

Studienprotokoll

Deutsches Klinisches Register: Therapie und medizinische Versorgung von Patienten mit Morbus Darier und Hailey- Hailey

German National Clinical registry:
Treatment and medical care of patients
with Darier disease and Hailey-Hailey

MDHHgermany

Version 1.0, Januar 2019

Projektleitung

PD Dr. med. Alexander Zink, MD, PhD

(koordinierender Projektleiter)

Klinikum Rechts der Isar der TU München

Abteilung: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie

Danielle Boehmer

Klinikum Rechts der Isar der TU München

Abteilung: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie

Prof. Dr. Tilo Biedermann

Klinikum Rechts der Isar der TU München

Abteilung: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie

VERTRAULICH

Die Informationen in diesem Studienprotokoll sind streng vertraulich zu behandeln. Sie dienen nur zur Information des Studienarztes, von Studienmitarbeitern, der Ethikkommission, der Behörden und der Patienten. Dieses Studienprotokoll darf ohne Zustimmung der Studienleiter nicht an Unbeteiligte weitergegeben werden.

INHALTSVERZEICHNIS		
Abkürzungsverzeichnis		
Beteiligte Personen und Institutionen		
Synopsis (deutsch)		
Visitenplan		
1.	EINLEITUNG	12
1.1.1	Morbus Darier	12
1.1.2	Morbus Hailey-Hailey	13
1.2.1	Behandlung Morbus Darier	13
1.2	Behandlung Hailey-Hailey	13
2	STUDIENZIELE	15
3	STUDIENBESCHREIBUNG	16
3.1	Studiendesign	16
3.2	Beteiligte Einrichtungen	16
3.3	Wissenschaftlich-strategischer Beirat	16
3.4	Studienexpertise	17
4	PATIENTENPOPULATION	19
4.1	Patientenzahl	19
4.2	Ein- und Ausschlusskriterien	19
5	STUDIENABLAUF	20
5.1	Vorabumfrage der Patienten an unserer Klinik	20
5.2	Auswahl der Patienten für das Register, Visite 1 (Baseline)	20
5.3	Folgevisiten	22
5.4	Interimsvisiten	22
5.5	Ausscheiden von Patienten, Drop-out	22
6	DOKUMENTATION/DATENMANAGEMENT	23
6.1	Erhebungsbögen	23
6.2	Beschreibung der verwendeten Messinstrumente	25
6.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Regelungen zur Pharmakovigilanz	26
7	STATISTIK	27
8	BERICHTERSTATTUNG	29
9	ETHISCHE, RECHTLICHE UND ADMINISTRATIVE ASPEKTE	30
10	UNTERSCHRIFTEN	31
11	LITERATURVERZEICHNIS	32

Anhang

Anhang 1: Dermatologischer Lebensqualitätsfragebogen (DLQI)

Anhang 2: Hautbeurteilung

Anhang 3: IGA-Score

Anhang 4: PGA-Score

Abkürzungsverzeichnis

BSA	Body surface area
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EK	Ethikkommission
IGA	Investigator Global Assessment - Einschätzung der Erkrankungsschwere durch den Arzt
PGA	Patient Global Assessment - Einschätzung der Erkrankungsschwere durch den Patienten
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
VAS	Visuelle Analogskala

Beteiligte Personen und Institutionen

Titel	Deutsches Klinisches Register: Therapie und medizinische Versorgung von Patienten mit Morbus Darier und Morbus Hailey-Hailey
Akronym	MDHHgermany
Studienleitung	Dr. med. Alexander Zink (München) Danielle Boehmer (München) Prof. Dr. Tilo Biedermann (München)
Studiendesign	Prospektives Register für Patienten mit Morbus Darier und Morbus Hailey-Hailey
Hintergrund	<ul style="list-style-type: none"> - Morbus Hailey-Hailey und Morbus Darier führen zu hohen Belastungen von Patienten, deren Familien und der Umgebung - Wenig über Erkrankung bekannt (tatsächliche sozioökonomische Belastung, Einschränkung der Lebensqualität, Stigmatisierung, Komorbiditäten, Zeitpunkt bis Diagnose gestellt wird etc.) - Therapieoptionen sind sehr limitiert, es besteht ein „unmet need“ bezüglich Therapien - Prävalenzzahlen sind nicht eindeutig, da bisher nicht untersucht. Aktuelle Schätzungen gehen von 1-4/100000 aus. - Verschiedene Schweregrade nicht bekannt, da dieses noch nie in der Literatur untersucht wurde: die Ausprägungen der Erkrankungsbilder variieren deutlich zwischen Patienten und auch Familienmitgliedern mit selbiger Erkrankung - In dieser derzeitigen Situation bieten klinische Register eine unverzichtbare Möglichkeit, Informationen für evidenzbasierte klinische Entscheidungen in der Routineversorgung zu sammeln.
Ziele	<ul style="list-style-type: none"> - Auf- bzw. Ausbau eines wissenschaftsgeleiteten klinischen Registers und Forschungsnetzwerks - Zur Charakterisierung der medizinischen Versorgung und medikamentösen Therapie von Erwachsenen mit Morbus Darier und Morbus Hailey-Hailey - Patientenperspektive (Nutzen, Ziele, Lebensqualität), Therapiereihenfolge, Therapiewechsel sind hierbei besondere Schwerpunkte - Zur Erforschung der komparativen Effektivität, Tolerabilität und Sicherheit der verwendeten topischen und

	<p>systemischen Therapien bei Morbus Hailey-Hailey und Morbus Darier</p> <ul style="list-style-type: none"> - Als Grundlage/ Plattform für weitere klinische, (versorgungs-) epidemiologische und immunologische Untersuchungen
Studienzentren	<p>Registerzentrale für Koordination, Datenmanagement, Qualitätssicherung, Datenhaltung und Analyse: Klinikum Rechts der Isar der TU München Abteilung: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie Rekrutierungsstellen: Alle Hautklinken und dermatologischen Praxen in Deutschland sind eingeladen, sich an dem Register zu beteiligen</p>
Patientenzahl	Ziel ist es, in den ersten fünf Jahren ca. 200 Patienten in das Register einzuschließen
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Gesicherte Diagnose Morbus Hailey-Hailey oder Morbus Darier - Ausgefüllte Einwilligungserklärung (bei Minderjährigen durch die Erziehungsberechtigten ausgefüllt) - Wille an Studienteilnahme - Keine erhebliche Sprachbarriere der Teilnehmer und Erziehungsberechtigten
Studienablauf	<ul style="list-style-type: none"> - Vor Eröffnung des Registers erfolgt eine Befragung mit den genannten Fragen der Patienten mit Morbus Darier und Hailey-Hailey an der Dermatologie am Biederstein, Klinikum Rechts der Isar. Anhand der Aussagen der Patienten erfolgt ggf. eine Anpassung und Optimierung der gestellten Fragen der Fragebögen. - Die Datenerhebung im Register erfolgt elektronisch über die App „RedCap“ oder in Papierform anhand von Fragebögen. - Jeder Patient erhält eine zugewiesene Patientenummer, Ärzte geben die Daten ebenfalls über die App ein oder bei Bedarf in Papierform. Die Daten werden auf einem klinikinternen LRZ-Server an der Dermatologie am Biederstein, München, gespeichert. Datenschutzbeauftragter am Rechts der Isar: Hr. Weiss - Es erfolgt keine studienbedingte Intervention. - Es erfolgt (bei Möglichkeit) eine Fotodokumentation. - Eingeschlossene Patienten werden prospektiv über einen Zeitraum von mindestens 24 Monaten, möglichst länger, beobachtet. Ein Ausscheiden von Patienten nach einer definierten Beobachtungszeit ist nicht vorgesehen, jedoch ist das

	<p>Ausscheiden nach Patientenwunsch jederzeit möglich.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Während des Beobachtungszeitraums finden pro Patient standardisierte Studiensitzungen beim Arzt statt, bei denen Patientencharakteristika, klinische Daten, ärztliche Gründe für Therapieentscheidungen und die Zufriedenheit der Behandlung dokumentiert werden. - Des Weiteren finden Patientensitzungen statt, bei welchen der Patient über die RedCap App patientenberichtete Outcomes, Zufriedenheit der Behandlung und weitere Parameter angibt. - Die erste Arzt- und Patientensitzung findet bei Einschluss statt (Baseline-Sitzung; V1). Die weiteren Sitzungen bei Ärzten finden jährlich oder bei Therapieumstellung statt. Die Patientensitzungen erfolgen dreimonatlich über Dateneingabe in die RedCap App, bei Verschlechterung des Hautbefundes oder bei Bedarf.
Datenerfassung	<ul style="list-style-type: none"> - Prospektive elektronische Dokumentation über Handy mit der RedCap App der medizinischen Versorgung und medikamentösen Therapie des Morbus Darier und Morbus Hailey-Hailey. Bei Dokumentation mit dem Papierfragebogen erfolgt die Dateneingabe in das RedCap System manuell am Rechts der Isar. - Pseudonymisierte Speicherung der Daten an der Registerzentrale auf einem für RedCap eingerichteten LRZ-Server - Die elektronische Datenerfassung beinhaltet: <ul style="list-style-type: none"> - Einen kurzen Arztfragebogen zur Dokumentation anamnestischer und klinischer Faktoren wie der objektiven Erkrankungsschwere (klinische Zeichen und betroffene Körperregionen), des Erkrankungsverlaufs und der Therapie des Morbus Darier und Morbus Hailey-Hailey inkl. unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW). - Einen Patientenfragebogen zur Erfassung wichtiger subjektiver Parameter und patientenberichteter Outcomes wie Erkrankungssymptome, Lebensqualität, Zufriedenheit mit der Behandlung, globale Erkrankungsschwere aus Sicht des Patienten und Anzahl an vollständig

	<p>und gut kontrollierten Wochen seit der letzten Visite.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Optional ist nach gesonderter Einwilligung ein Zusatzmodul „Bioanalytik“ zur Genetik/Pharmakokinetik vorgesehen
Zielgrößen	<p>Die Hauptzielgrößen zur Untersuchung der Wirksamkeit der Morbus Darier und Morbus Hailey-Hailey Therapien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Objektive Schwere klinischer Zeichen des Morbus Darier und Morbus Hailey-Hailey - Erkrankungssymptome, Schwere von Juckreiz und Schlafstörungen (VAS) - Erkrankungsschübe und Erkrankungsverlauf über die Zeit (vollständig und gut kontrollierte Wochen) - Lebensqualität (DLQI) <p>UAW und Gründe für Ausscheiden aus dem Register werden ärztlich dokumentiert.</p> <p>Die Gründe für die Wahl spezifischer Therapieoptionen werden analysiert, ebenso wie die Zufriedenheit mit der Behandlung aus der Sicht des Arztes und des Patienten.</p>
Auswertungen	<p>Die deskriptiven und explorativen Auswertungen werden mindestens jährlich durch die TU München erfolgen. Rekrutierungsstellen erhalten aggregierte jährliche Auswertungen über alle im Register eingeschlossenen Patienten und über die an ihrem Zentrum eingeschlossenen Patienten</p>
Ethische und rechtliche Aspekte	<p>Die Studie wird in Einklang mit der Deklaration von Helsinki, den Vorgaben des Datenschutzes und den geltenden berufsrechtlichen Bestimmungen durchgeführt.</p> <p>Voraussetzung zur Studiendurchführung ist die Vorlage bei der Ethikkommission der Technischen Universität München und der für die Rekrutierungsstelle zuständigen Ethikkommissionen.</p> <p>Patienten können nur nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung in das Register eingeschlossen werden.</p>

Visitenplan

ARZTFRAGEBOGEN

Visite	Baseline	6 Mon. Nach Baseline	Jährlich	Bei Bedarf (Verschlechterung des Hautbefundes, Therapieänderung etc.)
Zeitfenster		+/- 2 Wo.	+/- 2 Wo.	jederzeit
Einverständniserklärung	x			
Ein-/Ausschlusskriterien	x			
ARZTFRAGEBOGEN				
Demographische Daten	x			
Anamnese	x	X	X	
Therapie (verordnet/ tatsächlich)	X	X	X	X
Klinische Zeichen (Charakterisierung Hautläsionen, IGA)	X	X	X	X
Gründe für Therapiewahl	X	X	X	X
Arztzufriedenheit mit Behandlung (VAS)	X	X	X	X
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)	X	X	X	X

PATIENTENFRAGEBOGEN

Visite	Baseline	Alle 3 Mon. Nach Baseline	Bei Bedarf (Verschlechterung des Hautbefundes, Therapieänderung etc.)
		+/- 2 Wo.	jederzeit
Demographische Daten	X		
Erkrankungsgeschichte	X		
Lebensqualität (DLQI)	X	X	X
Therapiezufriedenheit	X	X	X
Patientenzufriedenheit (VAS)	X	X	X
Aktueller Hautbefund (PGA)	X	X	X

1. EINLEITUNG

1.1 Die Erkrankungen Morbus Darier und Morbus Hailey-Hailey

Bei den Erkrankungen Morbus Darier und Morbus Hailey-Hailey handelt es sich um autosomal-dominante Genodermatosen, bei welchen ein bestimmter Kalziumkanal defekt ist. Die klinische Präsentation und die aktuellen Therapieansätze ähneln sich sehr. In der Vergangenheit war bereits mehrfach postuliert worden, dass es sich bei diesen Erkrankungen um ein und dieselbe handelt, dieses wurde inzwischen widerlegt.

Therapien der Erkrankungen (siehe unten) gestalten sich sehr schwierig und frustrierend, es besteht ein ausgesprochen großer unmet need für die betroffenen Patienten.

Die Pathogenese beider Erkrankung ist bis dato nicht vollständig entschlüsselt, Publikationen in der Literatur hierfür sind sehr rar.

1.1.1 Morbus Darier ist eine seltene Erkrankung. Die Inzidenz variiert weltweit zwischen 1-4/100000 (1), eindeutige Zahlen fehlen jedoch. Bei 70% der Patienten findet die Erstmanifestation zwischen dem 6. und 20. Lebensjahr statt. Die Hauterkrankung läuft meist schubweise ab, bei vielen Patienten gibt es vollkommen erscheinungsfreie Phasen. Klassischerweise treten im Bereich der seborrhischen Areale rötlich-bräunliche Papeln auf. Diese können zu beetartigen, verrukösen und mazerierten Arealen konfluieren. Hierdurch entsteht ein fötider Geruch. An den Handflächen sieht man bei einigen Patienten sogenannte „palmar pits“ (2).

Eine orale Manifestation in Form von weißlichen Papeln mit zentraler Atrophie an der Mundschleimhaut ist möglich.

Der Morbus Darier wird autosomal-dominant vererbt. Das ATP2A2 Gen auf Chromosom 12q23-24 ist bei Patienten mit Morbus Darier defekt. Dieses Gen kodiert eine Kalzium-pumpende ATPase mit dem Namen SERCA 2 (sarcoplasmatische endoretikulo-ATPase) im sarco- und endoplasmatischen Retikulum (3). Die Funktion der SERCA2 besteht darin, Calcium vom Zytosol in das Lumen des endoplasmatischen Retikulums zu pumpen, um normale Ca-Spiegel im Zytoplasma zu erhalten. Die SERCA2 ist Magnesium-abhängig. In übrigen Zellen am Körper kompensiert die SERCA3 diesen Defekt, in Keratinozyten ist diese nicht vorhanden. Aufgrund der Mutation erfolgt die Expression veränderter, Ca-abhängiger Adhäsionsmoleküle. Bei Defekt dieser Moleküle entsteht ein Reifungsdefekt der Keratinozyten mit Verlust der Zelladhäsion, Akantholyse und erhöhter Apoptose-Neigung. Das klinische Bild zeigt

1.1.2 Morbus Hailey-Hailey ist eine seltene Genodermatose, bei welcher die Inzidenz aktuell nicht bekannt ist. Schätzungen liegen bei ca. 1/100000. Die Erstmanifestation ist am häufigsten nach der Pubertät, diese kann jedoch auch in den verschiedenen betroffenen Familien variieren. Die Hauterkrankung verläuft meist schubhaft und ist durch schmerzhafte, blasenbildende, erosive und mazerierte Hautveränderungen in den seborrhöischen Arealen charakterisiert.

Der Erbgang des Morbus Hailey-Hailey erfolgt autosomal dominant. Das ATP2C1 Gen auf Chromosom 3q22.1 ist bei betroffenen Patienten mutiert. Die Funktion dieses Gens ist die Kodierung einer Kalzium-pumpenden ATPase mit dem Namen hSPCA1. Die Funktion der hSPCA1 besteht darin, normwertige intrazelluläre Calciumspiegel zu halten, in dem sie freies Calcium in den Golgi-Apparat pumpt. Bei Defekt dieser Pumpe entstehen defekte Verbindungen der Desmosome und Zelladhäsion in der Epidermis. Daraufhin kommt es zu einer Akantholyse und das oben beschriebene klinische Bild entsteht.

1.2.1 Behandlung des Morbus Darier

Die Therapie des Morbus Darier gestaltet sich schwierig. Ein wesentlicher Teil des Therapiekonzepts ist die Vermeidung von Triggerfaktoren (Wärme, Reibung, Schweiß). So wird etwa die mikrobielle Besiedlung durch Antisepsis möglichst gering gehalten um Superinfektionen zu minimieren und die Krankheitsaktivität dadurch zu verringern. Zur Keratolyse sind je nach Hautzustand harnstoffhaltige Externa sinnvoll. Topische Steroide (Klasse III-IV) werden breit eingesetzt, sind aber nur schwach wirksam. Zur Systemtherapie gibt es aktuell nur erfolgreiche Fälle mit systemischen Retinoiden (beste Evidenz: Acitretin, z.B. Neotigason) (5-7). Initial erfolgt z.B. die Gabe von 25mg Acitretin p.o., diese sollte im Verlauf auf eine Erhaltungsdosis von 10mg p.o. reduziert werden. Einzelne Fallberichte zur Wirksamkeit von Immunsuppressiva wie etwa Ciclosporin konnten nie reproduziert werden. Eine zielgerichtete kausale Therapie existiert (noch) nicht.

1.2.2 Behandlung des Morbus Hailey-Hailey

Die Therapie des Morbus Hailey-Hailey gestaltet sich ebenfalls sehr schwierig. Ein wesentlicher Teil des Therapiekonzepts ist ebenfalls die Vermeidung von Triggerfaktoren, u.a. wird die mikrobielle Besiedlung durch Antisepsis möglichst gering gehalten um Superinfektionen zu minimieren und die Krankheitsaktivität dadurch zu verringern. Zur Keratolyse sind je nach Hautzustand harnstoffhaltige Externa sinnvoll.

Topische Steroide (Klasse III-IV) werden breit eingesetzt, sind aber nur schwach wirksam. Zur Systemtherapie gibt es aktuell nur erfolgreiche Fälle mit systemischen Retinoiden (beste Evidenz: Acicretin, z.B. Neotigason) (5-7). Initial erfolgt z.B. die Gabe von 25mg Acicretin p.o., diese sollte im Verlauf auf eine Erhaltungsdosis von 10mg p.o. reduziert werden.

Des Weiteren wird bei einzelnen Patienten mit geringer Ausprägung eine chirurgische Exzision angestrebt. Laserbehandlungen haben ebenfalls bereits gute Ergebnisse gezeigt, die Behandlungen sind jedoch kostenintensiv und sind nur bei sehr mildem Befund durchführbar.

In der Literatur finden sich einzelne Fälle mit erfolgreich behandeltem Morbus Hailey-Hailey mit low-dose Naltrexon, Methotrexat und Magnesium, die Patientenzahl ist jedoch zu gering um eine eindeutige Aussage hierzu zu treffen.

2 STUDIENZIELE

Hauptziel von MDHHgermany ist der Auf- und Ausbau eines deutschlandweiten klinischen Registers für Patienten mit Morbus Darier und Hailey-Hailey zur Untersuchung der Versorgung von Patienten, zum Einsatz und zur Wirksamkeit der einzelnen Therapien bzgl. patientenrelevanter Zielkriterien, zu den ärztlichen Beweggründen bei Therapieentscheidungen, bzgl. der Behandlungszufriedenheit und bzgl. von Prädiktoren für eine hohe Ansprechwahrscheinlichkeit auf die zur Verfügung stehenden Therapien.

MDHHgermany verfolgt die drei folgenden spezifischen Hauptziele:

1. Versorgungsforschung

Charakterisierung der medizinischen Versorgung und Therapie von Patienten mit Morbus Darier und Morbus Hailey-Hailey. Besondere Berücksichtigung finden hierbei die Patientenperspektive (Nutzen, Ziele, Lebensqualität, Partizipation), ärztliche Beweggründe für oder gegen die Verordnung der unterschiedlichen Therapien, Therapiereihenfolge, Therapiewechsel, Inanspruchnahme medizinischer Leistungen, Inanspruchnahme alternativer Heilverfahren, Zufriedenheit mit der Behandlung aus Sicht von Arzt und Patient, Einfluss des Morbus Darier und Morbus Hailey-Hailey auf die Produktivität am Arbeitsplatz, somatische und psychische Komorbiditäten sowie Erkrankungskosten.

2. Effektivitätsforschung, evidenzbasierte Medizin

Erforschung der komparativen Effektivität der angewandten Therapien bei Morbus Darier und Morbus Hailey-Hailey.

Schaffung einer Plattform für Grundlagenforschung und klinische Forschung

MDHHgermany soll als *Grundlage/Basis* für weitere klinische Studien (RCTs), (versorgungs-) epidemiologische und immunologische Untersuchungen dienen (Projekte nach gesonderter Vorlage bei der zuständigen Ethikkommission).

3 STUDIENBESCHREIBUNG

3.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine nicht-interventionelle Studie (Beobachtungsstudie), die als prospektive Kohortenstudie in Form eines klinischen Registers durchgeführt wird. Es werden Daten erfasst, die im Rahmen der Diagnostik und Therapie von Patienten mit Morbus Darier und Morbus Hailey-Hailey routinemäßig erhoben bzw. ohne zusätzliche Intervention, invasive Maßnahmen oder direkten Vergleich von Therapiemaßnahmen (z. B. cross-over) gewonnen werden. Es handelt sich nicht um eine klinische Studie gemäß § 40-42 AMG.

3.2 Beteiligte Einrichtungen

Registerzentrale (Geschäftsstelle) des Registers MDHHgermany ist das Klinikum Rechts der Isar, Abteilung: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie. Die Registerzentrale ist verantwortlich für die Koordination zentrenübergreifender Registeraktivitäten, das Datenmanagement, die Qualitätssicherung, die Datenhaltung, Datenanalyse und Berichterstattung.

Rekrutierungsstellen: Alle Hautkliniken und dermatologischen Praxen in Deutschland sind eingeladen, sich an dem Register zu beteiligen. Weiterhin werden teilnehmende Zentren angehalten, möglichst alle (konsekutiven) Patienten einzuschließen, die die Einschlusskriterien erfüllen. Teilnehmende Zentren erhalten die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Kooperation. Die Teilnahme erfolgt aus wissenschaftlichen Gründen. Eine Aufwandsentschädigung ist aktuell nicht vorgesehen, um Förderungen wird aktuell jedoch beworben.

3.3 Wissenschaftlich-strategischer Beirat

Der wissenschaftlich-strategische Beirat berät die Studienleiter in allen wissenschaftlichen und strategischen Belangen, unterstützt bei der Rekrutierung weiterer Erhebungsstellen, kann statistische Auswertungen vorschlagen und kommentieren und Modifikationen in der Datenerfassung vorschlagen.

Der wissenschaftlich-strategische Beirat wird im ersten Schritt aus Mitgliedern der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München bestehen. Im zweiten Schritt wird der Beirat nach Etablierung bzw. Öffnung des Registers für alle Dermatologen in Deutschland sich aus sechs stimmberechtigte Mitgliedern und Gästen ohne Stimmrecht zusammensetzen.

Stimmberechtigte Mitglieder:

- Studienleitung
- Studienkoordinator
- Eine Person nominiert von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)
- Eine Person nominiert vom Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD)
- Ein Niedergelassener Dermatologe
- Ein Experte für klinische Register (z.B. Bayerisches Krebsregister)

Einstimmige Empfehlungen des Expertenbeirats werden angestrebt, ansonsten gilt die einfache Mehrheit.

Neben den sechs stimmberechtigten Mitgliedern wird Förderern des Registers (z. B. Arzneimittelhersteller, Stiftungen etc.) das Recht eingeräumt, bis zu zwei Gäste für den Beirat zu nominieren, die eine Beratungsfunktion haben, aber nicht stimmberechtigt sind. Die Nominierung weiterer Personen mit Gaststatus bleibt den Studienleitern vorbehalten.

Durch die Zusammensetzung des wissenschaftlich-strategischen Beirats wird eine exzellente klinische, methodische und strategische Expertise gewährleistet.

3.4 Studienexpertise

Prof. Dr. med. Tilo Biedermann, Direktor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München.
Forschungsschwerpunkt: Allergologie, Dermatologie

Dr. med. Alexander Zink, Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München.
Forschungsschwerpunkt: Epidemiologie und Public health in der Dermatologie

Danielle Boehmer, Assistenzärztin an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München
Forschungsschwerpunkt: Allergologie, Dermatologie

Barbara Schuster, wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München
Forschungsschwerpunkt: Epidemiologie, Public health

Maximilian Schielein, wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München
Forschungsschwerpunkt: Epidemiologie, Public health

4 PATIENTENPOPULATION

4.1 Patientenzahl

Ziel ist es, in den ersten fünf Jahren nach Initiierung (geplant im Mai 2019) ca. 200 Patienten in das Register einzuschließen.

4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien müssen erfüllt sein, damit ein Patient in das Register aufgenommen werden darf:

- Ausgefüllte Einverständniserklärung (bei Minderjährigen durch Erziehungsberechtigte ausgefüllt)
- Gesicherte Diagnose Morbus Darier oder Morbus Hailey-Hailey
- Wille an Register teilzunehmen
- Keine wesentliche Sprachbarriere bei Patienten oder deren Erziehungsberechtigten

5 ABLAUF

Es erfolgt keine studienbedingte Intervention. Eingeschlossene Patienten werden über einen Zeitraum von mindestens 24 Monaten ohne festgelegte patientenbezogene Beobachtungshöchstdauer beobachtet. Während dieses Zeitraumes finden standardisierte Studienvisiten statt (siehe Visitenplan).

5.1 Vorab-Umfrage der Patienten an unserer Klinik (Dermatologie am Biederstein, Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München)

Zur Optimierung der Fragebögen, wird vor Aktivierung des Registers eine Vorab-Umfrage unserer Patienten mit Morbus Darier und Morbus Hailey-Hailey an der Dermatologie am Biederstein erfolgen. Die Patienten werden nach erfolgter schriftlicher Einverständniserklärung die Fragebögen erhalten. Bei grundlegenden Anmerkungen bzw. Änderungsvorschlägen, werden die Fragebögen erneut angepasst (inkl. Protokoll-Ammendment über die Ethikkommission).

5.2 Auswahl der Patienten, Visite 1 (Baseline)

Voraussetzung für den Einschluss von Patienten in das Register ist eine entsprechende Aufklärung über Sinn und Zweck der Studie, Ablauf, mögliche Risiken und Vorteile aus der Studienteilnahme. Die Aufklärung über die Studie erfolgt persönlich durch den behandelnden Arzt sowie schriftlich durch die Patienteninformation. Erst nach Klärung aller Fragen des Patienten wird dieser gebeten, **zwei** Exemplare der Einverständniserklärung zu unterschreiben. Dem Patienten wird anschließend ein Exemplar der Patienteninformation/ Einverständniserklärung ausgehändigt. Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, können nach schriftlicher Einwilligung in die Studie aufgenommen werden. Bei Minderjährigen erfolgt die schriftliche Einwilligung durch die rechtlich festgelegten Erziehungsberechtigte.

Arztfragebogen: Bei der Baseline-Visite erfolgen zunächst die Dokumentation der allgemeinen und speziellen Erkrankungsanamnese, die körperliche Untersuchung mit Dokumentation des Hautbefundes (Body surface area (BSA⁸), Investigator global assessment (IGA)⁹, betroffene Körperstellen), Fotodokumentation (typische Läsion sowie Verteilungsmuster der Hautveränderungen an Extremitäten und Körperstamm) sowie die Dokumentation der verordneten Therapie und der Beweggründe für gerade diese Therapieentscheidung. Mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) der Therapie werden ebenfalls anhand des Arztfragebogens erfasst (siehe Anhang 4). Die Dokumentation erfolgt über die RedCap (Research electronic data capture¹⁰⁻¹³) App (Erläuterung siehe 6.1) oder in Papierform (die erhobenen Daten werden über Mitarbeiter am Klinikum Rechts der Isar in RedCap eingespeist).

Patientenfragebogen: Patienten werden gebeten, den Patientenfragebogen vollständig auszufüllen, der Angaben zu soziodemographischen Charakteristika, Erkrankungsanamnese, der tatsächlichen Therapie (Compliance), Lebensqualität (DLQI^{14,15}), Symptomen (VAS Juckreiz und Schlafstörungen), Verlauf des Morbus Darier und Morbus Hailey-Hailey (vollständig und gut kontrollierte Wochen der letzten 12 Wochen), beruflichen Einschränkungen aufgrund des Morbus Darier und Hailey-Hailey und Behandlungszufriedenheit erfasst (siehe angehangene Fragebögen).

5.3 Folgevisiten

Die Folgevisiten bei dem behandelnden Arzt sollten jährlich erfolgen, bei Umstellung einer Systemtherapie halbjährlich. Die Patientenvisiten über die RedCap App sollten alle drei Monate erfolgen, bei Verschlechterung des Hautbefundes oder bei Bedarf.

Bei jeder Folgevisite dokumentiert der Arzt den klinischen Untersuchungsbefund (BSA, IGA, betroffene Körperstellen), die verordnete Therapie inkl. der Rationale für die Verordnung, sowie Gründe für Therapiewechsel oder Fortsetzung und mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW).

Der Patientenfragebogen bei Folgevisiten fragt Therapiezufriedenheit, Lebensqualität, Juckreiz, Schlafstörungen und angewandte Therapien ab.

5.4 Interimsvisiten

Zwischen den regulären Studienvisiten können Interimsvisiten beim Arzt erfolgen, wenn dies der behandelnde Arzt für geboten hält. Gründe für Interimsvisiten können z. B. Erkrankungsschübe, das Auftreten von UAWs aufgrund der Behandlung, stationäre Aufenthalte aufgrund der Erkrankung oder die Umstellung der Systemtherapie sein.

Bei Verschlechterung der Haut, welches einen Arztbesuch nicht notwendig macht, sollte eine Patientenvisite über die RedCap App erfolgen. Arzt- und Patientenfragebogen der Interimsvisiten entsprechen denen der Folgevisiten (siehe 5.2).

5.5 Ausscheiden von Patienten, Drop-out

Patienten können jederzeit auf eigenen Wunsch vorzeitig und ohne Angabe von Gründen sowie ohne Folgen für ihre zukünftige Behandlung aus der Studie ausscheiden.

Hierzu genügt eine telefonische oder schriftliche Information an das Studienzentrum.

5.5 Optionales Zusatzmodul „Bioanalytik“

Um zusätzliche wissenschaftliche Fragestellungen zu beantworten, soll bei einzelnen Teilnehmern im Rahmen von Visite 1 (Baseline) nach gesonderter Aufklärung und Einwilligung einmalig eine Hautprobe (4mm läsionale sowie 4mm periläsionale Haut) entnommen werden. Die Hautprobe dient dazu, Erbsubstanz (DNA und RNA) zu isolieren. Das genetische Material wird getrennt von den phänotypischen Daten in pseudonymisierter Form und bis auf Widerruf in der Bioproben-bank der Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München aufbewahrt und verwendet. Es wird für molekulargenetische Untersuchungen zu Erb-faktoren, die an der Entstehung, dem Verlauf und dem Therapieansprechen von Morbus Darier und Morbus Hailey-Hailey beteiligt sind, verwendet.

Die Teilnahme am Zusatzmodul ist freiwillig und setzt eine gesonderte Aufklärung über dessen Sinn und Zweck, Ablauf, mögliche Risiken und Vorteile persönlich durch den behandelnden Arzt sowie schriftlich durch Zustimmung auf der Patienteninformation voraus. Eine Nicht-teilnahme am Zusatzmodul „Bioanalytik“ beeinflusst in keiner Weise das Register.

6 DOKUMENTATION/DATENMANAGEMENT

Es liegt in der Verantwortlichkeit des Arztes, dass die Durchführung der Studie in Übereinstimmung mit allen gesetzlichen Bestimmungen erfolgt und dass die Daten korrekt in die entsprechenden elektronischen Erhebungsbögen eingetragen werden.

Alle im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten (u. a. Anamnese, Begleiterkrankungen, Besuchsdaten, Ergebnisse von Untersuchungen und unerwünschte Ereignisse) müssen von entsprechend autorisierten Personen in die Erhebungsbögen eingetragen werden. Dies gilt auch für Daten von Patienten, die aus der Studie ausgeschlossen wurden. Es muss sichergestellt werden, dass alle Personen, die an der Durchführung der Studie beteiligt sind, identifiziert werden können.

Die Datenerfassung erfolgt pseudonymisiert. Der Arzt dokumentiert die Teilnahme von Patienten auf einer speziellen Identifizierungsliste, um die Identifizierbarkeit eines Patienten nach Beendigung der Studie zu gewährleisten. Zusätzlich sollte die Teilnahme des Patienten an dieser Studie in der Patientenakte vermerkt werden. Eine Zuordnungsliste von Patientennamen und Pseudonym verbleibt in der Rekrutierungsstelle. Im Arzt- und Patientenfragebogen werden die Daten pseudonymisiert erfasst. An die Registerzentrale gelangen ausschließlich pseudonymisierte Daten.

6.1 Erhebungsbögen

Sämtliche Patientendaten und Untersuchungsergebnisse werden in die speziell für diese Studie erstellten elektronischen Erhebungsbögen (Arzt- und Patientenfragebogen) über die RedCap App (<https://projectredcap.org/about/>) eingetragen. Bei fehlender Möglichkeit den Fragebogen elektronisch auszufüllen, gibt es diesen auch in Papierform. Die Datenerfassung erfolgt insgesamt elektronisch via REDCAP und die Übermittlung an den LRZ-Server erfolgt automatisch^{11,13,16,17}. Für Minderjährige gibt es speziell angefertigte Fragebögen.

Datenschutz und Sicherheit

Für das Register MDHHgermany wurde ein eigenes Serversystem (REDCAP¹³) zur Verfügung gestellt, auf dem die Daten verschlüsselt abgelegt werden. Alle Daten werden zusätzlich redundant auf einem Spiegelserver gehalten, um bei technischen Ausfällen Datenverlust zu vermeiden und eine ständige Verfügbarkeit zu garantieren. Alle Server sind in Sicherheits-Rechenzentren über LRZ gehostet. Der Datenschutzbeauftragte des Rechts der Isar (Herr Weiss) ist mit dieser Form der Datenerhebung einverstanden.

Der Arzt stellt sicher, dass sämtliche Daten der Patienten unverzüglich, vollständig, korrekt und in Übereinstimmung mit den Patientenakten in die Studiendokumente eingetragen werden. Bei unvollständigen oder unplausiblen Daten erfolgen Rückfragen an das jeweilige Rekrutierungszentrum durch die Registerzentrale an der TU München.

Bei Beendigung der Studie wird nach Eingabe aller Eintragungen und Klärung der Rückfragen die Datenbank geschlossen. Dieser Vorgang wird dokumentiert.

6.2 Beschreibung der verwendeten Messinstrumente

Investigator global assessment (IGA) und patient's global assessment (PGA) (siehe Anhang 3 und 4)

Die Einschätzung der Erkrankungsschwere hat eine große Bedeutung im Rahmen der Datenerhebung. Als statisches, sechs Schweregrade unterscheidendes Beurteilungsinstrument ist der IGA (Investigator's Global Assessment, globale Einschätzung durch den Arzt) häufiges Zielkriterium klinischer Studien. Die Schweregrade 0 (abgeheilt) bis 5 (sehr schwer) werden dabei exklusiv über die Intensität einer durchschnittlichen Hautveränderung definiert, deren Extensität bleibt unberücksichtigt. Der PGA (Patient's Global Assessment, globale Einschätzung durch den Patienten) ist ein zum IGA korrespondierendes Zielkriterium, bei dem der Patient selbst die Beurteilung vornimmt^{9,18}.

Dermatology Life Quality Index (DLQI) (siehe Anhang 1)

Der von Finlay und Kahn 1994 entwickelte Dermatologische Lebensqualitätsindex (DLQI) ist ein verbreitetes, gut validiertes und in der klinischen Routine praktikabel einsetzbares Instrument, das sich zur Messung der Lebensqualität (LQ) in der Dermatologie bewährt hat. Der Fragebogen erfasst die LQ der letzten sieben Tage und besteht aus je zehn Fragen, die als Gesamtscore gewertet oder den folgenden sechs Dimensionen zugeordnet werden können: Symptome, tägliches Leben, Freizeit/Sport, Arbeit/Schule, Beziehungen und Therapie. Pro Frage werden 0 bis 3 Punkte vergeben, wobei 3 Punkte auf die größtmögliche Einschränkung der LQ im abgefragten Bereich hindeuten. Eine validierte deutsche Übersetzung liegt vor. Der DLQI ist ein validiertes, sehr häufig zur Erfassung der dermatologischen Lebensqualität eingesetztes Instrument^{14,15,19}.

Erhebung des Hautbefundes

Die Schweregraderhebung bei Morbus Darier und Morbus Hailey-Hailey ist aktuell nicht einheitlich, da es keinen Score gibt der hierfür verwendet wird und validiert wurde. Aufgrund dessen, ist eine objektive Erhebung deutlich erschwert. Wir entschieden uns daher dazu, einzelne Läsionen genauer zu charakterisieren und zu beurteilen und anhand dessen ggf. im Verlauf einen Score etablieren zu können, welcher dann auch validiert werden kann.

7 STATISTIK

Die Daten werden auf Plausibilität geprüft. Die Datenanalyse erfolgt deskriptiv bzw. explorativ. Messwerte werden mit dem t-Test bzw. gegebenenfalls mit dem Man-Whitney-U-Test und Häufigkeiten mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. gegebenenfalls mit dem exakten Fishertest geprüft. Zur Beantwortung komplexerer Fragestellungen, besonders zu Parameterveränderungen im Zeitverlauf, werden multivariate regressions- und varianzanalytische Verfahren eingesetzt. Die Auswertungen werden routinemäßig durch die TU München vorgenommen. Rekrutierungsstellen erhalten aggregierte 18-monatliche Auswertungen über alle im Register eingeschlossenen Patienten und über die an ihrem Zentrum eingeschlossenen Patienten.

Es erfolgte eine statistische Beratung über das Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der Technischen Universität München.

Die erste statistische Auswertung wird nach 18 Monaten erfolgen. Hier soll vor allem ein Vergleich des DLQI der zwei Patientengruppen erfolgen.

Da es sich bei dem Forschungsvorhaben um eine nicht-interventionelle Studie (Beobachtungsstudie) handelt, sind keine confirmatorischen Analysen geplant. Wir planen, mindestens 200 Patienten in das Register einzuschließen. Zur Abbildung der medizinischen Versorgung und medikamentösen Therapie von Erwachsenen mit Morbus Darier und Morbus Hailey-Hailey halten wir diese Studiengröße für adäquat.

Die Hautzielgrößen zur Untersuchung der Wirksamkeit der Therapie des Morbus Darier und Hailey-Hailey beinhalten:

Primäres Hauptziel:

- Lebensqualität (DLQI) der Betroffenen Patienten: Morbus Darier und Morbus Hailey-Hailey im Vergleich

Sekundäre Hauptziele

- Objektive Schwere klinischer Zeichen des Morbus Darier und Hailey-Hailey (BSA, betroffene Körperstellen, IGA)
- Schwere von Juckreiz und Schlafstörungen (VAS)
- Erkrankungsschübe und Erkrankungsverlauf über die Zeit (vollständig und gut kontrollierte Wochen)

8 BERICHTERSTATTUNG

Alle erhobenen Daten dienen ausschließlich wissenschaftlichen Zwecken.

Es ist vorgesehen, basierend auf den im Rahmen des Forschungsvorhabens erhobenen Daten, zeitnah sowohl mehrere Publikationen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften mit breiter Leserschaft zu verfassen als auch die Ergebnisse zusätzlich laienverständlich in Form einer Publikation und/oder eines Vortrags vorzustellen.

Für alle Veröffentlichungen gilt, dass der Datenschutz sowohl für alle Patientendaten als auch für die Daten der teilnehmenden Ärzte gewahrt bleibt.

9 ETHISCHE, RECHTLICHE UND ADMINISTRATIVE ASPEKTE

Die Untersuchung wird in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und der Berufsordnung für Ärztinnen und Ärzte der zuständigen Landesärztekammern in den jeweils aktuellen Fassungen durchgeführt.

Die Teilnahme der Patienten an der Untersuchung ist freiwillig. Die Zustimmung kann jederzeit, ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere medizinische Versorgung, zurückgezogen werden. Die Patienten werden vor Studienbeginn schriftlich und mündlich über Wesen und Tragweite der geplanten Untersuchung, insbesondere über den möglichen Nutzen für Ihre Gesundheit und eventuelle Risiken, aufgeklärt. Ihre Zustimmung wird durch Unterschrift auf der Einwilligungserklärung dokumentiert. Bei Rücktritt von der Studie wird bereits gewonnenes Datenmaterial nicht vernichtet. Über diesen Sachverhalt werden Patienten vor Einschluss in die Studie aufgeklärt.

Zur Verifizierung der Diagnose Morbus Darier und Morbus Hailey-Hailey werden die histologischen Befunde hinzugezogen. Zur weiteren Diagnosesicherung erfolgte die Dokumentation des klinischen Befundes bei der Baseline-Visite und umfasst Aufnahmen von typischen Läsionen sowie Verteilungsmuster der Hautveränderungen an Extremitäten und Körperstamm. Patienten werden über Sinn und Zweck der Fotodokumentation aufgeklärt und können grundsätzlich auch dann an der Studie teilnehmen, wenn sie die Fotodokumentation ablehnen.

Der Studienplan wird vor Studienbeginn der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der TU München München zur Begutachtung vorgelegt. Es wird nicht mit dem Einschluss von Patienten/ Probanden begonnen, bevor nicht das schriftliche, zustimmende Votum der Ethikkommission vorliegt. Voraussetzung zur Studiendurchführung an Rekrutierungsstellen ist ein zustimmendes Votum der jeweils zuständigen Ethikkommission.

Die Namen der Patienten und alle anderen vertraulichen Informationen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG).

10 UNTERSCHRIFTEN

Dr. med. Alexander Zink

Ort, Datum, Unterschrift

Prof. Dr. med. Tilo Biedermann

Ort, Datum, Unterschrift

Danielle Boehmer

Ort, Datum, Unterschrift

Arzt

Hiermit bestätige ich, dass ich das vorliegende Studienprotokoll gelesen und verstanden habe und in allen Teilen anerkenne. Ich verpflichte mich, dafür zu sorgen, dass die von meinem Zentrum in die Studie eingebrachten Patienten nach den Festlegungen dieses Protokolls behandelt, beobachtet und dokumentiert werden.

Name

Ort, Datum

Unterschrift

11 LITERATURVERZEICHNIS

1. Burge SM WJ. Darier-White disease: a review of the clinical features in 163 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27(1):40.
2. Engin B, Kutlubay Z, Erkan E, Tuzun Y. Darier disease: A fold (intertriginous) dermatosis. *Clin Dermatol.* 2015;33(4):448-451.
3. Deng H, Xiao H. The role of the ATP2C1 gene in Hailey-Hailey disease. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(20):3687-3696.
4. Chiaravalloti A, Payette M. Hailey-Hailey disease and review of management. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(10):1254-1257.
5. Yasuno S, Miyoshi Y, Asano N, et al. Sporadic case of Darier disease caused by a novel splice-site mutation in the ATP2A2 gene. *Clin Exp Dermatol.* 2018.
6. Suryawanshi H, Dhobley A, Sharma A, Kumar P. Darier disease: A rare genodermatosis. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2017;21(2):321.
7. Campbell V MC, Corry A. Low-dose naltrexone: a novel treatment for Hailey-Hailey disease. *Br J Dermatol.* 2017;178(5):1196-1198.
8. Walsh JA, Jones H, Mallbris L, et al. The Physician Global Assessment and Body Surface Area composite tool is a simple alternative to the Psoriasis Area and Severity Index for assessment of psoriasis: post hoc analysis from PRISTINE and PRESTA. *Psoriasis (Auckl).* 2018;8:65-74.
9. Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(2):288-294.
10. Tomko RL, Gray KM, Oppenheimer SR, Wahlquist AE, McClure EA. Using REDCap for ambulatory assessment: Implementation in a clinical trial for smoking cessation to augment in-person data collection. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2018:1-16.
11. Lyon JA, Garcia-Milian R, Norton HF, Tennant MR. The use of Research Electronic Data Capture (REDCap) software to create a database of librarian-mediated literature searches. *Med Ref Serv Q.* 2014;33(3):241-252.
12. Kragelund SH, Kjaersgaard M, Jensen-Fangel S, Leth RA, Ank N. Research Electronic Data Capture (REDCap(R)) used as an audit tool with a built-in database. *J Biomed Inform.* 2018;81:112-118.
13. Harvey LA. REDCap: web-based software for all types of data storage and collection. *Spinal Cord.* 2018;56(7):625.
14. Finlay AY, Basra MKA, Piguat V, Salek MS. Dermatology life quality index (DLQI): a paradigm shift to patient-centered outcomes. *J Invest Dermatol.* 2012;132(10):2464-2465.
15. Lewis V, Finlay AY. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004;9(2):169-180.
16. Carvajal C, Vallejos C, Lemaitre D, et al. A REDCap application that links researchers, animal facility staff and members of the IACUC in animal health monitoring. *Lab Anim.* 2018:23677218815723.
17. Yamamoto K, Ota K, Akiya I, Shintani A. A pragmatic method for transforming clinical research data from the research electronic data capture "REDCap" to Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) Study Data Tabulation Model (SDTM): Development and evaluation of REDCap2SDTM. *J Biomed Inform.* 2017;70:65-76.
18. van Tuyl LH, Boers M. Patient's global assessment of disease activity: what are we measuring? *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2811-2813.
19. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210-216.
20. Boehmer D, Eyerich K, Darsow U, Biedermann T, Zink A. Variable response to low-dose naltrexone in patients with Darier disease: a case series; JEADV, 2019 (accepted Dec. 2018)

Anhang

Anhang 1: Dermatologischer Lebensqualitätsfragebogen (DLQI) [25]

1.	Wie sehr hat Ihre Haut in den vergangenen 7 Tagen gejuckt, war wund, hat geschmerzt oder gebrannt?	Sehr Ziemlich Ein bisschen Überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen verlegen oder befangen gemacht?	Sehr Ziemlich Ein bisschen Überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen bei Einkäufen oder bei Haus- oder Gartenarbeit behindert?	Sehr Ziemlich Ein bisschen Überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
4.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung die Wahl der Kleidung beeinflusst, die Sie in den vergangenen 7 Tagen getragen haben?	Sehr Ziemlich Ein bisschen Überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
5.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihre Aktivitäten mit anderen Menschen oder Ihre Freizeitgestaltung beeinflusst?	Sehr Ziemlich Ein bisschen Überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
6.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung es Ihnen in den vergangenen 7 Tagen erschwert, sportlich aktiv zu sein?	Sehr Ziemlich Ein bisschen Überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
7.	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?	ja nein ziemlich ein bisschen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
8.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Probleme im Umgang mit Ihrem Partner, Freunden oder Verwandten verursacht?	Sehr Ziemlich Ein bisschen Überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
9.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihr Liebesleben beeinträchtigt?	Sehr Ziemlich Ein bisschen Überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
10.	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 unsauber wurde)?	Sehr Ziemlich Ein bisschen Überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>

Anhang 3: Investigator's Global Assessment (IGA)

0 (abgeheilt)	keine entzündlichen Veränderungen
1 (fast abgeheilt)	Vereinzelte Hyperkeratosen, keine Erosionen
2 (mild)	Vermehrt Hyperkeratosen, evtl. trockene Erosionen
3 (moderat)	Vermehrt Hyperkeratosen, vereinzelte erosive Läsionen
4 (schwer)	Großflächig betroffen, mazerierte erosive Areale
5 (sehr schwer)	Fast gesamter Körper betroffen, kaum gesunde Haut, multiple erosive, mazerierte Läsionen

Anhang 4: Patient's global assessment (PGA)

0	abgeheilt
1	fast abgeheilt
2	mild
3	moderat
4	schwer
5	sehr schwer