, variieren. Zwei der Patienten und Patientinnen zeigten erhöhte Leberblutwerte. Zwei weitere Patienten und Patientinnen wiesen in der Sonographie Veränderungen auf, die eine Steatosis hepatis sowie Anzeichen für eine geringgradige portale und lobuläre Hepatitis darstellten. Ein Patient/eine Patientin litt unter cholestatischen Ereignissen. Einer/eine dieser Patienten und Patientinnen erhielt aufgrund einer sekundären Hämosiderose bei chronischer Substitution ein Lebertransplantat.

### 3.5 Begleiterkrankungen des Patienten-/Patientinnenkollektivs

Des Weiteren wurde der Zusammenhang von Begleiterkrankungen und der EPP analysiert. Die Abbildung 14 zeigt den Anteil der Patienten und Patientinnen, die an einer Allergie beziehungsweise an einer polymorphen Lichtdermatose leiden. Wie in der Abbildung zu erkennen, sind ungefähr ein Drittel der Patienten und Patientinnen zusätzlich an einer Allergie erkrankt, wobei nur 13% der Patienten und Patientinnen an einer polymorphen Lichtdermatose leiden.

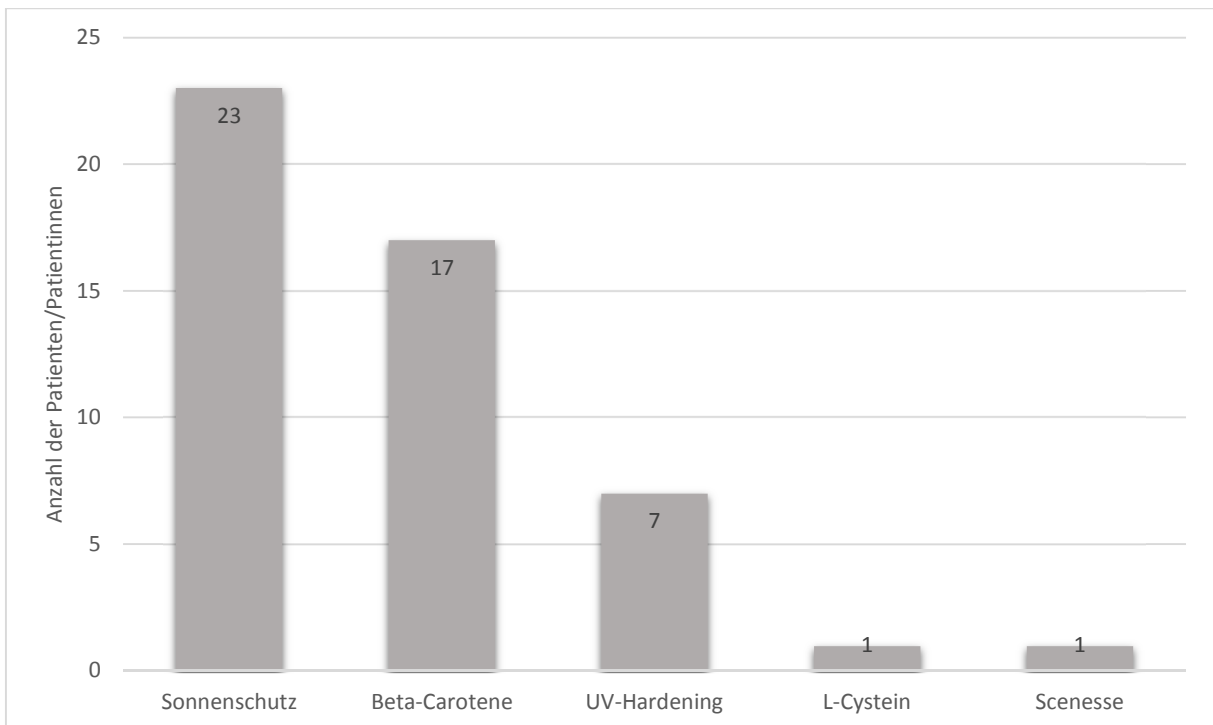


**Abbildung 14: Allergien und polymorphe Lichtdermatose**

Die Abbildung zeigt den Anteil der Patienten und Patientinnen, die an einer Allergie beziehungsweise an einer polymorphen Lichtdermatose leiden. Wie zu erkennen, sind ungefähr ein Drittel der Patienten und Patientinnen zusätzlich an einer Allergie erkrankt, wobei nur 13% der Patienten und Patientinnen an einer polymorphen Lichtdermatose leiden.

### 3.6 Therapieoptionen und deren Erfolg und Nebenwirkungen

Dieser Teil der Ergebnisse befasst sich mit den angewandten Therapien innerhalb des Patienten-/Patientinnenkollektivs. In der Abbildung 15 ist die Verteilung der verschiedenen Therapien aufgeführt. Hierbei ist die Anzahl der Patienten und Patientinnen aufgeführt, die die jeweilige Therapie in Anspruch nehmen beziehungsweise genommen haben. Wie in der Abbildung zu erkennen, benutzten alle Patienten und Patientinnen Sonnenschutzmittel. Die orale Einnahme von Betacarotenen fand bei 17 Patienten und Patientinnen Verwendung. Die Therapie mittels UV-Hardening wurde bei sieben Patienten und Patientinnen angewendet. Ein Patient/eine Patientin nutze die Therapie mit L-Cystein und ein anderer Patient/eine andere Patientin mit Scenesse® (Alpha-MSH-Analogen)

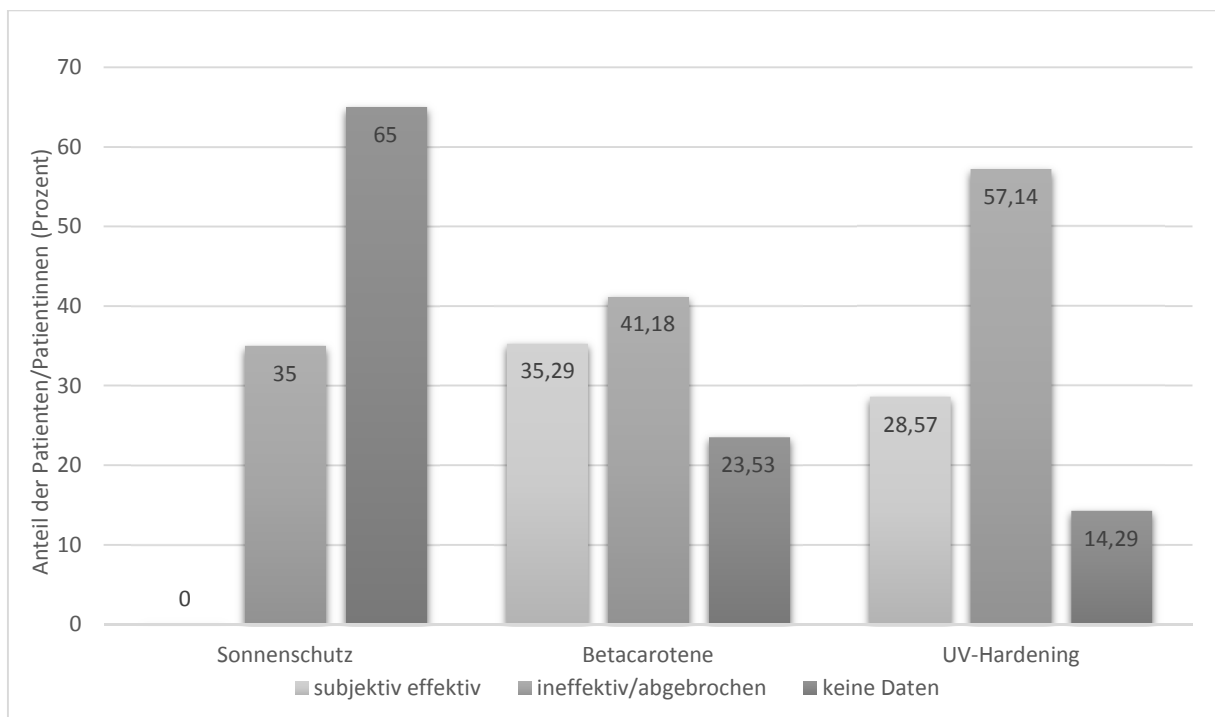


**Abbildung 15: Verteilung der Therapieoptionen innerhalb des Patienten-/Patientinnenkollektivs**

*Die Abbildung zeigt die Verteilung der Therapieoptionen. Hierbei ist die Anzahl der Patienten und Patientinnen aufgeführt, die die jeweilige Therapie in Anspruch nehmen. Dabei nutzen alle Patienten und Patientinnen Sonnenschutzmittel und 17 Patienten und Patientinnen Betacarotene und sieben Patienten die Therapie mittels UV-Hardening. Jeweils ein Patient/eine Patientin erhielt eine Therapie mit L-Cystein beziehungsweise mit Scenesse®.*

Des Weiteren wurde der Therapieerfolg der einzelnen Therapiemöglichkeiten analysiert, welcher in der Abbildung 16 dargestellt ist. Hierbei wurde zwischen subjektiv effektiv und ineffektiv beziehungsweise Therapie abgebrochen

unterschieden. Hierbei wurde die Therapietreue als Effektivitätszeichen gewertet. 35% der Patienten und Patientinnen gaben den Sonnenschutz als ineffektiv an, wobei bei 65% der Patienten und Patientinnen keine Daten zur Wirksamkeit ermittelt werden konnten. Die Wirksamkeit der Betacarotene wird ungefähr zu gleichen Teilen der Patienten und Patientinnen als effektiv beziehungsweise ineffektiv/abgebrochen angegeben. Das UV-Hardening wurde nur von einem Drittel der Patienten und Patientinnen als effektiv empfunden. Mehr als die Hälfte der Patienten und Patientinnen unter UV-Hardening Therapie verneinten deren Effektivität. Der Patient/die Patientin, welcher/welche L-Cystein erhielt, brach die Therapie aufgrund der Ineffektivität ab.

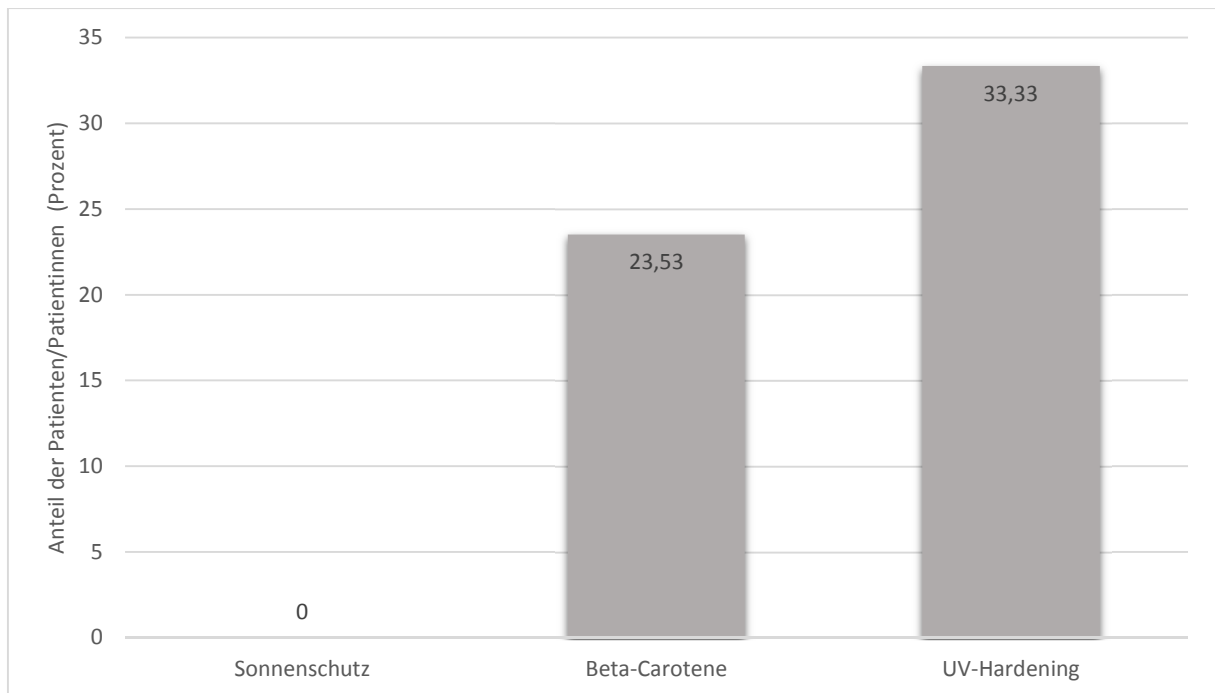


**Abbildung 16: Therapieerfolg der verschiedenen Therapien**

Die Abbildung stellt den Therapieerfolg der Therapien graphisch dar. Hierbei wurde zwischen subjektiv effektiv und ineffektiv beziehungsweise Therapie abgebrochen unterschieden. Wie in der Abbildung zu erkennen, erzielt die Therapie mittels Betacaroten und UV-Hardening nur bei ein Drittel der Patienten und Patientinnen ausreichende Wirksamkeit. Ungefähr die Hälfte der Patienten und Patientinnen verneinten deren Effektivität. Die Verwendung von Sonnenschutzmittel wurde bei 35% der Patienten und Patientinnen als ineffektiv angegeben, wobei bei 65% der Patienten und Patientinnen keine Daten zur Wirksamkeit ermittelt werden konnte.

Anschließend wurden die aufgetretenen Nebenwirkungen unter den einzelnen Therapien ermittelt und in Abbildung 17 graphisch dargestellt. Bei der Verwendung von Sonnenschutzmitteln wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Unter der Therapie mit Betacaroten gaben 23% der Patienten und Patientinnen

Nebenwirkungen an, welche von Hautverfärbung, Bauchschmerzen und Obstipation bis hin zu Verschlechterung der Leberblutwerte variierten. Bei dem UV-Hardening kam es bei ungefähr 30% der Patienten und Patientinnen zu Nebenwirkungen wie Hautbrennen, Rötungen und Schwellungen.



**Abbildung 17: Auftreten von Nebenwirkungen unter Therapie**

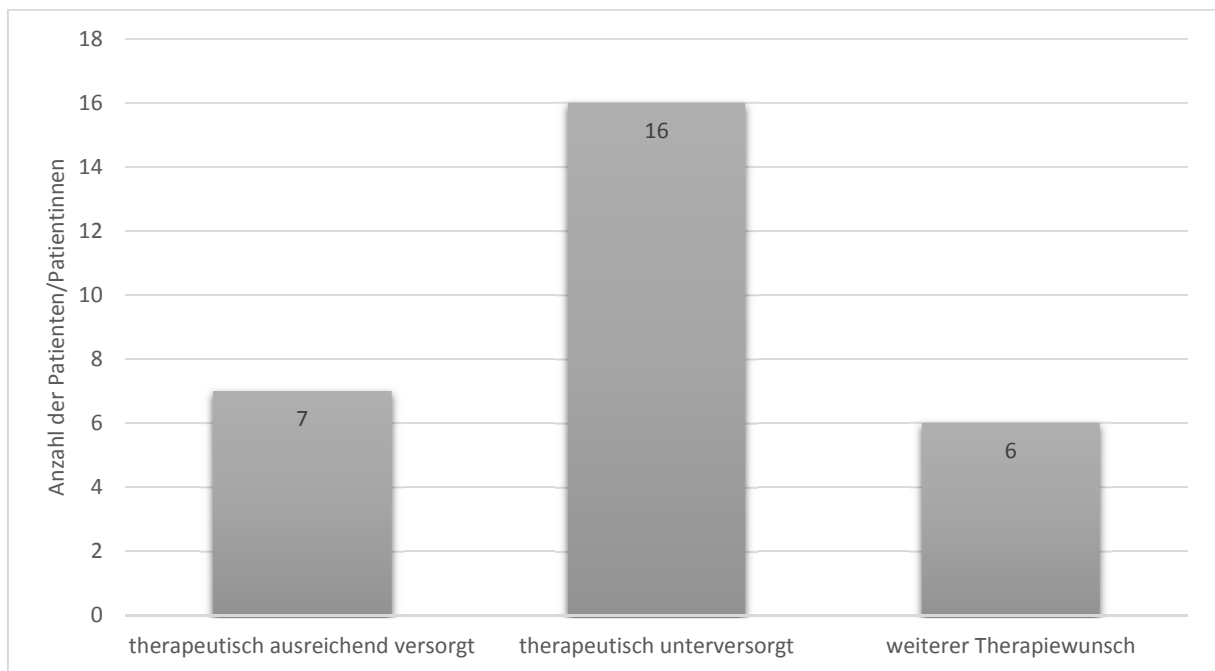
Die Abbildung zeigt den prozentualen Anteil der Patienten und Patientinnen, bei denen es im Rahmen der Therapie zu unerwünschten Nebenwirkungen kam. Bei der Therapie mit Sonnenschutzmittel traten bei keinem Patienten/keiner Patientin, bei der Therapie mit Betacarotenen bei 23% und bei Therapie mittels UV-Hardening bei 33% der Patienten und Patientinnen Nebenwirkungen auf.

### **3.7 Eine Patientin unter Scenesse®-Therapie**

Innerhalb des Patienten-/Patientinnenkollektivs befand sich auch eine Patientin, die sich aufgrund des hohen Leidensdrucks, sich der Therapie mittels Scenesse® im Ausland unterzog. Hierbei erhielt sie im Jahr 2013 ein Implantat, das gut vertragen wurde und eine deutliche Besserung der Photosensibilität brachte. Im Jahr 2014 erhielt sie drei weitere Implantate im Universitätsklinikum Graz. Sie gab an, dass die Wirkung bereits eine Woche nach der Injektion des ersten Implantats eintrat. Unter der Therapie mit Scenesse® konnte die Dauer unter Sonnenlichtexposition verdreifacht werden. Auch Autofahren in der Sonne stellte kein Problem mehr da. Im Fall von leichtem Brennen und Schmerzen nach Exposition, verschwand die Symptomatik bereits wieder am nächsten Tag. Zuvor hatten die Schmerzen für mindestens zwei bis drei Tage angehalten. Als Nebenwirkungen waren die Vermehrung und vermehrte Pigmentierung von Nävi, eine leichte Hautbräunung, und eine kurzweilig anhaltende Müdigkeit aufgetreten.

### 3.8 Weiterer Therapiewunsch

Abschließend wurde die therapeutische Versorgung des Patienten-/Patientinnenkollektivs analysiert, die in der Abbildung 18 graphisch dargestellt ist. Hierbei zeigte sich, dass 16 der Patienten und Patientinnen nicht ausreichend therapiert werden beziehungsweise die Wirksamkeit der möglichen Therapien zu gering ist. Von diesen Patienten und Patientinnen haben sechs Patienten und Patientinnen einen deutlichen weiteren Therapiewunsch mit neuen Therapien geäußert.



**Abbildung 18: weiterer Therapiewunsch der Patienten und Patientinnen**

*Die Abbildung zeigt die therapeutische Versorgung des Patienten-/Patientinnenkollektivs. Wie zu erkennen sind 16 Patienten und Patientinnen nicht ausreichend therapeutisch versorgt, wobei sechs von diesen einen weiteren Therapiewunsch äußern.*

## 4. Diskussion

Die EPP ist mit einer Inzidenz von 1:75 000 bis 1:200 000 eine seltene Erkrankung, gehört jedoch zu einer der häufigsten Erkrankungen der frühen Kindheit (9). Die sonnenlichtinduzierte Photosensitivität und die damit einhergehende Symptomatik führt zu starken Einschränkungen im Alltag der Patienten und Patientinnen und einer Minderung der Lebensqualität (70). Den Patienten und Patientinnen stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, wobei die Effektivität individuell sehr unterschiedlich ist. Unabhängig von der Wirksamkeit der einzelnen Therapien, sollte das Wohlbefinden und die Zufriedenheit der Patienten und Patientinnen bezüglich ihrer individuellen therapeutischen Versorgung im Vordergrund stehen und die Nachfrage nach weiteren Therapiewünschen nicht außer Acht gelassen werden.

Im ersten Abschnitt dieser Arbeit wurden die allgemeinen Charakteristika des Patienten-/Patientinnenkollektivs dargestellt. Hierbei zeigte sich eine relativ gleichmäßige Verteilung der Patienten und Patientinnen über alle Lebensjahrzehnte. Das Geschlechterverhältnis betrug 1:1,1. Wie bei allen autosomal dominant vererbten Erkrankungen präsentieren sich diese in einem geschlechterunabhängigen Vererbungsmuster und weisen eine gleichmäßige und unabhängige Verteilung der Erkrankten über alle Bevölkerungsschichten auf (70,71). Dieses Muster spiegelt sich auch in dem betrachteten Patienten-/Patientinnenkollektiv der EPP Patienten und Patientinnen wieder. Aufgrund der Heredität der EPP kommt es bereits im Kindesalter zur Ausprägung der Symptomatik (72). Bei mehr als 95 % der Patienten und Patientinnen handelt es sich dabei um eine *loss of function* Mutation, die in einer stark verminderten Aktivität der Ferrochelatase resultiert (73,74). Im Weiteren wurde eine X-chromosomal gebundene Form identifiziert, die aufgrund einer *gain of function* Mutation zu einer Aktivitätssteigerung der ALAS2 führt. Unabhängig von der Art des genetischen Polymorphismus, imponieren beide Varianten durch einen frühen Krankheitsbeginn (13). Dies bestätigt sich auch bei dem betrachteten Patienten-/Patientinnenkollektiv. Der Krankheitsbeginn lag bei 22 von 23 Patienten und Patientinnen des Kollektivs in der frühen Kindheit beziehungsweise in der Pubertät. Lediglich bei einem Patienten/einer Patientin kam es erst im späteren Leben zur Krankheitssymptomatik.

Solche Krankheitsfälle mit einer sehr späten Manifestation der EPP-typischen Symptome wurden bis jetzt hauptsächlich im Rahmen von myeloproliferativen und myelodysplastischen Erkrankungen beobachtet (75–77). Im Gegensatz dazu präsentierten *Bulai Livideanu et al. 2012* einen Fall, der unabhängig von einer der oben beschriebenen Erkrankungen eine akute und EPP-typische Symptomatik entwickelte. Diese resultierte aus einer X-chromosomal gebundenen *gain of function* Mutation, die ebenfalls für die EPP der frühen Kindheit verantwortlich ist (78).

Der Zeitpunkt der Diagnosestellung variiert im Vergleich zum Krankheitsbeginn. Auch wenn der Großteil der Patienten und Patientinnen schon seit der Kindheit unter den Symptomen litt, erfolgte die Diagnosestellung nicht immer zeitnah. Im Mittel liegen 18 Jahre zwischen Krankheitsbeginn und Diagnosestellung. Wünschenswert wäre eine schnelle Diagnosestellung, da die Patienten und Patientinnen aufgrund der Symptomatik einem hohen Leidensdruck ausgesetzt sind und mit gesicherter Diagnose ein besseres Management der Erkrankung zu erzielen ist. Die im Rahmen der Erkrankung mögliche Leberbeteiligung stellt ein erhöhtes Risiko dar und bedarf daher regelmäßiger Kontrollen (26). Es sollte somit vor allem bei Kindern, die sich mit akut schmerzhaften, sonnenlichtinduzierten Erythemen und Hautläsionen präsentieren, immer an eine EPP gedacht, aber auch bei älteren Patienten und Patientinnen diese ausgeschlossen werden.

In dem betrachteten Patienten-/Patientinnenkollektiv zeigte sich bei einem Fünftel der Patienten und Patientinnen ein weiteres Familienmitglied mit EPP. Dabei handelte es sich jeweils um ein betroffenes Geschwisterkind. In einer Studie von *Went et al. 1984*, die 91 Familien mit EPP Patienten und Patientinnen inkludierte, konnte gezeigt werden, dass bei der Hälfte der Familien lediglich nur ein betroffenes Mitglied vorgefunden wurde. Bei den Familien, die mehr als ein erkranktes Mitglied beinhalteten, handelte es sich vorwiegend um Geschwisterpaare (79).

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden die akuten sowie chronischen Hautveränderungen analysiert. Die EPP charakterisiert sich vorrangig durch ihre kutane Symptomatik. Die akut auftretenden und sonnenlichtinduzierten Hautveränderungen präsentieren sich meist innerhalb kürzester Zeit nach Exposition (7). Abhängig von Jahreszeit, Wetterlage und individueller Sonnenlichttoleranz kann das zeitliche Auftreten der Symptome variieren. Bei stark

betroffenen Patienten und Patientinnen setzt das Brennen, Kribbeln und Jucken der belichteten Areale schon innerhalb weniger Minuten ein. Andere Patienten und Patientinnen tolerieren mehrere Stunden Sonnenlicht (33,80).

In dem betrachteten Patienten-/Patientinnenkollektiv zeigen sich ähnliche Ergebnisse. Die Dauer der Exposition bis zum Auftreten der ersten Symptome variiert von wenigen Minuten bis zu mehreren Stunden. Bei dem Großteil der Patienten und Patientinnen kam es innerhalb von 60 Minuten zur EPP-typischen Symptomatik. Bei einem Drittel der Patienten und Patientinnen zeigten sich die Hautveränderungen noch am Tag der Exposition. Nur 5% der Patienten und Patientinnen berichteten vom Eintreten der Symptome innerhalb weniger Minuten. Wiederholte Episoden mit akuter Photosensitivität können im Laufe des Lebens zu chronischen, EPP-typischen Hautveränderungen führen. Häufig betroffene Areale stellen dabei die Hand- und Nasenrücken dar (42). Dies konnte ebenfalls bei den Patienten und Patientinnen des Kollektivs beobachtet werden. Hier wiesen knapp ein Viertel der Patienten und Patientinnen bereits EPP-typische Veränderungen auf, wobei bei all diesen Patienten und Patientinnen eine Vergrößerung und Verdickung der Haut über den Metacarpophalangealgelenken, am Handrücken sowie am Nasenrücken erkennbar war.

Der dritte Teil beschäftigt sich mit den diagnostischen Parametern der EPP. Die Diagnose der EPP erfolgt durch die Summe verschiedener Kriterien und Parametern. Eines der wichtigsten Kriterien stellt die kutane Photosensitivität dar, die sich für gewöhnlich in der frühen Kindheit manifestiert. Sowohl Brennen, Jucken und extreme Hautschmerzen nach Sonnenlichtexposition als auch Hautödeme in unterschiedlichster Ausprägung sprechen für die Symptomatik der EPP. Eines der sensitivsten biochemischen Verfahren zur Diagnose der EPP stellt jedoch die Detektion der Protoporphyrin-Konzentration in den Erythrozyten im Blut dar. Bei EPP Patienten und Patientinnen zeigt diese Messung einen deutlich erhöhten Wert (7). Auch in dem betrachteten Patienten-/Patientinnenkollektiv konnte bei allen Patienten und Patientinnen ein positives Testergebnis mit erhöhten Protoporphyrin-Konzentrationen erhoben werden. Im Urin hingegen befinden sich die Werte für Porphyrin-Konzentrationen im Normbereich (81). Dieses Resultat konnte auch im betrachteten Patienten-/Patientinnenkollektiv beobachtet werden, wobei bei keinem Patienten/keiner Patientin eine gesteigerte Porphyrin-Konzentration im Urin

festgestellt werden konnte. Des Weiteren wurde der ANA-Titer der Patienten und Patientinnen untersucht, der sich bei allen Patienten und Patientinnen in der Norm befand.

Im vierten Teil wurden die mit der Erkrankung assoziierten Komplikationen analysiert. Neben der sehr präsenten kutanen Symptomatik, kann bei Patienten und Patientinnen mit EPP eine mäßiggradige Anämie bestehen (82). Die Angaben in der Literatur sind jedoch sehr unterschiedlich. Zum einen wird eine Anämie mit oder ohne Hämolyse im Rahmen der EPP als fehlend beziehungsweise nur sehr mild beschrieben (83). Zum anderen wird eine mikrozytäre, hypochrome Anämie mit dem Krankheitsbild der EPP sehr oft assoziiert (84). In dem betrachteten Patienten-/Patientinnenkollektiv konnte bei mehr als der Hälfte der Patienten und Patientinnen eine Anämie diagnostiziert werden, wobei sowohl die Anzahl der Erythrozyten als auch der Hämoglobin-Gehalt unter der Norm lagen. Von diesen Patienten und Patientinnen wiesen ungefähr 70% einen Eisenmangel auf. In einer Studie von *Bossi et al. 2015* konnte gezeigt werden, dass Patienten und Patientinnen mit EPP ein geringes Hämoglobin und einen geringeren Hämatokrit als die Norm aufwiesen, was sich phänotypisch mit dem Blutbild eines Eisenmangels deckte (85). Die Resultate einer weiteren Studie mit 178 Patienten und Patientinnen mit EPP zeigten eine unvollständige Erythropoese, wobei sich bei ungefähr 80% der EPP Patienten und Patientinnen eine Anämie laut WHO Kriterien darstellte. Der Eisenstatus dieser Patienten und Patientinnen, der anhand des Serumferritins beurteilt wurde, war bei 2/3 der Patienten und Patientinnen erniedrigt (35). Diese Ergebnisse decken sich mit denen aus dem betrachteten Patienten-/Patientinnenkollektiv.

Eine weitaus schwerwiegendere Komplikation im Rahmen der EPP stellt die Beteiligung der Leber dar. Der Großteil der Patienten und Patientinnen ist davon jedoch nicht betroffen. Ungefähr 20-30% der EPP-Patienten und Patientinnen weisen eine geringgradige Leberdysfunktion auf, die sich hauptsächlich durch erhöhte Leberblutwerte darstellt (42). Die Entwicklung von höhergradigen Leberfunktionsstörungen ist glücklicherweise nur in einem geringen Prozentsatz (ca. 10%) der Fälle präsent, wobei lediglich bei 3-5% der Patienten und Patientinnen der Verlauf progredient ist und in einer Leberdekomensation resultiert (86). In dem betrachteten Patienten-/Patientinnenkollektiv wiesen 21% der Patienten und Patientinnen eine Leberbeteiligung im Rahmen der EPP auf. Dabei zeigten 8% der

Patienten und Patientinnen lediglich erhöhte Leberblutwerte. Bei 13% der Patienten und Patientinnen konnten sonographische Veränderungen detektiert werden, die mit höhergradigen Leberfunktionsstörungen vereinbar sind. Bei einem Patienten/einer Patientin war der Verlauf fulminant, so dass eine Transplantation unumgänglich war. Die ermittelten Daten aus dem Patienten-/Patientinnenkollektiv decken sich mit den Daten aus der Literatur. Auch wenn das betrachtete Kollektiv nur wenige Patienten und Patientinnen beinhaltet, so scheint es doch relativ repräsentativ zu sein.

Der fünfte Teil beschäftigt sich mit Begleiterkrankungen der EPP-Patienten und Patientinnen. Hierbei wurden sowohl Allergien im Allgemeinen als auch gesondert die polymorphe Lichtdermatose analysiert. 30% der Patienten und Patientinnen leiden zusätzlich an einer Allergie, bei 13% wurde eine zusätzliche polymorphe Lichtdermatose diagnostiziert. Aufgrund dieser Daten lässt sich ein Zusammenhang zwischen der EEP und allergisch-bedingten Begleiterkrankungen verneinen.

Im sechsten und letzten Teil wurden die Therapieoptionen sowie deren Erfolg und Nebenwirkungen evaluiert. Zu den Therapien, die innerhalb des betrachteten Patienten-/Patientinnenkollektivs angewendet wurden, zählen die Applikation von Sonnenschutzmittel, die orale Einnahme von Betacaroten beziehungsweise L-Cystein, das UV-Hardening mittels UVB/PUVA und die subkutane Injektion eines alpha-MSH-Analogons (Scenese®-Implantat).

Die Verwendung von Sonnenschutzmitteln stellt eine der ersten Therapiemöglichkeiten dar. Dabei kommen Sonnencremen mit hohem Lichtschutzfaktor (50+ oder mehr) und hochwirksamen UVA- und UVB-Schutz zum Einsatz, da Standard-Sonnenschutzmittel, die die Strahlung im Bereich des sichtbaren Lichts nicht blockieren, keine Wirkung zeigten (87). In einer Studie von *Fusaro et al. 1970* konnte bereits gezeigt werden, dass Sonnenschutzmittel mit spezifischen Filterfunktionen die phototoxischen Effekte des Sonnenlichts bei EPP-Patienten und Patientinnen reduzieren. Alle Probanden dieser Studie konnten ihren Aufenthalt in der Sonne durch den applizierten Sonnenschutz verlängern und einen deutlichen Wandel des Alltagsverhalten verzeichnen (88). In dem betrachteten Patienten-/Patientinnenkollektiv wurde die Verwendung von Sonnenschutzmitteln von allen Patienten und Patientinnen in Anspruch genommen, wobei 35% der

Patienten und Patientinnen diese als ineffektiv beziehungsweise nicht ausreichend bezeichneten. Bei 65% der Patienten und Patientinnen konnte aufgrund fehlender Daten keine Aussage über die Wirksamkeit ermittelt werden. Nebenwirkungen bei der Verwendung von Sonnenschutzcremen konnten keine verzeichnet werden. In einer anderen Studie wiederum verwendeten nur 69% der Probanden und Probandinnen Sonnenschutzmittel, wobei die Anzahl sowie die Dauer der Applikationen stark variierten. 31% der Probanden und Probandinnen verneinten die Benutzung von Sonnenschutzcreme aufgrund geringer Wirksamkeit und inakzeptabler Nebenwirkung wie sichtbare Rückstände der Creme auf Haut und Kleidung. 95% der Patienten und Patientinnen, die die Sonnenschutzcreme weiterführend benutzten, beschrieben diese als wirkungsvoll. Von jenen Patienten und Patientinnen, welche Sonnenschutzmittel zu einem früheren Zeitpunkt in Gebrauch hatten, berichteten lediglich 32% der Patienten und Patientinnen von einer spürbaren Wirkung (70). Folglich ist die Effektivität von Sonnenschutzmittel individuell sehr unterschiedlich, auch wenn sie nachweislich Strahlung im Bereich zwischen 280 und 700 nm blockieren. Aufgrund der geringen Nebenwirkungen, die sich lediglich auf kosmetische Aspekte beziehen, stellt die Verwendung von Sonnenschutzmittel trotzdem eine gute unterstützende Maßnahme in der Therapie der EPP dar, auch wenn sie als alleinige Therapie keine ausreichende Effizienz mit sich bringt.

Die orale Einnahme von Betacarotenen ist eine weitere Therapieoption, welche vor allem in den sonnenreichen Monaten ihre Anwendung findet. Betacarotene zeigen einen positiven Effekt in Bezug auf photosensitive Hauterkrankungen wie auch die EPP. Eine *in vivo* Studie zeigte, dass Betacarotene die durch die UVA-induzierte Toxizität der Protoporphyrine abschwächen und eine protektive Wirkung haben (89). Dabei dienen sie jedoch nicht der UV-Absorption, sondern lediglich als Radikalfänger, so dass die Verwendung von Sonnenschutzmitteln unumgänglich ist (90,91). Die orale Therapie mit Betacarotenen führt zu einer Verbesserung der Lichttoleranz, wobei der klinische Effekt erst nach ein bis drei Monaten eintritt. Bei Ausbleiben von positiven Effekten sollte die Therapie beendet werden (92). Die Wirksamkeit von Betacarotenen ist sehr unterschiedlich und patienten-/patientinnenabhängig. In einigen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass Betacarotene die Ausbildung von Erythemen unter Sonnenlichtexposition nur sehr gering minderten (93–95). Im Gegensatz dazu wurde unter Betacaroten-Therapie

eine signifikante Verbesserung der betroffenen Hautläsionen beschrieben (96). Hautverfärbungen, Urinverfärbungen, Harnkristalle, Stuhlunregelmäßigkeiten sowie gastrointestinale Beschwerden zählen zu den Nebenwirkungen der Betacaroten-Therapie. Des Weiteren besteht ein erhöhtes karzinogenes Risiko. In einer Studie von *Holme et al. 2006* stoppten 2/3 der Patienten und Patientinnen die Einnahme der Betacarotene aufgrund von inakzeptablen Nebenwirkungen, wobei es sich hauptsächlich um die Verfärbung der Haut und des Urins handelte. Von dem Drittel der Patienten und Patientinnen, die die Therapie mit Betacarotenen weiterführten, beschrieben 77% diese als effektiv (70).

In dem betrachteten Patienten-/Patientinnenkollektiv wurden insgesamt 74% (17 von 23 Patienten und Patientinnen) der Patienten und Patientinnen mit Betacarotenen therapiert. 35% der behandelten Patienten und Patientinnen konnten positive Effekte unter der Therapie verzeichnen und beschrieben diese als wirkungsvoll. Bei 41% der Patienten und Patientinnen erfüllte die Therapie nicht die gewünschten Erwartungen.

In einem Review von 2009, welcher 16 Studien inkludierte, verzeichneten 54% der Patienten und Patientinnen unter Betacaroten-Therapie eine starke Verbesserung, 28% der Patienten und Patientinnen eine moderate Verbesserung und 18% der Patienten und Patientinnen konnten keine Wirksamkeit verzeichnen (44). In einer weiteren Studie zur Betacaroten-Therapie berichteten lediglich 20% der Patienten und Patientinnen von einem positiven Effekt der Betacarotene mit einer merkbaren Steigerung der Lebensqualität (97). Insgesamt zeigt sich kein einheitliches Wirkungsprofil in der Betacaroten-Therapie. Der Anteil der Patienten und Patientinnen, bei denen während der Therapie positive Effekte beschrieben wurden, variiert zwischen 20 – 80%. Bei den Patienten und Patientinnen, bei denen die Betacaroten-Therapie keine Wirkung zeigte oder die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen wurde, zeigt sich eine Spanne zwischen 20 und 70%. Somit kann für die Therapie mit Betacarotenen kein eindeutiges Wirkungsprofil in Bezug auf die EPP gegeben werden. Die Effektivität ist dabei stark patienten-/patientinnenabhängig. Die Therapie mit Betacarotenen sollte trotzdem, solange keine Kontraindikationen bestehen, als Therapiemöglichkeit in Betracht gezogen werden, da sie im besten Fall eine Besserung der Symptomatik und eine Steigerung der Lebensqualität zur Folge hat.

Eine weitere Option in der Therapie der EPP stellt die Phototherapie mittels UVB oder PUVA dar. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Phototherapie im Rahmen der EPP-Behandlung gut toleriert wurde und eine verbesserte Sonnenlichttoleranz nach der Therapie bestand. Der Effekt der gesteigerten Phototoleranz liegt dabei dem Prinzip der physikalischen Photoadaptation zu Grunde (48). Dieses Ergebnis konnte noch in weiteren Studien beobachtet werden. Hierbei berichten Patienten und Patientinnen über einen positiven Effekt nach der Behandlung mit Schmal- und Breitband-UVB. Die Sonnenlichttoleranz konnte dabei bis zu zwei Stunden gesteigert werden, ohne dass es während der Therapie zu unerwünschten Nebenwirkungen kam (47,98). In einem weiteren Fallbericht induzierte die UVB-Therapie eine verzögert auftretende, milde Bräunung der Haut. Eine Woche nach der erfolgten Phototherapie wurde bei der Phototestung bei allen Wellenlängen ein Ausbleiben der Hautreaktionen beobachtet (46). Entgegen diesen Ergebnissen der Phototherapie konnte in einer Studie von *Lecluse et al. 2008* sowohl bei der PUVA als auch bei der UVB-Phototherapie keine wirksamen Effekte ermittelt werden (87).

In dem betrachteten Patienten-/Patientinnenkollektiv nutzten lediglich sieben Patienten und Patientinnen die Möglichkeit der Phototherapie. Dies entspricht einem Prozentsatz von 30%. Dabei beschrieben ungefähr 29% der Patienten die Therapieoption als effektiv. 57% der Patienten und Patientinnen stoppten die Therapie aufgrund von ausbleibender Wirkung. Bei 33% der Patienten und Patientinnen kam es im Rahmen der Therapie zu unerwünschten Nebenwirkungen, welche für einen Therapieabbruch entscheidend waren. Zu den Nebenwirkungen zählten unter anderem Juckreiz, Hautrötungen, Schmerzen und Schwellung (99). Diese Ergebnisse spiegeln sich in der Studie von *Holme et al. 2006* wieder. Hierbei nahmen ebenfalls nur 25% der EPP-Patienten und Patientinnen eine Phototherapie in Anspruch. Nur 9% der Patienten und Patientinnen führten die Therapie fort, wobei diese jedoch eine 100% Verbesserung der kutanen Symptomatik bei Sonnenlichtexposition verzeichnen konnten (70). Insgesamt wird die Phototherapie im Rahmen der EPP nur von einem geringen Teil der Patienten und Patientinnen in Betracht gezogen. Aufgrund dessen sollte die Möglichkeit der Phototherapie mehr beworben werden, da sie bei positivem Erfolg der Therapie eine sehr gute Wirksamkeitsbewertung erhält. Ein Patient/eine Patientin des Kollektivs erhielt L-

Cystein zur Therapie der EPP, welches jedoch nur im Zeitraum eines Jahres verabreicht wurde.

Neben den gebräuchlichen Therapien der EPP gibt es seit 2014 die Therapiemöglichkeit mittels eines alpha-MSH-Analogon (Scenesse®), welches in Form eines Implantats subkutan injiziert wird. Im dem betrachteten Patienten-/Patientinnenkollektiv befand sich bereits eine Patientin, die sich einer Therapie mit Scenesse® unterzog. Sie konnte bereits eine Woche nach Injektion des Implantats positive Effekte verzeichnen. Die Sonnenlichttoleranz konnte dabei auf das Dreifache gesteigert werden.

In mehreren Placebo-kontrollierten Studien konnten vergleichbare Ergebnisse erzielt werden. Bei Patienten und Patientinnen, welche mittels Scenesse® therapiert wurden, konnte eine signifikant gesteigerte Phototoleranz mit einer deutlich gesteigerten Lebensqualität detektiert werden (100). Daneben war die Anzahl der phototoxischen Reaktion in der Scenesse®-Gruppe deutlich verringert im Vergleich zu der Placebo-Gruppe. Nebenwirkungen wie Nausea, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Lethargie sowie lokale Reaktionen an der Implantatstelle traten nur sehr gering auf und waren eher mild ausgeprägt (101). In einer weiteren Studie wurden 115 Patienten und Patientinnen mit Scenesse® therapiert. Dabei beendeten lediglich drei Patienten und Patientinnen die Therapie, da ihre Erwartungen bezüglich der Symptombesserung nicht erfüllt wurden. 23% der Patienten und Patientinnen stoppten die Therapie aufgrund von anderen Gründen wie Schwangerschaft beziehungsweise finanzielle Belastung. Insgesamt konnte der *Quality of Life Index* von prätherapeutisch 31% auf 74% während der Therapie gesteigert werden (102). In einem Beobachtungszeitraum über sechs Jahre konnte sowohl eine exzellente Beständigkeit der klinischen Wirksamkeit als auch eine hohe Compliance der Patienten und Patientinnen beobachtet werden (103).

## **5. Fazit**

Die EPP ist eine Erkrankung, die sich bereits im frühen Kindesalter manifestiert und mit einer stark lebeenseinschränkenden Symptomatik einhergeht. Neben der rechtzeitigen Diagnosesicherung steht die Effektivität der Therapien ebenso im Vordergrund um den Leidensdruck der Patienten und Patientinnen zu mindern und ihr Alltagsleben zu verbessern.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten, dass Therapien der EPP mit Lichttherapie oder Betacaroten nur von einem geringen Teil der Patienten und Patientinnen (30-35%) genutzt werden, da sie aufgrund geringer Effektivität und/ oder aufgetretenen Nebenwirkungen meist abgebrochen wurden. 70% der Patienten und Patientinnen fühlen sich mit diesen Therapien nicht ausreichend versorgt, sodass sie sich gezwungen sehen ihre Aktivitäten im Freien auf ein Minimum zu reduzieren. Folglich wird ein Großteil der EPP Patienten und Patientinnen der Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz mit den ihnen derzeit zur Verfügung stehenden Therapien nicht ausreichend versorgt und es besteht durchaus die Nachfrage nach weiteren Therapiemöglichkeiten.

## EPP – Ersterhebung

1. Seit wann haben sie die Symptome?

2. Wurde bei ihnen schon mal auf Porphyrine im Blut und/oder Harn getestet?

nein  ja im Blut  ja im Harn

3. Wie alt waren sie als die Diagnose gestellt worden ist?

4. Gibt es noch andere Familienmitglieder, die die gleichen Symptome aufweisen?

nein  ja

5. Wie lange können sie sich in der Sonne aufhalten bis die ersten Symptome auftreten?

6. Wie lange dauert es bis die Hautveränderungen wieder verschwinden?

7. Gehen sie freiwillig überhaupt in die Sonne?

nein  ja

8. Wie stark fühlen sie sich in ihrem Alltag/ ihrer Lebensqualität durch die Erkrankung eingeschränkt?

gar nicht 

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 sehr stark

9. Haben sie aufgrund der Erkrankung einen bestimmten Beruf gewählt?

nein  ja

Wenn ja welchen?

10. Treten die Symptome auch beim Autofahren in der Sonne auf?

nein  ja

11. Haben sie Hautveränderungen an sich festgestellt?

nein  ja am Handrücken ja  am Nasenrücken

12. Sind sie das erste Mal beim Arzt wegen den Symptomen?  
 nein  ja
13. Wer hat sie zuletzt behandelt?  
 niemand  Hausarzt  Facharzt
14. Sind sie zurzeit wegen der EPP in Behandlung?  
 nein  ja
15. Benutzen sie regelmäßig Sonnenschutzmittel?  
 ja immer noch  ja aber jetzt nicht mehr  nein noch nie
16. Nehmen sie Betacarotene?  
 ja immer noch  ja aber jetzt nicht mehr  nein noch nie
17. Nehmen sie L-Cystein?  
 ja immer noch  ja aber jetzt nicht mehr  nein noch nie
18. Fühlen sie sich therapeutisch gut versorgt?  
 nein  ja
19. Besteht ein weiterer Therapiewunsch?  
 nein  ja
20. Haben sie schon einmal Probleme mit der Leber gehabt?  
 nein  ja
21. Leiden sie an einer Blutarmut?  
 nein  ja
22. Leiden sie an Eisenmangel?  
 nein  ja
23. Haben schon einmal Eisen substituiert?  
 nein  ja

## Literaturverzeichnis

1. Fritsch P. Dermatologie und Venerologie: Lehrbuch und Atlas [Internet]. Springer-Verlag; 2013 [cited 2015 Dec 15]. 959 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=B-PxBgAAQBAJ&pgis=1>
2. Günther H. die Haematoporphyrinurie. Dtsch arch Klin Med. 1911;(105):89–146.
3. Fall von pemphigus leprosus, kompliziert durch lepra visceralis [Internet]. 1874 [cited 2015 Dec 15]. Available from: [https://books.google.at/books/about/Fall\\_von\\_pemphigus\\_leprosus\\_kompliziert.html?id=ytXCPgAACAAJ&pgis=1](https://books.google.at/books/about/Fall_von_pemphigus_leprosus_kompliziert.html?id=ytXCPgAACAAJ&pgis=1)
4. Günther H. Die Bedeutung der Hämatoporphyrine in Physiologie und Pathologie [Internet]. Springer-Verlag; 2013 [cited 2015 Dec 15]. 160 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=3qmoBwAAQBAJ&pgis=1>
5. James MF, Hift RJ. Porphyrias. Br J Anaesth [Internet]. 2000 Jul [cited 2015 Dec 15];85(1):143–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10928003>
6. Hindmarsh JT. Clinical disorders of porphyrin metabolism. Clin Biochem [Internet]. 1983 Aug [cited 2015 Dec 15];16(4):209–19. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912083900140>
7. Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program [Internet]. 2012;2012:19–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233556>
8. Layer G, Reichelt J, Jahn D, Heinz DW. Structure and function of enzymes in heme biosynthesis. Protein Sci. 2010;19(6):1137–61.
9. Anderson KE, Sassa SS, Bishop DF, Desnick RJ. Disorders of Heme Biosynthesis: X-Linked Sideroblastic Anemia and the Porphyrias. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. 2001. p. 2991–3062.
10. Piper W. Innere Medizin [Internet]. Springer-Verlag; 2007 [cited 2015 Dec 15]. 1010 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=fi4iBAAAQBAJ&pgis=1>
11. Ajioka RS, Phillips JD, Kushner JP. Biosynthesis of heme in mammals. Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res. 2006;1763(7):723–36.
12. May BK, Dogra SC, Sadlon TJ, Bhasker CR, Cox TC, Bottomley SS. Molecular regulation of heme biosynthesis in higher vertebrates. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol [Internet]. 1995 Jan [cited 2015 Dec 15];51:1–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7659773>
13. Whatley SD, Ducamp S, Gouya L, Grandchamp B, Beaumont C, Badminton MN, et al. C-terminal deletions in the ALAS2 gene lead to gain of function and cause X-linked dominant protoporphyria without anemia or iron overload. Am J Hum Genet [Internet]. 2008;83(3):408–14. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-51149108520&partnerID=tZOtx3y1>
14. Sassa S, Kappas A. Molecular aspects of the inherited porphyrias. J Intern Med. 2000;247(2):169–78.
15. Elder GH, Hift RJ, Meissner PN. The acute porphyrias. Lancet [Internet]. 1997 May 31 [cited 2015 Oct 16];349(9065):1613–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9174571>
16. Khalili MJ, Farahmand F, Hirbod-Mobarakeh A, Yousefi A, Sotoudeh S,

- Monajemzadeh M, et al. Erythropoietic protoporphyria and early onset of cholestasis. *Turk J Pediatr* [Internet]. 2012;54(6):645–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23692792>
17. Hindmarsh JT. The porphyrias: recent advances. *Clin Chem* [Internet]. 1986 Jul [cited 2015 Dec 15];32(7):1255–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3521939>
  18. Rüfenacht UB, Gouya L, Schneider-Yin X, Puy H, Schäfer BW, Aquaron R, et al. Systematic analysis of molecular defects in the ferrochelatase gene from patients with erythropoietic protoporphyria. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1998;62(6):1341–52. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1377149&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  19. Risheg H, Chen F-P, Bloomer JR. Genotypic determinants of phenotype in North American patients with erythropoietic protoporphyria. *Mol Genet Metab* [Internet]. Jan [cited 2015 Dec 15];80(1-2):196–206. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14567969>
  20. Balwani M, Doheny D, Bishop DF, Nazarenko I, Yasuda M, Dailey H a, et al. Loss-of-function ferrochelatase and gain-of-function erythroid-specific 5-aminolevulinate synthase mutations causing erythropoietic protoporphyria and x-linked protoporphyria in North American patients reveal novel mutations and a high prevalence of X-link. *Mol Med* [Internet]. 2013;19:26–35. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3646094&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  21. Chen FP, Risheg H, Liu Y, Bloomer J. Ferrochelatase gene mutations in erythropoietic protoporphyria: focus on liver disease. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2002;48(1):83–9.
  22. Bloomer J, Wang Y, Singhal A, Risheg H. Molecular studies of liver disease in erythropoietic protoporphyria. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2005;39(4 Suppl 2):S167–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758654>
  23. Goodwin RG, Kell WJ, Laidler P, Long CC, Whatley SD, McKinley M, et al. Photosensitivity and acute liver injury in myeloproliferative disorder secondary to late-onset protoporphyria caused by deletion of a ferrochelatase gene in hematopoietic cells. *Blood*. 2006;107:60–2.
  24. Sarkany RPE, Ross G, Willis F. Acquired erythropoietic protoporphyria as a result of myelodysplasia causing loss of chromosome 18. *Br J Dermatol* [Internet]. 2006;155(2):464–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882191>
  25. Cox TM. Protoporphyria. *Porphyr Handb*. 2003;14:121–49.
  26. Lecha M, Puy H, Deybach J-C. Erythropoietic protoporphyria. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2009;4(11):19. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2747912&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  27. Orfanos CE, Garbe C. Therapie der Hautkrankheiten: einschließlich Allergologie, Andrologie, Phlebologie, Proktologie, Trichologie, pädiatrische Dermatologie, tropische Dermatosen, Venerologie und HIV-Infektion sowie dermatologische Notfälle [Internet]. Springer-Verlag; 2013 [cited 2015 Dec 15]. 1466 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=w4AjBgAAQBAJ&pgis=1>

28. Lim HW. Pathogenesis of photosensitivity in the cutaneous porphyrias. *J Invest Dermatol*. 2005;124:xvi – xvii.
29. Hanneken S, Kürten V, Reifenberger J, Ruzicka T, Neumann NJ. [Erythropoietic protoporphyria in childhood]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerol und verwandte Gebiete* [Internet]. 2006 Apr [cited 2015 Dec 15];57(4):318–9. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00105-006-1109-8/fulltext.html>
30. Bloomer JR. The liver in protoporphyria. *Hepatology* [Internet]. Jan [cited 2015 Dec 15];8(2):402–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3281889>
31. Meerman L. Erythropoietic protoporphyria. An overview with emphasis on the liver. *Scand J Gastroenterol Suppl* [Internet]. 2000 Jan [cited 2015 Dec 15];(232):79–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11232498>
32. Bruguera M, Herrero C. [Liver disease in erythropoietic protoporphyria]. *Gastroenterol y Hepatol* [Internet]. 2005 Dec [cited 2015 Dec 15];28(10):632–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16373015>
33. Todd DJ. Erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* [Internet]. 1994 Dec [cited 2015 Dec 15];131(6):751–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7857832>
34. Bonkovsky HL, Schned AR. Fatal liver failure in protoporphyria. Synergism between ethanol excess and the genetic defect. *Gastroenterology* [Internet]. 1986 Jan [cited 2015 Dec 15];90(1):191–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3940245>
35. Holme SA, Worwood M, Anstey A V, Elder GH, Badminton MN. Erythropoiesis and iron metabolism in dominant erythropoietic protoporphyria. *Blood* [Internet]. 2007;110(12):4108–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17804693>
36. Delaby C, Lyoumi S, Ducamp S, Martin-Schmitt C, Gouya L, Deybach JC, et al. Excessive erythrocyte PPIX influences the hematologic status and iron metabolism in patients with dominant erythropoietic protoporphyria. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* [Internet]. 2009 Jan [cited 2015 Dec 15];55(1):45–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19268001>
37. Winship I, Ross G, Nicoll A, Hogan C, Leong Y, Varigos G. Antioxidant effect of warfarin therapy: a possible symptomatic treatment for erythropoietic protoporphyria. *Arch Dermatol* [Internet]. 2009 Aug [cited 2015 Dec 15];145(8):960–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687444>
38. Poh-Fitzpatrick MB. The erythropoietic porphyrias. *Dermatol Clin* [Internet]. 1986 Apr [cited 2015 Dec 15];4(2):291–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3955899>
39. Thunell S, Harper P. Porphyrins, porphyrin metabolism, porphyrias. III. Diagnosis, care and monitoring in porphyria cutanea tarda--suggestions for a handling programme. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 2000;60(7):561–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11202050>
40. Balwani M, Bloomer J, Desnick R, Porphyrias Consortium of the NIH-Sponsored Rare Diseases Clinical Research Network (see Chapter Notes A. Erythropoietic Protoporphyria, Autosomal Recessive [Internet]. University of Washington, Seattle; 2014 [cited 2016 Apr 4]. Available from: <http://www->

- 1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1pubmed.han.medunigraz.at/books/NBK100826/
41. Urbanski U, Frank J, Neumann NJ. [Erythropoietic protoporphyria : Clinical manifestations, diagnosis and new therapeutic possibilities]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerol und verwandte Gebiete* [Internet]. 2016 Mar [cited 2016 Jun 25];67(3):211–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26669872>
  42. Balwani M, Bloomer J, Desnick R. Erythropoietic protoporphyria, autosomal recessive [Internet]. *GeneReviews*. 2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100826/>
  43. Bayerl C. Beta-carotene in dermatology: Does it help? *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, Adriat* [Internet]. 2008;17(4):160–2, 164–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19104740>
  44. Minder EI, Schneider-Yin X, Steurer J, Bachmann LM. A systematic review of treatment options for dermal photosensitivity in erythropoietic protoporphyria. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* [Internet]. 2009;55(1):84–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19268006>
  45. Beckh K. *Gastroenterologie compact: alles für Klinik und Praxis ; 27 Tabellen* [Internet]. Georg Thieme Verlag; 2010 [cited 2015 Dec 15]. 536 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=LJUWdK01amgC&pgis=1>
  46. Warren LJ, George S. Erythropoietic protoporphyria treated with narrow-band (TL-01) UVB phototherapy. *Australas J Dermatol* [Internet]. 1998;39(3):179–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9737047>
  47. García-Martín P, De Argila D, To-Figueras J, Llamas-Velasco M, Fraga J, García-Diez A. Phototolerance induced by narrow-band UVB phototherapy in severe erythropoietic protoporphyria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* [Internet]. 2012;28(5):261–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22971192>
  48. Sivaramakrishnan M, Woods J, Dawe R. Narrowband ultraviolet B phototherapy in erythropoietic protoporphyria: case series. *Br J Dermatol* [Internet]. 2014 Apr [cited 2015 Dec 15];170(4):987–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24641168>
  49. Barnetson RS, Ooi TKT, Zhuang L, Halliday GM, Reid CM, Walker PC, et al. [Nle4-D-Phe7]-alpha-melanocyte-stimulating hormone significantly increased pigmentation and decreased UV damage in fair-skinned Caucasian volunteers. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2006;126(8):1869–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16763547>
  50. Scenesse (Afamelanotid) [Internet]. [cited 2015 Dec 15]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002548/WC500182310.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002548/WC500182310.pdf)
  51. Casanova-González MJ, Trapero-Marugán M, Jones EA, Moreno-Otero R. Liver disease and erythropoietic protoporphyria: a concise review. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2010 Sep 28 [cited 2015 Dec 15];16(36):4526–31. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2945483&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  52. Besur S, Hou W, Schmeltzer P, Bonkovsky HL, Carolina N. Clinically important features of porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. *Metabolites*. 2014;4:977–1006.

53. Dellon ES, Szczepiorkowski ZM, Dzik WH, Graeme-Cook F, Ades A, Bloomer JR, et al. Treatment of recurrent allograft dysfunction with intravenous hematin after liver transplantation for erythropoietic protoporphyria. *Transplantation* [Internet]. 2002;73(6):911–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11923691>
54. Wahlin S, Aschan J, Björnstedt M, Broomé U, Harper P. Curative bone marrow transplantation in erythropoietic protoporphyria after reversal of severe cholestasis. *J Hepatol*. 2007;46:174–9.
55. Dobozy A, Csató M, Siklósi C, Simon N. Transfusion therapy for erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* [Internet]. 1983 Nov [cited 2015 Dec 15];109(5):571–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6639879>
56. McCullough AJ, Barron D, Mullen KD, Petrelli M, Park MC, Mukhtar H, et al. Fecal protoporphyrin excretion in erythropoietic protoporphyria: effect of cholestyramine and bile acid feeding. *Gastroenterology*. 1988;94(1):177–81.
57. Tishler P V, Rosner B. Treatment of erythropoietic protoporphyria with the oral sorbent colestipol: a proof-of-concept clinical trial. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2015 Dec 15];70(2):391–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24438965>
58. Abitbol M, Puy H, Sabaté J-M, Guénet J-L, Deybach J-C, Montagutelli X. Ursodesoxycholic acid and heme-arginate are unable to improve hematopoiesis and liver injury in an erythropoietic protoporphyria mouse model. *Physiol Res* [Internet]. 2006;55 Suppl 2:S93–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17298226>
59. Frank M, Doss MO. [Liver cirrhosis in protoporphyria: bile acid therapy and liver transplantation]. *Zeitschrift für Gastroenterol* [Internet]. 1995 Jul [cited 2015 Dec 15];33(7):399–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7571758>
60. Pirlich M, Lochs H, Schmidt HH. Liver cirrhosis in erythropoietic protoporphyria: improvement of liver function with ursodeoxycholic acid. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2001 Dec [cited 2015 Dec 15];96(12):3468–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11774991>
61. McGuire BM, Bonkovsky HL, Carithers RL, Chung RT, Goldstein LI, Lake JR, et al. Liver transplantation for erythropoietic protoporphyria liver disease. *Liver Transpl* [Internet]. 2005;11(12):1590–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16315313>
62. Wahlin S, Stal P, Adam R, Karam V, Porte R, Seehofer D, et al. Liver transplantation for erythropoietic protoporphyria in Europe. *Liver Transpl* [Internet]. 2011;17(9):1021–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21604355>
63. Rand EB, Bunin N, Cochran W, Ruchelli E, Olthoff KM, Bloomer JR. Sequential liver and bone marrow transplantation for treatment of erythropoietic protoporphyria. *Pediatrics* [Internet]. 2006;118(6):e1896–9. Available from: [http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/abstract/118/6/e1896\paper\\_s2://publication/doi/10.1542/peds.2006-0833](http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/abstract/118/6/e1896\paper_s2://publication/doi/10.1542/peds.2006-0833)
64. HJ M. Long-term results of liver transpantation for protoporphyria. *Proc Porphyrins Porphyrias Rotterdam*. 2007;50.
65. Crooks DR, Ghosh MC, Haller RG, Tong WH, Rouault T a. Posttranslational stability of the heme biosynthetic enzyme ferrochelatase is dependent on

- iron availability and intact iron-sulfur cluster assembly machinery. *Blood*. 2010;115(4):860–9.
66. Milligan A, Graham-Brown RA, Sarkany I, Baker H. Erythropoietic protoporphyria exacerbated by oral iron therapy. *Br J Dermatol* [Internet]. 1988;119(1):63–6. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=3408665](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3408665)
  67. McClements BM, Bingham A, Callender ME, Trimble ER. Erythropoietic protoporphyria and iron therapy. *Br J Dermatol* [Internet]. 1990 Mar [cited 2015 Dec 15];122(3):423–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2322503>
  68. Oustric V, Manceau H, Ducamp S, Soaid R, Karim Z, Schmitt C, et al. Antisense oligonucleotide-based therapy in human erythropoietic protoporphyria. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2014 Apr 3 [cited 2016 Jun 25];94(4):611–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680888>
  69. Wahlin S, Srikanthan N, Hamre B, Harper P, Brun A. Protection from phototoxic injury during surgery and endoscopy in erythropoietic protoporphyria. *Liver Transpl* [Internet]. 2008;14(9):1340–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18756472>
  70. Holme SA, Anstey AV, Finlay AY, Elder GH, Badminton MN. Erythropoietic protoporphyria in the U.K.: clinical features and effect on quality of life. *Br J Dermatol* [Internet]. 2006 Sep [cited 2016 Apr 26];155(3):574–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16911284>
  71. Amann-Vesti BR. *Klinische Pathophysiologie* [Internet]. Georg Thieme Verlag; 2006 [cited 2016 Mar 28]. 1178 p. Available from: [https://books.google.com/books?id=360YvLkY\\_5cC&pgis=1](https://books.google.com/books?id=360YvLkY_5cC&pgis=1)
  72. Puy H, Gouya L, Deybach J. Porphyrias. *Lancet* [Internet]. 2010;375(9718):924–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20226990>
  73. Gouya L, Martin-Schmitt C, Robreau A-M, Austerlitz F, Da Silva V, Brun P, et al. Contribution of a common single-nucleotide polymorphism to the genetic predisposition for erythropoietic protoporphyria. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2006 Jan [cited 2016 Mar 30];78(1):2–14. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1380220&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  74. Elder GH, Gouya L, Whatley SD, Puy H, Badminton MN, Deybach J-C. The molecular genetics of erythropoietic protoporphyria. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* [Internet]. 2009 Jan [cited 2016 Apr 26];55(2):118–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19656460>
  75. Aplin C, Whatley SD, Thompson P, Hoy T, Fisher P, Singer C, et al. Late-onset erythropoietic porphyria caused by a chromosome 18q deletion in erythroid cells. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2001 Dec [cited 2016 Apr 26];117(6):1647–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11886534>
  76. Berroeta L, Man I, Goudie DR, Whatley SD, Elder GH, Ibbotson SH. Late presentation of erythropoietic protoporphyria: case report and genetic analysis of family members. *Br J Dermatol* [Internet]. 2007 Nov [cited 2016 Apr 26];157(5):1030–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17711525>

77. Blagojevic D, Schenk T, Haas O, Zierhofer B, Konnaris C, Trautinger F. Acquired erythropoietic protoporphyria. *Ann Hematol* [Internet]. 2010 Jul [cited 2016 Apr 26];89(7):743–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19902211>
78. Livideanu CB, Ducamp S, Lamant L, Gouya L, Rauzy OB, Deybach JC, et al. Late-onset X-linked dominant protoporphyria: an etiology of photosensitivity in the elderly. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2016 Mar 29];133(6):1688–90. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15363053>
79. WENT LN, KLASSEN EC. Genetic aspects of erythropoietic protoporphyria. *Ann Hum Genet* [Internet]. 1984 May [cited 2016 Mar 29];48(2):105–17. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1469-1809.1984.tb01006.x>
80. Neumann N, Lehmann P. *Photodermatosen: Ein Leitfaden zur Diagnostik* [Internet]. Springer-Verlag; 2013 [cited 2016 May 17]. 54 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=F3gjBgAAQBAJ&pgis=1>
81. *Dermatologie und Venerologie* [Internet]. Springer-Verlag; 2005 [cited 2016 Apr 20]. 1582 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=bCgiBAAAQBAJ&pgis=1>
82. *Innere Medizin* [Internet]. Springer-Verlag; 2013 [cited 2016 Apr 24]. 795 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=QgbOBgAAQBAJ&pgis=1>
83. ... vom S. Siegenthalers Differenzialdiagnose: Innere Krankheiten - vom Symptom zur Diagnose [Internet]. Georg Thieme Verlag; 2012 [cited 2016 Apr 24]. 1168 p. Available from: <https://books.google.com/books?id=oA1MzFp7NawC&pgis=1>
84. Mathews-Roth MM. Letter: Anemia in erythropoietic protoporphyria. *JAMA* [Internet]. 1974 Nov 11 [cited 2016 Apr 25];230(6):824. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4479428>
85. Bossi K, Lee J, Schmeltzer P, Holburton E, Groseclose G, Besur S, et al. Homeostasis of iron and hepcidin in erythropoietic protoporphyria. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2016 Apr 25];45(10):1032–41. Available from: <http://onlinelibrary-wiley-com-1pubmed.han.medunigraz.at/doi/10.1111/eci.12503/full>
86. Thapar M, Bonkovsky HL. The diagnosis and management of erythropoietic protoporphyria. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* [Internet]. 2008 Aug [cited 2016 Apr 26];4(8):561–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3096108&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
87. Lecluse ALY, Kuck-Koot VCM, van Weelden H, Sigurdsson V, Russel IM, Frank J, et al. Erythropoietic protoporphyria without skin symptoms-you do not always see what they feel. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2008 Jun [cited 2016 Jan 13];167(6):703–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2292482&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
88. Fusaro RM, Runge WJ. Erythropoietic Protoporphyria IV. Protection from Sunlight. *BMJ* [Internet]. 1970 Mar 21 [cited 2016 Mar 1];1(5698):730–1. Available from: <http://www.bmj.com/content/1/5698/730?variant=abstract>
89. Bafteh PR, Siegesmund M, Hanneken S, Neumann NJ. Protective effects of  $\beta$ -carotene and melanin against protoporphyrine IX-induced phototoxicity in the photo hen's egg test. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* [Internet].

- 2012 Feb [cited 2016 Jan 15];28(1):12–6. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22211998>
90. Fuchs J, Huflejt ME, Rothfuss LM, Wilson DS, Carcamo G, Packer L. Impairment of Enzymic and Nonenzymic Antioxidants in Skin by UVB Irradiation. *J Invest Dermatol* [Internet]. 1989 Dec [cited 2016 Feb 29];93(6):769–73. Available from:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X89902893>
  91. Swanbeck G, Wennersten G. Effect of beta-carotene on photohemolysis. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 1973 Jan [cited 2016 Feb 29];53(4):283–9. Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/4127457>
  92. Labrousse AL, Salmon-Ehr V, Eschard C, Kalis B, Leonard F, Bernard P. Recurrent painful hand crisis in a four-year-old girl, revealing an erythropoietic protoporphyria. *Eur J Dermatol* [Internet]. Jan [cited 2016 Jan 13];8(7):515–6. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9854167>
  93. Francz P, Conrad J, Greul A, Biesalski H. Klinisch experimentelle Ergebnisse der Anwendung von Betakarotin zum UV-Schutz. *Kosm Med* [Internet]. 1998 [cited 2016 Feb 29]; Available from:  
[https://scholar.google.at/scholar?q=experimentelle+francz&btnG=&hl=de&as\\_sdt=0%2C5#1](https://scholar.google.at/scholar?q=experimentelle+francz&btnG=&hl=de&as_sdt=0%2C5#1)
  94. Heinrich U, Wiebusch M, Tronnier H, Jungmann H. Zur photoprotektiven Wirkung von Beta Carotin. *Kosm Med* [Internet]. 1996 [cited 2016 Feb 29]; Available from:  
[https://scholar.google.at/scholar?q=zur+photoprotektiven&btnG=&hl=de&as\\_sdt=0%2C5#1#1](https://scholar.google.at/scholar?q=zur+photoprotektiven&btnG=&hl=de&as_sdt=0%2C5#1#1)
  95. Mathews-Roth M, Pathak M. A clinical trial of the effects of oral beta-carotene on the responses of human skin to solar radiation. *J ...* [Internet]. 1972 [cited 2016 Feb 29]; Available from:  
[https://www.researchgate.net/profile/John\\_Parrish2/publication/18597247\\_A\\_clinical\\_trial\\_of\\_the\\_effects\\_of\\_oral\\_beta-carotene\\_on\\_the\\_responses\\_of\\_human\\_skin\\_to\\_solar\\_radiation/links/54f9c19a0cf21ee4fdedf71b.pdf](https://www.researchgate.net/profile/John_Parrish2/publication/18597247_A_clinical_trial_of_the_effects_of_oral_beta-carotene_on_the_responses_of_human_skin_to_solar_radiation/links/54f9c19a0cf21ee4fdedf71b.pdf)
  96. Alemzadeh R, Feehan T. Variable effects of beta-carotene therapy in a child with erythropoietic protoporphyria. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2004 Sep [cited 2016 Jan 13];163(9):547–9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15241683>
  97. Wahlin S, Harper P. The role for BMT in erythropoietic protoporphyria. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2010 Feb [cited 2016 May 10];45(2):393–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19525986>
  98. Collins P, Ferguson J. Narrow-band UVB (TL-01) phototherapy: an effective preventative treatment for the photodermatoses. *Br J Dermatol* [Internet]. 1995 Jun [cited 2016 May 11];132(6):956–63. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7662575>
  99. Singer S, Schwarz T, Berneburg M. Phototherapie: Eine Einführung in die Wirkmechanismen und Anwendungsgebiete [Internet]. Springer-Verlag; 2015 [cited 2016 Feb 29]. 44 p. Available from:  
<https://books.google.com/books?id=e8jjCgAAQBAJ&pgis=1>
  100. Harms JH, Lautenschlager S, Minder CE, Minder EI. Mitigating photosensitivity of erythropoietic protoporphyria patients by an agonistic analog of alpha-melanocyte stimulating hormone. *Photochem Photobiol*

- [Internet]. 2009 Jan [cited 2016 Jan 13];85(6):1434–9. Available from: [http://www.readcube.com/articles/10.1111%2Fj.1751-1097.2009.00595.x?r3\\_referer=wol&tracking\\_action=preview\\_click&show\\_checkout=1&purchase\\_referrer=onlinelibrary.wiley.com&purchase\\_site\\_license=LICENSE\\_DENIED](http://www.readcube.com/articles/10.1111%2Fj.1751-1097.2009.00595.x?r3_referer=wol&tracking_action=preview_click&show_checkout=1&purchase_referrer=onlinelibrary.wiley.com&purchase_site_license=LICENSE_DENIED)
101. Langendonk JG, Balwani M, Anderson KE, Bonkovsky HL, Anstey A V, Bissell DM, et al. Afamelanotide for Erythropoietic Protoporphyrria. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jul 2 [cited 2016 Jan 14];373(1):48–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26132941>
  102. Biolcati G, Marchesini E, Sorge F, Barbieri L, Schneider-Yin X, Minder EI. Long-term observational study of afamelanotide in 115 patients with erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* [Internet]. 2015 Jun [cited 2016 Jan 14];172(6):1601–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25494545>
  103. Minder EI, Schneider-Yin X. Afamelanotide (CUV1647) in dermal phototoxicity of erythropoietic protoporphyria. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2015 Jan [cited 2016 Mar 1];8(1):43–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25470471>

# Anhang

Nummer	Geschlecht	Alter	Alter bei Diagnosestellung	Positive Familienanamnese	Leberbeteiligung	Sonnenschutzmittel	Phototherapie	Beta-carotene	L-Cystein	Afamelanotid
1	m	41	Kindheit		x	x		x		
2	w	54	Kindheit			x				
3	w	20	Kindheit			x	x	x		
4	w	47	Säuglingsalter			x	x	x		
5	w	38	3. Lebensjahr			x				
6	m	54	Kindheit			x			x	
7	m	43	7. Lebensjahr		x	x				
8	m	24	Kindheit	x		x		x		
9	w	22	4. Lebensjahr	x	x	x		x		
10	m	42	14. Lebensjahr		x	x	x	x		
11	w	43	Kindheit			x	x	x		
12	m	49	Kindheit		x	x	x	x		
13	w	53	47. Lebensjahr			x	x			
14	m	49	Kindheit			x		x		
15	w	50	Kindheit			x		x		
16	m	39	Kindheit	x		x		x		
17	m	32	4. Lebensjahr			x		x		
18	w	21	Kindheit			x		x		
19	w	38	Pubertät			x	x	x		
20	m	40	19. Lebensjahr			x		x		
21	m	28	5. Lebensjahr	x		x		x		x
22	m	33	Kindheit	x		x		x		
23	w	30	Kindheit			x				