

**Diplomarbeit**

**Erythropoetische Protoporphyrrie - Erfahrungsbericht  
aus der Univ. Hautklinik Graz**

eingereicht von

**Johanna Sophie Auer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Angelika Hofer**

**Dr.<sup>in</sup> med.univ. Hanna Schratte**

Graz, am 31.07.2025

## 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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 31.07.2025

Johanna Sophie Auer eh.

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen, die mich während meines Studiums und bei der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt haben, meinen Dank aussprechen.

Zuerst möchte ich mich herzlich bei meiner Betreuerin Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med.univ. Angelika Hofer bedanken, die mich mit großem Engagement begleitet hat. Mit meinen Fragen bin ich stets sofort auf offene Ohren und wertvolle Unterstützung gestoßen, was mir das Schreiben dieser Arbeit sehr erleichtert hat.

Weiters möchte ich mich bei Dr.<sup>in</sup> med.univ. Hanna Schratte und dem gesamten Team der Ambulanz für Photodermatologie und Phototherapie der Univ. Klinik bedanken, die mich bei der Datensammlung und -eingabe unterstützt haben.

Auch möchte ich mich bei Hanna und Nina für das Korrigieren dieser Arbeit bedanken. Ein großes Dankeschön möchte ich zudem meinen Eltern, meinem Bruder Lorenz und meinem Freund Johannes aussprechen, die über die gesamte Dauer des Studiums an meiner Seite gestanden sind und immer für mich da sind.

# Zusammenfassung

## Hintergrund und Fragestellung

Die Erythropoetisch Protoporphyrinurie ist eine seltene Erkrankung, die dazu führt, dass Patient\*innen bereits wenige Minuten nach Sonnenexposition Hautschmerzen und andere Symptome wie Juckreiz und Brennen empfinden. In selteneren Fällen kann die Symptomatik auch durch künstliches Licht hervorgerufen werden.

Die Patient\*innen sind in ihrem täglichen Leben massiv eingeschränkt und verspüren einen sehr hohen Leidensdruck, was mit einer starken Einschränkung der Lebensqualität einhergeht.

Seit 2014 steht für EPP-Patient\*innen die Therapie mit Afamelanotid (Strukturanalogon des  $\alpha$ -Melanozyten-stimulierenden Hormons) zur Verfügung. Bisher wurden einige Therapiedaten veröffentlicht, bei behandelten Patient\*innen zeigten sich vielversprechende Ergebnisse.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, zu evaluieren, wie sich die Lebensqualität der in Graz behandelten Patient\*innen unter Therapie mit Afamelanotid verändert.

## Material und Methoden

Das Patient\*innenkollektiv beinhaltet alle EPP-Patient\*innen, die bis zum Ende des Jahres 2023 an der Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz behandelt wurden.

Zur Analyse der Auswirkung einer Therapie mit Afamelanotid wurden die Daten von den 14 Patient\*innen (acht Patienten, sechs Patientinnen), welche die Therapie bis zum Ende des Jahres 2023 erhalten hatten, genauer betrachtet.

Es wurden epidemiologische Patient\*innendaten, laborchemische Parameter, Therapiedaten und Daten aus den vorhandenen Scores zur Beurteilung der Lebensqualität analysiert. Um die Wirksamkeit von Afamelanotid aufzuzeigen, wurde ein Vergleich der Werte zu einem Baseline-Zeitpunkt vor Therapiebeginn und jenen der letzten Gabe 2023 durchgeführt.

## Ergebnisse

Alle Patient\*innen gaben zum Zeitpunkt der letzten Therapie 2023 an, dass sich ihre Lebensqualität in den letzten zwei Monaten gebessert hätte.

Vor Therapiebeginn fühlten sich 12 von 14 Patient\*innen bezüglich der Beeinflussung der Kleiderwahl an einem sonnigen Tag, „sehr“ eingeschränkt. Zum Zeitpunkt der letzten Gabe 2023 mussten 6 von 14 Patient\*innen (43%) ihre Kleiderwahl „überhaupt nicht“ an

das Wetter anpassen und weitere sieben Patient\*innen (50%) fühlten sich lediglich „ein bisschen“ beeinflusst.

In der quantitativen Beurteilung der Lebensqualität mittels DLQI-Score zeigte sich zum Baseline-Zeitpunkt vor Therapiebeginn ein durchschnittlicher Mittelwert von 21 Punkten. Zum Zeitpunkt der letzten Gabe 2023 wurde ein durchschnittlicher Wert von einem Punkt errechnet, was als nahezu keine Einschränkung der Lebensqualität interpretiert werden kann.

Die durchschnittliche Zeit, die die Patient\*innen maximal ohne das Auftreten von Symptomen im Freien verbringen konnten, lag vor Therapiebeginn bei rund 20 Minuten und steigerte sich bis zum Zeitpunkt der letzten Gabe 2023 auf 226 Minuten.

In dieser Studie wurden keine mit der Therapie assoziierten schweren Nebenwirkungen objektiviert. Es zeigten sich eine Zunahme und dunklere Färbung der Nävuszellnävi sowie temporäre streifige Hautpigmentierungen im Bereich der Implantationsstelle. Zudem gaben einzelne Patient\*innen Müdigkeit am Therapietag an.

#### Conclusio

In der Kohorte der Grazer EPP-Patient\*innen mit Afamelanotid-Therapie zeigten sich eine sehr gute Wirkung mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität sowie ein geringes Nebenwirkungsprofil.

# Abstract

## Introduction

Erythropoietic protoporphyria is a rare condition that causes skin pain as well as other symptoms such as itching and sharp stinging sensations after only few minutes of sun exposure. In rare cases the symptoms can even be caused by artificial light.

The patients suffering from EPP are massively handicapped in their everyday routines and experience a high pressure of suffering leading to an extreme reduction in quality of life.

Since 2014 a therapy containing afamelanotide (structural analogue of  $\alpha$ -Melanocyte-stimulating hormone) has been available for EPP-patients. So far only some data concerning the therapy have been published. However, patients undergoing the treatment have shown promising results.

The aim of this study was to evaluate how the quality of life of patients changed during afamelanotide treatment.

## Material and Methods

The patient collective includes all EPP-patients that had been treated at the University clinic for Dermatology and Venerology of the Medical University Graz by the end of 2023.

To analyze the effects of the afamelanotide treatment, data from 14 patients (eight male and six female) who underwent the therapy until the end of 2023 was taken into detailed consideration. To assess the quality of life epidemiological data of the patients, laboratory chemical parameters, treatment data and data received from available scores were analyzed.

To demonstrate the effectiveness of afamelanotide a comparison was made between the baseline values, which were taken before the treatment began and the values recorded at the final administration of the medication in 2023.

## Results

At the time of the last administration in 2023 all patients stated that their quality of life had improved in the last two months.

Before starting treatment twelve out of 14 patients felt “very much” restricted in their choice of clothing on sunny days. At the time of the last administration of the medication in 2023 six out of 14 patients (43%) did “not at all” have to adapt their clothing to the weather, while seven more patients (50%) felt influenced by the weather “a little”.

Concerning the quantitative evaluation of the quality of life by means of the DLQI-score an arithmetic average of 21 points compared to the baseline before the beginning of the treatment could be determined.

At the time of the last administration of the medication in 2023 an arithmetic average of one point was identified which is equivalent to almost no restrictions in the patients' quality of life.

The average maximum duration patients could remain outside without developing symptoms was approximately twenty minutes prior to the treatment and increased to approximately 226 minutes by the time of the final administration in 2023.

The present study did not identify any adverse events associated with the therapy. An increase in the size and pigmentation of the nevi as well as temporary streaky skin pigmentation in the area of the implantation site may occur.

Moreover, individual patients complained about suffering from fatigue on the day of the therapy.

#### Conclusion

In the cohort of the patients treated with afamelanotide in Graz a high effectiveness of the therapy was observed. This was associated with a significant improvement in the patients' quality of life and a profile of only minor adverse events.

# Inhaltsverzeichnis

<b><u>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG .....</u></b>	<b><u>II</u></b>
<b><u>DANKSAGUNG .....</u></b>	<b><u>III</u></b>
<b><u>ZUSAMMENFASSUNG.....</u></b>	<b><u>IV</u></b>
<b><u>ABSTRACT .....</u></b>	<b><u>VI</u></b>
<b><u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</u></b>	<b><u>X</u></b>
<b><u>TABELLENVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>1</u></b>
<b><u>EINLEITUNG.....</u></b>	<b><u>2</u></b>
<b>PORPHYRIEN .....</b>	<b>2</b>
GRUNDLAGEN UND KLASSIFIKATION .....	2
HÄM UND HÄMBIOSYNTHESE .....	4
SYMPTOMATIK UND DIAGNOSE .....	5
<b>ERYTHROPOETISCHE PROTOPORPHYRIE .....</b>	<b>7</b>
GENETIK .....	7
SYMPTOMATIK .....	8
PATHOGENESE.....	10
DIAGNOSTIK.....	11
THERAPIE .....	12
<b><u>MATERIAL UND METHODEN.....</u></b>	<b><u>17</u></b>
<b>PATIENT*INNEN .....</b>	<b>17</b>
<b>FRAGEBÖGEN UND SCORES.....</b>	<b>17</b>
<b>DATENERHEBUNG.....</b>	<b>20</b>
<b>AUSWERTUNG DER DATEN.....</b>	<b>20</b>
<b>DATENSCHUTZ UND ETHIKANTRAG .....</b>	<b>21</b>
<b><u>ERGEBNISSE.....</u></b>	<b><u>22</u></b>
<b>GESAMTE PATIENT*INNEN-KOHORTE.....</b>	<b>22</b>
<b>PATIENT*INNEN-KOHORTE OHNE AFAMELANOTID-THERAPIE .....</b>	<b>24</b>
<b>PATIENT*INNEN-KOHORTE MIT AFAMELANOTID-THERAPIE .....</b>	<b>25</b>
<b>PATIENT*INNEN-SPEZIFISCHE CHARAKTERISTIKA .....</b>	<b>25</b>
<b>LABORVERÄNDERUNGEN.....</b>	<b>29</b>
<b>AFAMELANOTID-THERAPIE- SPEZIFISCHE DATEN.....</b>	<b>32</b>

<b>AUSWERTUNG DER FRAGEBÖGEN ZUR LEBENSQUALITÄT.....</b>	<b>35</b>
EPP-QUALITY OF LIFE-SCORE .....	35
FRAGEBOGEN ZU ALLTAGSAKTIVITÄTEN.....	37
<b>DISKUSSION.....</b>	<b>42</b>
<b>LIMITATIONEN.....</b>	<b>48</b>
<b><u>LITERATURVERZEICHNIS .....</u></b>	<b><u>49</u></b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Die acht enzymatischen Reaktionen der Häm-Biosynthese (9) .....	5
Abbildung 2. Kutane Manifestationen der phototoxischen Reaktionen .....	9
Abbildung 3: Alter bei Krankheitsbeginn .....	26
Abbildung 4. Alter bei Diagnosestellung .....	26
Abbildung 5. Alter bei 1. Gabe von Afamelanotid.....	27
Abbildung 6. Verwandte mit EPP-Symptomatik .....	28
Abbildung 7. Zeit bis zum Auftreten erster Symptome.....	29
Abbildung 8. Porphyrin-Werte 2023 .....	30
Abbildung 9: Eisenparameter im Vergleich (Baseline zu letzte Applikation 2023) .....	31
Abbildung 10: Vitamin D im Vergleich (Baseline zu letzte Applikation 2023) .....	32
Abbildung 11: Beginn der Therapie mit Afamelanotid.....	33
Abbildung 12: Beeinflussung der Kleiderwahl an einem sonnigen Tag durch die EPP (Baseline zu letzte Applikation 2023) .....	36
Abbildung 13: Beeinträchtigung des Sozial- und Freizeitverhalten durch die EPP (Baseline zu letzte Applikation 2023) .....	37
Abbildung 14: Beeinträchtigung des Lebens durch die EPP (Baseline zu letzte Applikation 2023).....	38
Abbildung 15: Möglichkeit des Zurücklegens von Arbeits- bzw. Schulweg (Baseline zu letzte Applikation 2023) .....	39
Abbildung 16: Zeit bis zum Auftreten erster Symptome nach letzter Applikation 2023 ....	40
Abbildung 17: Dermatologischer Quality Life Index (Baseline zu letzte Applikation 2023) .....	41
Abbildung 18: Dermatologischer Quality Life Index-Mittelwert (Baseline zu letzte Applikation 2023).....	41

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Porphyrie-Erkrankungen.....	3
Tabelle 2: Übersicht über verschiedene Porphyrie-Erkrankungen und damit verbundene erhöhte Porphyrine und Porphyrinvorstufen .....	6
Tabelle 3: Auswahl der aus den Fragebogen entnommenen und analysierten Fragen.....	18
Tabelle 4: Patient*innenspezifische Daten.....	20
Tabelle 5: Übersicht über die gesamte Grazer Kohorte .....	23

# Einleitung

## Porphyrien

### Grundlagen und Klassifikation

Der Begriff Porphyrien ist ein Überbegriff für eine Reihe verschiedener metabolischer Krankheiten, deren Ursprung in einer Störung der Hämbiosynthese liegt. Durch Defizienz eines der acht Enzyme der Synthese kommt es zur Akkumulation von Vorstufen des Häm, den sogenannten Protoporphyrinen und Porphyrinen. Dies führt in weiterer Folge zu einer vermehrten Ausscheidung dieser Vorstufen sowie zu deren Ansammlung in der Haut und anderen Organen und dementsprechender spezifischer Symptomatik. (1)

Im 19. Jahrhundert wurden erste Fälle beschrieben, deren Symptomkonstellationen auf das Bestehen verschiedener Porphyrien deuten könnten. 1874 präsentierte Dr. J.H. Schultz einen 33-jährigen Patienten mit empfindlicher Haut, Splenomegalie und rötlichem Urin seit der Kindheit und bezeichnete die Krankheit als „pempigus leprosus“. Vermutlich war dies die erste Beschreibung einer Protoporphyrurie. Dr. Hans Günther führte im Jahr 1911 eine Klassifikation der Porphyrie-Erkrankungen ein und beschrieb dabei auch eine weitere Form, die kongenitale erythroetische Porphyrie. (2)

Die Einteilung der Porphyrien kann abhängig von spezifischen Kriterien auf verschiedene Arten erfolgen. Einerseits kann zwischen genetischen respektive angeborenen und erworbenen Erkrankungen unterschieden werden. Abgesehen von der Porphyria cutanea tarda, die meist erworben ist, entstehen die restlichen Erkrankungen dieser Gruppe aufgrund angeborener Defekte verschiedener Enzyme. Der Erbgang ist dabei meist autosomal-dominant oder -rezessiv. Andererseits kann eine Klassifikation ebenso anhand der Manifestation der Symptome erfolgen. Es wird dabei zwischen hepatischen und erythroetischen Porphyrien unterschieden. Diese Einteilung geschieht abhängig davon, ob die Akkumulation der Zwischenstufen im Knochenmark respektive den Erythrozyten oder in der Leber stattfindet. (3) Zur erstgenannten Gruppe zählen die akut intermittierende Porphyrie (AIP), Porphyria variegata (VP), hereditäre Koproporphyrurie (HCP), akute hepatische Porphyrie mit  $\alpha$ -ALS-Synthase-Defekt (Doss) sowie die Porphyria cutanea tarda (PCT). Innerhalb der Gruppe der hepatischen Formen kann weiters eine Unterscheidung zwischen den akuten Formen und der einzig chronisch verlaufenden, der Porphyria cutanea tarda, getroffen werden. Bei den erythroetischen Porphyrien wird zwischen der kongenitalen erythroetischen Porphyrie (Mb. Günther) und der

erythroetischen Protoporphyrin unterschieden. (1) Die erythroetischen Formen werden gemeinsam mit der Porphyria cutanea tarda auch als Gruppe der chronischen kutanen Formen zusammengefasst, während die übrigen die Gruppe der akuten Formen bilden. (4) Die Unterscheidungen innerhalb der beschriebenen Gruppen werden anhand der unterschiedlich betroffenen Enzymdefekte und der spezifisch auftretenden Symptomatik getroffen.

Die häufigsten Formen sind die Porphyria cutanea tarda, die akut intermittierende Porphyrie und die erythroetische Protoporphyrin. (5)

Eine Übersicht, welche Porphyrie durch Störung welches Enzyms ausgelöst wird, kann in Tabelle 1 eingesehen werden. (1)

Tabelle 1: Übersicht der Porphyrie-Erkrankungen (1) (4) (6) (7)

Gruppe der Porphyrien	Betroffenes defizientes Enzym	Vererbung
<b>Hepatische Porphyrien</b>		
Akut intermittierende Porphyrie (AIP)	Uroporphyrinogen-I-Synthase// Porphobilinogen-Desaminase (PBGD)	Autosomal-dominant
Porphyria variegata (VP)	Protoporphyrinogen-Oxidase (PPOX)	Autosomal-dominant
Hereditäre Koproporphyrin (HCP)	Koproporphyrinogen-Oxidase (CPOX)	Autosomal-dominant
akute hepatische Porphyrie mit $\alpha$ -ALS-Synthase-Defekt (Doss)	DALS-Dehydratase (ALAD)	
Porphyria cutanea tarda (PCT)	Uroporphyrinogen-Decarboxylase (UROD)	Autosomal dominant bzw. erworben
<b>Erythroetische Porphyrien</b>		
Kongenitale erythroetische Porphyrie (Mb. Günther)	Uroporphyrinogen-III-Synthase (UROS)	Autosomal-rezessiv
Erythroetische Protoporphyrin	Ferrochelatase (FECH)	Autosomal-rezessiv bzw. erworben

X-chromosomal dominante Protoporphyrinurie (6)	x-ALS-Synthase (Gain-of- function-Mutation) (ALAS2)	X-chromosomal
---	--	---------------

## Häm und Hämbiosynthese

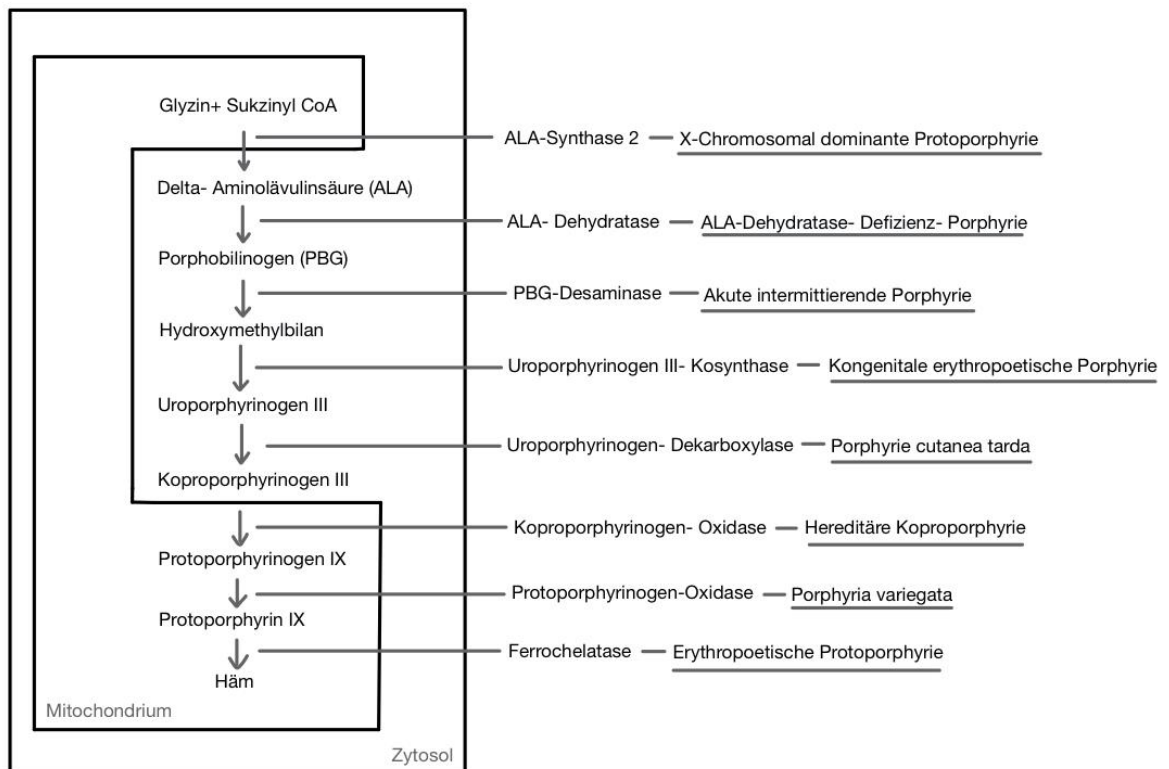
Häm entsteht als Endprodukt der Hämbiosynthese. Als essentieller Bestandteil befindet es sich in zahlreichen Hämoproteinen, wie Hämoglobin, Myoglobin sowie in Enzymen der Cytochrom P450-Familie. (7)

Vier Pyrrolringe bilden das Porphyrinogen, welches im Verlauf der Reaktion durch die Entstehung von elf Doppelbindungen sowie das Anfügen einiger Seitenketten und eines zentralen Eisen-Ions ( $\text{Fe}^{2+}$ ) zum fertigen Porphyrin respektive Häm wird. (8)

Die Synthese findet zum Großteil in den Erythroblasten des Knochenmarks und der Leber statt und besteht aus acht Reaktionen, die durch verschiedene Enzyme katalysiert werden. Der erste und die letzten drei Schritte finden in Mitochondrien statt, während die übrigen im Zytoplasma ablaufen. (4) In Abbildung 1 wird die Häm-Biosynthese mit den ablaufenden Reaktionen dargestellt. Am Anfang der Reaktion stehen Succinyl-CoA und Glycin, welche im Laufe der verschiedenen Reaktionen zu Protoporphyrin IX und durch Einfügen des zentralen Eisen-Ions schlussendlich zu Häm werden.

Die Regulation dieses Ablaufes geschieht über verschiedene Regulationsmechanismen. Einerseits wirkt Häm über einen Rückkoppelungsmechanismus als allosterischer Inhibitor des ersten Enzyms der Häm-Biosynthese, der x-ALS-Synthase, andererseits bewirkt es auch eine verminderte Herstellung dieses Enzyms durch Beeinflussung auf Genebene. Ein weiterer regulierender Mechanismus ist der Sauerstoffpartialdruck. Ist jener niedrig, führt dies zu gesteigerter Häm-Biosynthese. Ein erniedrigtes Sauerstoffangebot führt weiters dazu, dass die Atmungskette reduziert abläuft. Das Succinyl-CoA, welches sonst den Citratzyklus der Atmungskette durchläuft, steht dadurch der Häm-Biosynthese zur Verfügung. Die bevorzugte Häm-Synthese ist bei geringem Sauerstoffangebot notwendig, um eine suffiziente Sauerstoffversorgung gewährleisten zu können. (8)

Abbildung 1. Die acht enzymatischen Reaktionen der Häm-Biosynthese (9)



## Symptomatik und Diagnose

Hauptmanifestationsorte der Porphyrrien sind die Haut und das Nervensystem. Bei den akuten Porphyrrien ist meist vor allem das Zentralnervengewebe betroffen. Die Symptomatik ist dabei vielfältig und tritt in Form von Attacken unterschiedlicher Stärke auf. Zu Beginn präsentieren sich Patient\*innen oftmals mit starken abdominellen Schmerzen von unterschiedlichem Charakter begleitet von Übelkeit, Erbrechen und Durchfall sowie rötlichem Urin und Hyponatriämie. Autonome Dysfunktionen wie Tachykardie oder orthostatische Hypertension und neuropsychiatrische Symptome wie Agitiertheit, Schlaflosigkeit oder depressive Symptome werden ebenso beschrieben wie Zeichen einer Störung des zentralen Nervensystems. Kopfschmerzen und Visusverlust bis hin zu Krampfanfällen und Zeichen einer diffusen Enzephalopathie mit Bewusstseinseinschränkungen können diesbezüglich beobachtet werden. Im weiteren Verlauf kann es auch zum Entstehen einer peripheren Neuropathie kommen. (10)

Die Hauptsymptome der chronischen Porphyrrien manifestieren sich hingegen vor allem im Bereich der Haut. Akut zeigen sich brennende bis stark schmerzende Sensationen, Rötungen, Juckreiz und ödematöse Schwellungen im Bereich der sonnenexponierten

Areale. (5) Im chronischen Verlauf kommt es zu Verdickung der Haut, Hypertrichosen und Hyperpigmentierungen. (11) Selten zeigt sich auch eine Leberbeteiligung mit Hepatomegalie bis hin zu schwerwiegenden Leberschädigungen und Leberzirrhose. (5) Zur Diagnosestellung werden Porphyrine und Porphyrinvorstufen im Harn, Stuhl, Plasma und in Erythrozyten bestimmt.

Tabelle 2: Übersicht über verschiedene Porphyrrie-Erkrankungen und damit verbundene erhöhte Porphyrine und Porphyrinvorstufen (13) (14) (15) (16) (17) (18)

<b>Porphyrie</b>	<b>Porphyrine in Erythrozyten</b>	<b>Porphyrine im Harn</b>	<b>Porphyrine im Stuhl</b>
Erythroetische Protoporphyrie	+	~	+
Porphyria cutanea tarda	~	+	+
Porphyria variegata	~	~ bis +	+
Hereditäre Koproporphyrie	~	~ bis +	+
Akut intermittierende Porphyrie	+	+	~ bis +
akute hepatische Porphyrie mit ALA- Dehydratase-Mangel (Doss)	+	+	~
Kongenitale erythroetische Porphyrie (Mb. Günther)	+	+	~ bis +
X-chromosomal dominante Protoporphyrie (6)	+	nicht nachweisbar	~ bis +

Um innerhalb der Gruppe der Porphyrrien zu unterscheiden, werden auch Enzym-Aktivitäts-Messungen und genetische Testungen durchgeführt. (4)

# Erythropoetische Protoporphyririe

## Genetik

Die erythropoetische Protoporphyririe ist eine angeborene metabolische Erkrankung, deren Symptomatik meist bereits im Kindesalter auftritt. (12) Die Prävalenz der Erkrankung variiert abhängig von verschiedenen Faktoren wie betrachteter Region oder Anzahl und Art der Datenerhebung. Ursache dafür sind zudem auch fehlende und verzögerte Diagnosestellungen. (13) In der Literatur wird ein Durchschnittswert von 1-9/ 1.000.000 beschrieben. (14) Ursächlich ist eine Mutation im Bereich des FECH-Gens auf Chromosom 18q21.31 (15), welche eine Defizienz der Ferrochelatase, dem letzten Schritt der Häm-Biosynthese, hervorruft. Aufgrund des fehlenden Einbaus von Fe<sup>2+</sup> in das bestehende Protoporphyrin IX zur Bildung von Häm kommt es zu einer Akkumulation von Protoporphyrinen in Erythrozyten, Plasma und Gewebe, was die charakteristische Symptomatik hervorruft. (12)

Der Erbgang ist meist autosomal-rezessiv. Mehr als 95% der Patient\*innen zeigen dabei eine pathogene Variante auf einem Allel und eine normale FECH-Variante mit niedriger Expression (FECH c.315-48T<C) auf dem anderen Allel. Die FECH c.315-48T<C-Variante hat in der kaukasischen Bevölkerung eine Prävalenz von 10%. (16) Im Falle dieser kombinierten Mutation findet sich eine Verringerung der Aktivität der Ferrochelatase auf rund 30% der normalen Enzymaktivität. (6) In rund 4% der Fälle innerhalb Europas kommt es bei beiden Allelen zu loss-of-function Mutationen. Insgesamt wurden bereits 190 verschiedene, darunter missense, nonsense, splicing und frameshift, Mutationen entdeckt. (17)

Bei rund 10% der Patient\*innen mit Protoporphyririe findet sich anstatt des rezessiven Erbgangs eine X-chromosomale Vererbung. Bei der sogenannten X-linked protoporphyria (XLP) kommt es anstelle des Funktionsverlust zu einer „gain-of-function“-Variante der  $\delta$ -Aminolävulinatsynthase (ALAS 2) (6), welche den ersten Schritt der Häm-Biosynthese bildet. (16) Dadurch kommt es zur vermehrten Bildung von 5-Aminolävulinsäure, aus welcher im weiteren Verlauf Protoporphyrin IX entsteht. (18) Die gesteigerte Synthese führt dazu, dass Eisen, welches als letzter Schritt der Häm-Biosynthese eingebaut wird, nicht ausreichend zur Verfügung steht. Als Alternative kann auch Zink, ein Metall mit geringerer Affinität, eingebaut werden, was die erhöhten Werte an Zink-gebundenem Protoporphyrin bei der XLP erklärt. Dennoch kommt es auch bei dieser Form der Protoporphyririe zur Akkumulation von Protoporphyrin IX im Körper und entsprechender

Symptomatik. (19) Die klinische Ausprägung kann bei Frauen mit XLP von Symptomlosigkeit bis zu ähnlicher Symptomatik wie bei Männern variieren. (16)

## Symptomatik

Die klinische Hauptcharakteristik der EPP ist die Photosensitivität. Es kommt bei Sonnenexposition zu akut auftretenden, schmerzhaften Sensationen im Bereich der sonnenexponierten Stellen. Meist tritt die Symptomatik schon im Kindesalter auf, die Diagnosestellung geschieht in vielen Fällen jedoch erst später. Die Erkrankung tritt bei Frauen und Männern annähernd gleich häufig auf und präsentiert sich auch in der Symptomatik sehr ähnlich.

Die ersten Symptome treten meist im Frühjahr und frühen Sommer sowie im frühen Herbst auf, was vermutlich mit erhöhter Sonnenexposition und höherem UV-Index korreliert.

Meist beschreiben Patient\*innen schon nach kurzer Zeit der Exposition kribbelnde, juckende oder brennende Empfindungen, die sich bis zu starken Schmerzen weiterentwickeln. Die Symptome erscheinen dabei im Bereich jener Körperstellen, die direktem Licht ausgesetzt sind, dementsprechend vor allem im Gesicht und an den Handrücken. Makroskopisch sichtbare Veränderungen können Rötungen und ödematöse Schwellungen sein, die jedoch meist in der Ausprägung nicht mit den bestehenden Schmerzen korrelieren. In selteneren Fällen kommt es auch zur Blasenbildung. Bei vermehrt auftretenden akuten Reaktionen können im chronischen Verlauf auch dauerhafte Änderungen wie Lichenifikationen grobporige Haut oder Vernarbungen auftreten.

Die Ausprägung der Symptomatik und der Beginn sind individuell sehr unterschiedlich. Die Spanne reicht dabei von starken Schmerzen, die innerhalb weniger Minuten auftritt, bis hin zu milderer Symptomatik, die erst nach einigen Stunden in der Sonne auftreten. Ebenso variabel ist auch die Zeit bis zum vollständigen Rückgang der Symptome und Hautveränderungen, die von einigen Stunden bis zu mehreren Tagen betragen kann.

Abbildung 2. Kutane Manifestationen der phototoxischen Reaktionen



(A) Akute phototoxische Reaktion mit Erosion auf der Nase

(B) Verdickung/ Lichenifizierung im Bereich der Fingerknöchel

(C) Starke Vergrößerung und Vernarbung der Haut im Bereich der Nase nach Ablauf von zahlreichen phototoxischen Reaktionen

Ein wichtiger prognostischer Faktor ist eine Leberbeteiligung, die in 5-20% der Fälle auftritt. (20) Aufgrund des hydrophoben Charakters des Protoporphyrins wird es, im Gegensatz zu anderen Porphyrinen, über die Galle ausgeschieden. (16) Durch die Akkumulation von Protoporphyrin in Hepatozyten und Gallengangskanälchen kann es neben der Bildung von Gallensteinen mit cholestatischer Auswirkung zu einer Schädigung der Leber mit Anstieg der Leberparameter (ALT, AST) (21) und im weiteren Verlauf bis zur Leberzirrhose kommen. (20) Eine Lebertransplantation ist im Falle einer dekompenzierten Leberzirrhose der einzig mögliche Therapieansatz. (22) Abgesehen von erhöhten Protoporphyrinwerten können weitere Blutbildveränderungen bei EPP-Patient\*innen beobachtet werden.

Zwei Drittel der Männer und rund die Hälfte der Frauen weisen eine hypochrome mikrozytäre Anämie auf. Die Ursache dafür ist noch nicht vollkommen geklärt. Häufig zeigt sich eine Verringerung des Serum-Ferritin bei normalen Werten von Serumeisen und löslichem Transferrin-Rezeptor 1. Die letzten zwei Werte zeigen dabei, dass die Häm-Biosynthese suffizient ablaufen kann. Auch Hefcidin als primärer Eisen-Stoffwechsel-Regulator zeigt sich meist in normaler Konzentration. (23) Hefcidin kontrolliert die Aktivität des zellulären Eisen-Exporters Ferroportin, welches für die Freisetzung von Eisen aus der intestinalen Eisenresorption und bestehenden Eisenspeichern der Hepatozyten zuständig ist. Bei geringen Eisenwerten kommt es zu verringerter Hefcidin-Ausschüttung

durch Hepatozyten, wodurch eine erhöhte Resorption von Eisen gewährleistet werden kann. (24)

Patient\*innen präsentieren sich außerdem häufig mit einer verringerten Vitamin D-Konzentration. Vitamin D ist an der Resorption von Calcium und Phosphat beteiligt und spielt damit eine wichtige Rolle im Knochenstoffwechsel. (20)

Auch die psychische Komponente der Erkrankung muss beachtet werden. Patient\*innen empfinden die oftmals notwendigen Einschränkungen, um Lichtexposition im Freien zu vermeiden, häufig als große Belastung, die mit einer Verminderung der Lebensqualität einhergeht. (25)

Als besonders einschränkend erweist sich zudem eine Empfindlichkeit gegenüber indirektem Sonnenlicht und künstlichem Licht in Gebäuden. In diversen Studien wird angenommen, dass dies mit einer Prävalenz von mehr als 50% zutrifft. (26) (27) Innerhalb der Kohorte der EPP-Patient\*innen in Graz liegt die Prävalenz lediglich bei knapp 7% (2 von 30 Patient\*innen).

Verschiedene Studien berichten zudem von einer deutlichen Verbesserung der Lichtempfindlichkeit während der Schwangerschaft. Eine genaue Ursache ist hierfür noch nicht bekannt, verringerte Protoporphyrin IX-Werte könnten allerdings eine Rolle spielen. (28) Auch innerhalb der Grazer Kohorte konnte bei einer Patientin eine symptomfreie Zeitperiode während der Schwangerschaft beobachtet werden. Die Patientin gab an, während ihrer Schwangerschaften eine deutliche Verbesserung der Lichtempfindlichkeit zu verspüren. Die Symptome traten jedoch einige Zeit nach den Geburten wieder in gleicher Ausprägung wie zuvor auf.

## Pathogenese

Die Pathogenese der oben beschriebenen kutanen Manifestationen ist bis dato noch nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass das akkumulierte Protoporphyrin IX das bestrahlende Licht vor allem im Bereich von Wellenlängen zwischen 320nm und 595nm absorbiert. (29) Der Energiegehalt des Protoporphyrins IX erhöht sich dadurch und überschüssige Energie wird an Sauerstoff abgegeben, was in der Bildung von freien Sauerstoffradikalen resultiert. (30) Diese schädigen die Endothelzellen und es kommt durch Aktivierung des Komplementsystems und Mastzelldegeneration mit Ausschüttung von vasoaktiven Substanzen zu einer Entzündungsreaktion. (20) Das blau-violette Lichtspektrum bei rund 400nm bis 420nm wird als Soret-Bande bezeichnet und stellt dabei

einen besonders sensiblen Bereich dar, wobei der Höhepunkt der Absorption bei 408nm liegt. (31)

## Diagnostik

Der erste Schritt der Diagnosestellung ist die genaue Anamnese mit Exploration und Beurteilung der bestehenden Symptomatik. Wegweisend ist das Auftreten von Hautschmerzen innerhalb weniger Minuten nach Sonnenexposition. Die Bestimmung der Protoporphyrin-Werte in Erythrozyten ist die empfohlene weitere diagnostische Maßnahme. Da es bei Lichtexposition der Proben zu Veränderungen der Protoporphyrin-Werte kommt, ist eine lichtgeschützte Handhabung der Proben erforderlich. Im Blut wird außerdem der Anteil des Metall-freien und Zink-gebundenen Protoporphyrin in spezialisierten Laboren bestimmt. Bei EPP-Patient\*innen beträgt der prozentuelle Anteil des Metall-freien Protoporphyrins >90%. Im Falle der X-chromosomalen Variante liegt der Anteil zwischen 50% und 85%.

Da Protoporphyrine lipophil sind und nicht mit dem Harn ausgeschieden werden, kann eine Harnuntersuchung unterlassen werden. Im Stuhl sind Porphyrine zwar erhöht, jedoch ist bereits die Blutuntersuchung beweisend und eine Stuhluntersuchung daher nicht erforderlich.

Um bei Nachweis erhöhter erythrozytärer Protoporphyrin-Werte eine Unterscheidung zwischen EPP und XLP treffen zu können, wird die Durchführung einer genetischen Analyse empfohlen. Von der Durchführung einer genetischen Testung ohne vorangegangenem Nachweis erhöhter Protoporphyrin-Werte wird abgeraten, da die Möglichkeit der Detektion einer insignifikanten Mutations-Variante hoch ist. (6)

Eine mögliche Begleiterkrankung respektive Komplikation der EPP ist die Leberbeteiligung. Regelmäßige Kontrollen der Leberwerte und Lebersteifigkeit (Fibroscan) werden daher empfohlen. (9) Bei stark ansteigenden Leberwerten ist eine Leberbiopsie erforderlich. (32)

Ein histologischer Nachweis von sogenannten „Malteserkreuzen“, protoporphyrinhaltigen Strukturen im Lebergewebe und der Nachweis von unter langwelligen UV-Licht rot fluoreszierenden Gallensteinen können möglich sein. (5)

Des Weiteren werden bei EPP-Patient\*innen vermehrt eine hypochrome Anämie und Eisenmangel nachgewiesen. (33) Ebenso besteht häufig ein Mangel an Vitamin D. (34) Laboruntersuchungen mit speziellem Augenmerk auf Blutbild, Eisenwerte und Vit-D-Werte sind daher indiziert.

## Therapie

### Management der Akutsymptomatik

Zur Behandlung einer akuten phototoxischen Reaktion im Falle der EPP gibt es bis jetzt nur wenige Empfehlungen. Das Kühlen mit kaltem Wasser, Eis oder kühlenden Kompressen wird von einigen Patient\*innen als Erleichterung beschrieben, während die Behandlung mit Eis oder auch Hitze bei anderen Betroffenen eine deutliche Verschlechterung mit sich bringt. Die Behandlung der Schmerzen mit Analgetika oder Opioiden bringt ebenso oftmals keine Erleichterung. Auch der Benefit einer Behandlung mit topischen oder oralen Kortikosteroiden oder Antihistaminika ist nicht nachgewiesen und wird daher nicht empfohlen. (6)

### Management der Photosensitivität

An erster Stelle des Managements der EPP steht dementsprechend das Verhindern der Entstehung phototoxischer Reaktionen. Dies kann durch das konsequente Meiden von Sonnenlicht und das Tragen von UV-undurchlässiger Kleidung wie langärmeligen Ober- und Unterteilen, Handschuhen, Sonnenbrillen und Hüten gewährleistet werden. Zusätzlich sollte auch auf das tägliche Auftragen von Sonnenschutzcreme geachtet werden. Da die EPP durch sichtbares Licht ausgelöst wird, sind übliche Sonnenschutzmittel mit chemischen Lichtschutzfiltern wirkungslos. Durch Verwendung mechanischer Lichtschutzfilter mit Zinkoxid und Titanoxid wird das einfallende sichtbare Licht an der Haut reflektiert und gestreut und die Lichtbelastung etwas reduziert. Das Einbauen getönter Scheiben, vor allem bei Autofenstern, kann ebenfalls Erleichterung bringen. (6) Des Weiteren besteht die Möglichkeit, Schutzfolien an Scheiben anzubringen. (35) Einige Patient\*innen berichten auch von Empfindlichkeit gegenüber künstlichem Licht. In diesem Fall können spezielle Lampen, die weniger Licht im Bereich der blau-violetten Wellenlänge aussenden, eingesetzt werden. (6) Ebenso kommen auch bei offenen chirurgischen und laparoskopischen Verfahren Filter zum Einsatz, um mögliche postoperative Komplikationen wie schwere Verbrennungen oder Nekrosen im Bauchraum zu verhindern. (29)

Eine Methode, die ebenfalls Anwendung findet, ist jene der schrittweisen Gewöhnung an Licht. Da Patient\*innen vor allem zu Beginn des Frühlings und Sommers über starke Beschwerden klagen, da die Zeit der Sonnenexposition und die Intensität der Sonne wieder zunehmen, wird frühzeitig versucht, einen Abhärtungseffekt aufzubauen, was bei einzelnen Patient\*innen gelingt. Mittels natürlichen Sonnenlichtes oder der Anwendung von Schmalband-UVB-Strahlung in kurzen, stetig steigenden Dosen soll die endogene

Melanin-Produktion aktiviert werden. (6) Ein erhöhter Melaniningehalt schützt die Haut, da er die eintreffende Lichtenergie in Wärmeenergie umwandelt und dadurch eine Zellschädigung durch Radikale verhindert. Die Behandlung mit Schmalband-UVB-Strahlung findet im dermatologischen Setting mehrmals wöchentlich für einige Wochen statt und sollte im Frühjahr begonnen werden. (36)

Des Weiteren stehen einige medikamentöse Therapieansätze für die EPP zur Verfügung. Eine Möglichkeit ist die Einnahme von Betacaroten. Das Ziel dieser Therapie ist es, durch die Anreicherung in der Epidermis einen photoprotektiven Effekt zu erlangen. Dies gelingt sowohl durch lichtabsorbierende Eigenschaften als auch durch antioxidative Effekte durch Regulierung der UV-Licht induzierten Genexpression. (37) Betacaroten wird täglich über mehrere Monate hinweg eingenommen und die Dosis kann von 15mg bis zu 300mg betragen. (38) Der individuelle therapeutische Spiegel ist abhängig von verabreichter Dosis und Dauer der Behandlung und wird mittels Laborkontrollen überwacht. (39) Die Wirkung ist für viele Patient\*innen dennoch subjektiv nicht ausreichend.

Zudem werden auch N-Acetylcystein, Cystein oder Vitamin C eingesetzt. (17) Die Wirkungen sind aber nicht überzeugend.

Eine weitere Therapieoption stellt Cimetidin dar. Eine Studie, bei der die Patient\*innen zwischen 800 und 1600mg für mehrere Monate einnahmen, resultierte bei einem Großteil mit einer Verringerung der Photosensibilität. Zudem zeigte sich nach vier Monaten eine Verringerung des Protoporphyrin IX-Spiegel-Medians um 20% im Vergleich zum Wert vor Therapiebeginn. (40) Dieses Ausmaß an Reduktion reicht jedoch nur bei einer sehr kleinen Patient\*innenzahl aus, um den Alltag schmerzlos zu erleben.

Seit 2014 steht in der EU die Therapie mit Afamelanotid zur Verfügung. (17)

Afamelanotid ist ein Strukturanalogon des  $\alpha$ -Melanozyten stimulierenden Hormons und wirkt vor allem als Agonist an den Melanocortin-1-Rezeptoren. Es wird vermutet, dass es durch Aktivierung dieser Rezeptoren die Synthese von Eumelanin fördert. Dieses wirkt über verschiedene Mechanismen photoprotektiv. Es wirkt als Filter und sorgt dadurch für eine Breitbandabsorption von UV-Licht und sichtbarem Licht. Zudem hat es durch die Bindung von freien Radikalen einen antioxidativen Effekt und sorgt über die Inaktivierung des Superoxid-Anions und die verstärkte Verfügbarkeit der Superoxid-Dismutase für die Reduktion von oxidativem Stress. (41)

Der Wirkstoff wird in Form eines Implantats subkutan kranial des Beckenkamms eingesetzt. Die Pharmakokinetik von Afamelanotid und dessen Metaboliten sind noch nicht vollständig geklärt. Der überwiegende Anteil des Wirkstoffs (16mg) wird in den

ersten 48 Stunden freigesetzt, an Tag 5 nach der Implantation sind es mehr als 90%. Das Implantat löst sich innerhalb von 50 bis 60 Tagen auf. Dementsprechend wird die Erneuerung des Implantats nach zwei Monaten empfohlen. (42)

Studien zeigen, dass Patient\*innen, die mit Afamelanotid behandelt wurden, eine verminderte Anzahl an phototoxischen Episoden sowie eine verlängerte tolerierbare Sonnenexpositionszeit und eine generelle Verbesserung der Lebensqualität erfahren. (17) Zudem wird die Schmerzintensität im Falle einer phototoxischen Reaktion verringert. (43) Patient\*innen präsentieren sich mit einer hohen Rate an Therapiekontinuität. (6) Die Therapie wird für die Behandlung der EPP empfohlen, ist jedoch aufgrund der hohen Kosten nicht uneingeschränkt zugänglich. (6) Patient\*innen, die mit Afamelanotid behandelt werden, sollten regelmäßig (zumindest alle sechs Monate (44)) eine hautärztliche Untersuchung durchführen lassen, um die Entstehung von Pigmentläsionen und anderen Hautanomalien wie beispielsweise einem malignen Melanom frühzeitig zu erkennen. (45) Es wird vermutet, dass Afamelanotid aufgrund der Wirkungsweise vor der Entstehung eines Melanoms schützt. Neben zuvor beschriebener Wirkung stimuliert es durch die Aktivierung der Melanocortin-1-Rezeptoren DNA-Reparaturmechanismen. (46) Hinzu kommt, dass Melanocortin-1-Rezeptoren von reifen Melanozyten exprimiert werden, nicht aber von melanozytären Stammzellen oder Melanoblasten. Demnach wird angenommen, dass Melanocortin-1-Rezeptoren in der Regel seltener vorhanden sind je undifferenzierter und aggressiver das Melanom ist. (47) Aufgrund der notwendigen regelmäßigen Applikation des Implantats durch Spezialisten finden besagte Kontrollen der Haut jedoch meist häufiger statt.

Ein neues Präparat, Dersimelagon, zeigte in klinischen Studien vielversprechende Ergebnisse. Wie auch Afamelanotid wirkt es als Agonist an den Melanocortin-1-Rezeptoren. Die Verabreichung erfolgt dabei oral, da durch Modifikationen Stabilität und Schutz vor Abbau erreicht werden konnten. (48)

Eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblind-Studie mit 102 randomisierten EPP-Patient\*innen, welche in zwei Subgruppen unterteilt wurden (100mg oder 300mg Dersimelagon täglich über 16 Wochen zu verschiedenen Jahreszeiten), zeigte in beiden Gruppen eine signifikante Steigerung der Zeit bis zum Auftreten erster Symptome (durchschnittlich 22 Minuten mehr als in der Placebogruppe). 75 der 102 Patient\*innen bewerteten zudem ihre Lebensqualitätsänderungen anhand eines Fragebogens. Innerhalb der Subgruppe mit einer Dosis von 300mg Dersimelagon gab es von 48,6% der

Patient\*innen positive Bewertungen, bei der Subgruppe mit 100mg des Wirkstoffs waren es über 55%. (48)

### Behandlung bei Leberbeteiligung

Das Ziel im Falle einer Leberbeteiligung ist es, die Menge an Protoporphyrinen zu vermindern, indem sie entweder aus dem Kreislauf entfernt werden oder ihre Synthese im Knochenmark unterdrückt wird. Im Falle eines Leberversagens werden diese Maßnahmen auch angewandt, um die Zeit bis zur Lebertransplantation zu überbrücken. Einerseits kann ein Plasmaaustausch erfolgen, um Protoporphyrine zu eliminieren. Andererseits kann auch eine Erythrozytentransfusion durchgeführt werden, um eine bestehende Anämie zu korrigieren und damit die gesteigerte Erythropoese und Protoporphyrin-Bildung zu unterbinden. Die Wirkungen der beschriebenen Therapien sind jedoch nicht dauerhaft und müssen möglicherweise regelmäßig wiederholt werden. Im Falle der Erythrozytentransfusion muss auch die Gefahr einer Infektion oder Eisenüberladung sowie die Bildung von Allo-Antikörpern bedacht werden. (32)

Als letzte Maßnahme kann eine Lebertransplantation notwendig sein. Das Problem dabei besteht darin, dass ein Wiederauftreten einer Leberschädigung wahrscheinlich ist, da die Grunderkrankung bestehen bleibt. (49) Ein kurativer Ansatz kann durch eine Kombination aus einer sequentiellen Lebertransplantation und einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation angestrebt werden. (50)

Neben dem Bemühen, die lichtinduzierten Hautschmerzen therapeutisch zu beeinflussen, sollte immer eine patient\*innengerechte Aufklärung über die Erkrankung erfolgen. Auch Familienangehörige und Kolleg\*innen im Bereich der Schule oder der Arbeit sollten bei Bedarf informiert werden. Zusätzlich sollte auch über das Bestehen von EPP-Selbsthilfegruppen aufgeklärt werden, da der Austausch und das Teilen von Informationen und Empfehlungen eine Verbesserung im Umgang mit der Erkrankung bewirken können. (6)

### Monitoring

Grundsätzlich sollten regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden. Hämoglobin und Parameter des Eisenstoffwechsels sollten aufgrund des vermehrten Auftretens von Anämien bei EPP-Patient\*innen zumindest einmal jährlich kontrolliert und bei Bedarf behandelt werden. Ebenso ist eine jährliche Kontrolle der Protoporphyrin-Werte in

Erythrozyten und Plasma sowie der Leberwerte indiziert. (16) (6) Zusätzlich sollte auch eine jährliche Untersuchung der Leber mittels Sonographie beziehungsweise FibroScan erfolgen. (51) Auch der Vitamin-D-Status sollte regelmäßig kontrolliert werden, um eine möglicherweise notwendige Supplementation einleiten zu können. Impfungen gegen Hepatitis A und B werden ebenfalls empfohlen, um vermeidbare Leberschädigungen zu verhindern. (17) Ebenso sollte auf Alkohol und hepatotoxische Medikamente wie orale Kontrazeptiva verzichtet werden. (52)

Paaren mit Kinderwunsch, die selbst oder deren Familienmitglieder an einer Protoporphyrin-Erkrankung leiden, kann eine genetische Beratung angeboten werden. (6)

## Material und Methoden

### Patient\*innen

Im betrachteten Patient\*innenkollektiv wurden alle Patient\*innen mit gesicherter EPP, die bis zum Ende des Jahres 2023 an der Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz mit Afamelanotid behandelt wurden, eingeschlossen.

Insgesamt wurden dabei die Daten von 14 Patient\*innen analysiert, wobei es acht Patienten und sechs Patient\*innen waren. Um einen Überblick über alle Patient\*innen mit EPP und deren Behandlung in Graz zu erstellen, wurden 16 weitere EPP-Patient\*innen, die bisher keine Afamelanotid-Therapie erhalten hatten, (7 weibliche Patient\*innen und 9 männliche Patienten) miteinbezogen.

### Fragebögen und Scores

Bei jeder Visite zur Applikation von Afamelanotid wurden von den Patient\*innen drei Scorebögen ausgefüllt. Es handelt sich dabei um den EPP-QoL (EPP-Quality of Life-Score) (53), einen Fragebogen zu den Alltagsaktivitäten sowie den DLQI (Dermatology Life Quality Index) (54).

In den Fragebögen werden verschiedene Aspekte des Lebens mit der Erkrankung beziehungsweise den Symptomen erfragt.

Der EPP-QoL fokussiert mit 12 Fragen auf die vergangenen zwei Monate. Dabei werden das allgemeine Wohlbefinden, die Beeinträchtigung durch die Wahl der Kleidung, Einschränkungen im Hinblick auf Aktivitäten im Freien, das Freizeitverhalten sowie die Bewältigung alltäglicher Aufgaben erfragt. Des Weiteren werden Fragen zur Wahl des Transportmittels, zur Fähigkeit spontane Unternehmungen wahrzunehmen oder der Notwendigkeit Vorkehrungen bei Aufenthalt im Freien zu treffen, gestellt. Zudem gaben die Patient\*innen an, wie häufig erste EPP-Symptome oder typische Hautveränderungen aufgetreten waren und in welchem Ausmaß Änderungen der Lebensqualität in den vergangenen Monaten festgestellt werden konnten.

Die Bewertung des EPP-QoL erfolgt anhand von Antwortmöglichkeiten, die entweder die Häufigkeit (sehr oft/ oft/ manchmal/ nie) oder den Schweregrad (sehr/ ziemlich/ ein bisschen/ überhaupt nicht, viel besser/ besser/ genauso gut/ schlechter, viel/ ziemlich/ ein bisschen/ überhaupt nicht) erfragen. Im Anschluss erfolgt eine Punktevergabe für die

Auswertung, bei der jeder Antwort ein bestimmter Punktwert zugeordnet ist. Die Höchstpunktezahl liegt bei 35 Punkten. Je höher die Zahl, desto stärker ist die Lebensqualität eingeschränkt. (53)

Der Aufbau des DLQI ähnelt dem des EPP-QoL, beinhaltet zehn Fragen und beleuchtet die vergangenen sieben Tage. Im Rahmen der Befragung wird die Beeinträchtigung bei Bewältigung alltäglicher Erledigungen sowie der beruflichen Tätigkeit und in der Freizeitgestaltung (beispielsweise beim Sport) eruiert. Auch potenzielle Schwierigkeiten in Bezug auf eine Partnerschaft und Liebesleben werden thematisiert. Des Weiteren werden die Häufigkeit des Auftretens von physischen und psychischen Symptomen sowie etwaige Komplikationen im Zusammenhang mit der Therapie erfragt.

Die Bewertung erfolgt anhand von vier verschiedenen Antwortmöglichkeiten (sehr/ ziemlich/ ein bisschen/ überhaupt nicht), die mit null bis drei Punkten bewertet werden. Die Maximalpunktezahl liegt bei 30 Punkten und beschreibt eine maximale Einschränkung der Lebensqualität. (54)

Im Fragebogen zu den Alltagsaktivitäten werden erneut die vergangenen zwei Monate betrachtet. Ähnlich wie bei den anderen zwei Fragebögen werden die Fähigkeit alltäglichen Erledigungen nachzugehen, Kleidungswahl, Vorkehrungen vor Verlassen des Hauses, Frequenz der phototoxischen Reaktionen, Beeinflussung der Verwandten sowie Schweregrad der Lebensbeeinträchtigung aufgrund der Erkrankung erfragt. Die Patient\*innen wählen eine der vorgegebenen Antwortmöglichkeiten (immer/ oft/ manchmal/ selten/ nie/ nicht zutreffend).

Im Rahmen der Kontrollvisiten wird außerdem strukturiert erfragt, ob und wie lange sich die Patient\*innen in den letzten zwei Monaten Licht ausgesetzt haben, wann Symptome auftraten und wenn dies der Fall war, wie schwer und lange diese Episoden waren.

Um eine gewisse Genauigkeit der Daten zu gewährleisten, wurden die Patient\*innen dazu angehalten ein Beschwerdetagebuch zu führen.

Tabelle 3: Auswahl der aus den Fragebogen entnommenen und analysierten Fragen

<b>EPP-Quality of Life</b>
Wie sehr hat EPP in den letzten zwei Monaten die Wahl Ihrer Kleidung an einem sonnigen Tag beeinflusst?
Wie sehr hat EPP in den letzten zwei Monaten Ihr soziales oder Freizeitverhalten an einem sonnigen Tag beeinträchtigt?

Wie sehr hat sich Ihre Lebensqualität in den letzten zwei Monaten verbessert?
<b>Fragebogen zu Alltagsaktivitäten</b>
Wie sehr hat die EPP in den letzten 2 Monaten Ihr Leben beeinträchtigt?
Waren Sie in den letzten 2 Monaten an klaren/sonnigen Tagen oder in Gebäuden bei heller Beleuchtung in der Lage, die Tätigkeiten der folgenden Kategorie auszuführen? Zurücklegen des Arbeits- bzw. Schulwegs
<b>Dermatology Life Quality Index- Gesamtpunktezahl</b>
Wie sehr hat Ihre Haut in den vergangenen 7 Tagen gejuckt, war wund, hat geschmerzt oder gebrannt?
Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen verlegen oder befangen gemacht?
Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen bei Einkäufen oder bei Haus- oder Gartenarbeit behindert?
Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung die Wahl der Kleidung beeinflusst, die Sie in den vergangenen 7 Tagen getragen haben?
Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihre Aktivitäten mit anderen Menschen oder Ihre Freizeitgestaltung beeinflusst?
Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung es Ihnen in den vergangenen 7 Tagen erschwert, sportlich aktiv zu sein?
Hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen dazu geführt, dass Sie Ihrer beruflichen Tätigkeit nicht nachgehen oder nicht studieren konnten? Falls „nein“, wie sehr ist Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen ein Problem bei Ihrer beruflichen Tätigkeit bzw. Ihrem Studium gewesen?
Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Probleme im Umgang mit Ihrem Partner, Freunden oder Verwandten verursacht?
Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihr Liebesleben beeinträchtigt?
Inwieweit war die Behandlung Ihrer Haut in den vergangenen 7 Tagen für Sie mit Problemen verbunden (z.B. weil die Behandlung Zeit in Anspruch nahm oder dadurch Ihr Haushalt vernachlässigt wurde)?

## Datenerhebung

Die Daten, die in den Ergebnissen dieser Arbeit präsentiert werden, wurden aus dem EPP-Register der Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz sowie aus dem klinikeigenen Dokumentationssystem MEDOCS entnommen. Ebenso wurde das PUVA-Programm der Ambulanz für Photodermatologie und Phototherapie der Univ. Klinik für die Datengewinnung herangezogen. Das EPP-Register wurde im Zuge einer Zusammenarbeit mit der Univ.Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Medizinischen Universität Innsbruck ins Leben gerufen. In der untenstehenden Tabelle findet sich eine Auflistung der betrachteten patient\*innenbezogenen Daten.

Tabelle 4: Patient\*innenspezifische Daten

Alter
Geschlecht
EPP-Diagnosen in der Familie
Alter bei Krankheitsbeginn
Alter bei Diagnosestellung
Leberbeteiligung
Porphyrine im Blut
Zeit bis zum Auftreten erster Symptome
Art der aufgetretenen Symptome
Durchgeführte Therapien, Therapiedauer, Wirkung und Nebenwirkungen

## Auswertung der Daten

Die Auswertung der Daten wurde mittels Microsoft Office Excel© durchgeführt. Die oben angeführten Daten wurden graphisch in absoluten Zahlen und/oder relativen Anteilen dargestellt.

## Datenschutz und Ethikantrag

Die Patient\*innen-Daten wurden mit größter Vertraulichkeit behandelt. Alle Patient\*innen wurden in einer passwortgeschützten MS Excel-Tabelle mit einer fortlaufenden Nummer codiert/ pseudonymisiert. Die patient\*innenbezogenene Daten wurden anschließend in eine vollständig pseudonymisierte MS Excel-Tabelle eingetragen. Zugriff zu den Daten haben nur in die Studie eingebundene Personen.

Vor Beginn der Arbeit erfolgt eine Überprüfung durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (Ethikantrag 36-082 ex 23/24 Studientitel: Erythroetische Protoporphyrinurie in Österreich). Ein positives Ethikvotum wurde ausgestellt.

# Ergebnisse

## Gesamte Patient\*innen-Kohorte

Insgesamt wurden bisher 42 Patient\*innen in der Ambulanz für Photodermatologie und Phototherapie der Univ. Klinik vorgestellt, bei welchen die Diagnose EPP gestellt wurde. Von 31 Patient\*innen mit EPP lagen ausreichend Daten vor, um sie in das EPP-Photodermatosenregister aufzunehmen. Bei einer Patientin waren die Gesamtporphyrine im Blut jedoch im Rahmen der Diagnosestellung negativ, sodass diese Patientin nach Ausschluss anderer Porphyrinen und Photodermatosen die Diagnose „Pain in the sun“ erhielt und nicht in die vorliegende Studie aufgenommen werden konnte.

Insgesamt konnten daher bis zum Ende des Jahres 2023 30 EPP-Patient\*innen (13 Frauen und 17 Männer) in die Studie eingeschlossen werden, die zumindest einmalig in der Ambulanz für Photodermatologie und Phototherapie der Univ. Klinik waren.

Im Rahmen der Studie wurde jene Patient\*innen-Kohorte anhand erhaltener Therapie weiter unterteilt. Insgesamt 14 Patient\*innen bekamen, respektive bekommen, eine Therapie mit Afamelanotid, 16 Patient\*innen wurden mit alternativen Therapieoptionen behandelt. Alternative Therapieoptionen schließen dabei Sonnenschutz-Maßnahmen, UV-Hardening mit UVB 311nm Phototherapie oder Solarium, die Einnahme von L-Cystein, Betacaroten und Nahrungsergänzungsmitteln mit antioxidativer Wirkung (Polypodium leukotomos, Astaxanthin) ein.

Sechs Patient\*innen gaben an Sonnenschutzmaßnahmen anzuwenden (bei fünf Patient\*innen als Zusatzmaßnahme zu anderen Therapien, bei einer Person als Einzelmaßnahme), fünf Patient\*innen waren mit der Wirkung von Betacaroten zufrieden und jeweils ein\*e Patient\*Patientin bemerkte eine Verbesserung durch die Einnahme von Polypodium leukotomos und Astaxanthin.

Zwei Patient\*innen konnten durch UV-Hardening mittels Solarium die Symptomatik reduzieren und weitere zwei Patient\*innen durch UV-Hardening in der Sonne.

Bei den übrigen Patient\*innen, bei welchen nicht alle Daten vollständig erhebbar waren (z.B. aufgrund von lediglich einmaliger Vorstellung), kann davon ausgegangen werden, dass sie Sonnenschutzmaßnahmen ergriffen haben.

In untenstehender Tabelle wird eine Übersicht über die epidemiologischen Daten der gesamten Grazer Patient\*innen-Kohorte dargestellt.

Tabelle 5: Übersicht über die gesamte Grazer Kohorte

Patient*innen	Geschlecht	Alter bei Krankheitsbeginn	Alter bei Diagnosestellung	Verwandte mit EPP-Symptomatik
1	m	8	20	3
2	m	6	6	3
3	w	3	24	0
4	w	8	30	0
5	m	15	16	1
6	w	4	14	1
7	m	1	2	0
8	m	1	8	0
9	m	6	29	1
10	m	14	35	0
11	w	4	5	0
12	w	6	22	1
13	w	3	14	0
14	m	6	19	0
15	w	9	27	/
16	m	4	/	0
17	w	3	5	0
18	w	2	31	4
19	m	3	29	2
20	m	6	44	0
21	m	7	34	0
22	m	6	44	0
23	w	47	48	0
24	m	4	14	0
25	w	6	15	0
26	m	5	5	/
27	m	4	7	/
28	w	9	/	/
29	m	6	61	/
30	w	33	/	/
<b>Gesamte Kohorte</b>	<b>Weiblich: 13 Männlich: 17</b>	<b>Mittelwert: 8</b>	<b>Mittelwert: 23</b>	<b>8 Patient*innen mit EPP-Symptomatik in der Familie</b>

## Patient\*innen-Kohorte ohne Afamelanotid-Therapie

In der Kohorte von 16 Patient\*innen mit alternativen Therapieoptionen finden sich neun männliche Patienten sowie sieben weibliche Patient\*innen.

14 der 16 Patient\*innen (88%) bemerkten das Auftreten erster Symptome innerhalb der ersten zehn Lebensjahre. In zwei Fällen wurde die Symptomatik erst im Alter zwischen 30 und 50 Jahren bemerkt.

Beinahe zwei Drittel der Patient\*Innen (10 von 16) gaben an, dass sich die Symptomatik innerhalb von zehn bis 20 Minuten präsentieren würde. In drei Fällen traten Reaktionen innerhalb von 24 Stunden auf. Zu den beschriebenen Symptomen zählen Brennen, Schmerzen, Juckreiz, Schwellungen, Rötungen sowie in einigen Fällen auch Erosionen oder Purpura.

Die Diagnosestellung erfolgte bei drei der 16 Patient\*innen innerhalb der ersten 10 Lebensjahre, zwei Patient\*innen wurden zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr diagnostiziert und zwei weitere vor dem 30. Lebensjahr. Zwei Patient\*innen erhielten die Diagnose zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr und drei Patient\*innen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. Bei einer Person wurde die EPP mit über 60 Jahren erkannt. Bei den verbleibenden drei Personen gab es keine genauen Angaben.

Die Diagnosestellung wurde leitliniengerecht anhand der bestehenden Symptomatik sowie durch Nachweis fluoreszierender Erythrozyten beziehungsweise Bestimmung der Porphyrinwerte im Blut gestellt. Vor dem Jahr 2015 wurde an der Grazer Klinik nur eine qualitative (Erythrozytenfluoreszenz) und keine quantitative Diagnostik durchgeführt. Aufgrund dessen liegen in einigen Fällen keine genauen Porphyrinwerte der Patient\*innen vor.

Die Therapieoptionen sind vielfältig, jedoch ist die zu erreichende Verbesserung der Lichtempfindlichkeit bei einzelnen Therapieoptionen nur sehr gering und daher nicht ausreichend, um den Alltag schmerzfrei erleben zu können. Die am häufigsten angewendeten Therapien sind dabei das Auftragen von Sonnenschutz sowie die Einnahme von Betacaroten. Die Anwendung von Sonnenschutz fand dabei meist durchgehend statt, während Betacaroten in den meisten Fällen nur in den Frühlings- und Sommermonaten substituiert wurde.

Von den neun Patient\*innen, die die EPP mit Betacaroten behandelten, konnten fünf (56%) subjektiv eine Besserung der Symptomatik feststellen.

Jedoch musste die Therapie auch von vier Patient\*innen (44%) aufgrund der fehlenden Wirkung oder aufgrund aufgetretener Nebenwirkungen (Oberbauchbeschwerden, Anstieg der Leberwerte) abgebrochen werden.

Eine weitere Form der Behandlung stellt das UV-Hardening beziehungsweise die schrittweise gesteigerte Exposition an Licht dar. Zwei Patient\*innen gaben an, durch die mäßige Bräunung im Zuge dieser Therapie vor den sonnenreichen Monaten eine deutliche, subjektive Besserung im Sommer verspürt zu haben, während zwei weitere Patient\*innen keinerlei Besserung bemerkten. In zwei Fällen konnte durch Abhärtungstherapie mittels Solarium ein positiver Effekt erzielt werden.

Zwei Patient\*innen erkannten zudem einen positiven Effekt durch die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln wie Polypodium leukotomos oder Astaxanthin.

Aufgrund von Rückmeldungen bei jährlichen Kontrollen sowie aufgrund fehlender Zweitvorstellungen kann davon ausgegangen werden, dass einige Patient\*innen dieser Kohorte mit alternativen Therapieoptionen, Aufenthalt im Freien nur bei geringerem UV-Index und Lichtschutzmaßnahmen, zu leben gelernt haben und daher keinen dringenden Therapiewunsch empfinden. Einige der Patient\*innen äußerten jedoch den Wunsch ebenfalls mit Afamelanotid therapiert zu werden, konnten im Jahr 2023 allerdings noch nicht eingestellt werden. In den darauffolgenden Jahren erfolgte bei weiteren Patient\*innen der Grazer EPP-Kohorte der Therapiebeginn mit Afamelanotid.

## Patient\*innen-Kohorte mit Afamelanotid-Therapie

### Patient\*innen-spezifische Charakteristika

#### Geschlechterverteilung

Die Kohorte setzt sich aus acht männlichen Patienten sowie sechs weiblichen Patientinnen zusammen und entspricht dabei, wie auch die Gruppe mit alternativen Behandlungsmethoden, der in der Literatur beschriebenen gleichmäßigen Geschlechterverteilung.

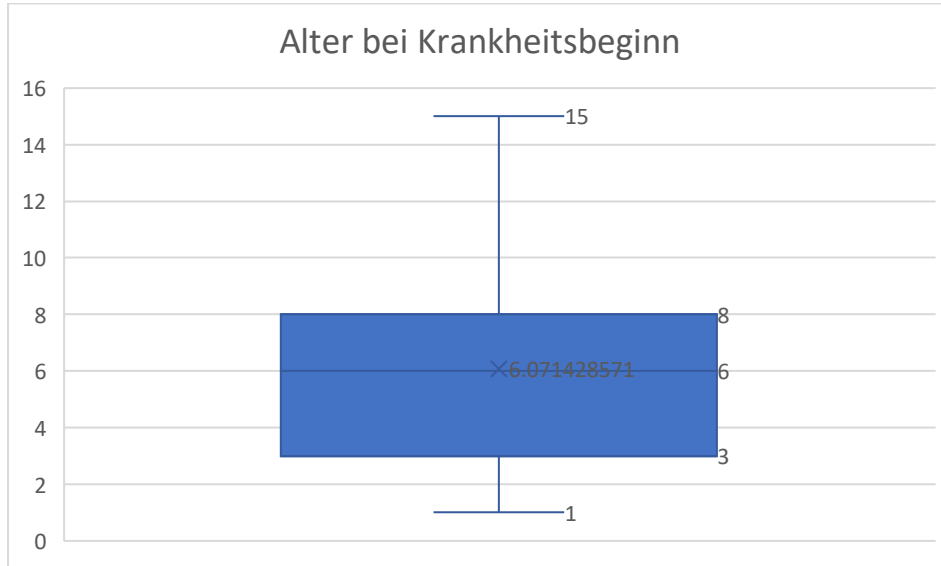
#### Alter

Das Alter der Patient\*innen, welche eine Therapie mit Afamelanotid erhalten haben, zeigt eine breite Streuung. Vor den ersten Therapien im Jahr 2023 (März) lag die Altersspanne zwischen 17 und 60 Jahren.

Als ein Parameter wurde das Alter bei Krankheitsbeginn genauer betrachtet und mithilfe der Grafik in Abbildung 3 dargestellt. Abgesehen von zwei Patient\*innen, welche den Krankheitsbeginn auf 14 und 15 Jahre angaben, traten erste Symptome im Alter zwischen

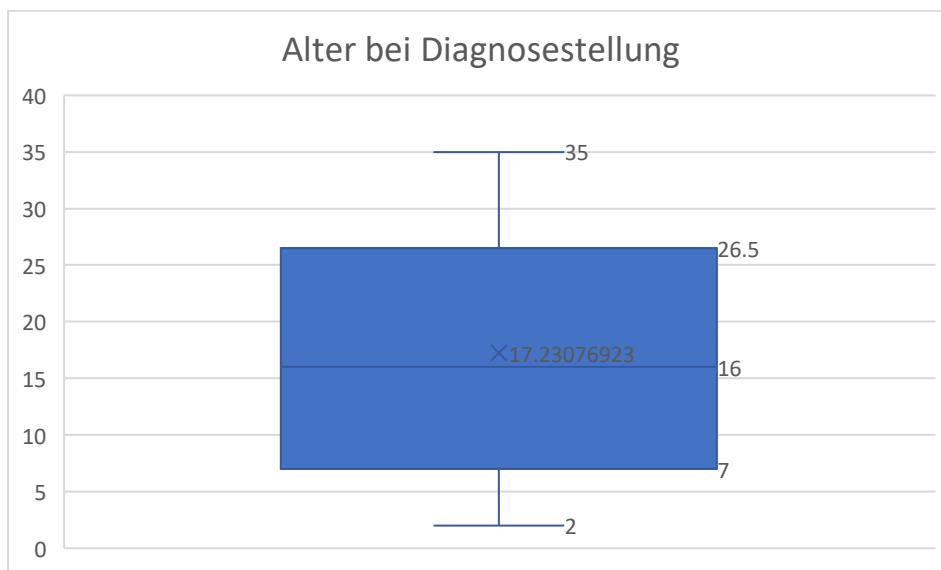
einem und acht Jahren auf. In 50% der Fälle begannen Symptome zwischen 3 und 8 Jahren. Der Mittelwert lag bei rund sechs Jahren.

Abbildung 3: Alter bei Krankheitsbeginn



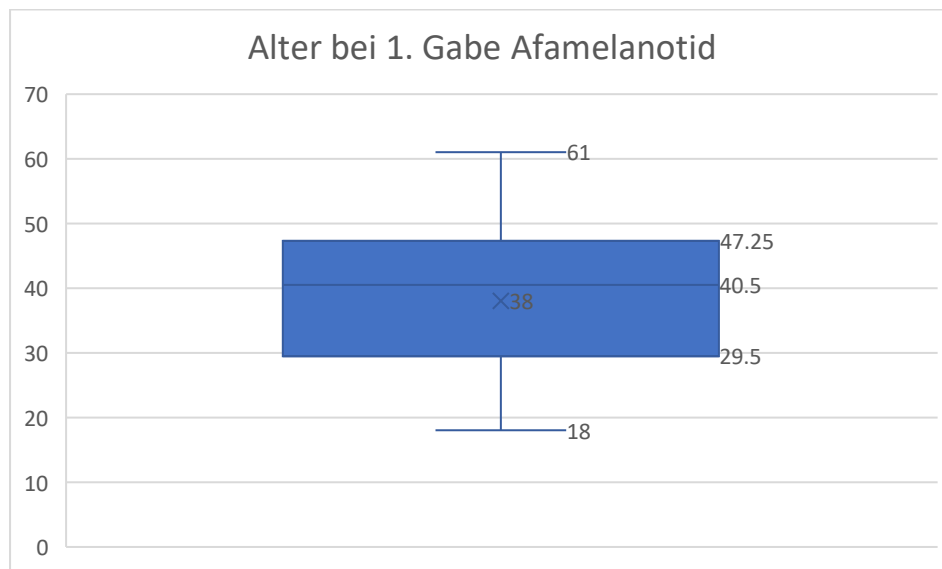
Im Vergleich zum Alter bei Krankheitsbeginn respektive der Krankheitsdauer wurde das Alter bei Diagnosestellung betrachtet. In 50% der Fälle waren die Patient\*innen bei der Diagnosestellung zwischen sieben und 26,5 Jahren alt. Die früheste Diagnose wurde bei einem Patienten im Alter von zwei Jahren gestellt. Die bei Diagnosestellung älteste Person war 35 Jahre alt. Im Durchschnitt wurde die EPP im Alter von rund 17 Jahren erkannt.

Abbildung 4. Alter bei Diagnosestellung



In einem weiteren Schritt wurde das Alter bei der ersten Applikation von Afamelanotid betrachtet. Die jüngste Person mit Afamelanotid-Therapie innerhalb der Grazer Kohorte war 18 Jahre alt, die älteste 61 Jahre. Der Großteil der Patient\*innen war bei ihrer ersten Behandlung zwischen rund 30 und 47 Jahren alt. Das mittlere Alter lag bei 38 Jahren.

Abbildung 5. Alter bei 1. Gabe von Afamelanotid

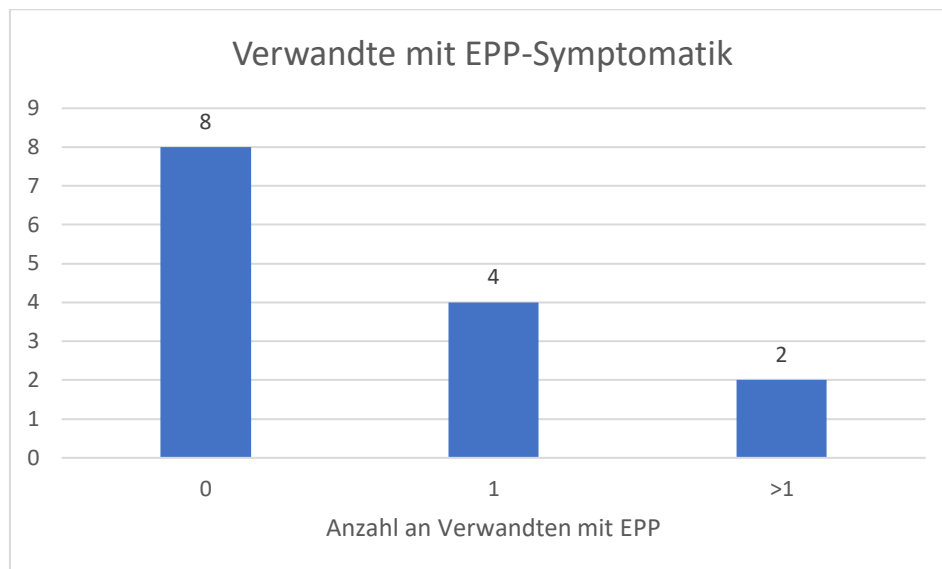


### Familienanamnese

Zu allen Patient\*innen liegen Daten hinsichtlich der Familienanamnese vor. Sechs der 14 Grazer Patient\*innen (43%) haben mindestens eine\*n Verwandte\*n, die ebenso an EPP erkrankt ist. Zwei Drittel davon haben ein Familienmitglied mit EPP, ein Drittel hat drei erkrankte Personen innerhalb der Familie.

In den Familien der übrigen acht Patient\*innen ist keine EPP-Erkrankung bekannt.

Abbildung 6. Verwandte mit EPP-Symptomatik



#### Vorerkrankungen/ Begleiterkrankungen

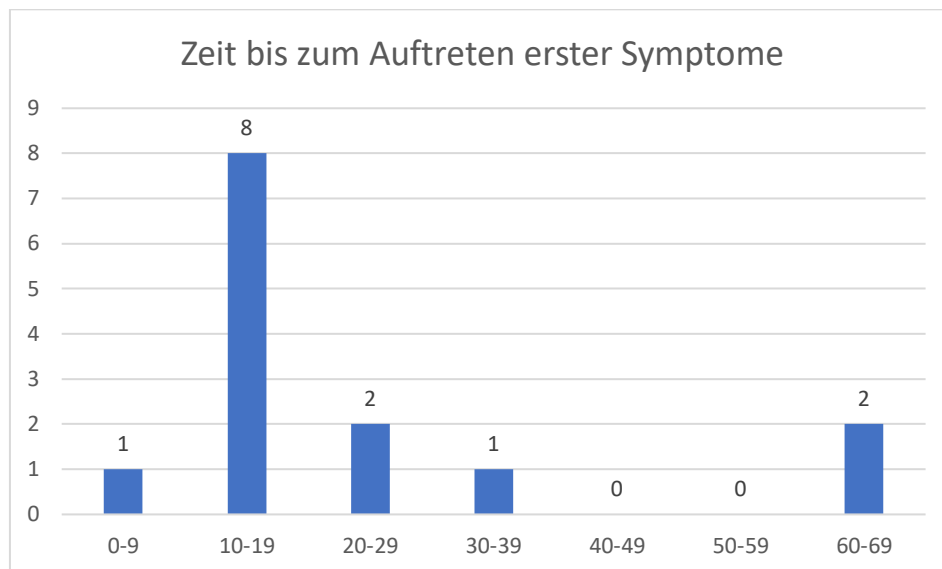
Im Rahmen der EPP-Erkrankung kommt es zu diversen Begleiterkrankungen, bei denen ein Zusammenhang mit der EPP vermutet wird. Eine dieser Nebendiagnosen, welche häufig zu beobachten ist, ist die Cholelithiasis respektive die Cholezystolithiasis. Vier der 14 Patient\*innen (29%) mit Afamelanotid-Therapie in Graz mussten sich aufgrund dessen einer Behandlung unterziehen. Weitere Nebendiagnosen, welche vermehrt diagnostiziert werden, sind eine rezidivierende Erhöhung der Leberwerte sowie eine Steatosis hepatis. Zwei der 14 Patient\*innen aus dieser Kohorte (14%) wurden mit einer Steatosis hepatis diagnostiziert und eine Person leidet an rezidivierenden Leberwerterhöhungen. Pankreasenzyme wie Amylase und Lipase waren bei den Patient\*innen zumeist im Normbereich.

#### Zeit bis zum Auftreten erster Symptome bei Sonnenexposition

In untenstehender Grafik 7 wird die Zeit bis zum Auftreten erster Symptome ohne Therapie in Minuten dargestellt. Die x-Achse wurde dafür in Einheiten von zehn Minuten unterteilt. Zu erkennen ist, dass der Großteil, acht von 14 Patient\*innen (57%), erste Symptome innerhalb von zehn bis 19 Minuten verspürte. Bei einer Person traten die Symptome innerhalb der ersten neun Minuten auf und zwei weitere gaben an, dass sie erst nach 60 Minuten Symptome entwickelten.

Der Mittelwert der Zeit bis zum Auftreten erster Symptome aller Patient\*innen lag bei rund 20 Minuten.

Abbildung 7. Zeit bis zum Auftreten erster Symptome



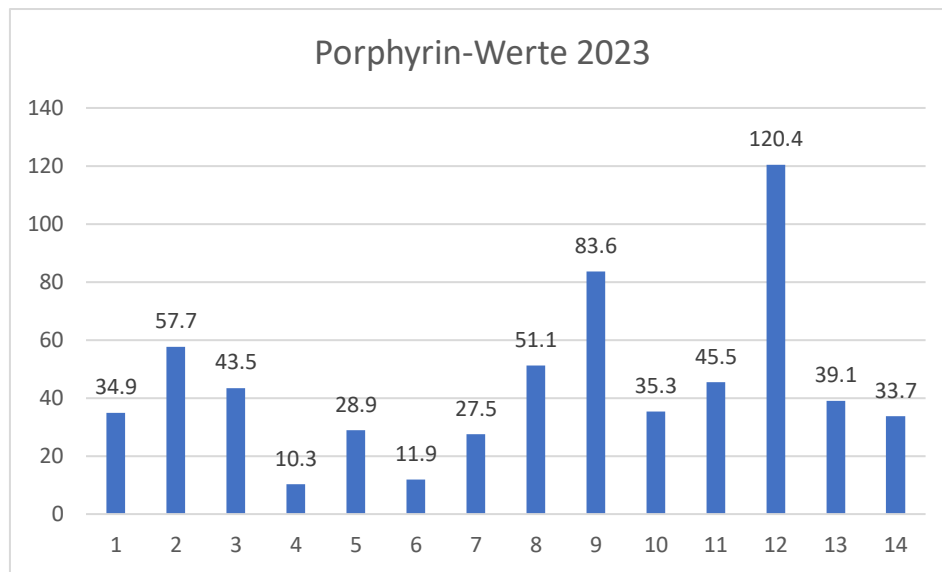
## Laborveränderungen

### Porphyrin-Werte

In untenstehender Abbildung 8 ist eine Übersicht der Porphyrinwerte der Patient\*innen, angegeben in  $\mu\text{mol/l}$ , an den ersten Visiten im Jahr 2023 dargestellt. Es zeigte sich eine Spannweite von  $10,3 \mu\text{mol/l}$  bis  $120,4 \mu\text{mol/l}$ . Die Werte von vier Patient\*innen lagen zwischen zehn und  $30 \mu\text{mol/l}$ , sechs Patient\*innen zeigten Werte zwischen 30 und  $50 \mu\text{mol/l}$  und zwei Patient\*innen hatten Porphyrinwerte im Bereich von 50 bis  $60 \mu\text{mol/l}$ . Eine Person wies einen Wert von über  $80 \mu\text{mol/l}$  auf und eine weitere einen Wert von knapp über  $120 \mu\text{mol/l}$ . Der Mittelwert aller bestimmter Porphyrinwerte liegt bei rund  $44,53 \mu\text{mol/l}$ .

Eine Gegenüberstellung der Porphyrinwerte und der Zeit bis zum Auftreten erster Symptome zeigte keine Korrelation.

Abbildung 8. Porphyrin-Werte 2023



### Leberparameter

Da ein Anstieg der Leberparameter ein erster Hinweis auf eine Leberbeteiligung im Rahmen der EPP sein kann, wird das Labor regelmäßig kontrolliert. Der Fokus der hepatischen Untersuchung liegt dabei auf der Kontrolle von drei Parametern, der GGT (Gammaglutamyltransferase), der AST (Aspartataminotransferase) und der ALT (Alaninaminotransferase).

Es wurde ein Vergleich der Mittelwerte der beschriebenen Parameter zwischen Baseline-Werten (vor Therapiebeginn der EPP) und den Werten bei der letzten Applikation von Afamelanotid im Jahr 2023 durchgeführt. Dabei zeigten sich bei beinahe allen Patient\*innen durchwegs stabile und im Normbereich befindliche Werte. Bei einer der Patient\*innen kam es aufgrund einer Leberbeteiligung zu einem signifikanten Anstieg der GGT (30-fache Erhöhung).

### Blutbild/Anämie-Parameter

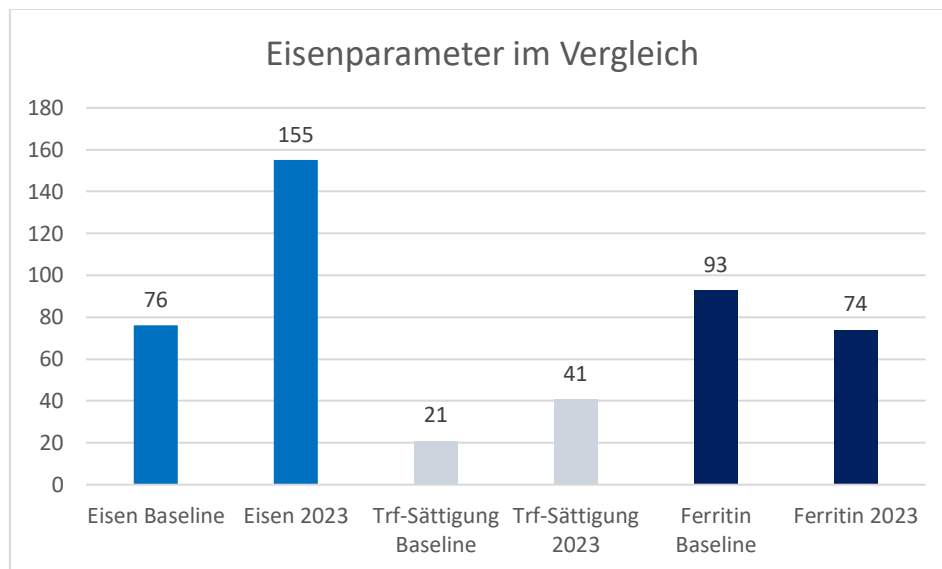
Zur Beurteilung der meist bei EPP vorliegenden Anämie wird das Blutbild in regelmäßigen Abständen kontrolliert. Bei der mikrozytären Anämie kommt es zu einer Verminderung des mittleren korpuskulären Volumens (MCV). Des Weiteren wird die Erythrozyten-Zahl bestimmt.

Im Vergleich der Mittelwerte (Baseline und letzte Applikation 2023) des MCV (von 83 auf 85 fl) und der Erythrozyten-Werte (von 4,90 auf 4,70  $10^{12}/l$ ) zeigte sich, dass sich die Werte nur geringgradig änderten und im Normbereich lagen.

## Eisenparameter

Die mikrozytäre Anämie bei EPP hängt meist mit einem latenten Eisenmangel zusammen. Von den 14 Patient\*innen nahmen drei (21%) im Jahr 2023 eine orale Eisensubstitution zu sich. Das erklärt auch den tendenziellen Anstieg der Mittelwerte beim Serum-Eisen bei Baseline mit 76 µg/dl und im Jahr 2023 mit 155 µg/dl. Das Speichereisen Ferritin sank hingegen über die Jahre um rund 21% von 93 auf 74 ng/ml. Insgesamt befanden sich die Parameter des Eisenstoffwechsels zur Zeit der letzten Applikation 2023 bei allen Patient\*innen im Normbereich.

Abbildung 9: Eisenparameter im Vergleich (Baseline zu letzte Applikation 2023)



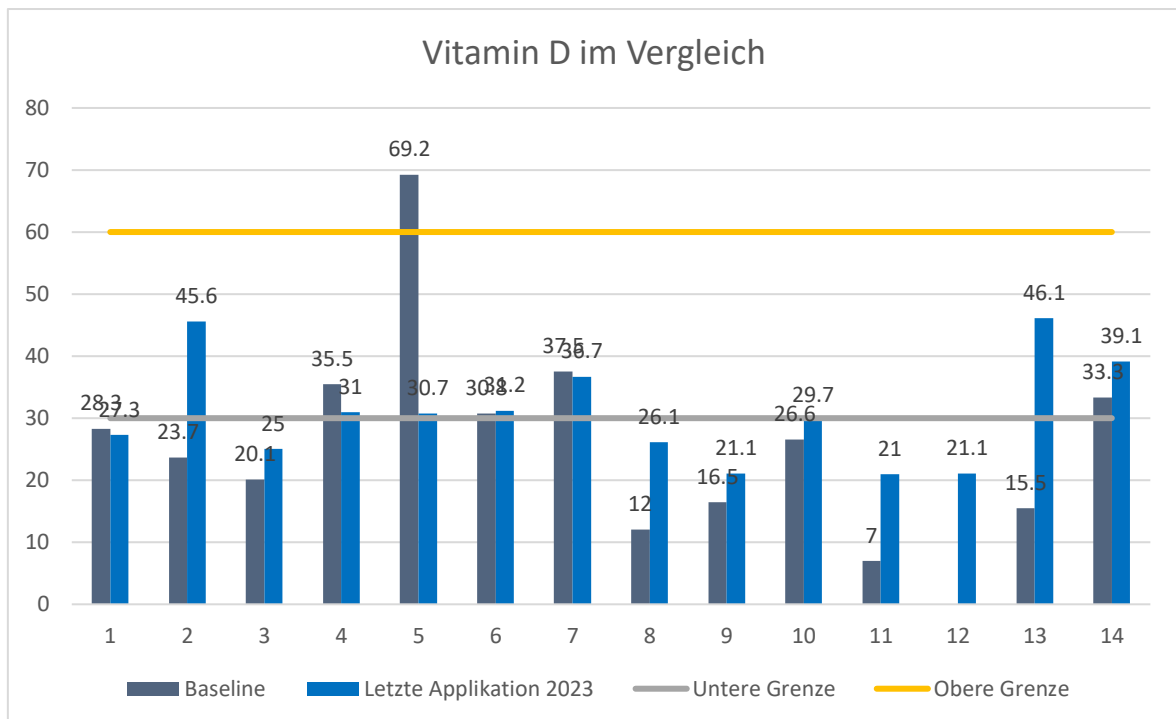
## Vitamin D

Auch der Vitamin-D-Spiegel wird routinemäßig kontrolliert.

In untenstehender Abbildung 10 wird die Zahl der Patient\*innen dargestellt, die zum Baseline-Zeitpunkt und zum Zeitpunkt der letzten Applikation im Jahr 2023 innerhalb oder außerhalb des physiologischen Bereichs lagen.

Zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn war der Vitamin-D-Spiegel von rund 69% der Patient\*innen (neun von 13 Patient\*innen) außerhalb des normwertigen Bereichs, wobei eine Person einen zu hohen Vitamin-D-Wert und die übrigen Patient\*innen zu niedrige Werte aufwiesen. Im Jahr 2023 zeigten noch 50% der Patient\*innen einen Vitamin-D Mangel (sieben von 14 Patient\*innen).

Abbildung 10: Vitamin D im Vergleich (Baseline zu letzte Applikation 2023)

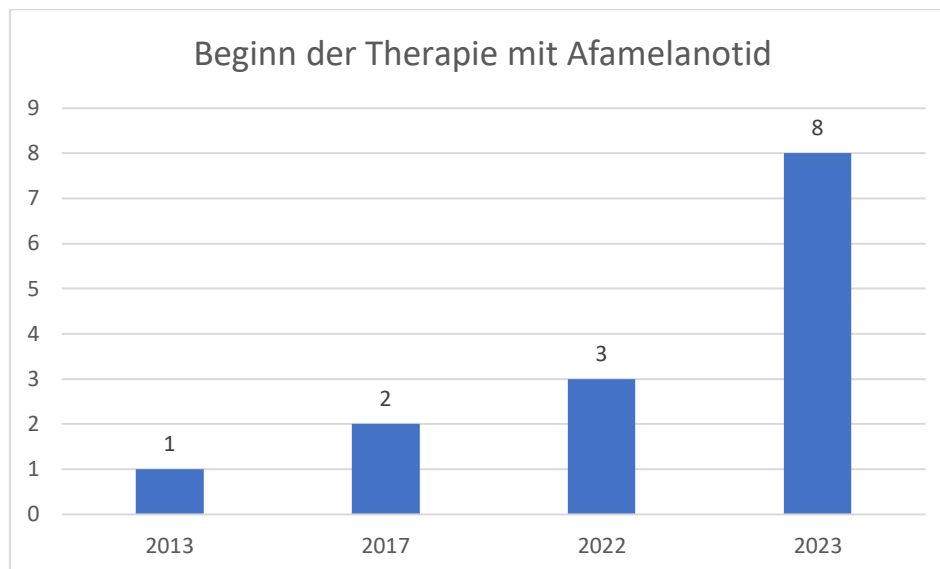


### Afamelanotid-Therapie- spezifische Daten

#### Beginn der Therapie mit Afamelanotid-Therapie

Untenstehende Abbildung 11 zeigt, in welchen Jahren die Patient\*innen ihre erste Therapie mit Afamelanotid erhielten. Acht von 14 Patient\*innen (57%) hatten die erste Applikation im Jahr 2023. Drei Personen bekamen ihr erstes Implantat im Jahr 2022 und zwei weitere im Jahr 2017. Ein\*e Patient\*in hatte schon im Jahr 2013 in der Schweiz die erste Therapie mit Afamelanotid erhalten.

Abbildung 11: Beginn der Therapie mit Afamelanotid



#### Anzahl der Gaben/Jahr/PatientIn

Die Anzahl der Applikationen pro Jahr variieren innerhalb der Gruppe der Patient\*innen abhängig von den Monaten, in welchen Patient\*innen die meisten Beschwerden angeben. Im Jahr 2023 wurden pro Patient\*in zwischen einem und sieben Afamelanotid-Implantaten eingesetzt. Zwei Patient\*innen, die auch auf LED Licht mit Hautschmerzen reagieren, erhalten die Therapie auch in den Wintermonaten alle zwei Monate. Die Anzahl der verabreichten Implantate wird jedes Jahr evaluiert und angepasst.

Der Großteil der Patient\*innen (acht von 14 Patient\*innen) erhielt zwischen zwei und drei Implantaten. Rund 29% (vier von 14 Patient\*innen) bekamen vier oder mehr Implantate und zwei Personen (14%) bekamen nur ein Implantat, da die Therapie erst im Spätsommer 2023 begonnen wurde.

#### Nebenwirkungen

Im Rahmen der regelmäßigen Visiten wird das Auftreten von Nebenwirkungen evaluiert. Von den 14 Patient\*innen, die eine Therapie mit Afamelanotid erhalten haben, konnten nur bei einer Person stärkere Nebenwirkungen beobachtet werden. Es kam zu einem signifikanten Anstieg der Leberparameter (GGT >1000 U/l), ein Zusammenhang mit der Therapie konnte jedoch ausgeschlossen und die Therapie fortgesetzt werden. Die übrigen 13 Patient\*innen gaben an, keine unerwünschten Ereignisse beobachtet zu haben, mehrere bemerkten jedoch eine Zunahme und dunklere Färbung der Nävuszellnävi. Bei einzelnen

Patient\*innen kam es zu temporären, streifigen Hautpigmentierungen im Bereich der Implantationsstelle.

## Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität

Um mögliche Änderungen bezüglich der Lebensqualität vor und während der Therapie quantifizieren zu können, wurden einzelne Fragen aus den Fragebögen entnommen und die Ergebnisse des Baseline-Werts vor Therapie mit dem Wert nach der letzten Applikation 2023 miteinander verglichen.

### EPP-Quality of life-Score

Aus dem EPP-Quality of life-Score wurden folgende drei Fragen analysiert:

Wie sehr hat EPP in den letzten zwei Monaten die Wahl Ihrer Kleidung an einem sonnigen Tag beeinflusst?
Wie sehr hat EPP in den letzten zwei Monaten Ihr soziales oder Freizeitverhalten an einem sonnigen Tag beeinflusst?
Wie sehr hat sich Ihre Lebensqualität in den letzten zwei Monaten verbessert?

Die ausgewählten Fragen beziehen sich auf die vergangenen zwei Monate.

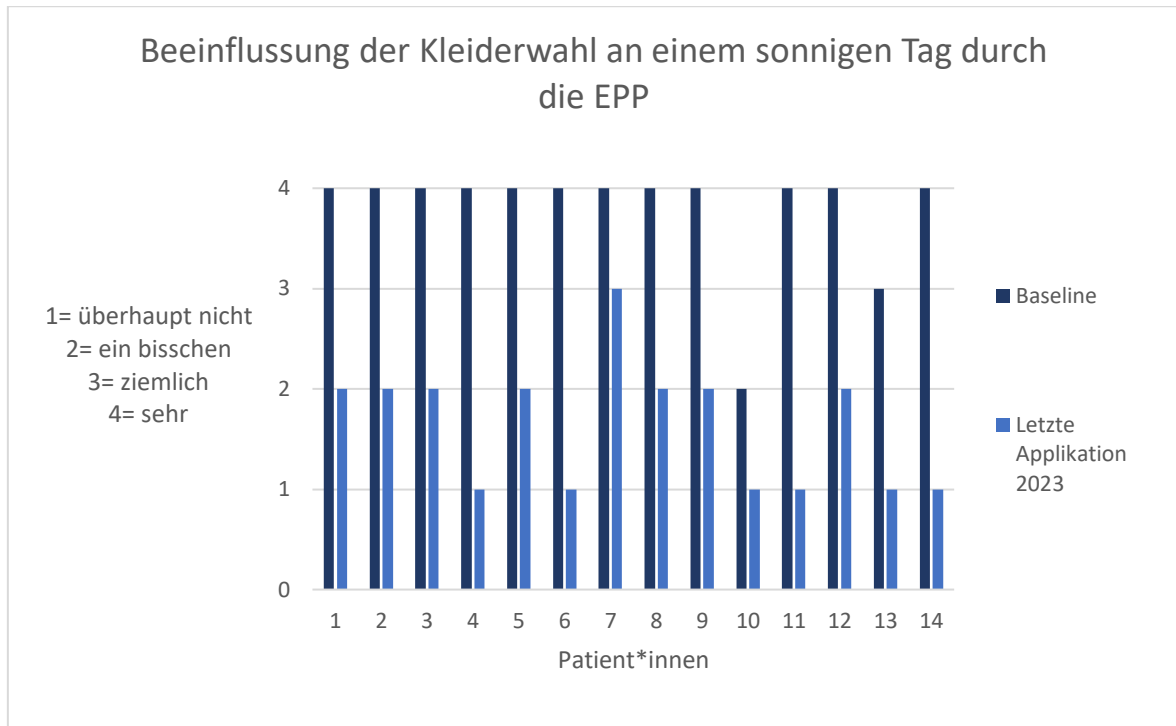
### Beeinflussung der Kleiderwahl an einem sonnigen Tag

In der unten abgebildeten Grafik 12 werden die Ergebnisse der Befragung im Hinblick auf die Beeinflussung der Kleiderwahl an einem sonnigen Tag dargestellt.

Rund 86% der Patient\*innen (zwölf von 14) gaben vor Therapiebeginn an, bezüglich ihrer Kleiderwahl „sehr“ eingeschränkt zu sein. Eine weitere Person fühlte sich „ziemlich“ und eine andere „ein bisschen“ beeinträchtigt.

Zum Zeitpunkt der letzten Applikation 2023 konnte bei allen Patient\*innen eine Verbesserung nachgewiesen werden. Rund 43% der Patient\*innen (sechs von 14) gaben an, ihre Kleiderwahl „überhaupt nicht“ an das Wetter anpassen zu müssen und 50% (sieben von 14) fühlten sich bei der Kleiderwahl an sonnigen Tagen nur mehr „ein bisschen“ beeinflusst. Eine Person bestätigt mit der Auswahl der Antwortmöglichkeit „ziemlich“ eine leichte Verbesserung.

Abbildung 12: Beeinflussung der Kleiderwahl an einem sonnigen Tag durch die EPP  
(Baseline zu letzte Applikation 2023)



### Beeinflussung des Sozial- und Freizeitverhaltens

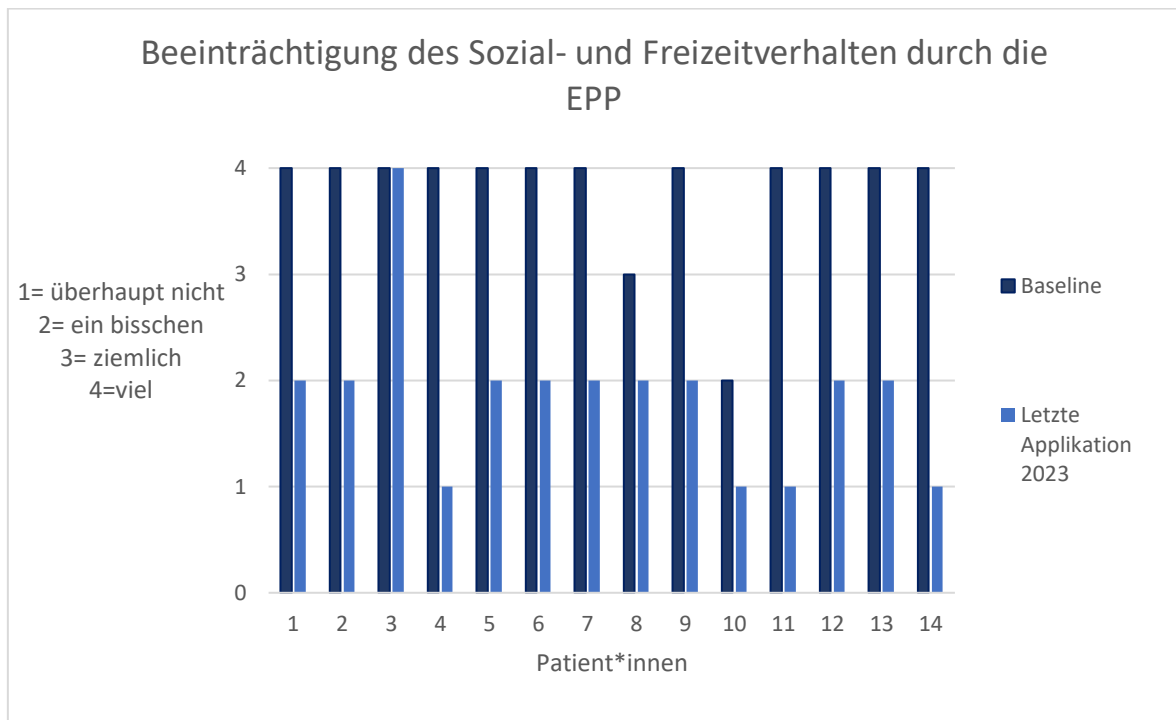
Die untenstehende Grafik 13 zeigt, wie sehr die EPP das Sozial- oder Freizeitverhalten der Patient\*innen in den letzten zwei Monaten beeinflusst hat.

Rund 86% Patient\*innen (zwölf der 14) beantworteten diese Frage zum Baseline-Zeitpunkt mit „viel“, wobei das in diesem Kontext die ungünstigste Antwortmöglichkeit darstellte. Eine der zwei übrigen Personen bewertete die Einschränkung als „ziemlich“, die andere als „ein bisschen“.

Nach der letzten Applikation 2023 zeigte sich bei 13 Patient\*innen eine Besserung der Ergebnisse im Vergleich zum Vorwert.

Neun von 13 (69%) fühlten sich nur mehr „ein bisschen“ beeinträchtigt und vier Patient\*innen (31%) gaben an, „überhaupt keine“ Beeinflussung bemerkt zu haben. In einem Fall zeigte sich bei dieser Frage keine Änderung der Ergebnisse unter Therapie.

Abbildung 13: Beeinträchtigung des Sozial- und Freizeitverhalten durch die EPP (Baseline zu letzte Applikation 2023)



### Besserung der Lebensqualität

Auf die Frage, wie sehr sich die Lebensqualität der Patient\*innen in den letzten zwei Monaten verbessert habe, antworteten vor Therapiebeginn elf von 14 Patient\*innen (79%) mit „überhaupt nicht“, der ungünstigsten Antwortmöglichkeit. Von den übrigen drei Patient\*innen liegen diesbezüglich keine Daten vor.

Zum Zeitpunkt der letzten Applikation 2023 gaben innerhalb der Gruppe aller Patient\*innen 13 (93%) an, dass sich die Lebensqualität „sehr“ gebessert habe. Bei einer Person hatte sich die Lebensqualität „ziemlich“ gebessert.

### Fragebogen zu Alltagsaktivitäten

Aus dem Fragebogen zu Alltagsaktivitäten wurden folgende Fragen analysiert:

Wie sehr hat die EPP in den letzten 2 Monaten Ihr Leben beeinträchtigt?

Waren Sie in den letzten 2 Monaten an klaren/sonnigen Tagen oder in Gebäuden bei heller Beleuchtung in der Lage, die Tätigkeiten der folgenden Kategorien auszuführen?-  
Zurücklegen des Arbeits- bzw. Schulwegs.

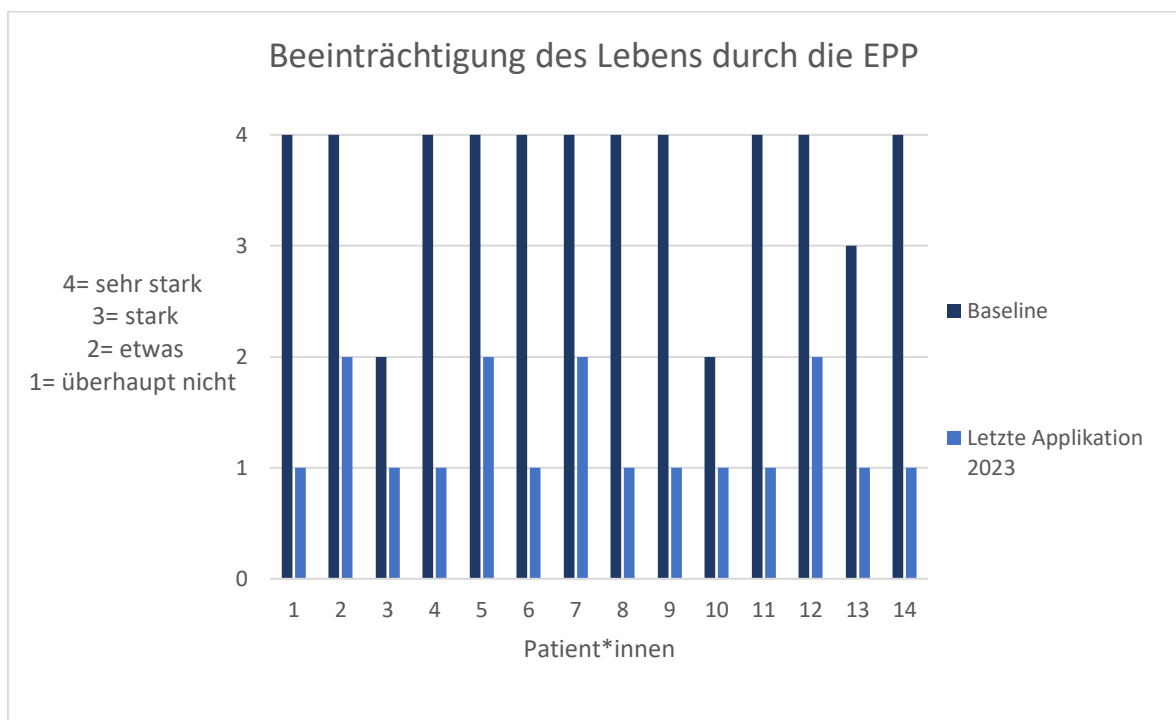
### Beeinträchtigung des Lebens

Die untenstehende Grafik 14 veranschaulicht die Antworten der Patient\*innen auf die Frage, inwiefern die EPP in den letzten zwei Monaten ihr Leben beeinträchtigt hat.

Vor Therapiebeginn gaben elf der 14 Patient\*innen (79%) an, dass sie sich „sehr stark“ beeinträchtigt fühlten, eine Person fühlte sich „stark“ und zwei weitere „etwas“ eingeschränkt.

Nach der letzten Applikation 2023 konnte man bei allen 14 Patient\*innen eine Verbesserung der angegebenen Antworten erkennen. Zehn (71%) gaben an, „überhaupt nicht“ in ihrem Alltagsleben eingeschränkt zu sein, vier Patient\*innen (29%) fühlten sich noch „etwas“ beeinträchtigt.

Abbildung 14: Beeinträchtigung des Lebens durch die EPP (Baseline zu letzte Applikation 2023)



### Möglichkeit des Zurücklegens von Arbeits- bzw. Schulweg

Nachfolgende Abbildung 15 zeigt die Antworten der Patient\*innen, inwiefern es ihnen möglich war, den Schul- bzw. Arbeitsweg an einem klaren respektive sonnigen Tag zurückzulegen.

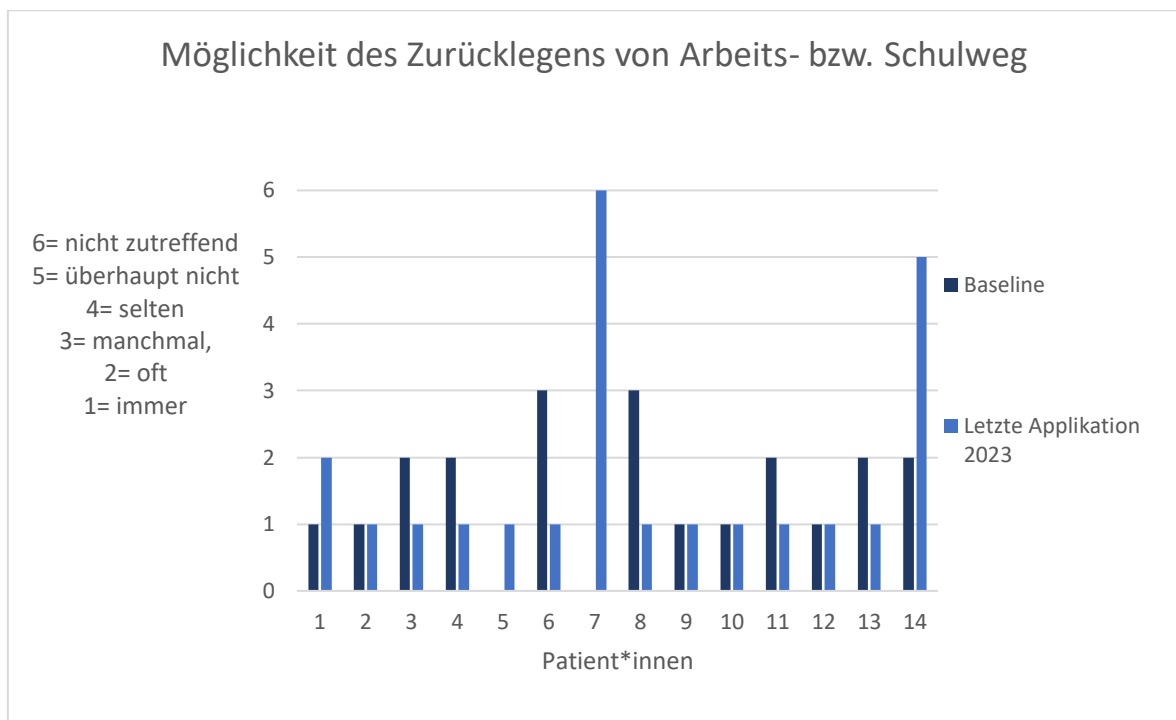
Von insgesamt zwölf Patient\*innen, die die Frage zum Baseline-Zeitpunkt beantworteten, konnten den Weg fünf Personen (42%) „immer“ und fünf weitere „oft“ ohne

Beeinträchtigung bewältigen. Zwei Personen (16%) gaben an, die Tätigkeit nur „manchmal“ ausführen zu können.

Zum Zeitpunkt während der Therapie konnten elf von 14 Patient\*innen (79%) den Weg „immer“ zurücklegen. Eine weitere Person wählte „oft“ und Patient\*in 14 wählte „überhaupt nicht“ als Antwortmöglichkeit. Bezüglich der Verschlechterung des Ergebnisses von Patient\*in 14 kann, nach Durchschau der Antworten aller Scorebögen dieses Tages, davon ausgegangen werden, dass es sich um einen Fehler beim Ausfüllen handelte.

Ein\*e Patient\*in empfand die Frage als nicht für ihn/sie zutreffend.

Abbildung 15: Möglichkeit des Zurücklegens von Arbeits- bzw. Schulweg (Baseline zu letzte Applikation 2023)



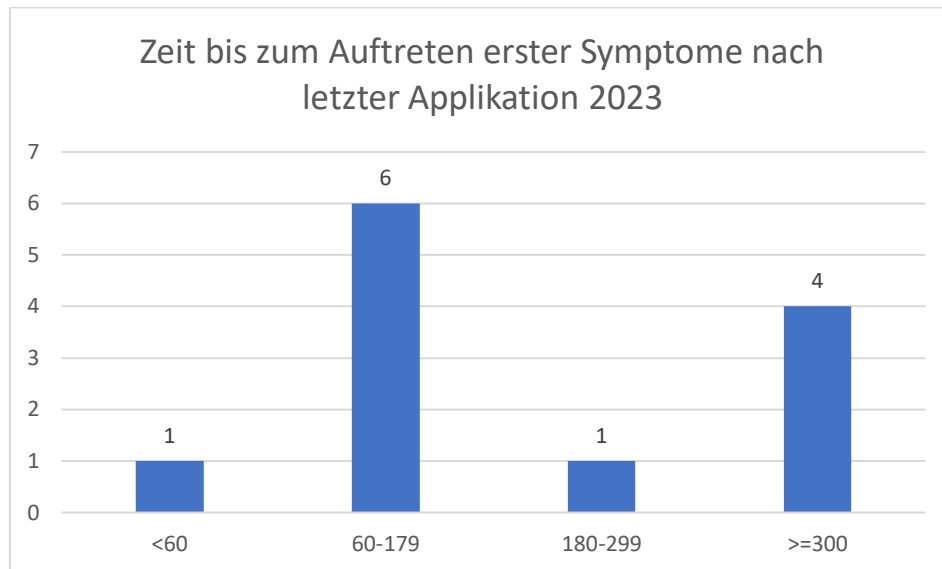
Zeit bis zum Auftreten erster Symptome unter Therapie

Bei jeder Visite werden die Patient\*innen befragt, wie lange sie Zeit im Freien verbringen können, ohne Symptome zu verspüren. In nachfolgender Grafik 16 werden die Ergebnisse der vorhandenen Antworten von zwölf Patient\*innen nach der letzten Gabe 2023 präsentiert. 50% der Patient\*innen (sechs von 12) konnten zwischen 60 und 179 Minuten im Freien verbringen, rund 34% (vier von 12) 300 Minuten oder länger und jeweils eine

Person gab an, unter 60 Minuten beziehungsweise zwischen 180 und 299 Minuten ohne Symptome draußen sein zu können.

Der Mittelwert der symptomlos im Freien verbrachten Zeit lag bei rund 226 Minuten.

Abbildung 16: Zeit bis zum Auftreten erster Symptome nach letzter Applikation 2023

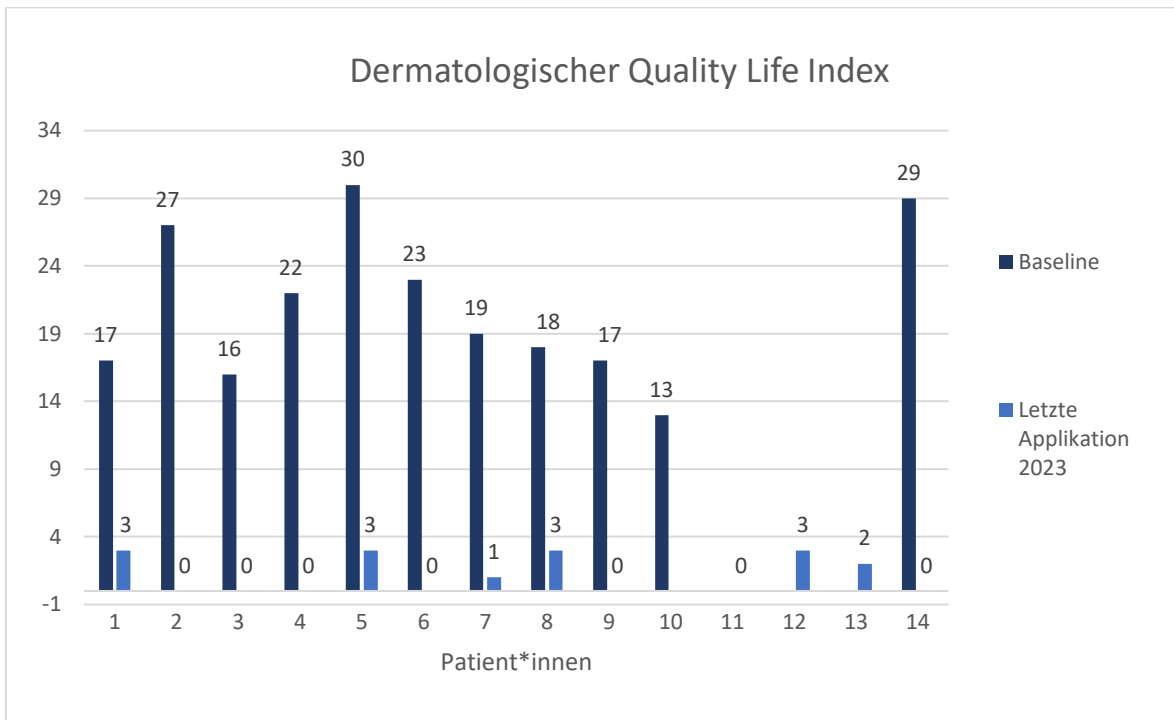


#### Dermatologischer Life Quality Index

Der Score bietet aufgrund der verschiedenen Fragen einen Überblick über das generelle Wohlbefinden der Patient\*innen. Es werden die vergangenen sieben Tage betrachtet. Je höher die Punktezahl, desto eingeschränkter fühlen sich die Patient\*innen in ihrem Alltag. Zum Baseline-Zeitpunkt lagen die Antworten von elf Patient\*innen vor. Davon ließ sich bei zehn von elf Personen (91%) ein Wert größer 15 errechnen. Das Minimum lag bei 13 Punkten, das Maximum bei 30 Punkten.

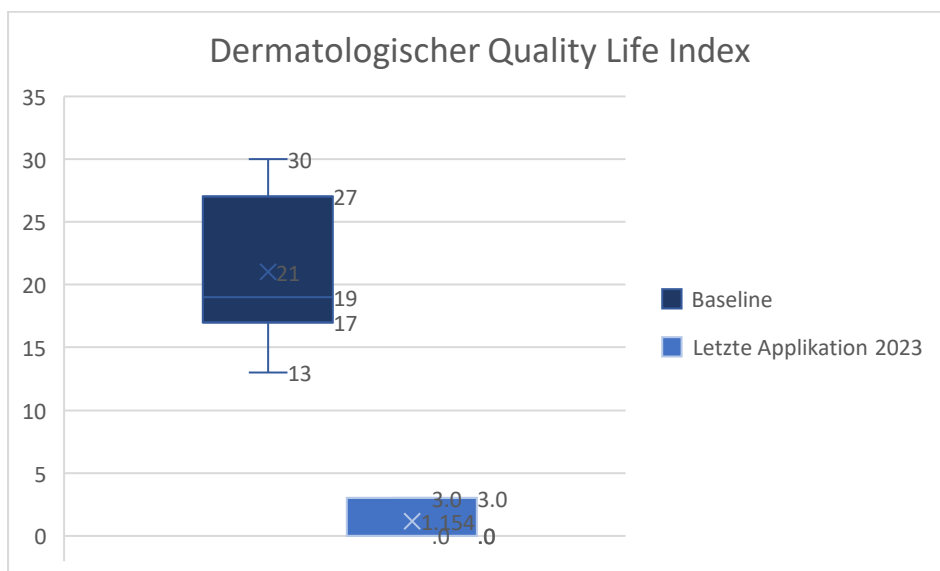
Zur Auswertung zum Zeitpunkt der letzten Applikation 2023 lagen die Daten von 13 Patient\*innen vor. Bei allen zeigte sich eine deutliche Verbesserung der errechneten Werte. Bei sieben Personen (54%) zeigte sich ein Wert von null Punkten. Vier Patient\*innen hatten eine Punktezahl von drei, eine Person gab zwei Punkte an und eine weitere einen Punkt.

Abbildung 17: Dermatologischer Quality Life Index (Baseline zu letzte Applikation 2023)



Der errechnete Mittelwert der Punktezahl zum Baseline-Zeitpunkt lag bei 21 Punkten. Der maximal von den Patient\*innen angegeben Wert war 30, der niedrigste Wert lag bei 13 Punkten. Nach der letzten Applikation 2023 lag der Mittelwert bei rund einem Punkt. Der niedrigste Wert betrug null, der höchste Wert drei Punkte.

Abbildung 18: Dermatologischer Quality Life Index-Mittelwert (Baseline zu letzte Applikation 2023)



## Diskussion

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es das Kollektiv der EPP-Patient\*innen an der Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie in Graz zu evaluieren und im Speziellen zu prüfen, ob eine Therapie mit Afamelanotid zu einer Verbesserung der Lebensqualität innerhalb der Kohorte der Grazer Patient\*innen führt.

Das Patient\*innenkollektiv zur Evaluierung der Lebensqualität umschloss alle Patient\*innen der Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz, die mit Afamelanotid behandelt wurden. Innerhalb der Kohorte fanden sich sechs Patientinnen und acht Patienten, was der üblicherweise in der Literatur beschriebenen gleichmäßigen Geschlechterverteilung entspricht. (55)

Der Krankheitsbeginn respektive die Wahrnehmung erster Symptome zeigten sich zwischen dem ersten und fünfzehnten Lebensjahr. Der Mittelwert des Alters bei Krankheitsbeginn lag bei sechs Jahren. Diese Ergebnisse sind repräsentativ für die EPP, die sich in den allermeisten Fällen in der Kindheit manifestiert. (56)

Das Alter bei Diagnosestellung lag zwischen zwei und 35 Jahren, der Mittelwert bei 17 Jahren. Die Diskrepanz hinsichtlich des Alters bei Krankheitsbeginn und der Diagnosestellung lässt sich zum einen durch die Breite der genetischen Variation und die daraus resultierende Vielfalt in der Ausprägung des Schweregrades der EPP erklären. Zum anderen kann eingeschränktes Wissen um derart seltene Erkrankungen auch dazu führen, dass Patient\*innen nach ersten erfolglosen Vorstellungen bei Ärzt\*innen aufgeben beziehungsweise über längere Zeit keine Spezialist\*innen konsultieren. Dadurch können die Diagnosestellung und Therapieeinleitung massiv verzögert werden. (57)

Die beobachtete Kohorte zeigte sich auch hinsichtlich der familiären Belastung repräsentativ. Da es sich um eine genetisch vererbte Erkrankung handelt, sind oftmals Verwandte ebenso betroffen. Im Falle der Grazer Patient\*innen hatte beinahe die Hälfte (43%) zumindest eine\*n Verwandte\*n, die/der ebenfalls an EPP erkrankt war.

Das Auftreten von Symptomen schon wenige Minuten unter Sonnenexposition ist typisch für die EPP. Bei den beobachteten Patient\*innen trat die Symptomatik bei rund 80% innerhalb der ersten 30 Minuten auf.

Insgesamt kann die Kohorte der Grazer Patient\*innen anhand oben beschriebener Charakteristika als repräsentative Studiengruppe bewertet werden.

Zum Zeitpunkt der Evaluierung 2023 erhielten 14 Patient\*innen Afamelanotid und 16 Patient\*innen andere Therapien. Während Patient\*innen ohne Afamelanotid-Therapie

üblicherweise zweimal jährlich zu Kontrolluntersuchungen kamen, erfolgten bei Patient\*innen unter Afamelanotid-Therapie üblicherweise vier bis fünf Kontrollen pro Jahr.

Im Rahmen der Visiten wurden zur Kontrolle und zum Ausschluss neu aufgetretener Pathologien regelmäßige laborchemische Untersuchungen der Patient\*innen durchgeführt. Ebenso sind regelmäßige sonographische und elastographische Untersuchungen der Leber bei allen EPP-Patient\*innen angezeigt.

Die Leberbeteiligung ist eine seltene aber prognostisch schlechte Komplikation der EPP. Bei einer Patientin der Grazer Kohorte wurde eine signifikante Erhöhung der GGT im Sinne einer Leberbeteiligung bei EPP objektiviert. Eine Korrelation der zyklisch steigend und fallenden Leberenzymwerte mit der Afamelanotid-Therapie konnte nicht nachgewiesen werden.

Neben den Leberparametern wurden in unserer Patient\*innen-Kohorte auch Eisen- und Vitamin D-Werte regelmäßig kontrolliert.

Dabei zeigten einige Patient\*innen einen Eisenmangel, der in ausgeprägten und symptomatischen Fällen in den Normbereich substituiert wurde sowie Vitamin-D-Mangel. Sowohl Eisen- als auch Vitamin-D-Mangel sind häufige Komorbiditäten der EPP.

Während der Eisenmangel direkt aus der Pathogenese der EPP erklärbar ist, wird der Vitamin D-Mangel darauf zurückgeführt, dass EPP-Patient\*innen die Sonne vermeiden und daher die Vitamin D-Bildung in der Haut eingeschränkt ist. Patient\*innen werden daher angehalten, Vitamin D zu substituieren. In unserem Kollektiv der Afamelanotid behandelten Patient\*innen konnte der Prozentsatz jener Patient\*innen mit pathologischem Vitamin-D-Wert jedoch trotz zumindest zeitweiser Vitamin-D-Substitution nur von ursprünglich 69% auf 50% gesenkt werden.

In einer multizentrischen Kohortenstudie mit EPP-Patient\*innen aus Deutschland und der Niederlande, welche die Auswirkungen von Afamelanotid auf den Vitamin-D-Spiegel betrachtete, zeigte sich im beobachteten Zeitraum allerdings auch kein signifikanter Effekt. (58)

Da der Leidensdruck von EPP-Patient\*innen sehr hoch ist, besteht meist ein ausgeprägter Therapiewunsch, jedoch sind die Therapieoptionen sehr limitiert.

Im Jahr 2020 erschien eine mit dieser Arbeit vergleichbare Studie des Erasmus University Medical Center in Rotterdam, bei der EPP-Patient\*innen ebenfalls mit Afamelanotid behandelt und der Therapieeffekt und die Lebensqualität der Patient\*innen beurteilt wurden. Es wurden 117 Patient\*innen eingeschlossen, 115 setzten die Behandlung fort,

wobei der Median der Behandlungsdauer zum Zeitpunkt der Studie bei zwei Jahren lag. Die Patient\*innen erhielten, wie auch in Graz, alle 60 Tage ein 16mg- Afamelanotid-Implantat und bei den regelmäßigen Kontrollvisiten wurde eine strukturierte Datenerhebung durchgeführt. Dazu zählten unter anderem ein Fragebogen zu phototoxischen Reaktionen und angewendetem Sonnenschutz, ein Score zur objektiven Beurteilung der Sonnenintensität und der EPP-QoL-Score. (59)

Als Endpunkte der Studie wurden die im Freien verbrachte Zeit, das quantitative Ergebnis des EPP-QoL-Scores, die Anzahl, Intensität und Dauer von phototoxischen Reaktionen, ein Score zur Schutzkleidung sowie potenzielle Nebenwirkungen betrachtet.

Um eine Aussage über die Wirksamkeit von Afamelanotid treffen zu können, wurden die erhobenen Daten mit Baseline-Daten, welche vor der ersten Applikation gesammelt wurden, verglichen. (59)

Wie auch in unserer Studie wurde der EPP-QoL-Score betrachtet. Dabei wurde in der niederländischen Studie im Gegensatz zu dieser eine quantitative Analyse der berechneten Punktezahle durchgeführt. Es zeigte sich eine Verbesserung der EPP-QoL-Punktezahlen um rund 14%. Zudem konnte ein positiver Zusammenhang zwischen Alter und Wirkung der Behandlung nachgewiesen werden. (59)

Eine rezente Studie aus Deutschland, bei der die Sicherheit und klinische Effektivität von Afamelanotid anhand der Daten von 200 Patient\*innen über den Zeitraum von sechs Jahren evaluiert wurden, zeigte ebenfalls sehr ähnliche Ergebnisse wie die niederländische und unsere Grazer Studie. In der quantitativen Bewertung der EPP-QoL-Ergebnisse konnten im Vergleich zu einem Baseline-Zeitpunkt durchwegs deutlich höhere Werte während der Therapie berechnet werden (mit einer Spannweite der Verbesserung von 55% bis 245%, abhängig von Zeitpunkt/Jahreszeit), was mit einer Besserung der Lebensqualität korreliert. (60)

In unserer Studie wurde eine qualitative Analyse ausgewählter Fragen durchgeführt. Die Antworten auf die ausgewählten Fragen zu Kleiderwahl, Freizeitverhalten und Verbesserung der Lebensqualität jedes\*r Patienten\*Patientin zu einem Baseline-Zeitpunkt vor Therapiebeginn wurden mit jenen zum Zeitpunkt der letzten Applikation im Jahr 2023 verglichen.

Bezüglich der Beeinflussung der Kleiderwahl an einem sonnigen Tag zeigte sich eine deutliche Verbesserung der angegebenen Antworten. Zum Baseline-Zeitpunkt fühlten sich zwölf von 14 Patient\*innen (86%) „sehr“ eingeschränkt. Bei der letzten Applikation 2023 gaben alle Patient\*innen eine Verbesserung an. Sechs der 14 Patient\*innen (43%) mussten

ihre Kleiderwahl „überhaupt“ nicht mehr an das Wetter anpassen, weitere sieben (50%) fühlten sich lediglich „ein bisschen“ beeinflusst.

Als weiterer Endpunkt wurde die Veränderung bezüglich des Sozial- und Freizeitverhalten betrachtet. Vor Therapiebeginn wählten zwölf der 14 Patient\*innen (86%) die ungünstigste Antwortmöglichkeit und gaben damit an, „viel“ in ihrem Sozial- und Freizeitverhalten eingeschränkt zu sein. Zum Zeitpunkt der letzten Therapie 2023 zeigte sich bei rund 93% eine Besserung der Ergebnisse. Vier Patient\*innen der Patient\*innen-Gruppe mit Verbesserungstendenz (31%) fühlten sich „überhaupt nicht“ mehr eingeschränkt.

Alle 14 Patient\*innen gaben zum Zeitpunkt der letzten Applikation 2023 an, dass sich ihre Lebensqualität in den letzten zwei Monaten gebessert hätte, 13 Patient\*innen (93%) wählten mit „sehr“ die beste Antwortmöglichkeit. Vor Therapiebeginn hatte sich bei elf der 14 Patient\*innen (79%) die Lebensqualität „überhaupt nicht“ verbessert.

Aus dem Fragebogen zu Alltagsaktivitäten wurden ebenso zwei Fragen zur näheren Analyse ausgewählt. Während sich vor Therapiebeginn alle Patient\*innen in ihrem Leben beeinträchtigt fühlten, zeigte sich bei allen Patient\*innen eine deutliche Verbesserung der Ergebnisse nach Einleitung der Therapie. Zum Zeitpunkt der letzten Gabe 2023 gaben zehn Patient\*innen (71%) an, „überhaupt nicht“ mehr in ihrem Leben eingeschränkt zu sein, vier (29%) fühlten sich noch „etwas“ beeinträchtigt.

Um die enorme Einschränkung bei unumgänglichen alltäglichen Tätigkeiten aufzeigen zu können, wurde auch die Frage zur Möglichkeit des Zurücklegens von Arbeits- und Schulweg näher betrachtet. Zum Baseline-Zeitpunkt gaben nur fünf von zwölf Patient\*innen (42%) an, den Weg „immer“ zurücklegen zu können. Unter Therapie konnte diese Zahl auf mehr als das Doppelte gesteigert werden.

In Zusammenschau der oben dargestellten Ergebnisse der einzelnen Fragen des EPP-QoL kann auf eine deutliche Besserung der Lebensqualität und der Bewältigbarkeit des Alltagslebens innerhalb unserer Patient\*innen-Kohorte geschlossen werden.

Zur quantitativen Beurteilung der Lebensqualität wurden in unserer Studienkohorte die Punktezahlen des DLQI-Scores vor und unter Afamelanotid-Therapie verglichen. Hierbei zeigte sich eine signifikante Verbesserung der angegebenen Werte. Der Mittelwert lag zum Zeitpunkt vor Therapiestart bei 21 Punkten, zum Zeitpunkt der letzten Applikation 2023 bei einem Punkt. Die höchste und damit schlechteste Punktezahl zum Endpunkt lag bei drei aus 30 möglichen Punkten. Mit dem durchschnittlichen Ergebnis von einem Punkt kann davon ausgegangen werden, dass die Patient\*innen unter Afamelanotid-Therapie eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität verzeichnen konnten.

Bei den Visiten werden die Patient\*innen regelmäßig befragt, wie viel Zeit sie maximal ohne Symptome, im Freien verbringen können. Der Mittelwert der Zeit lag zum Baseline-Zeitpunkt vor Therapiebeginn bei rund 20 Minuten. Zum Zeitpunkt der letzten Gabe 2023 hatte sich die durchschnittlich angegebene Zeit auf 226 Minuten erhöht, was einer Erhöhung um rund das elffache entspricht.

In der niederländischen Studie wurden die pro Woche im Freien verbrachten Stunden betrachtet. Im Vergleich zwischen Baseline-Wert vor Therapiebeginn zeigte sich zum Zeitpunkt des Endes der Studie eine Verlängerung der Zeit im Freien um 6,1 Stunden pro Woche pro Patient\*in. (59)

In beiden Studien konnte dementsprechend eine signifikante Steigerung der im Freien verbrachten Zeit nachgewiesen werden.

Da die letzte Applikation 2023 bei den Patient\*innen abhängig von der Anzahl der erhaltenen Implantate zu verschiedenen Zeiten zwischen Frühsommer und Spätherbst stattgefunden hat, zeigen die Ergebnisse einen guten Überblick über die sonnenreichen Monate, in denen Afamelanotid meist angewendet wird.

Im evaluierten Therapiezeitraum 2023 erhielten die Patient\*innen der Grazer Kohorte zwischen einem und sieben Afamelanotid-Implantaten.

Trotz unterschiedlicher Anzahl an Implantaten innerhalb unserer Patient\*innen-Kohorte zeigte sich in beinahe allen Fällen durchwegs eine Verbesserungstendenz hinsichtlich der Ergebnisse. Insgesamt kann daraus geschlossen werden, dass bei jedem\*r

Patienten\*Patientin eine individuelle Evaluierung hinsichtlich der Anzahl der benötigten Implantate erfolgen sollte, da eine Therapie mit empfohlener Maximaldosis von vier Implantaten pro Jahr nicht für jede\*n Patient\*in passend ist. Im Jahr 2023 erhielt der Großteil unserer Patient\*innen (acht von 14 Patient\*innen) zwei bis drei Implantate, während andere, zumeist mit zusätzlicher Empfindlichkeit auf LED-Licht, mehr als vier Implantate benötigen, um langfristig beschwerdefrei zu sein. Die in der Fachinformation beschriebene Empfehlung einer Maximaldosis von vier Implantaten pro Jahr wird derzeit reevaluiert und soll künftig auf sechs Implantate pro Jahr erhöht werden. (61)

Sowohl in der niederländischen und deutschen als auch in unserer Studie wurde das Auftreten von Nebenwirkungen beobachtet. In unserer Patient\*innen-Kohorte zeigten sich eine Zunahme der Nävi und eine dunklere Färbung der Nävi sowie temporäre streifige Hautpigmentierungen im Bereich der Implantationsstelle. Einzelne Patient\*innen gaben zudem Müdigkeit am Therapietag an.

Knapp 90% der niederländischen Patient\*innen gaben an den Tagen nach der Applikation geringgradige Nebenwirkungen wie Übelkeit, Fatigue, Flushing oder Kopfschmerzen an, welche jedoch selbstlimitierend waren. (59)

Innerhalb der Kohorte der deutschen Patient\*innen wurden bei zwei Prozent (vier Personen) schwere Nebenwirkungen in Verbindung mit der Therapie mit Afamelanotid nachgewiesen. In der Studie wurden keine genauen Angaben über die Art und die Ausprägung der Nebenwirkungen gemacht. (60)

In unserer und der niederländischen Studie konnten keine schweren, mit der Therapie in Verbindung zu bringenden, Nebenwirkungen nachgewiesen werden. (59)

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Ergebnisse unserer Studie eine deutliche Besserung der Lebensqualität der Grazer Patient\*innen, die mit Afamelanotid behandelt werden. Sowohl in der qualitativen Analyse einiger Einzelfragen der Scorebögen als auch in der quantitativen Auswertung der Ergebnisse des DLQI konnten unter Afamelanotid Therapie durchwegs bessere Ergebnisse nachgewiesen werden als vor Therapiebeginn. Die Nebenwirkungen unter Afamelanotid Therapie waren insgesamt gering, ein direkter Einfluss auf die Leberwerte, Eisenspiegel oder Vitamin D Werte konnte nicht nachgewiesen werden.

## Limitationen

Als limitierender Faktor dieser Arbeit sollte die Kohortengröße beachtet werden. Die Univ.- Klinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz stellt eines von zwei Zentren in Österreich für die Behandlung der EPP dar. Die Zahl der Patient\*innen, die bis zum Ende des Jahres 2023 die Diagnose EPP erhielten, lag bei 42 Personen. Daher ergibt sich die kleine Kohortengröße jener Patient\*innen, die eine Therapie mit Afamelanotid erhielten. Innerhalb der Zulassungsphase des Medikaments wurden einige international angelegte Studien zur Wirksamkeit durchgeführt. Dabei handelte es sich meist um multizentrische Studien mit rund 70 bis 120 Studienteilnehmer\*innen. Im Rahmen der Literaturrecherche konnten jedoch auch kleiner angelegte monozentrische Studien mit rund 5 bis 40 Studienteilnehmer\*innen gefunden werden. Da es sich bei der EPP um eine seltene Erkrankung handelt, ist abhängig vom Studiendesign (monozentrisch vs. multizentrisch) mit einer kleineren Studienkohorte zu rechnen.

Ergänzend zeigten sich fehlende Daten als Limitation innerhalb dieser retrospektiv durchgeführten Studie. Die analysierten Daten waren aufgrund regelmäßiger Visiten und des strukturierten Vorgangs während dieser größtenteils vollständig. Bei kleinen Kohorten, wie sie in dieser Studie untersucht wurde, können einzelne fehlende Daten, die beispielsweise aufgrund von unvollständigem Ausfüllen der Fragebögen durch Patient\*innen sowie durch fehlende Dokumentation durch das Gesundheitspersonal, die Ergebnisse und deren Aussagekraft rasch verfälschen. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie darauf geachtet, fehlende Daten stets zu erwähnen.

## Literaturverzeichnis

1. Braun J, Müller-Wieland D, editors. Basislehrbuch Innere Medizin. Vol. 6. München; 2018. 793–796 p.
2. American Porphyria Foundation [Internet]. [cited 2024 Mar 1]. History of Porphyria. Available from: <https://porphyriafoundation.org/for-patients/about-porphyria/history-of-porphyria/>
3. Lim HW, Höningmann H, Hawk JLM, editors. Photodermatology. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2007.
4. Szlendak U, Bykowska K, Lipniacka A. Clinical, Biochemical and Molecular Characteristics of the Main Types of Porphyria. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(2):361–8.
5. Stölzel U, Stauch T, Kubisch I. [Porphyria]. *Internist (Berl)*. 2021 Sep;62(9):937–51.
6. Dickey AK, Naik H, Keel SB, Levy C, Beaven SW, Elmariah SB, et al. Evidence-based consensus guidelines for the diagnosis and management of erythropoietic protoporphyria and X-linked protoporphyria. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Dec;89(6):1227–37.
7. Phillips JD. Heme biosynthesis and the porphyrias [Internet]. 2019 [cited 2024 Mar 2]. p. 164–77. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7252266/pdf/nihms-1583773.pdf>
8. Horn F. Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium. Vol. 7. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2019. 553–558 p.
9. Muschalek W, Hermasch MA, Poblete-Gutierrez P, Frank J. Die Porphyrien. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2022 Mar 19;20(3):316–33.
10. Gerischer LM, Scheibe F, Nümann A, Köhnlein M, Stölzel U, Meisel A. Acute porphyrias – A neurological perspective. *Brain Behav*. 2021 Nov 1;11(11).
11. Lecha M, Puy H, Deybach JC. Erythropoietic protoporphyria. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Sep 10;4:19.
12. Ahmed jan N, Masood S. Erythropoietic Protoporphyria [Internet]. 2024 [cited 2024 Feb 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563141/#article-21316.s2>
13. Dickey AK, Quick C, Ducamp S, Zhu Z, Feng YCA, Naik H, et al. Evidence in the UK Biobank for the underdiagnosis of erythropoietic protoporphyria. *Genet Med*. 2021 Jan;23(1):140–8.
14. Orphanet. Orphanet. 2024 [cited 2025 Jul 30]. Autosomal erythropoietic protoporphyria. Available from: [https://www.orpha.net/en/disease/detail/79278#:~:text=A%20rare%20hereditary%20disorder%20of,tissues%2C%20with%20photosensitive%20skin%20manifestations.&text=Synonym\(s\)%3A,EPP](https://www.orpha.net/en/disease/detail/79278#:~:text=A%20rare%20hereditary%20disorder%20of,tissues%2C%20with%20photosensitive%20skin%20manifestations.&text=Synonym(s)%3A,EPP)
15. HUGO Gene Nomenclature Committee [Internet]. [cited 2024 Mar 5]. Symbol Report for FECH. Available from: [https://www.genenames.org/data/gene-symbol-report/#!/hgnc\\_id/3647](https://www.genenames.org/data/gene-symbol-report/#!/hgnc_id/3647)
16. Dickey AK, Leaf RK, Balwani M. Annual Review of Medicine Update on the Porphyrias. 2024 [cited 2024 Mar 4]; Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042921->

17. Balwani M. Erythropoietic Protoporphyria and X-Linked Protoporphyria: pathophysiology, genetics, clinical manifestations, and management. *Mol Genet Metab*. 2019 Nov;128(3):298–303.
18. Balwani M, Desnick R, Porphyrins Consortium of the NIH-Sponsored Rare Diseases Clinical Research Network. X-Linked Protoporphyria. 1993.
19. Barman-Aksoezen J, Schneider-Yin X, Minder E. Iron in erythropoietic protoporphyrias: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *J Rare Dis Res Treat*. 2017 Jul 1;2(4):1–5.
20. Di Pierro E, Granata F, De Canio M, Rossi M, Ricci A, Marcacci M, et al. Recognized and Emerging Features of Erythropoietic and X-Linked Protoporphyria. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jan 8;12(1).
21. Landefeld C, Kentouche K, Gruhn B, Stauch T, Rößler S, Schuppan D, et al. X-linked protoporphyria: Iron supplementation improves protoporphyrin overload, liver damage and anaemia. *Br J Haematol*. 2016 May;173(3):482–4.
22. Ogasawara H, Tokodai K, Nakanishi W, Fujio A, Kashiwadata T, Shono Y, et al. Living-Donor Liver Transplantation for Erythropoietic Protoporphyria: A Case Report and Literature Review. *Tohoku J Exp Med*. 2023 Oct 7;261(2):117–22.
23. Graziadei G, Duca L, Granata F, De Luca G, De Giovanni A, Brancaloni V, et al. Microcytosis in Erythropoietic Protoporphyria. *Front Physiol*. 2022;13:841050.
24. Nemeth E, Ganz T. Hcpidin and Iron in Health and Disease. *Annu Rev Med*. 2023 Jan 27;74:261–77.
25. Naik H, Shenbagam S, Go AM, Balwani M. Psychosocial issues in erythropoietic protoporphyria - the perspective of parents, children, and young adults: A qualitative study. *Mol Genet Metab*. 2019 Nov;128(3):314–9.
26. Mathias SD, Burke L, Colwell HH, Mensing G, Savage W, Naik H. Development and Content Validation of Novel Patient-Reported Outcome Measures to Assess Disease Severity and Change in Patients with Erythropoietic Protoporphyria: The EPP Impact Questionnaire (EPIQ). *Patient Relat Outcome Meas*. 2024;15:17–30.
27. Barman-Aksözen J, Minder AE, Granata F, Pettersson M, Dechant C, Aksözen MH, et al. Quality-Adjusted Life Years in Erythropoietic Protoporphyria and Other Rare Diseases: A Patient-Initiated EQ-5D Feasibility Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Mar 28;20(7).
28. Poh-Fitzpatrick MB. Human protoporphyria: reduced cutaneous photosensitivity and lower erythrocyte porphyrin levels during pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Jan;36(1):40–3.
29. Pielaciński K, Kwasny M, Górski W, Paluszkiewicz P. Protection from phototoxic injury during laparoscopic surgery in patients with erythropoietic protoporphyria. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2022 Jun;17(2):385–6.
30. Lecha M, Puy H, Deybach JC. Erythropoietic protoporphyria. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Sep 10;4.
31. Sernicola A, Cama E, Pelizzo MG, Tessarolo E, Nicolli A, Viero G, et al. In vitro Assessment of Solar Filters for Erythropoietic Protoporphyria in the Action Spectrum of Protoporphyrin IX. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:796884.
32. Leaf RK, Dickey AK. How I treat erythropoietic protoporphyria and X-linked protoporphyria. *Blood*. 2023 Jun 15;141(24):2921–31.
33. Poli A, Schmitt C, Moulouel B, Mirmiran A, Puy H, Lefèbvre T, et al. Iron, Heme Synthesis and Erythropoietic Porphyrins: A Complex Interplay. *Metabolites*. 2021 Nov 23;11(12).
34. Linenberger M, Fertrin KY. Updates on the diagnosis and management of the most common hereditary porphyrias: AIP and EPP. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020 Dec 4;2020(1):400–10.

35. Wensink D, Wagenmakers MAEM, Qi H, Wilson JHP, Langendonk JG. Objective light exposure measurements and circadian rhythm in patients with erythropoietic protoporphyria: A case-control study. *Mol Genet Metab.* 2022 Mar;135(3):215–20.
36. Porphyria Association Australia [Internet]. [cited 2024 Mar 9]. Erythropoietic Protoporphyria. Available from: <https://www.porphyrria-australia.org/erythropoietic-protoporphyria>
37. Balić A, Mokos M. Do We Utilize Our Knowledge of the Skin Protective Effects of Carotenoids Enough? *Antioxidants (Basel).* 2019 Jul 31;8(8).
38. Heerfordt IM, Lerche CM, Philipsen PA, Wulf HC. Experimental and approved treatments for skin photosensitivity in individuals with erythropoietic protoporphyria or X-linked protoporphyria: A systematic review. *Biomed Pharmacother.* 2023 Feb;158:114132.
39. Balić A, Mokos M. Do We Utilize Our Knowledge of the Skin Protective Effects of Carotenoids Enough? *Antioxidants (Basel).* 2019 Jul 31;8(8).
40. Heerfordt IM, Lerche CM, Wulf HC. Cimetidine for erythropoietic protoporphyria. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022 Jun;38:102793.
41. Polańska A, Wegner J, Nutbohm P, Staubach P, Żaba R, Dańczak-Pazdrowska A, et al. Afamelanotide in protoporphyria and other skin diseases: a review. *Postepy Dermatol Alergol.* 2024 Apr;41(2):149–54.
42. Clinuvel AG. Scenesse 16mg-Implantat - Fachinformation [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 30]. Available from: <https://www.clinuvel.com/wp-content/uploads/2021/03/Fachinformation-SCENESSE-1.pdf>
43. Barman-Aksözen J, Nydegger M, Schneider-Yin X, Minder AE. Increased phototoxic burn tolerance time and quality of life in patients with erythropoietic protoporphyria treated with afamelanotide - a three years observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Aug 18;15(1):213.
44. Arisi M, Rossi M, Rovati C, Tomasi C, Mori L, Laini L, et al. Clinical and dermoscopic changes of acquired melanocytic nevi of patients treated with afamelanotide. *Photochem Photobiol Sci.* 2021 Feb;20(2):315–20.
45. Scenesse Fachinformation.
46. Langendonk JG, Balwani M, Anderson KE, Bonkovsky HL, Anstey A V, Bissell DM, et al. Afamelanotide for Erythropoietic Protoporphyria. *N Engl J Med.* 2015 Jul 2;373(1):48–59.
47. Arisi M, Rossi M, Rovati C, Tomasi C, Mori L, Laini L, et al. Clinical and dermoscopic changes of acquired melanocytic nevi of patients treated with afamelanotide. *Photochemical & Photobiological Sciences.* 2021 Feb 17;20(2):315–20.
48. Madigan KE, Rudnick SR, Agnew MA, Urooj N, Bonkovsky HL. Illuminating Dersimelagon: A Novel Agent in the Treatment of Erythropoietic Protoporphyria and X-Linked Protoporphyria. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023 Dec 25;17(1).
49. Poli A, Frieri C, Lefebvre T, Delforge J, Mirmiran A, Talbi N, et al. Management of erythropoietic protoporphyria with cholestatic liver disease: A case report. *Mol Genet Metab Rep.* 2023 Dec;37:101018.
50. Windon AL, Tondon R, Singh N, Abu-Gazala S, Porter DL, Russell JE, et al. Erythropoietic protoporphyria in an adult with sequential liver and hematopoietic stem cell transplantation: A case report. *Am J Transplant.* 2018 Mar;18(3):745–9.
51. Wensink D, Coenen S, Wilson PJH, Wagenmakers MAEM, Langendonk JG. Liver involvement in patients with erythropoietic protoporphyria. *Digestive and Liver Disease.* 2022 Apr;54(4):515–20.

52. Minder AE, Schneider-Yin X, Zulewski H, Minder CE, Minder EI. Afamelanotide Is Associated with Dose-Dependent Protective Effect from Liver Damage Related to Erythropoietic Protoporphyrin. *Life (Basel)*. 2023 Apr 21;13(4).
53. Biolcati G, Hanneken S, Minder EI, Neumann NJ, Wilson JHP, Wolgen PJ, et al. Validation of a novel patient reported tool to assess the impact of treatment in erythropoietic protoporphyria: the EPP-QoL. *J Patient Rep Outcomes*. 2021 Aug 3;5(1):65.
54. Lewis V, Finlay AY. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004 Mar;9(2):169–80.
55. Ahmed jan N, Masood S. Erythropoietic Protoporphyrin. 2024.
56. Balwani M, Naik H, Anderson KE, Bissell DM, Bloomer J, Bonkovsky HL, et al. Clinical, Biochemical, and Genetic Characterization of North American Patients With Erythropoietic Protoporphyrin and X-linked Protoporphyrin. *JAMA Dermatol*. 2017 Aug 1;153(8):789–96.
57. Frank J, Poblete-Gutiérrez P. Delayed diagnosis and diminished quality of life in erythropoietic protoporphyria: results of a cross-sectional study in Sweden. *J Intern Med*. 2011 Mar;269(3):270–4.
58. Kluijver LG, Nekouei Shahraki M, Wagenmakers MAEM, Hanssen BE, Kuerten V, Schelonke K, et al. The effects of cholecalciferol and afamelanotide on vitamin D levels in erythropoietic protoporphyria: a multicentre cohort study. *Br J Dermatol*. 2024 Aug 14;191(3):357–64.
59. Wensink D, Wagenmakers MAEM, Barman-Aksözen J, Friesema ECH, Wilson JHP, van Rosmalen J, et al. Association of Afamelanotide With Improved Outcomes in Patients With Erythropoietic Protoporphyrin in Clinical Practice. *JAMA Dermatol*. 2020 May 1;156(5):570–5.
60. Homey B, Schelonke K, Schlegel CM, Bruch-Gerharz D, Weller K, Kiefer L, et al. German Cohort Observational Study to Investigate the Short- and Long-Term Safety and Clinical Effectiveness of Afamelanotide 16 mg (SCENESSE) in Patients With Erythropoietic Protoporphyrin (EPP). *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2025 Mar;41(2):e13012.
61. A S X A N N O U N C E M E N T SCENESSE® dosage expansion under review by European Medicines Agency CLINUVEL seeks global harmonisation of EPP label [Internet]. 2024. Available from: <https://www.clinuvel.com>.