Klinik
für Dermatologie und Allergologie
Universitätsklinikum Ulm
Frau Professor Dr. med. Karin Scharffetter-Kochanek

Effekte systemischer immunmodulierender Therapien auf die Letalität von Patienten mit schweren Unverträglichkeitsreaktionen im Vergleich zur rein supportiven Therapie

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Humanbiologie der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt 2015
von Stefanie Zimmermann
geboren in Titisee-Neustadt

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. J. Weiss
2. Berichterstatter: PD. Dr. med. J. Genuneit

Tag der Promotion: 17.04.2015

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis iii
Abkürzungsverzeichnis v
1. Einleitung 1
1.1. Definition und klinische Ausprägung der Krankheitsbilder 1
1.2. Pathogenese und Genetik 5
1.3. Epidemiologie 6
1.4. Diagnostik und Differentialdiagnose 7
1.5. Ätiologie und Risikobewertung 10
1.6. Letalität und Prognose 11
1.7. Komplikationen 12
1.8. Folgeerscheinungen 13
1.9. Therapie 14
1.10. Zielsetzung 16
2. Methoden 18
2.1. Literatursuche und Titelscreening 18
2.2. Eignungsprüfung 22
2.3. Qualitätsprüfung 25
2.4. Datenextraktion und Datennacherhebung 27
2.5. Studienselektion für die Übersicht über Therapieformen für SJS/TEN 30
2.6. Studienselektion für die Metaanalyse auf Studienebene 37
2.7. Patientenselektion für die Metaanalyse auf Patientenebene 37
2.8. Datenaufbereitung und statistische Auswertung 39
3. Ergebnisse 44
3.1. Systematische Datenerhebung 44
3.2. Übersicht über Therapieformen für SJS/TEN 44
3.3. Vorbereitung der Metaanalyse auf Studienebene 56
3.4. Vorbereitung der Metaanalyse auf Patientenebene 58
3.5. Ergebnisse der Metaanalysen auf Studien- und Patientenebene 63
4. Diskussion 78

4.1. Charakterisierung der eingeschlossenen Studien bzw. Patienten 78
4.2. Übersicht über Therapieformen für SJS/TEN und ihre Effekte 85
4.3. Schwächen und Stärken der Arbeit 95
4.4. Schlussfolgerung 103
5. Zusammenfassung 105
Literaturverzeichnis 107

Abkürzungsverzeichnis

AAD	American Academy of Dematology
Abb.	Abbildung
ADEN	Akute disseminierte epidermale Nekrose
AGEP	Akute generalisierte exanthematische Pustulose
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AKdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALDEN	Algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis
ARDS	Akutes respiratorisches Distresssyndrom
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
CICL	Ciclosporin
CYCL	Cyclophosphamid
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dZh	Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen
EADV	European Academy of Dermatology and Venereology
EEM	Erythema exsudativum multiforme
EEMM	Erythema exsudativum multiforme majus
EM	Erythema multiforme
EMA	European Medicines Agency
ESDR	European Society of Dermatological Research
et al.	Et alii
EuroSCAR	European ongoing case-control surveillance of severe cutaneous adverse reactions
FasL	Fas Ligand
FDA	Food and Drug Administration
GBFDE	Generalized bullous fixed drug eruption; generalisiertes bullöses fixes Arzneimittelexanthem
GvHR	Graft-versus-Host-Reaktion

HIV	Human immunodeficiency virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IL	Interleukin
IMBI	Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik
INF-γ	Interferon gamma
IPD	Individuelle Patientendaten
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
MeSH	Medical Subject Headings
mg	Milligramm
mRNA	Messenger Ribonucleinacid; Boten-Ribonukleinsäure
MV	Moritz Venhoff
n	Anzahl
OR	Odds Ratio
PLPH	Plasmapherese
PS	Peggy Sekula
RegiSCAR	International registry of severe cutaneous adverse reactions to drugs and collection of biological samples
SAS	Statistical Analysing System
SCAR	International collaborative case-control study of severe cutaneous adverse reactions
SCORTEN	Severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis
sFasL	Soluble Fas ligand; löslicher Fas Ligand
SID	Society of Investigative Dermatology
SMR	Standardized mortality ratio
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SSSS	Staphylococcal scalded skin syndrome
STER	Systemische Glukokortikosteroide
SUPP	Rein supportive Therapie

SZ	Stefanie Zimmermann
Tab.	Tabelle
TEN	Toxisch epidermale Nekrolyse
THAL	Thalidomid
TNF-α	Tumornekrosefaktor alpha
TRAIL	TNF Related Apoptosis Inducing Ligand
WHO	World Health Organization; Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

Das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und die Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) stellen seltene, teilweise lebensbedrohliche schwere Haut- und Schleimhautreaktionen dar. Sie sind charakterisiert durch Erytheme mit großflächigen Ablösungen der Epidermis und Erosionen im Bereich der Schleimhäute [184].

Das SJS, die sogenannte SJS/TEN-Übergangsform und die TEN werden als eine Krankheitsentität angesehen, welche sich in der Reaktionsschwere d.h. im Ausmaß der Hautablösung, unterscheiden [11]. In dieser Arbeit werden SJS/TEN teilweise zusammengefasst beschrieben. Die schweren Hautreaktionen werden meistens durch Arzneimittel ausgelöst, wesentlich seltener durch Infekte. Eine Reihe von Arzneimitteln werden zu den ‚hochverdächtigen Auslösern' gezählt, doch führt deren Absetzen nicht automatisch zum Sistieren der Hautablösung bzw. zur Abheilung der Reaktion [121, 122]. Obwohl die Hautreaktionen insgesamt sehr selten auftreten, ist ihr Einfluss auf die öffentliche Gesundheit erheblich, insbesondere aufgrund der hohen Letalität [24, 115, 117, 124, 195].

1.1. Definition und klinische Ausprägung der Krankheitsbilder

Das SJS wurde erstmals 1922 von den Kinderärzten Stevens und Johnson als neues Krankheitsbild publiziert, welches zwei Jungen mit generalisierten Hautveränderungen sowie kontinuierlichem Fieber, entzündeter bukkaler Schleimhaut und schwerer eitriger Konjunktivitis beschreibt [183].

Die TEN, später häufig als Lyell-Syndrom bezeichnet, wurde im Jahr 1956 erstmals von dem Dermatologen Alan Lyell beschrieben. Er berichtete von vier Patienten mit einer generalisierten Hauterkrankung, deren Symptomatik einer Verbrennung ähnelte [102].

Im Jahr 1985 publizierte Ruiz-Maldonado 60 Fälle mit Haut- und Schleimhautablösungen, die er als akute disseminierte epidermale Nekrolyse (ADEN) Typ 1, 2 und 3 bezeichnete. Diese neue klinische Klassifizierung unterschied ADEN Typ 1 (medikamenteninduziertes SJS), ADEN Typ 2 (medikamenteninduzierte Übergangsfälle), und

ADEN Typ 3 (medikamenteninduzierte TEN), erlaubte jedoch keine Unterscheidung zwischen Erythema exsudativum multiforme (EEM) und SJS [159].

Die heute weltweit anerkannte Konsensusdefinition der schweren blasenbildenden Hautreaktionen von Bastuji-Garin et al. wurde im Jahr 1993 veröffentlicht und differenziert zwischen Erythema exsudativum multiforme majus (EEMM), SJS, SJS/TEN-Übergangsform und TEN [18]. Das EEMM unterscheidet sich von den anderen genannten Hauterkrankungen sowohl in seinem klinischen Bild als auch in seiner möglichen Ätiologie (siehe 1.5). SJS, SJS/TEN-Übergangsform und TEN werden als eine Erkrankung mit unterschiedlichem Schweregrad angesehen [11]. Die klinische Unterscheidung richtet sich dabei nach dem Ausmaß der Hautablösung, bezogen auf die Körperoberfläche (KOF) [18].

Neben den Hautveränderungen manifestieren sich bei mehr als 90 % der SJS/TEN-Fälle ophthalmologische, bukkale oder genitale erosive Schleimhautbeteiligungen (Abb. 1, Abb. 2). In einigen Fällen ist auch die Schleimhaut des Respirations- und Gastrointestinaltrakts betroffen [150]. Die Schleimhautveränderungen sind oft schmerzhaft und führen zu klinischen Zeichen wie beispielweise Dysphagie, verminderte Nahrungsaufnahme, schmerzhafte Miktion und erhöhte Lichtempfindlichkeit [6, 122, 151].

Bei ungefähr einem Drittel der SJS/TEN-Patienten beginnt die Erkrankung mit nicht spezifischen Symptomen wie Fieber, Kopfschmerzen, Rhinitis und Myalgie, welche den Haut- bzw. Schleimhautveränderungen ein bis drei Tage vorausgehen. Bei einem weiteren Drittel der Patienten beginnt die Krankheit mit einem Exanthem und bei einem Drittel mit Symptomen der Schleimhautveränderungen [6].

Abb. 1: Ophthalmologische Schleimhautbeteiligung

Abb. 2: Orale Schleimhautbeteiligung

1.1.1. SJS

Charakteristisch für ein SJS (Abb. 3) ist eine meist stammbetonte Ausdehnung von atypischen flachen Kokarden (Schießscheibenläsionen) und Makulae (Flecke). Atypische flache Kokarden zeichnen sich durch eine zentrale Blasenbildung aus, die zur Konfluenz neigen [119, 123]. Nach der Konsensusdefinition machen Erosionen und Blasenbildung weniger als 10 % der KOF aus [18].

Abb. 3: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)

1.1.2. SJS/TEN-Übergangsform

Bei der Konsensusdefinition wurde eine Übergangsform zwischen SJS und TEN definiert. Hierbei beträgt die Hautablösung 10 bis 30 % bezogen auf die KOF. Sie ist charakterisiert durch atypische Kokarden bzw. Makulae in großflächiger Ausdehnung mit besonderer Betonung des Körperstamms [18].

1.1.3. TEN mit Makulae

Die TEN ist durch ein stammbetontes Verteilungsmuster und ebenfalls durch atypische flache Kokarden und Makulae gekennzeichnet, welche konfluieren. Bei der TEN kommt es zu einer großflächige Hautablösung mit mehr als 30 % bezogen auf die KOF. Auf den Läsionen entwickeln sich Blasen, die zu großflächigen Hautablösungen führen (Abb. 4) [18].

Abb. 4: Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)

1.1.4. TEN mit großflächigen Erythemen

Eine seltene Sonderform stellt die TEN mit großflächigen Erythemen dar, bei welcher die Hautablösung mehr als 10 % der KOF betrifft. Kennzeichnend ist hier das Fehlen von Makulae und Kokarden [18].

1.2. Pathogenese und Genetik

Es ist bisher unklar, wie es durch die Einnahme eines bestimmten Arzneimittels zur epidermalen Nekrose kommt [119]. Es existieren zahlreiche Hypothesen, die versuchen, den programmierten Zelltod (Apoptose) der Keratinozyten zu erklären.
Eine Hypothese postuliert, dass T-Lymphozyten eine Schlüsselrolle in der Pathogenese von SJS/TEN spielen. Analysen der Blasenflüssigkeit von Erkrankten zeigten einen hohen lymphozytischen Zellgehalt, überwiegend bestehend aus zytotoxischen CD8-positiven T-Zellen [38, 91]. Es wird angenommen, dass die T-Zellen aus den Blasen der Patienten arzneimittelspezifische zytotoxische Aktivität gegenüber autologen B-Zellen und Keratinozyten aufweisen und die Apoptose der Zellen durch einen Perforin/Granzym B Mechanismus induzieren [131].
Kontrovers wird die Rolle des Todesrezeptors Fas und dessen Liganden (FasL) bei der Apoptose der Keratinozyten diskutiert. Eine Studie von Viard et al. zeigte, dass der FasL auf den Zellmembranen der Keratinozyten von TEN-Erkrankten überexprimiert wird. Ebenso konnte ein hoher Wert an löslichem Fas Ligand (sFasL) im Serum der Patienten nachgewiesen werden. Daher wird vermutet, dass FasL mit Fas interagiert und den programmierten Zelltod der Keratinozyten induziert [199].
Ferner wird vermutet, dass für die Keratinozytenapoptose verschiedene Zytokine verantwortlich sind [8, 138, 141, 200]. So wurden in der Blasenflüssigkeit von TEN-Patienten signifikant höhere Mengen an Interferon gamma (INF-γ) und Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α) sowie TRAIL (TNF Related Apoptosis Inducing Ligand) gefunden als in der Blasenflüssigkeit von Verbrennungspatienten und im Serum von gesunden Kontrollpersonen und TEN-Erkrankten [8, 132].
Kürzlich wurde Granulysin als wichtigster Mediator für die epidermale Nekrolyse identifiziert. Das kationische zytolytische Protein wird hauptsächlich durch zytotoxische T-

Lymphozyten sowie natürlichen Killerzellen freigesetzt. In der Blasenflüssigkeit von SJS/TEN-Patienten war die Granulysinkonzentration zwei bis vier Größenordnungen höher als die Konzentrationen anderer zytotoxischer Proteine wie Perforin, Granzym B oder sFasL. Die Entfernung von Granulysin aus der Blasenflüssigkeit der SJS/TEN-Patienten führte zu einem verminderten Absterben der Keratinozyten. Weiterhin korrelieren die Granulysinwerte bei SJS/TEN mit dem klinischen Schweregrad. Im Gegensatz dazu konnte Granulysin bei anderen blasenbildenden Hautreaktionen nicht in der Blasenflüssigkeit nachgewiesen werden [2, 36].

Es besteht weiterer Forschungsbedarf, um die Pathogenese der epidermalen Nekrose bei SJS/TEN vollständig aufzuklären, inklusive der Frage, warum die Apoptose der Epidermiszellen auf die Haut und Schleimhaut beschränkt ist [6]. Ferner scheint das Risiko für SJS/TEN nicht nur im Zusammenhang mit der Einnahme verdächtiger Arzneimittel zu stehen, sondern auch mit einer genetischen Veranlagung [119].

In der han-chinesischen Bevölkerung konnte eine 100 %-ige Assoziation für das Auftreten von SJS/TEN mit der Einnahme von Carbamazepin und dem Allel des humanen Leukozytenantigens HLA-B*1502 bzw. Allpopurinol und HLA-B*5801 festgestellt werden [35, 76]. In der europäischen Bevölkerung war die Assoziation zwischen Carbamazepin-induziertem SJS/TEN und HLA-B*1502 nicht nachweisbar, wohingegen zwischen Allopurinol-induziertem SJS/TEN und HLA-B*5801 in 55 % ein Zusammenhang beobachtet wurde [99, 100]. Diese Ergebnisse zeigen, dass die genetische Prädisposition für SJS/TEN stark vom jeweiligen Arzneimittel abhängt sowie von der ethnischen Zugehörigkeit [100, 115].

1.3. Epidemiologie

Die Seltenheit von SJS/TEN zeigt sich in vielen epidemiologischen Studien. Eine in Deutschland durchgeführte epidemiologische Studie mit retrospektivem Studiendesign ermittelte eine Inzidenz von 0,93 bzw. 1,1 Fällen pro Jahr pro eine Million Einwohner für SJS/TEN zwischen 1981 bis 1985 [166]. Eine retrospektive Studie aus Frankreich, die TEN-Fälle im gleichen Zeitraum erfasste, berechnete eine Inzidenz von 1,2 Fälle pro Jahr pro eine Million Einwohner [154]. In anderen Ländern wurde

eine Inzidenz für SJS/ TEN zwischen 1,4 und 6 pro Millionen Personenjahre berichtet [115].

Das prospektive, populationsbezogene Register für schwere Hautreaktionen des Dokumentationszentrums schwerer Hautreaktionen (dZh) in Freiburg erfasst seit 1990 systematisch alle hospitalisierten Erkrankungsfälle von SJS/TEN und EEMM in der Bundesrepublik Deutschland. Aufgrund der hohen Erfassungsraten von 80 bis 90 %, ermittelt das dZh verlässliche Inzidenzraten für SJS/TEN von eins bis zwei Fällen pro eine Million Einwohner pro Jahr (Schwankungen zwischen 1,53 und 1,89) [114, 117]. Das dZh steht dabei in engem Austausch mit Verbrennungszentren, Kinderkliniken, dermatologischen Kliniken und Abteilungen sowie internistischen Abteilungen und Intensivstationen, die Patienten mit schweren Hautreaktionen behandeln [161].

Frauen sind öfter von SJS/TEN betroffen als Männer. Das Verhältnis von Frauen zu Männern wird in der Literatur mit 3:2 bis 2:1 angegeben [153]. Im deutschen Register treten SJS/TEN mit einem Anteil von 57 bis 63 % bei Frauen auf. Dies entspricht ungefähr einem Verhältnis von 3:2 [124]. Auch in einer französischen epidemiologischen Studie waren Frauen häufiger betroffen [154].

Schwere Hautreaktionen können jede Altersgruppe betreffen. Eine Studie von Bastuji-Garin et al. zeigt, dass die Inzidenz der TEN bei älteren Erwachsenen höher ist als bei jüngeren Erwachsenen [19]. Das Durchschnittsalter für SJS/TEN beträgt im populationsbezogenen deutschen Register zwischen 1990 und 2008 für über 2200 Patienten 53,4 Jahre (1 bis 94 Jahre) [124].

1.4. Diagnostik und Differentialdiagnose

Selbst für erfahrene Ärzte ist die Diagnosestellung von SJS/TEN eine Herausforderung [6]. Ein wichtiges klinisches Zeichen bei SJS/TEN ist das positive Nikolski-Phänomen, d.h., dass sich die intakte Blase bei tangentialem Fingerdruck verschieben lässt [163].

Bei Verdacht auf SJS/TEN sollte zur Diagnosesicherung immer eine Hautbiospie für die histologische Untersuchung entnommen werden. Bei einer frühzeitigen Gewebeentnahme zeigen sich einzelne disseminierte nekrotische Keratinozyten, wobei im Spätstadium der Erkrankung eine konfluierende epidermale Nekrose vorherrscht.

Charakteristisch für SJS/TEN ist ebenso eine Vakuolisierung der Basalmembran bis hin zur subepidermalen Spaltbildung. In der oberen Dermis findet sich ein perivaskuläres, lymphohistiozytäres Infiltrat, welches eosinophile Granulozyten enthält [119, 160].

Eine wichtige Differentialdiagnose zum SJS stellt das EEMM dar (Abb. 5). Die Histologie kann keine eindeutige Unterscheidung zwischen EEMM und SJS/TEN leisten, da beide das Bild des sogenannten ‚epidermalen Typs des EEM' zeigen [119]. Das EEMM unterscheidet sich von SJS/TEN jedoch in seinem klinischen Bild. Charakteristisch für das EEMM sind typische Kokarden, die sich vor allem extremitätenbetont finden. Typische Kokarden sind charakterisiert durch eine scharf begrenzte, runde Form und bestehen aus mindestens drei konzentrischen Ringen [119, 123]. Das EEMM ist durch Hautablösung von weniger als 10 % der KOF gekennzeichnet, oft sind nur 1 bis 3 % der KOF betroffen [18]. Erosive Schleimhautveränderungen treten bei der Majorform (EEMM) auf, nicht jedoch bei der Minorform (EEM) [64, 122]. Auslöser für EEMM sind fast nie Arzneimittel, sondern hauptsächlich Infektionen. Dazu gehören beispielsweise Herpes simplex Eruptionen oder Infektionen der Atemwege, z.B. durch Mycoplasma pneumoniae [95, 124].

Abb. 5: Erythema exsudativum multiforme majus (EEMM)

Für eine Differenzierung zwischen Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) und SJS/TEN kann eine Schnellschnittdiagnostik eines Kryostatpräparates durchgeführt werden. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Blasendachs findet man

beim SSSS eine intraepidermale und bei SJS/TEN eine subepidermale Spaltbildung [111, 122]. Ferner kann aus der Blutkultur von SSSS-Erkrankten ein toxinproduzierender Staphylokokkenstamm isoliert werden. Das SSSS ist gekennzeichnet durch großflächige Erytheme sowie Erosionen auf geröteter oder unauffälliger Haut. Im Gegensatz zu SJS/TEN bestehen keine fleckigen, konfluierenden Hautveränderungen. Die Hautablösungen beim SSSS sind sehr oberflächlich, das Nikolski-Phänomen häufig positiv. Nur selten sind Schleimhäute beim SSSS betroffen [118, 123].

Eine weitere Differentialdiagnose stellt das generalisierte bullöse fixe Arzneimittelexanthem (generalized bullous fixed drug eruption, GBFDE) dar. Das Nikolski-Phänomen ist bei GBFDE auf gesunder Haut negativ. Eine histologische Differenzierung zwischen beiden Reaktionsformen ist nicht möglich, das klinische Erscheinungsbild ist jedoch unterschiedlich. Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal sind die beim GBFDE oft auftretenden, großen rundlichen oder länglichen Plaques, welche deutlich abgesetzt erkennbar sind. Die Haut zwischen den Plaques stellt sich normal und unverändert dar. Blasen oder Erosionen und Blasenreste finden sich im Zentrum der abgegrenzten Herde, die Peripherie zeigt ein Erythem. Im Gegensatz zu SJS/TEN liegen keine Kokarden vor [123].

Ebenso müssen autoimmun-bullöse Dermatosen wie Pemphigus vulgaris und bullöses Pemphigoid abgegrenzt werden, die sich sowohl histologisch als auch in ihrem klinischen Bild von SJS/TEN unterscheiden. Es empfiehlt sich eine Immunfluoreszenz-Untersuchung einer Hautbiopsie durchzuführen. Der Nachweis von Autoantikörpern in der Haut sichert die Diagnose einer bullösen Autoimmundermatose [119, 215].

Eine weitere Differentialdiagnose stellt die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) dar. Sie ist eine akut auftretende Hautreaktion mit hohem Fieber, welche ebenfalls meistens durch Arzneimittel ausgelöst wird. AGEP kann eine Art positives Nikolski-Phänomen durch die Konfluenz der charakteristischen kleinen, nicht follikulären Pusteln vortäuschen. Schleimhautbeteiligungen verlaufen mild und treten selten auf. Meist sind sie auf einen mukösen Bereich, hauptsächlich auf die Mundschleimhaut, beschränkt [176].

1.5. Ätiologie und Risikobewertung

SJS/TEN werden überwiegend durch Arzneimittel ausgelöst und scheinen deutlich weniger häufig ohne vorherige Arzneimitteleinnahme aufzutreten [116]. Andere mit SJS/TEN assoziierte Faktoren sind Infektionen durch Erreger wie beispielsweise HIV (human immunodeficiency virus) [20], Mycoplasma pneumoniae [49, 113, 148, 185], Hepatitis-A-Virus [53, 202], und Yersinia enterocolitica [142] sowie Impfungen [78]. Zu den nicht infektiösen Risikofaktoren zählen die Radiotherapie [105, 158], der systemische Lupus erythematodes [27] und weitere Kollagen-Gefäßkrankheiten [53]. Ebenso wurde der Fall eines TEN-Patienten mit einer schweren aplastischen Anämie nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation beschrieben [213]. Allerdings gibt es auch Fälle ohne eindeutig identifizierbare Auslöser [116].

In zwei großen Fall-Kontrollstudien wurde in den letzten zwei Jahrzehnten eine Bewertung des Risikos von Arzneimitteln hinsichtlich der Auslösung von SJS/TEN vorgenommen.

In der ersten zwischen 1989 und 1995 in Europa durchgeführten Fall-Kontrollstudie (‚international case-control study on severe cutaneous adverse reaction', SCAR-Studie), wurden 245 Patienten mit 1147 Kontrollen verglichen und Arzneimittel hinsichtlich ihres Risikos der Auslösung von SJS/TEN bewertet. Ein deutlich erhöhtes Risiko wurde für antibakterielle Sulfonamide, bestimmte Antiepileptika, nichtsteroidale Antiphlogistika vom Oxicam-Typ, Allopurinol und Chlormezanon beschrieben [155].

Die zweite internationale Fall-Kontrollstudie (‚European ongoing case-control surveillance of SCAR', EuroSCAR-Studie), die zwischen 1997 und 2001 in Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, den Niederlanden und Österreich durchgeführt wurde, lieferte neuere Daten zum Arzneimittelrisiko für SJS/TEN [121]. Dabei wurden 379 Patienten mit SJS/TEN, die stationär aufgenommen wurden, mit 1505 Kontrollpersonen hinsichtlich des Arzneimittelgebrauchs verglichen. In der EuroSCAR-Studie konnten die Ergebnisse der SCAR-Studie hinsichtlich des Risikos von beispielsweise Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin bestätigt werden, während für Valproinsäure kein erhöhtes Risiko berechnet wurde. Ziel dieser Fall-Kontrollstudie war es unter anderem neu zugelassene Arzneimittel hinsichtlich ihres Risikopotentials zur Auslösung von SJS/TEN zu bewerten. Ein erhöhtes Risiko zeigte sich für Lamotrigin, ein

Antiepileptikum, und Nevirapin, ein nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptaseinhibitor zur HIV-Therapie [121]. Allopurinol gilt in Europa und Israel als führender Auslöser von SJS/TEN [61].

Die Identifizierung des auslösenden Arzneimittels im Einzelfall ist oft schwierig. Es sind keine in-vitro oder in-vivo Testmethoden vorhanden, um einen kausalen Zusammenhang zwischen einem spezifischen Arzneimittel und SJS/TEN zu bestimmen [116]. Es werden deshalb klinisch-epidemiologische Daten herangezogen, um das Risiko von Arzneimitteln zur Auslösung von schweren blasenbildenden Hautreaktionen zu bewerten.

Eine individuelle Arzneimittelanamnese ist von großer Bedeutung. Das Zeitintervall zwischen dem Beginn der Arzneimitteleinnahme und dem Auftreten der schweren Hautreaktion (Indextag) ist bei der Risikobewertung ein wichtiges Kriterium und liegt üblicherweise bei weniger als vier Wochen [164]. Es ist allerdings oft sehr schwierig zu bestimmen, ob die Symptome, wie beispielsweise oronasale Schmerzen oder eine Konjunktivitis, Zeichen einer akuten Infektion oder der schweren Hautreaktion sind [116].

Entscheidend ist weiterhin, ob das Arzneimittel aus epidemiologischen Studien als Auslöser von SJS/TEN bekannt ist. Darauf basiert ein Algorithmus zur Kausalitätsbewertung von SJS/TEN Fällen, der sogenannte ALDEN (algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis), der eine Hilfestellung zur Bestimmung des verantwortlichen Arzneimittels darstellt. Dieser Algorithmus ermöglicht eine Bewertung des Kausalzusammenhangs von ‚sehr unwahrscheinlich', ‚unwahrscheinlich', ‚möglich', ‚wahrscheinlich' bis ‚sehr wahrscheinlich' zwischen SJS/TEN und einem angewandten Arzneimittel [164].

1.6. Letalität und Prognose

Die Letalität ist bei den schweren blasenbildenden Hautreaktionen sehr hoch. Der Literatur zufolge schwanken die Werte bei TEN zwischen 30 bis 50 %, bei SJS zwischen 5 bis 12 % und bei der SJS/TEN-Übergangsform zwischen 10 bis 30 % [6, 24, 124].

Akutes respiratorisches Distresssyndrom (ARDS) und Multiorganversagen sind die häufigsten Todesursachen, meist ausgelöst durch eine Sepsis mit Staphylococcus aureus oder Pseudomonas aeruginosa. Andere Todesursachen sind Lungenembolien und gastrointestinale Blutungen [24].

Die Wahrscheinlichkeit zu Versterben ist sehr unterschiedlich bei SJS/TEN, wobei mit steigendem Alter und zunehmender Hautablösung das Risiko erhöht wird. Ältere Patienten mit großflächigen Hautablösungen haben eine schlechtere Prognose als Kinder mit vergleichbarem Ausmaß der Hautablösungen [6, 168]. Als weiterer maßgeblicher Risikofaktor für eine schlechte Prognose von SJS/TEN sind Begleiterkrankungen anzuführen. Dazu gehören mitunter vorbestehende schwere Leber- und Nierenerkrankungen [168]. Zugrunde liegende maligne Erkrankungen werden als weitere Risikofaktoren auf die Sterbewahrscheinlichkeit der betroffenen Patienten diskutiert [17, 39, 136, 168].

Es fließen sieben unabhängige Kriterien in einen prognostischen Score für SJS/TEN ein, den sogenannten SCORTEN (severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis), mit dessen Hilfe sich die zu erwartende Sterbewahrscheinlichkeit bei Patienten mit SJS/TEN berechnen lässt. Dazu gehören neben dem Alter über 40 Jahren und einer Hautablösung von mehr als 10 % KOF, eine Herzfrequenz von mehr als 120 Schlägen pro Minute, eine Serumharnstoffkonzentration über 10 mmol/l, eine Plasmabikarbonatkonzentration unter 20 mmol/l, eine Hyperglykämie über 14 mmol/l sowie das Vorliegen einer malignen Erkrankung. Für jedes positive Kriterium wird jeweils ein Punkt vergeben und eine Gesamtpunktzahl berechnet. Bei einer Gesamtpunktzahl von kleiner 2 liegt das Letalitätsrisiko bei 3 % und bei einer Punktzahl von größer gleich 5 bei 90 % [17].

1.7. Komplikationen

Man unterscheidet zwei Arten von Komplikationen: Erstens die unspezifischen Komplikationen, die sich aus dem Versagen der Schutzfunktion der Haut entwickeln, und zweitens die spezifischen Komplikationen, welche durch die Veränderungen bzw. Zerstörungen des Epithels entstehen [153].

Wie bei großflächigen Verbrennungen ist die Barrierefunktion bei SJS/TEN gestört. Neben massiven Verlusten von Flüssigkeit, Elektrolyten, Proteinen sowie Kalorien besteht die Gefahr einer schweren systemischen Infektion. Eine Sepsis ist die Haupttodesursache von TEN-Patienten, die vorwiegend durch zentralvenöse Zugänge ausgelöst wird [6, 116].

Das Epithel von Organen wie z.B. den Bronchien, dem Darm, den Gallengängen und den Nierentubuli kann verändert oder zerstört werden. Oft bleiben diese Veränderungen asymptomatisch oder es kommt lediglich zu leichten Veränderungen von Laborwerten wie z.B. Enzymen [6].

Eine der schwersten Komplikationen besteht, wenn das Epithel der Luftröhre und der Bronchien betroffen ist [6, 116]. Eine pulmonale Beteiligung beeinflusst signifikant den Ausgang der TEN [184]. Außerdem ist sind pulmonale Komplikationen mit einer schlechten Prognose verbunden, da die meisten Patienten eine mechanische Ventilation benötigten und dies mit einer hohen Letalität verbunden ist [93, 129].

Okulare Komplikationen können zu Erkrankungsbeginn oder im späteren Verlauf auftreten. In der Akutphase können die Augenlider und vor allem die Lidränder geschwollen, gerötet und verkrustet sein. Bei vielen Patienten bildet sich eine oft purulente Konjunktivitis aus. Eine schwere Beteiligung der Konjunktivae kann zu einer pseudomembranösen oder membranösen Konjunktivitis führen. Um das Risiko von Augenschäden zu minimieren, ist eine regelmäßige augenärztliche Untersuchung und Mitbetreuung sowie eine sofortige Behandlung von okularen Veränderungen nötig [34, 144, 212].

1.8. Folgeerscheinungen

Narbenbildung der Haut wird nur bei wenigen Patienten beobachtet [172]. Störungen der Pigmentierung sind fast unvermeidbar und resultieren meistens in Hyper- bzw. Hypopigmentierungen. Diese Hautveränderungen bilden sich mit der Zeit meistens zurück [135, 141, 153]. Als kutane Folgeschäden können sich ebenso eine Hyperhidrose sowie Juckreiz und Xerodermie manifestieren [116, 135, 150].

Weiterhin kann es zu einem Nagelverlust sowie später zu einem abnormalen Nagelwachstum mit Nageldystrophien kommen. Sowohl Finger- als auch Zehnägel können betroffen sein [59, 104, 153, 172].
Je nach Schleimhautbeteiligung in der Akutphase können sich verschiedene Folgeschäden ausbilden [119]. Schäden der vulvovaginalen Schleimhaut können zu vaginalen Stenosen oder Strikturen führen sowie zu Schleimhauttrockenheit, Juckreiz, Schmerzen, Brennen und eitrigem blutgefärbtem vaginalen Ausfluss [112, 172].
Pulmonale Komplikationen werden in der Akutphase beobachtet. Patienten, die SJS/TEN überleben, können bleibende respiratorische Folgeerscheinungen und eine Reduktion der Diffusionsfähigkeit an Kohlenmonoxid bis zu 30 bis 40 % unterhalb der Normalwerte entwickeln. Zu den chronischen Komplikationen, die selten in der Literatur beschrieben sind, zählen beispielsweise Bronchiolitis obliterans, chronische obstruktive Lungenerkrankungen, Bronchiektasien und chronische Bronchitiden [81, 109][109].
Die häufigsten und schwersten Folgeerscheinungen betreffen die Augen [6]. Nach der akuten inflammatorischen Phase folgt eine Phase mit persistierenden epithelialen Defekten und Ulzerationen, die bis zur Hornhauteinschmelzung führen können [34]. Die chronischen Komplikationen resultieren aus den funktionellen Veränderungen des konjunktivalen Epithels mit Trockenheit und pathologischem Tränenfilm [31, 119]. Als Folge leiden viele Patienten an trockenen Augen, Trichiasis (Einwachsen der Wimpern), Entropium (Einwärtskehrung des Lids), Fibrose, Symblepharon (Zusammenwachsen der Bindehaut des Lids mit der Bindehaut des Augapfels) und Visusveränderungen [211].

1.9. Therapie

Um ein multidisziplinäres Management gewährleisten zu können, sollte bei großflächigen Hautablösungen eine Verlegung in eine spezialisierte Intensiv- oder Verbrennungseinheit erfolgen [153]. Eine rechtzeitige Verlegung z.B. in ein Verbrennungszentrum wird mit einer besseren Prognose von SJS/TEN assoziiert [136].
Die wichtigste Maßnahme nach dem Auftreten von SJS/TEN ist die frühe Diagnosestellung und das sofortige Absetzen aller verdächtigen und nicht lebensnotwendigen

Arzneimittel. Es ist allerdings nicht einfach, vor allem bei Multimedikation, die verdächtigen Substanzen zu identifizieren. Je früher das auslösende Arzneimittel abgesetzt wird, desto besser ist die Prognose der schweren Hautreaktionen [52, 181]. Patienten sollte empfohlen werden, den bzw. die Auslöser zu meiden, ebenso chemisch verwandte Substanzen, um das Risiko eines Rezidivs zu vermeiden [153].

SJS/TEN werden als immunologisch vermittelte Entzündungsreaktionen betrachtet. Es gibt diverse immunmodulierende Behandlungen, die als spezifische Therapieansätze angesehen werden, die beabsichtigen in diese Reaktion einzugreifen, um das Fortschreiten der Nekrose aufzuhalten [123, 152]. Lediglich ein Therapievorschlag wurde in einer randomisierten kontrollierten Studie getestet. Diese Studie zeigte allerdings, dass die Sterberate unter der Therapie mit Thalidomid im Vergleich zur rein supportiven Therapie deutlich erhöht war [205]. Weitere immunmodulierende Behandlungsvorschläge waren Gegenstand in diversen nicht-randomisierten Studien und werden widersprüchlich diskutiert. Beispielsweise gibt es für systemisch verabreichte Glukokortikosteroide und intravenöse Immunglobuline sowohl vielversprechende Studienergebnisse als auch Studien, die keinen Nutzen zeigen [13, 44, 74, 165, 190, 199].

Solange keine ausreichende Evidenz für eine Wirksamkeit immunmodulierender Therapien vorliegt und die Pathogenese der Erkrankungen nicht ausreichend geklärt ist, konzentriert sich die Behandlung auf symptomatische und lokale Maßnahmen [116].

Die symptomatische Behandlung von SJS/TEN ist ähnlich der einer zweitgradigen Verbrennung. Sie sieht unter anderem eine Erhöhung der Umgebungstemperatur auf 30 bis 32 °C vor, um einer Hypothermie sowie Zittern entgegenzuwirken [153, 184]. Ebenso ist eine frühzeitige enterale Ernährung über eine Sonde wie z.B. einer Nasensonde von Bedeutung, um den Proteinverlust auszugleichen und um die Heilung kutaner Läsionen zu unterstützen [153]. Eine retrospektive Studie bei Kindern hat gezeigt, dass SJS/TEN-Patienten einen 22 % niedrigeren Energiebedarf haben als Verbrennungspatienten [108]. Weiterhin ist für die Behandlung von SJS/TEN-Patienten eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr mit Elekrolytlösungen und ggf. einer Albuminlösung wichtig. Auch hier liegt der Flüssigkeitsbedarf niedriger als bei Verbrennungspatienten [174]. Antibiotika sollten nur bei Verdacht auf eine Infektion oder eine Sepsis

und nicht prophylaktisch eingesetzt werden [153]. Gegebenenfalls benötigen die Patienten außerdem eine adäquate Schmerztherapie [116].
Es gibt unterschiedliche Therapieansätze hinsichtlich der topischen Behandlung von SJS/TEN-Patienten [54]. Manche Arbeitsgruppen favorisieren eine konservative Behandlung, welche vorsieht, die Blasen zu belassen oder lediglich steril zu punktieren, um die Reepithelisierung zu fördern und ein zu starkes Austrocknen zu verhindern [39, 54, 116, 153, 184]. Verbrennungsmediziner bevorzugen dagegen ein Entfernen der nekrotischen Haut. Dieses sogenannte Hautdebridement kann zu einer sekundären Narbenbildung führen, vor allem bei aggressivem Bürstendebridement der Haut [119].
Sowohl nach der konservativen als auch aggressiven Wundbehandlung werden die Erosionen mit desinfizierenden Lösungen wie z.B. Chlorhexidin behandelt und mit adäquaten Wundauflagen abgedeckt [54]. Als Wundauflagen dienen kutane Allo- oder Xenotransplantate [143] aber auch künstliche Materialien wie z.B. Biobrane® [22].
Neben der Haut ist eine Behandlung der betroffenen Schleimhäute essentiell. Bei oralen, nasalen sowie genitalen und analen Schleimhauterosionen kommen unter anderem antiseptische Lösungen und Cremes zur Anwendung [153]. Patienten mit Augenbeteiligung benötigen eine engmaschige ophthalmologische Betreuung und eine tägliche oberflächenpflegende anti-inflammatorische Therapie [34, 116].

1.10. Zielsetzung

Hauptsächlich wegen der Seltenheit der Erkrankungen gibt es bis heute kein evidenzbasiertes Behandlungsprotokoll für SJS/TEN. Die vorliegende Übersichtsarbeit beabsichtigt eine Grundlage für ein solches Protokoll zu schaffen. Um dieses Ziel zu erreichen muss die Datenlage hinsichtlich Therapien für SJS/TEN geklärt werden, die derzeit sehr unklar ist.
Zunächst sollen Informationen aus allen Studientypen zusammengeführt werden, um eine umfassende Übersicht über mögliche Therapieformen für SJS/TEN zu geben. Der besondere Fokus der Arbeit liegt bei den systemischen immunmodulierenden Therapien wie beispielsweise den systemischen Glukokortikosteroiden und intrave-

nösen Immunglobulinen, wobei diese hinsichtlich ihrer Wirksamkeit mit der rein supportiven Therapie verglichen werden sollen. Letztere gilt mangels Evidenz anderer Therapien als momentaner ‚Goldstandard'.

Aufgrund der limitierten und heterogenen Datenlage soll sowohl eine reguläre Metaanalyse basierend auf aggregierten Studiendaten (Metaanalyse auf Studienebene) als auch eine Analyse basierend auf individuellen Patientendaten (IPD, Metaanalyse auf Patientenebene) durchgeführt werden. Die Zielgröße soll dabei die Letalität in der akuten Phase der Erkrankung (Krankenhausletalität) sein. Da SJS/TEN mit einer hohen Letalität assoziiert sind, ist eine Senkung der Sterberate eine äußerst wichtige therapeutische Zielgröße [6, 24, 124]. Nicht nur das Sterberisiko ist hoch, sondern auch das Risiko für Komplikationen während der Akutphase der Erkrankung und für Spätschäden bei den Überlebenden [119].

Aus wissenschaftlicher Sicht besteht der Nutzen der Arbeit in erster Linie darin, dass evidenzbasierte Erkenntnisse zur Behandlung einer seltenen, aber schwerwiegenden Erkrankung auch bei Fehlen von randomisierten kontrollierten Studien vorliegen. Diese sollen zur Hypothesengenerierung für zukünftige neue Therapieansätze sowie als Grundlage für die Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien dienen. Von den Ergebnissen der systematischen Übersichtsarbeit profitieren nicht nur Patienten mit SJS/TEN, für deren Behandlung es bislang keine Standards gibt. Auch die behandelnden Ärzte fühlen sich in der Therapieentscheidung oft überfordert, da es bislang keine evidenzbasierten immunmodulierenden Therapieempfehlungen gibt.

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert (Förderkennzeichen 01KG1018). In Absprache mit dem BMBF wurden bereits im Vorfeld klare Fragestellungen und ein detailliertes Protokoll erstellt, anhand dessen die vorliegende Arbeit durchgeführt wurde. Außerdem wurden Fachleute der Cochrane Skin Group in Nottingham und des Deutschen Cochrane Zentrums in Freiburg hinzugezogen, um die methodischen Vorgaben des Cochrane-Handbuchs zu berücksichtigen.

2. Methoden

Nach einer systematischen Literatursuche wurden alle gefundenen Referenzen auf Relevanz für die vorliegende Fragestellung geprüft und relevante Artikel beschafft. Die Artikel wurden anschließend auf deren Eignung geprüft. Alle Studientypen, die die vordefinierten Einschlusskriterien erfüllten, wurden eingeschlossen. Die Studien wurden weiter einer Qualitätsprüfung unterzogen. Parallel zur Qualitätsprüfung wurden für das Thema relevante Daten aus den Artikeln extrahiert und fehlende Informationen bei den jeweiligen Studiengruppen eingeholt. In einem letzten Schritt wurden alle Studien, entsprechend der Datenlage und Datenqualität, für deren Einschluss bewertet. Zunächst wurden Studien selektiert, um ein Überblick über systemische immunmodulierende Therapieformen für SJS/TEN zu geben. Um deren Therapieeffekte zu evaluieren, wurden Metaanalysen durchgeführt. Nachfolgend werden die einzelnen Schritte der Arbeit vorgestellt und anhand der Abbildung 6 schematisch dargestellt.

2.1. Literatursuche und Titelscreening

Deutsche, englische, französische und spanische Veröffentlichungen, die zwischen Januar 1990 und Dezember 2012 erschienen sind und mindestens eine Behandlungsstrategie (systemisch immunmodulierend oder rein supportiv) untersuchen, wurden selektiert. Publikationen vor 1990 wurden ausgeschlossen, da in dieser Zeit die Hautreaktionen im Rahmen der heute international akzeptierten Konsensusdefinition für SJS/TEN, die im Jahr 1993 veröffentlicht wurde, neu definiert wurden [18].

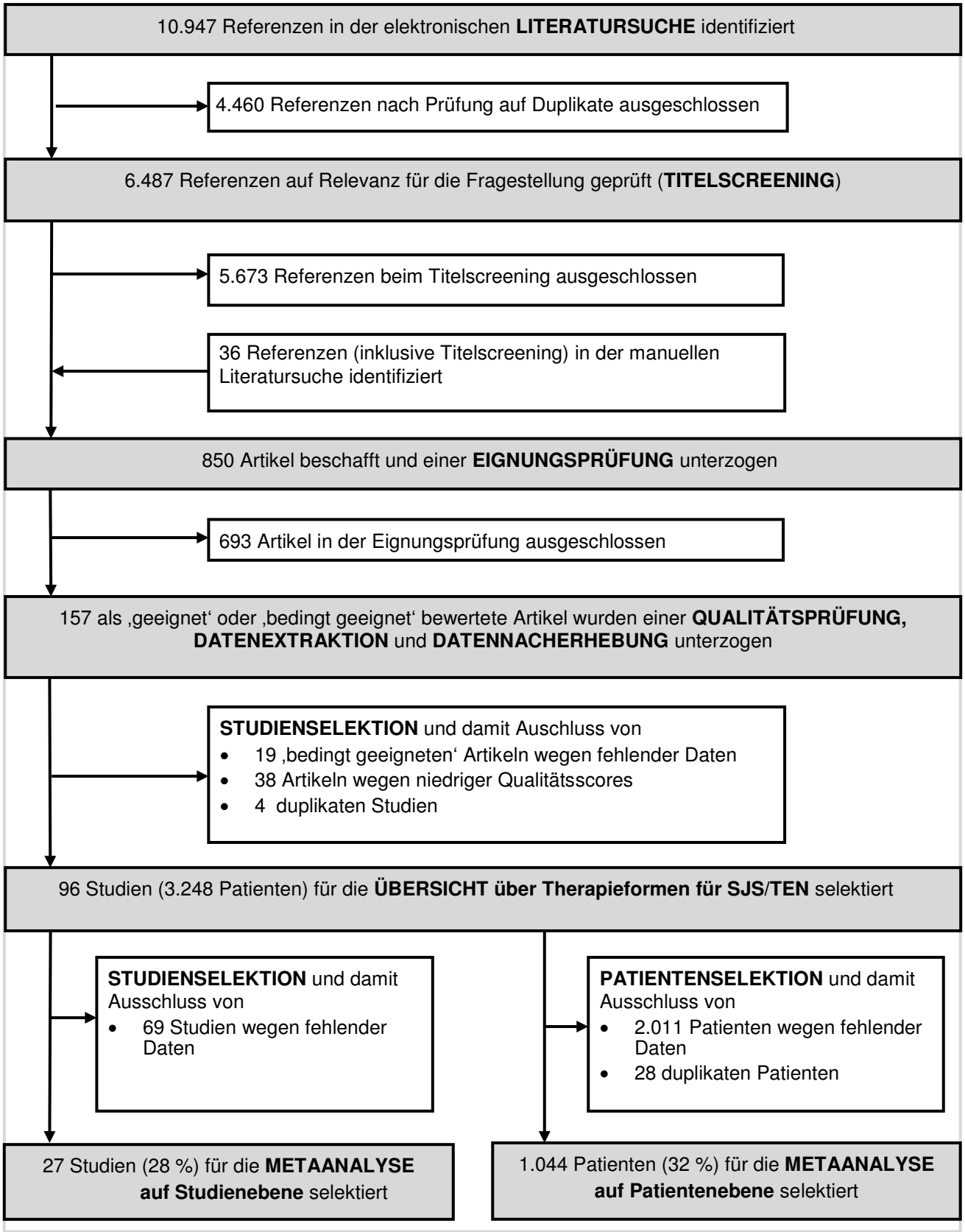

Abb. 6: Ablaufplan der systematischen Übersichtsarbeit

2.1.1. Elektronische Literatursuche

Für die elektronische Suche wurden zunächst die zu durchsuchenden Datenbanken, die Suchstrategie inklusive der MeSH-Begriffe (Medical Subject Headings) und die Textwortsuche festgelegt. Die folgenden Datenbanken wurden mit jeweils spezifisch angepasster Suche berücksichtigt (Anhang 1): Medline sowie Medline Daily (Ovid: Suche mit MeSH), Medline Inprocess (Ovid: Textwortsuche), Web of Science, Embase (DIMDI, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information), Scopus und die Cochrane Library (Central).
Nach erfolgreicher erster Literatursuche im Mai 2011 wurde die Suche im Dezember 2012 aktualisiert. Die erneute Suche wurde entsprechend der früheren Recherche durchgeführt, wobei zwischenzeitliche Änderungen in den Suchoberflächen berücksichtigt wurden. Die bei der Suche identifizierten Referenzen, wurden mit dem Ergebnis der früheren Suche abgeglichen und dann in analoger Weise bearbeitet. Bei der elektronischen Literaturrecherche wurden insgesamt 10.947 Referenzen gefunden, die in einer elektronischen Literaturliste (Excel) verwaltet wurden.

2.1.2. Prüfung auf duplikate Referenzen

Bedingt durch die parallele Suche in mehreren Datenbanken wurden verschiedene Referenzen mehrfach gefunden. Bei der Prüfung auf duplikate Referenzen wurden sowohl Autoren als auch Titel miteinander verglichen und mehrfach identifizierte Referenzen ausgeschlossen. Diese Prüfung reduzierte die Anzahl um 4.460 Zitate.

2.1.3. Titelscreening

Die verbleibenden 6.487 Zitate der elektronischen Literaturliste wurden anhand ihrer Titel auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung geprüft (Titelscreening). Es konnte davon ausgegangen werden, dass die Suche auch Publikationen umfasste, die bereits an dieser Stelle wieder ausgeschlossen werden mussten. Die Ursache hierfür liegt unter anderem in der Problematik, dass Arzneimittel sowohl als Auslöser der Reaktion wie auch als Therapien derselben in Frage kommen. Referenzen wurden als relevant beurteilt und für die Literaturbeschaffung ausgewählt, wenn der Titel

anzeigte, dass sich der Artikel mit Fallserien bzw. therapiebezogenen Themen hinsichtlich der Erkrankungen EM, SJS/TEN bzw. Lyell-Syndrom beschäftigt. Aussortiert wurden Referenzen, wenn aus dem Titel direkt hervorging, dass der Artikel von nicht therapiebezogenen Themen oder anderen Erkrankungen als EM, SJS/TEN bzw. Lyell-Syndrom (z.B. Psoriasis) berichtet. Referenzen, deren Titel keine eindeutigen Schlüsse zuließen, wurden sicherheitshalber für die weitere Prüfung auf Eignung beschafft. Insgesamt 5.673 Referenzen wurden beim Titelscreening ausgeschlossen und 814 Referenzen für die Beschaffung und Eignungsprüfung ausgewählt.

2.1.4. Manuelle Literatursuche inklusive Titelscreening

Als Ergänzung zur elektronischen Suche wurde eine manuelle Literaturrecherche in anderen Quellen durchgeführt, um eventuell weitere Veröffentlichungen zu möglichen Therapieformen von SJS/TEN zu finden. Die dabei zusätzlich gefundenen Referenzen, wurden direkt einem Titelscreening unterzogen und alle als relevant beurteilten Referenzen in die elektronische Literaturliste integriert.

Die Prüfung der Präsenzliteratur der dZh-Datenbank ergab neun zusätzliche Publikationen zur elektronischen Suche. Die Datenbank der ‚Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft', (AKdÄ), des ‚Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte' (BfArM) und der ‚Food and Drug Administration' (FDA) wurden ebenfalls geprüft. Aus der Datenbank der FDA wurden zwei relevante Publikationen ausgewählt. Eine Anfrage wurde an die AKdÄ gestellt, deren Datenbank mit der des BfArMs abgeglichen bzw. fusioniert vorliegt. Bei der AKdÄ liegen einerseits Einzelfallberichte vor, andererseits gibt es eine Literatursammlung bzw. –datenbank, die aber keine über die elektronische Literaturliste hinausgehenden Informationen enthält.

Ebenso wurden Abstraktbände von Tagungen führender medizinischer und wissenschaftlicher Fachgesellschaften (Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Society of Investigative Dermatology (SID), European Society of Dermatological Research (ESDR), European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), American Academy of Dematology (AAD)) gesichtet. Gefunden wurden sieben zusätzlich relevante Referenzen.

Die Übersichtsartikel wurden einer manuellen Überprüfung der Referenzlisten unterzogen (manueller Referenzabgleich). Die Referenzen aus diesen Artikeln wurden mit der elektronischen Literaturliste verglichen und so 18 zusätzlich relevante Referenzen gefunden.

Ferner wurden drei klinische Datenbanken, die Datenbank der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO International Clinical Trials Registry Platform), der europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA EU Clinical Trials Register) und des ‚National Institutes of Health' (ClinicalTrials.gov), nach Therapiestudien mit SJS/TEN-Patienten durchsucht. Lediglich in der letztgenannten Datenbank wurden relevante Referenzen gefunden, wobei diese vier Studien nach einer genaueren Prüfung nicht eingeschlossen wurden. Zwei dieser Studien wurden nicht berücksichtigt, da sie sich mit der Therapie von trockenen Augen im Zusammenhang mit SJS beschäftigen, nicht jedoch mit der systemischen Therapie der Reaktion, die in der vorliegenden Arbeit untersucht werden soll (Identifier: NCT01488396, Identifier: NCT01178242). Eine weitere Studie (Identifier: NCT00372723) war wegen zu langsamer Rekrutierung zurückgezogen worden. Die vierte Studie (Identifier: NCT01696500) wurde außerhalb des Zeitraums der Literatursuche abgeschlossen und konnte deshalb nicht weiter berücksichtigt werden. Es handelt sich dabei um eine Interventions-Therapiestudie, in der intravenöse Immunglobuline auf Wirksamkeit und Sicherheit bei SJS/TEN-Patienten untersucht wurden. Eine Publikation ist ausstehend.

Insgesamt 36 Referenzen wurden bei der manuellen Literatursuche für die Beschaffung und Eignungsprüfung ausgewählt, die in der elektronischen Recherche nicht gefunden wurden. Diese geringe Zahl an zusätzlichen Ergebnissen spricht für eine erfolgreiche Suchstrategie der elektronischen Literaturrecherche. So wurden 850 Publikationen aus der elektronischen und manuellen Suche als relevant betrachtet und für die Eignungsprüfung beschafft.

2.2. Eignungsprüfung

Aufgrund der Datenlage sollten für die systematische Analyse sowohl randomisierte kontrollierte Studien als auch nicht-randomisierte Studien, die eine systemische im-

munmodulierende Therapie bzw. eine rein supportive Behandlung untersuchen, eingeschlossen werden.

Zu den Kriterien der Eignungsprüfung gehören ein klar beschriebener Studientyp, die diagnostische Sicherheit von SJS/TEN, eine ausreichende Beschreibung zur Behandlung und deren Modalitäten sowie Angaben zum Ausgang der Erkrankung. Studien wurden als ‚geeignet' beurteilt, wenn alle Kriterien der Eignungsprüfung gegeben waren. Als ‚bedingt geeignet' wurden solche Studien bewertet, bei denen keine ausreichenden Informationen zum Studientyp, zur Behandlung und deren Modalitäten (z.B. fehlende Angaben zur Dosierung und Dauer der immunmodulierenden Behandlung) oder zum Ausgang der Reaktion berichtet sind, die man eventuell durch die spätere Kontaktierung der Studiengruppe erheben kann.

Studien, die sich auf weniger als fünf Patienten beziehen, wurden ausgeschlossen, da diese nicht als immunmodulierende Therapievorschläge angesehen werden können. Zum anderen sind Fallserien bzw. kleine Fallberichte in eine reguläre Metaanalyse nicht einschlussfähig, da sie keinen Therapievergleich vornehmen. In die Metaanalyse auf Patientenebene könnte man die einzelnen Fälle solcher Berichte zwar einbeziehen, diese würden jedoch das Ergebnis verzerren, da bei einem Großteil dieser Artikel meist der Auslöser (oft noch unbekannt) im Vordergrund steht und weniger die Therapie der Reaktion. Im Falle, dass sich der Artikel auf die Therapie konzentriert, kann man höchstwahrscheinlich davon ausgehen, dass diese Fälle nur berichtet wurden, weil der (die) Patient (Patienten) die Reaktion überlebt hat (haben). Somit ist gerade bei Letzterem von einer verzerrten Patientenauswahl (Selektion von überlebenden Patienten) zu rechnen, die insbesondere das Gesamtergebnis einer Metaanalyse auf Patientenebene verzerren könnte.

Außerdem wurden Übersichtsartikel grundsätzlich ausgeschlossen und für einen manuellen Referenzabgleich aussortiert (siehe 2.1.4).

Studien, die sich auf SJS/TEN-Patienten mit Augenbeteiligung konzentrieren, beschrieben teilweise neben der lokalen Behandlung der Augen auch die für die vorliegende Fragestellung interessante systemische immunmodulierende Therapie von SJS/TEN. Diese Studien sind deshalb ebenso von Relevanz und wurden in der Eignungsprüfung gesondert behandelt. Bei Studien aus Augenkliniken besteht nämlich

die Gefahr, dass Patienten, die während der Akutphase verstorben sind, nicht weiter berücksichtigt werden. Insbesondere bei der Betrachtung von chronischen okulären Komplikationen, ist oft nicht beschrieben, wie viele Patienten ggf. in der Akutphase verstorben sind und dadurch besteht die Gefahr einer Selektion der überlebenden Patienten. Deshalb wurden bei der Eignungsprüfung dieser Studien nur solche ausgewählt, welche die Zahl der Patienten mit Augenbeteiligung bzw. insgesamt verstorbenen Patienten nennen.

Zur praktischen Durchführung der Eignungsprüfung wurde ein Formblatt mit den formulierten Ein- und Ausschlusskriterien entwickelt. Die Kriterien wurden in einem Hilfsdokument genauer definiert (Anhang 2.1 und 2.2). Nachdem eine Pilotstudie mit 15 Artikeln erfolgreich verlief, wurde mit der Eignungsprüfung begonnen. Insgesamt 850 Artikel wurden auf ihre Eignung geprüft. Die Bewertung wurde von zwei Personen (Stefanie Zimmermann (SZ) und Moritz Venhoff (MV)) unabhängig voneinander durchgeführt. Die Ergebnisse der Eignungsprüfung wurden auf dem Formblatt dokumentiert und anschließend in ein Excel-Dokument übertragen. Die Übereinstimmung der Ergebnisse (basierend auf der κ-Statistik) lag bei der ersten Literatursuche bei 87 % und bei der zweiten Literatursuche bei 97 % (insgesamt 88 %). Die Diskrepanzen wurden anschließend diskutiert bis ein Konsensus erreicht wurde, zum Teil unter Einbeziehung einer dritten Person (Peggy Sekula (PS)).

Von den geprüften Publikationen wurden insgesamt 693 Artikel ausgeschlossen. Dabei wurden 437 Übersichtsartikel inklusive Abstrakts, Errata, Kommentare und Leserbriefe verworfen. Des Weiteren wurden 191 Veröffentlichungen mit weniger als fünf SJS/TEN-Patienten aussortiert. 42 Studienberichte, bei denen keine Hinweise zur Therapie der Patienten im Artikel enthalten waren, wurden ausgeschlossen. Nicht weiter berücksichtigt wurden ferner zehn Artikel, bei denen die diagnostische Sicherheit nicht gegeben oder fraglich war. Außerdem wurden elf Studien ausgeschlossen, die sich auf Patienten mit Augenbeteiligung konzentrieren, bei denen keine Angaben zum Ausgang der Reaktion vorliegen. Zwei Studien [43, 168] wurden bereits an dieser Stelle verworfen, da sie eine (Re)-Analyse einer publizierten Studie [165] darstellen, die bereits eingeschlossen ist.

Es wurden 63 Artikel als ‚geeignet' und 94 Artikel als ‚bedingt geeignet' bewertet. Diese 157 Artikel wurden folgend einer Qualitätsprüfung, Datenextraktion und Datennacherhebung unterzogen.

2.3. Qualitätsprüfung

Das Ziel der Qualitätsprüfung war es, Studien in Bezug auf ihre Qualität zu prüfen sowie hinsichtlich des Risikos einer verzerrten Schätzung zu beurteilen. Studien mit einer zu geringen Qualität wurden in der Analyse nicht berücksichtigt (siehe 2.5.2). Alle 157 ‚geeigneten' und ‚bedingt geeigneten' Studien wurden einer Qualitätsprüfung unterzogen.

Für eingeschlossene randomisierte kontrollierte Studien wurde der Vorschlag der Cochrane Collaboration umgesetzt und deren Domain-basiertes Instrument verwendet (Fragebogen nach Higgins für randomisierte kontrollierte Studien) [70]. Das Instrument besteht aus sieben Domänen, die sich auf verschiedene Arten von möglichen Verzerrungen wie beispielsweise einen Selektionsbias oder Reportingbias beziehen. Jede Domäne ist mit einem ‚niedrigen Risiko', ‚hohen Risiko' oder ‚unklaren Risiko' für eine Verzerrung zu beantworten.

Obwohl das beschriebene Instrument auch auf nicht-randomisierte Studien angewandt werden könnte, wäre dies nicht ausreichend, da Probleme, die gewöhnlich bei solchen Studien auftreten (z.B. Confounding), nicht abgedeckt werden. Im Cochrane-Handbuch wird dieses Problem ausführlich diskutiert und es werden zwei Instrumente für die Beurteilung zitiert. Neben einem weniger ausführlichen Instrument, wird das modifizierte Instrument von ‚Downs and Black' nach MacLehose beschrieben [103], welches mit insgesamt 39 Fragestellungen sehr umfangreich und Bereiche zur Qualität des Berichts sowie zur externen und internen Validität abdeckt. Verzerrungen und Confounding sind speziell durch die Fragen zur internen Validität berücksichtigt.

Das beschriebene Instrument nach MacLehose wurde modifiziert, da einige Punkte auf die Fragestellung der vorliegenden Übersichtsarbeit nicht zutreffen oder bereits in anderer Form erhoben wurden. Detaillierte Angaben zur Anpassung des bestehenden Fragebogens nach MacLehose finden sich im Anhang (Anhang 3.1). Insgesamt 22 Fragen wurden nicht in den modifizierten Fragebogen aufgenommen, da diese

entweder in der Eignungsprüfung oder im Fragebogen nach Higgins für randomisierte kontrollierte Studien bereits abgefragt wurden oder für die vorliegende Fragestellung nicht relevant sind. Beispielsweise ist die Frage 4b des bestehenden Fragebogens nach MacLehose, ob die beschriebenen unterschiedlichen Interventionen adäquat sind, nicht beurteilbar, da bislang keine Standardtherapie für die schweren Hautreaktionen definiert ist.

Insgesamt 17 Fragen wurden weiter berücksichtigt, wobei sechs Fragen an die vorliegende Zielsetzung angepasst wurden. Diese 17 Fragen befassen sich mit einer Beschreibung zur Studiendurchführung wie z.B. einer Hypothese, einem Ziel oder einer Zielsetzung der Studie, Ein- und Ausschlusskriterien, statistischen Größen wie z.B. Confoundern oder Schätzern sowie Therapieeffekten. Die Frage, ob eine Hypothese getestet wurde oder ob Angaben zu einem Ziel bzw. einer Zielsetzung der Studie vorliegen ist wichtig, da ein Fehlen dieser Informationen den Verdacht aufwirft, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Eine klare Definition von Ein- und Ausschlusskriterien ist hierbei ferner von Bedeutung, da eine Selektion des Patientenkollektivs das Ergebnis der vorliegenden Arbeit entscheidend beeinflussen kann. Außerdem ist die Betrachtung von statistischen Größen wie Confounder bei nichtrandomisierten Studien wesentlich, da man im Allgemeinen nicht davon ausgehen kann, dass die Therapiegruppen vergleichbar sind.

Einige Fragen der Qualitätsprüfung beziehen sich auf eine festzulegende Liste an Confoundern (Störfaktoren), die für die jeweilige Fragestellung relevant sind. Confounder sind nicht direkt Gegenstand einer Untersuchung, aber sowohl mit der Zielgröße (Letalität) als auch mit der Intervention (Therapie) assoziiert. In der vorliegenden Arbeit wurden das Alter, der Schweregrad (SJS/SJS/TEN-Übergangsform/TEN), das Jahr der Reaktion und das Land der Behandlung als relevante Confounder festgelegt. Das Alter und der Schweregrad wurden als wichtigste Confounder ausgewählt, da diese einen entscheidenden Einfluss auf die Letalität und die Behandlung haben (siehe 1.6). Das Jahr der Reaktion und das Land der Behandlung sind ebenso von Bedeutung, da einige Therapien erst ab einem bestimmten Zeitpunkt eingeführt wurden und die Behandlung von SJS/TEN in den verschiedenen Ländern variiert (siehe 4.1.1).

Die praktische Durchführung der Qualitätsprüfung erfolgte mit Hilfe eines Formblatts. Die Fragen dazu wurden in einem weiteren Hilfsdokument genauer definiert (Anhang 3.2 und 3.3). Nachdem eine Pilotstudie zur Qualitätsprüfung mit 15 Artikeln erfolgreich verlief, wurde mit der Bewertung der Studien hinsichtlich Ihrer Qualität begonnen. Die Ergebnisse der Qualitätsprüfung der ausgefüllten Formblätter wurden anschließend in ein Excel-Dokument übertragen. Die Qualitätsprüfung wurde durch zwei Personen (SZ und MV) unabhängig durchgeführt. Entdeckte Diskrepanzen wurden diskutiert und in einem weiteren Schritt aufgelöst, zum Teil unter Einbeziehung einer dritten Person (PS). Die Ergebnisse der Qualitätsprüfung sind unter Punkt 2.5.2 zu finden.

2.4. Datenextraktion und Datennacherhebung

Parallel zur Qualitätsprüfung erfolgte bei den 157 ‚geeigneten' und ‚bedingt geeigneten' Artikeln die Datenextraktion. Diese wurde anhand eines vordefinierten Excel-Fragebogens durchgeführt, welcher sowohl Daten auf Studien- als auch auf Patientenebene berücksichtigte (Anhang 4). Aus jedem Artikel wurden relevante Daten entnommen und in das Excel-Dokument übertragen. Fragen, die anhand der Veröffentlichung nicht zu beantworten waren, wurden markiert, um die fehlenden Daten in einem zweiten Schritt bei den Studiengruppen anzufordern (Datennacherhebung).

Datenextraktion auf Studienebene: Um eine Übersicht über mögliche Therapieformen von SJS/TEN zu geben, wurden entsprechende Informationen auf Studienebene extrahiert. Es wurden Daten zum Studientyp, zum Studienzeitraum und zu den Einschlusskriterien der Studie dokumentiert. Ferner wurde die Behandlungsstrategie (rein supportiv oder systemisch immunmodulierend) extrahiert und die Anzahl der damit behandelten bzw. darunter verstorbenen Patienten notiert. Außerdem wurde erhoben, ob die in der Studie beschriebenen Patienten eventuell auch im Rahmen anderer Studien veröffentlicht worden sind. Es wurden weiterhin Therapieeffektschätzer hinsichtlich der Zielgröße Letalität extrahiert, um eine reguläre Metaanalyse auf Studienebene durchzuführen zu können.

Datenextraktion auf Patientenebene: Um eine Analyse auf Patientenebene zu ermöglichen, wurden individuelle Patientendaten erhoben. Eine studienübergreifende Aus-

wertung auf Patientenebene war vorgesehen, da eine heterogene Datenlage innerhalb und zwischen den Studien zu erwarten war. Außerdem war damit zu rechnen, dass Fallserien den Großteil der Studien ausmachen, die für eine reguläre Metaanalyse auf Studienebene nicht geeignet sind, da nur ein Behandlungsarm und damit keine Effektschätzer vorliegen.

Zunächst wurden für jeden Patienten die Behandlung (rein supportiv oder systemisch immunmodulierend) und deren Modalitäten dokumentiert. Falls im Text explizit erwähnt wurde, dass keine systemische immunmodulierende Therapie zum Einsatz kam, wurde dies in der Extraktion gekennzeichnet. Weiterhin wurde eine eventuelle systemische immunmodulierende Behandlung für die Reaktion sowie für eine andere Indikation extrahiert, die bereits vor der Verlegung in das Krankenhaus der Studie verabreicht wurde. Außerdem wurden individuelle Daten wie Alter, Geschlecht, Jahr der Reaktion, Land der Behandlung, SCORTEN-Wert, Ausgang der Reaktion und Begleiterkrankungen erhoben. Des Weiteren wurden der Schweregrad der Erkrankung und die maximale prozentuale Hautablösung in den Extraktionen dokumentiert. Da lediglich ein Indikator für das Ausmaß der Erkrankung in die Analyse eingehen sollte und der Schweregrad in den meisten Fällen vorlag, wurde für die Auswertung nur dieser berücksichtigt. Bei zwei Publikationen mit 71 Patienten wurde nur die prozentuale Hautablösung berichtet [145, 180]. Bei beiden Studien konnte anhand der Hautablösung auf den Schweregrad geschlossen werden, da sich die Autoren bei der Diagnosestellung auf die Konsensusdefinition stützten [18].

Schließlich wurde auf Patientenebene abgefragt, ob der in der Studie beschriebene Patient eventuell auch im Rahmen anderer Studien publiziert wurde.

Nach der Übertragung aller vorhandenen Daten in das Extraktionsblatt wurden die Studiengruppen in einem zweiten Schritt kontaktiert, um fehlende Informationen einzuholen und Diskrepanzen zu klären (Datennacherhebung). Hinweise zum Ausfüllen des Bogens wurden mitgeschickt. Für einige Fragen wurden Auswahllisten zur Wahl einer vorgegebenen Antwort hinterlegt (z.B. ‚ja', ‚nein', ‚unbekannt'). Dabei wurde der Ansprechpartner der Studie (korrespondierende Autor) per E-Mail angeschrieben, mit der Bitte, weitere vorhandene Daten in die Formblätter einzutragen, die Angaben zu

prüfen und den fertigen Extraktionsbogen innerhalb von sechs Wochen zurückzusenden. Falls innerhalb von sechs Wochen keine Antwort auf die Anfrage einging, wurde per E-Mail ein Erinnerungsschreiben verschickt. Lediglich bei 35 % der Anfragen sind Antworten eingetroffen, wobei 28 (18 %) teilweise bzw. komplett ausgefüllte Datenextraktionen zurückgesendet wurden. Bei 26 Extraktionen (17 %) antworteten die Autoren, dass keine weiteren Daten zur jeweiligen Studie vorliegen.

Die Schwierigkeit bei der Datennacherhebung lag darin, die aktuellen Kontaktdaten des Ansprechpartners der jeweiligen Studien ausfindig zu machen. Vor allem bei älteren Artikeln ist teilweise kein Ansprechpartner oder nur eine Adresse des Krankenhauses genannt, in dem der Autor tätig ist bzw. in der Vergangenheit war. Außerdem waren manche Schreiben (E-Mail) nicht zustellbar, da die Adressen nicht stimmten. In diesen Fällen wurde versucht, eine aktuelle E-Mail-Adresse, entweder vom benannten Ansprechpartner oder, falls nicht möglich, vom Letztautor ausfindig zu machen. Dafür wurde auf anderen Publikationen des Autors, auf der Homepage des Krankenhauses und allgemein im Internet gesucht. In einigen wenigen Fällen wurden keine Kontaktdaten gefunden und dann nach einer allgemeinen E-Mail-Adresse des in der Publikation genannten Krankenhauses oder einem der Koautoren gesucht. An diese wurde dann eine E-Mail mit der Bitte gesendet, die Anfrage an den Ansprechpartner, den Letztautor bzw. dessen Nachfolger weiterzuleiten.

Eine Person (SZ) hat die in den Publikationen vorhandenen Daten in das Datenextraktionsformblatt übertragen, die ggf. durch weitere Informationen der Studiengruppen durch die Datennacherhebung ergänzt wurden. Ein zweiter Bearbeiter (MV) trug Sorge dafür, die Eintragungen mit der jeweils relevanten Publikation auf Richtigkeit zu prüfen. Anschließend wurden vorhandene Diskrepanzen diskutiert bis ein Konsens erreicht wurde und die Extraktionen ggf. angepasst.

Des Weiteren wurden die von den Studiengruppen erhaltenen ausgefüllten Datenextraktionen nochmals gegenüber den Informationen der Publikationen geprüft. Bei diskrepanten Informationen wurde in der Regel erneut bei den Ansprechpartnern nachgehakt, um diese zu klären. Dadurch konnten einige wichtige Unstimmigkeiten wie z.B. die Größe der Studiengruppe oder die Anzahl der Todesfälle geklärt werden. Im Zweifel und bei nicht möglicher Klärung der Diskrepanzen wurden die Daten aus den

Publikationen berücksichtigt und ggf. Informationen aus den ausgefüllten Extraktionen verworfen. Außerdem wurden Angaben, beispielsweise zu Dosierungen, von Patientenebene auf Studienebene übertragen, sofern alle individuellen Patientendaten gegeben waren.
Insgesamt 157 Einzeldatenextraktionen wurden erhoben, die zur weiteren Bearbeitung in ein neues Excel-Datenblatt zusammengeführt wurden.

2.5. Studienselektion für die Übersicht über Therapieformen für SJS/TEN

2.5.1. Studienausschluss wegen fehlender Daten

Bei der Eignungsprüfung wurden insgesamt 94 der 157 Artikel als ‚bedingt geeignet' eingestuft, da nicht alle Kriterien vollständig vorlagen. Bei diesen Artikeln wurde geprüft, ob weitere Informationen durch die Datennacherhebung hinzukamen, um diese Studien für die Analyse einschließen zu können. Verschiedene Fälle wurden unterschieden.
Artikel mit fehlenden Angaben zum Studientyp wurden ausgeschlossen, wenn keine zusätzlichen Informationen durch die Datennacherhebung erhalten wurden. So wurden fünf Studien verworfen, die nicht beschreiben, in welchem Zeitraum die Patienten rekrutiert wurden oder ob alle Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Bei diesen Studien besteht die Gefahr, dass die Patienten willkürlich ein- bzw. ausgeschlossen wurden.
Bei drei Studien war die Behandlung der Patienten nicht ausreichend in den Publikationen und im Rahmen der Datennacherhebung beschrieben worden. Da auf Studienebene keine generelle Zuordnung zu einer Behandlungsstrategie (rein supportive Therapie oder systemische immunmodulierende Therapie) möglich war, wurden diese Studien nicht weiter berücksichtigt.
Zwei Studien, bei denen keine weiteren Daten zum Ausgang der Reaktion erhältlich waren, wurden ausgeschlossen, da der Überlebensstatus die Zielgröße der vorliegenden Übersichtsarbeit darstellt.
Zu keiner der Studien, die sich auf Patienten mit Augenbeteiligung konzentrieren, waren weitere Daten von den Studiengruppen erhältlich. So wurden neun Studien ver-

worfen, bei denen ein Risiko eines Selektionsbias besteht und somit die Gefahr, Therapieeffekte verzerrt zu schätzen (siehe 2.2). Lediglich die Studie von Yip et al. wurde eingeschlossen, welche detailliert über Patienten mit und ohne Augenbeteiligung berichtet und deshalb schon die Eignungsprüfung bestanden hat. Die Studie vergleicht TEN-Patienten mit akuten okulären Komplikationen mit und ohne eine hochdosierten Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen [212].
Durch diese abschließende Bewertung der vorliegenden Studiendaten wurden 19 der 94 ‚bedingt geeigneten' Studien ausgeschlossen.

2.5.2. Studienausschluss wegen zu geringer Studienqualität

Insgesamt 138 Studien, eine randomisierte kontrollierte Studie und 137 nicht-randomisierte Studien, wurden hinsichtlich ihrer Qualität beurteilt.
Die Qualität der einzigen randomisierten kontrollierten Studie von Wolkenstein et al. wurde anhand des Fragebogens nach Higgins beurteilt [70, 205]. Da in der Publikation keine Angaben hinsichtlich einer Verblindung des Personals für das Studien-Datenmanagement (blinding of outcome assessment) zu finden sind, wurde ein unklares Risiko für eine Verzerrung beurteilt. Für alle anderen sechs Domänen wurde ein geringes Risiko für eine Verzerrung identifiziert, da hierzu ausreichende Informationen im Artikel gegeben werden. Zu den Domänen gehören die randomisierte Zuordnung der Patienten in Behandlungsgruppen (sequence generation), der Geheimhaltungsgrad bei der Durchführung der Studie (allocation concealment), der Verblindungsgrad der an der Durchführung beteiligten Personen (blinding of participants and personnel), der Umgang mit fehlenden Daten für die Auswertung (incomplete outcome data), das selektive Berichten (selective outcome reporting) und andere potenzielle Ursachen für Verzerrungen wie z.B. ein fehlerhaftes Studiendesign (other source of bias).
Die Qualität aller nicht-randomisierten Studien wurde anhand des modifizierten Fragebogens nach MacLehose beurteilt [103]. Auch die Studie von Wolkenstein et al. wurde dieser zusätzlichen Qualitätsprüfung unterzogen, um eine einheitliche Qualitätsbewertung aller Studien zu ermöglichen [205]. Die Qualität der Studienberichte wird anhand wichtiger ausgewählter Fragen in Tabelle 1 vorgestellt werden. Die voll-

ständigen Ergebnisse der Qualitätsprüfung nach MacLehose sind im Anhang dargestellt (Anhang 3.4).

Tab. 1: Qualität der Studienberichte (138 Studien)

Qualitätskriterium	**Anzahl der Studien (prozentualer Anteil), die Qualitätskriterium erfüllen (Bezug: 138 Studien)**
Beschreibung einer Zielsetzung bzw. Hypothese	88 Studien (64%)
Festlegung einer Hauptzielgröße	27 Studien (20%)
Definition von Einschluss- und Ausschlusskriterien	39 Studien (28%)

Die Qualität der eingeschlossenen Studien ist insgesamt als gering anzusehen. Beispielsweise ist eine eindeutige Aussage zu den Zielsetzungen der Studien bzw. der zugrunde liegenden Hypothesen nur bei 64 % der Studien zu finden. Viele Studien berichten lediglich über Erfahrungen mit SJS/TEN-Patienten, auf die Durchführung der Studie wird nicht genauer eingegangen. Eine Hauptzielgröße ist nur bei ca. einem Fünftel der Studien definiert.

Klare Einschluss- und Ausschlusskriterien sind bei ca. einem Drittel der Studien im Einführungs- bzw. Methodenteil beschrieben. Es geht jedoch aus vielen Studienberichten nicht klar hervor, ob alle SJS/TEN-Patienten im betrachteten Zeitraum eingeschlossen wurden bzw. nach welchen Kriterien der Ein- bzw. Ausschluss vorgenommen wurde. Beispielsweise wird selten berichtet, wie die Diagnose von SJS/TEN gestellt wurde und ob Patienten mit einer nicht sicheren Diagnose ggf. ausgeschlossen wurden. Bei retrospektiven Studien kann man außerdem vermuten, dass erforderliche Unterlagen nicht immer vollständig vorliegen, weshalb Patienten mangels Informationen nicht eingeschlossen werden konnten.

Ziel der Qualitätsprüfung nach MacLehose war es, Studien mit zu geringer Qualität zu identifizieren und von der Analyse auszuschließen. Dafür wurde für jede der 138 Studien ein sogenannter Gesamtqualitätsscore ermittelt, welcher eine Beurteilung der gesamten Qualität einer Studie ermöglicht. Entsprechend eines Punktekatalogs werden dabei Punkte für jede Frage vergeben, abhängig von deren Beantwortung (Anhang 3.5). Schließlich werden alle Punkte zusammengezählt und ein Gesamtqualitätsscore für jede Studie ermittelt. Der Wertebereich des Gesamtqualitätsscores liegt zwischen 0 und 40,67 Punkten. Je höher der Gesamtscore einer Studie, desto besser ist deren Qualität zu beurteilen.

Einige Fragen des ursprünglichen Instruments wurden im modifizierten Fragebogen der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt (siehe 2.3). Da die Punktevergabe additiv verläuft und solche Fragen bei der Anpassung weggefallen sind, bei denen eine gleiche Antwort und damit gleiche Punktevergabe der Studien vorliegt, ist von einer objektiven Qualitätsbewertung der Studien auszugehen. Des Weiteren wurde die Scoreberechnung auf die Fragen der Qualitätsprüfung beschränkt, die sich auf die Beschreibung der Studiendurchführung und statistische Größen beziehen (Frage 1-14), um alle Studien (mit und ohne Kontrollgruppe/ mit und ohne Therapievergleich) gleichermaßen beurteilen zu können. Der mögliche Gesamtqualitätsscore des modifizierten Fragebogens beläuft sich dadurch auf den Bereich 0 bis 13,17 Punkte.

Für alle 138 Studien wurde eine Häufigkeitsverteilung der Gesamtqualitätsscores erstellt (Abb. 7).

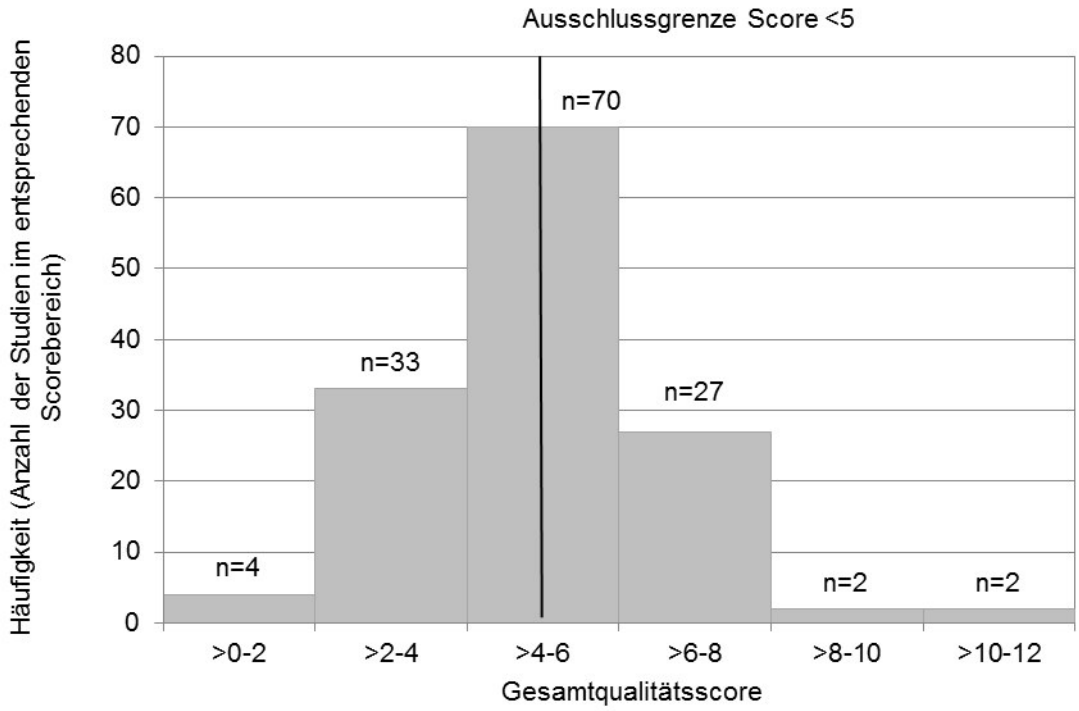

Abb. 7: Häufigkeitsverteilung der Gesamtqualitätsscores (138 Studien)

Das Histogramm illustriert, dass der größte Teil der untersuchten Studien einen Gesamtqualitätsscore zwischen 4 und 6 erreicht hat. Das erreichte Minimum der Verteilung liegt bei 1, das Maximum bei 10,83 Punkten. Die interventionelle Studie von Valeyrie-Allanore et al. und die randomisierte kontrollierte Studie von Wolkenstein et al. haben mit 10 und 10,83 Punkten erwartungsgemäß die höchsten Gesamtqualitätsscores erreicht [194, 205]. Auch die gut durchgeführten prospektiven Kohortenstudien von Bachot et al. und von Garcia-Doval et al. haben hohe Gesamtpunktzahlen (9 und 8,83 Punkte) erreicht [13, 52].

Da allerdings eine insgesamt geringe Qualität der Studien vorliegt, ist es nicht gerechtfertigt, jede Studie in die vorliegende Übersichtsarbeit einzuschließen. Deshalb wurde im Protokoll definiert, dass die Studienqualität entsprechend der Verteilung der Scores in drei Bereiche eingeteilt wird, da zu diesem Zeitpunkt nicht bekannt war, welche Qualitätsscores zu finden sind. Entsprechend der ermittelten Verteilung der Scores wurde dann eine schwache (1 bis 4,39 Scores, 38 Studien), eine mittlere (4,4 bis 8,87 Scores, 96 Studien) und eine hohe Qualität (8,88 bis 13,17 Scores, 4 Stu-

dien) ermittelt. Bereits im Protokoll wurde festgelegt, dass nur Studien mit einer mittleren und hohen Qualität in die Analyse eingeschlossen werden sollen. Deshalb wurde die Ausschlussgrenze bei weniger als 5 Gesamtscorepunkten angesetzt und das untere Drittel (28 %) der Verteilung mit einer schwachen Qualität ausgeschlossen.
Die so ausgeschlossenen 38 Studien berichten über die Behandlung von SJS/TEN mit einer rein supportive Therapie oder einer immunmodulierenden Mono- bzw. Kombinationstherapie von systemischen Glukokortikosteroiden, intravenösen Immunglobulinen, Plasmapherese, Ciclosporin oder Cyclophosphamid. In den ausgeschlossenen Studien sind keine anderen Therapieformen enthalten als in den verbleibenden eingeschlossenen Studien. Damit bleibt das gesamte Spektrum an Therapien für SJS/TEN in dieser Arbeit berücksichtigt.
Insgesamt 100 Studien mit ausreichender Qualität wurden im Anschluss einer Suche nach duplikater Verwendung von Studienpopulationen unterzogen.

2.5.3. Studienausschluss wegen duplikater Datenverwendung

Zunächst wurden alle Informationen aus eingeschlossenen Studien und Datennacherhebungen geprüft, die sich zu einer duplikaten Verwendung von Daten äußern. Um eventuelle Überschneidungen auf Studienebene zu identifizieren und für die Analyse auszuschließen, wurde außerdem mit SAS (Statistical Analysing System) eine Liste aller Autoren erstellt, die zwei oder mehr Publikationen veröffentlicht haben. Alle Publikationen, bei denen jeweils der gleiche Autor mitgewirkt hat, wurden hinsichtlich des Landes, der Abteilung und des Krankenhauses der Behandlung sowie hinsichtlich des Studienzeitraumes auf eine potenzielle Überschneidung der Studienpopulation geprüft. Aufgrund der beschriebenen Vorgehensweise wurden 52 Studien gefunden, die hinsichtlich Überschneidungen zu prüfen waren. Die Studien wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe A beinhaltet Studienpaare, die nach der Überprüfung als sicher komplett überlappend eingestuft und deren Datenextraktion zusammengefasst wurden. Innerhalb der Gruppe B wurden potenzielle Studienüberschneidungen identifiziert, allerdings war keine Zusammenführung der Daten möglich (Anhang 5).
Zur Gruppe A gehören die Studien von Stella et al. (2001, 2007), Yarbrough et al. (1996, 1997) sowie von Gravante et al. (2007, 2007) [55, 56, 179, 180, 208, 209].

Diese Studienpaare stimmen hinsichtlich der behandelnden Abteilung eines Krankenhauses, des Studienzeitraumes sowie der individuellen Patientendaten überein. Nach einer ersten Studie wurde jeweils eine Folgestudie mit einem größeren Patientenkollektiv veröffentlicht. Außerdem wurde im Rahmen der Nachfrage bei den Studiengruppen eine komplette Überschneidung der Studienpopulationen von Spies et al. (2001) und Low et al. (2000) bestätigt [101, 178]. Die Daten dieser vier Studienpaare wurden wegen einfacher und eindeutiger Identifizierbarkeit sowie der kompletten Überschneidung der Studienpopulationen in der Datenextraktion zusammengeführt. Im Folgenden wird für jedes Studienpaar der Einfachheit halber jeweils lediglich die folgende Referenz aufgeführt: Gravante et al. (2007), Stella et al. (2007), Yarbrough et al. (1997) und Spies et al. (2001) [55, 178, 180, 209]. Die Anzahl der Studien, die in die Analyse auf Studienebene eingehen, verringerte sich daher um vier auf 96 Berichte.

Die Gruppe B enthält Studienpaare, die sich zumindest teilweise sicher, wahrscheinlich oder möglicherweise überlappen. Studien wurden zumindest teilweise sicher überlappend eingestuft, wenn die Patienten in der gleichen Abteilung eines Krankenhauses behandelt wurden, ein überlappender Studienzeitraum vorliegt sowie entweder durch die Publikation oder durch Rückmeldung der Studiengruppen eine Überlappung bestätigt wurde. Falls Patienten zweier Publikationen im gleichen Krankenhaus eines Landes behandelt wurden und der Studienzeitraum sich überschneidet, wurden die veröffentlichten Studien als wahrscheinlich überlappend bewertet. SJS/TEN-Patienten werden oft zur Behandlung in spezialisierte Einheiten bzw. Krankenhäuser innerhalb eines Landes verlegt. Deshalb kann bei Studien, die im gleichen Land durchgeführt wurden und bei denen der Studienzeitraum überlappend ist, nicht ausgeschlossen werden, dass es überschneidende Studienpopulationen gibt. Diese Studien wurden als möglicherweise überlappend eingestuft. Bei der Gruppe B wurde jeweils eine eigene Datenextraktion erhoben, da keine eindeutige und einfache Identifizierung möglicher duplikater Patienten möglich war.

2.6. Studienselektion für die Metaanalyse auf Studienebene

2.6.1. Studienausschluss wegen fehlenden Daten

Insgesamt 27 der 96 Studien (28 %) wurden identifiziert, die in die Metaanalyse auf Studienebene eingeschlossen werden konnten, da sie einen Therapieeffektschätzer berichten oder Daten liefern diesen zu berechnen (siehe 3.3).

2.7. Patientenselektion für die Metaanalyse auf Patientenebene

2.7.1. Patientenausschluss wegen fehlender Daten

Insgesamt 3.248 Patienten sind in den 96 Studien versammelt. Für die Metaanalyse auf Patientenebene sind mindestens Angaben zur Therapie und zum Ausgang der Reaktion erforderlich, da diese die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit betreffen. Da bei 956 Patienten keine Angaben dazu vorliegen, hauptsächlich weil Sterblichkeitsraten nur auf Studienebene vorliegen, mussten diese ausgeschlossen werden. Ebenso wichtig sind individuelle Informationen zum Alter und zum Schweregrad der Erkrankung, da sie die wichtigsten Risikofaktoren für die Letalität darstellen und es von entscheidender Bedeutung ist, diese in der Analyse zu berücksichtigen. Aufgrund dessen wurden 1.055 Patienten ohne Angaben zum Alter oder dem Schweregrad verworfen. Die verbleibenden 1.237 Patienten aus 55 Studien wurden einer Prüfung betreffend duplikater Verwendung von Patientendaten unterzogen.

2.7.2. Patientenausschluss wegen duplikater Datenverwendung

Auf Studienebene wurden bereits diverse Studien vorgestellt, bei denen mit duplikater Verwendung von Patientendaten zu rechnen ist (siehe 2.5.3). Außerdem wurde nach duplikaten Patienten gesucht, um solche von der Analyse auf Patientenebene auszuschließen. Voraussetzung für die Identifizierung von duplikaten Patienten ist, dass ausreichende individuelle Informationen vorliegen und diese zwischen zwei Publikationen nicht diskrepant sind.

Für die Duplikatensuche wurde mit SAS eine Liste erstellt, die alle Patienten aufführt, die das gleiche Alter und das gleiche Geschlecht besitzen sowie im gleichen Land

behandelt wurden. Dabei wurden 684 Patienten identifiziert, die in verschiedenen Gruppen mit jeweils gleicher Dreier-Kombination (Alter, Geschlecht, Land der Behandlung) gelistet wurden. Alle Patienten, die in der gleichen Kombination auftreten, wurden anhand aller verfügbaren individuellen Informationen hinsichtlich einer duplikaten Verwendung der Daten geprüft.

Patienten mit identischer Kombination aus Alter, Geschlecht und Land wurden bei der Duplikatensuche nicht berücksichtigt und als einmalig betrachtet, wenn die Studienzeiträume der Publikationen nicht überlappend sind bzw. ein anderes Krankenhaus der Behandlung genannt ist; gleiches gilt für Patienten mit unterschiedlichen Begleiterkrankungen. Da es unwahrscheinlich ist, dass Patienten die Reaktion wiederholt entwickelt haben und mehrfach in den Daten vorkommen, wurden solche mit unterschiedlichen Angaben zum Jahr der Reaktion ebenfalls als einmalig beschriebene Patienten angesehen.

Es wurde eine stringente Vorgehensweise beim Ausschluss duplikater Patienten gewählt. Patienten wurden als Duplikate ausgeschlossen, wenn diese anhand festgelegter Kriterien wie identischem Alter, Geschlecht und Land sowie Therapieform, Schweregrad und dem Ausgang der Reaktion zu identifizieren waren. Bei allen gefundenen duplikaten Patienten wurde eine potenzielle Überlappung bereits auf Studienebene identifiziert, teilweise explizit in der Publikation oder auf Nachfrage bei der Studiengruppe bestätigt. Diese zusätzliche Information bekräftigte die gewählte Vorgehensweise.

Anhand der oben beschriebenen Kriterien wurden fünf Studienpaare mit insgesamt 28 duplikaten Patienten gefunden. Zu den Studienpaaren gehören Prins et al. (2003) und Trent et al. (2003), Lebargy et al. (1997) und Wolkenstein et al. (1998), Bachot et al. (2003) und Schneck et al. (2008), Ang et al. (2011) und Tan et al. (2012) sowie Tan et al. (2005) und Yip et al. (2005) [7, 13, 93, 146, 165, 188–190, 205, 212]. Ausgeschlossen wurde jeweils der Patient aus der zuerst genannten Studie, da hier weniger ausführliche individuelle Informationen vorliegen. Auf diese Weise wurden einzelne duplikate Patienten aus den genannten Studien für die Analyse auf Patientenebene ausgeschlossen. Keine Studie wurde komplett verworfen.

Allerdings ist davon auszugehen, dass einige duplikate Patientendaten nicht gefunden wurden, weil es Diskrepanzen zwischen der Art der Berichterstattung in den Publikationen gibt. Außerdem konnten einige potenzielle Überlappungen, die auf Studienebene identifiziert wurden, nicht genauer geprüft werden, da keine ausreichenden individuellen Patientendaten erhältlich waren.
Insgesamt 1.209 Patienten aus 55 der 96 Studien blieben nach dem Ausschluss der duplikaten Patienten übrig. Davon konnten 1.044 Patienten (32 %) in die Metaanalyse auf Patientenebene eingeschlossen werden (siehe 3.4).

2.8. Datenaufbereitung und statistische Auswertung

2.8.1. Literatursuche, Eignungsprüfung, Qualitätsprüfung, Datenextraktion

Die bei der Literatursuche identifizierten Referenzen wurden in Endnote (Endnote X6) integriert und verwaltet. Daraus wurde eine Excel-Liste (Microsoft Office 2010) erstellt, anhand derer das Titelscreening erfolgte (siehe 2.1.3, 2.1.4).
Die Datenerfassung bei der Eignungsprüfung, Qualitätsprüfung sowie der Datenextraktion erfolgte entweder direkt oder von ausgefüllten Formblättern in Excel. Der anschließende Import der Daten in die Statistik-Software SAS (SAS Institute Inc. 2011. Base SAS® 9.3 Procedures Guide. Cary, NC: SAS Institute Inc.; http://www.sas.com) ließ eine Weiterverarbeitung, Überprüfung und Auswertung zu (siehe 2.2, 2.3, 2.4). So wurde auch das Maß der Übereinstimmung der Ergebnisse der Eignungsprüfung der beiden Bearbeiter basierend auf der κ-Statistik bestimmt (siehe 2.2) [196].

2.8.2. Datenanalyse

Eine deskriptive Beschreibung der Ergebnisse fand in allen Phasen der Auswertung statt. Die Ergebnisse der Metaanalysen wurden in einer SAS-Datenbank mit Hilfe verschiedener statistischer Methoden generiert. P-Werte von kleiner gleich 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen.
Trotz der umfangreichen Datenlage konnten nur wenige Studien in der Metaanalyse auf Studienebene berücksichtigt werden, da ein Großteil der eingeschlossenen Studien Fallserien sind, bei denen keine p-Werte und Effektschätzer vorliegen. Zum ei-

nen wurde deshalb neben einer ersten Analyse (Analyse 1a), in die nur berichtete Therapievergleiche (Kategorie 1) eingeflossen sind, eine zweite Analyse (Analyse 1b) durchgeführt, bei der zusätzlich generierte Vergleiche (Kategorie 1 und 2) miteinbezogen wurden (siehe 3.3). Zum anderen wurde eine Metaanalyse auf Patientenebene durchgeführt. Die Ergebnisse der Metaanalysen auf Studien- und Patientenebene wurden in Forest-Plots für jeden einzelnen Therapievergleich zusammengeführt. Außerdem wurden Funnel-Plots erstellt, um einen möglichen Publikationsbias oder andere systematische Fehler aufzuspüren (siehe 3.5.1, 3.5.2).

1. Metaanalyse auf Studienebene [134]

a) Vorbereitung der Analyse

Um die für die Metaanalyse erforderlichen Größen (Effektschätzer, Standardfehler) in eine einheitliche Form zu bringen und zusammenzuführen, war eine Aufarbeitung der Daten notwendig.

Analyse 1a

Alle außer zwei Studien, die systemische Glukokortikosteroide oder intravenöse Immunglobuline mit einer rein supportiven Therapie vergleichen (Analyse 1a), liefern Werte von Odds Ratio (OR) und Konfidenzintervall (Kategorie 1). In diesen beiden Studien waren andere Größen berichtet worden (p-Wert, Hazard ratio), allerdings war es möglich ein Odds Ratio und das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall zu ermitteln [29, 56].

Basierend auf den Angaben von Odds Ratio und Konfidenzintervall konnten anschließend die für eine Metaanalyse geforderten Größen (Effektschätzer, Standardfehler) abgeleitet werden. Der Effektschätzer ergibt sich durch Logarithmierung des Odds Ratios und der Standardfehler aus den berichteten Grenzen des 95 %-Konfidenzintervalls, welche unter der Annahme einer Normalverteilung hergeleitet wurden.

Für Studien, die systemische Glukokortikosteroide oder intravenöse Immunglobuline hinsichtlich des SCORTEN vergleichen, wird teilweise ein 95 %-Konfidenzintervall oder p-Wert berichtet. Der SCORTEN stellt ein Hilfsmittel für eine rein supportive Therapie dar, mit dem sich die erwartete Todesrate unter einer rein supportiven The-

rapie berechnen lässt (siehe 1.6). Anschließend wird ein sogenannter SMR (standardized mortality ratio) ermittelt, welcher die beobachtete mit der erwarteten Todessrate unter einer rein supportiven Therapie (SCORTEN) ins Verhältnis setzt. Diese sogenannte SMR-Analyse ermöglicht eine indirekte Adjustierung hinsichtlich der Faktoren, die in den SCORTEN einfließen. Dazu gehören unter anderem das Alter (< 40 Jahre, ≥ 40 Jahre) und der Schweregrad der Erkrankung (SJS, SJS/TEN-Übergangsform, TEN).

Häufig liefern die Autoren keine eindeutige Beschreibung, wie die Analysen durchgeführt wurden, weshalb es schwierig ist, die für die Metaanalyse notwendigen Angaben (SMR, Standardfehler) korrekt abzuleiten. Deshalb wurden, basierend auf der beobachteten und der zu erwarteten Letalität, die Angaben erneut in einer standardisierten Weise für jede Studie berechnet, unter der Annahme einer Normalverteilung des logarithmischen SMR.

Analyse 1b

Es konnten zusätzliche Schätzer für den Therapieeffekt (Odds Ratios bzw. SMRs) aus berichteten Daten in analoger Weise hergeleitet werden. So konnten die Effektschätzer aus Studien generiert werden, die einen Therapieeffekt nur in Worten beschreiben (Kategorie 2) bzw. die generell detaillierten Angaben zu den Behandlungsgruppen oder sogar individuellen Patientendaten liefern (Kategorie 3). Voraussetzung war, dass die Behandlungsgruppen mindestens fünf Patienten enthalten. Sofern individuelle Patientendaten zur Verfügung standen wurden die ermittelten Odds Ratios für das Alter (< 40 Jahre, ≥ 40 Jahre) und den Schweregrad (SJS, SJS/TEN-Übergangsform, TEN) adjustiert, die beiden wichtigsten Confounder bzw. Risikofaktoren für die Letalität von SJS/TEN. Die Gruppierung des Alters wurde in Anlehnung an die Definition des SCORTEN vorgenommen (siehe 1.6). Wenn möglich wurden adjustierte Schätzungen aus der Analyse der individuellen Patientendaten einem unadjustierten Gruppenvergleich vorgezogen.

b) Analyse der Heterogenität

Um den Einfluss der Heterogenität in der Metaanalyse auf Studienebene zu bestimmen, wurde eine Heterogenitätsprüfung für alle Therapievergleiche durchgeführt. Zur Quantifizierung der Heterogenität wurde das Maß I^2 bestimmt. Ein kleiner Wert be-

deutet hierbei, dass Studien weitestgehend homogen sind, um einen gepoolten Therapieeffekt schätzen zu können. Im Cochrane-Handbuch wird von einer wesentlichen Heterogenität gesprochen, wenn der Wert für I^2 größer 50 % ist [69, 157]. Darüber hinaus wurde noch ein p-Wert für die entsprechende Q-Statistik berechnet [71]. P-Werte kleiner 0,05 weisen auf eine deutliche Heterogenität zwischen den Studien hin.

c) Schätzung des gepoolten Therapieeffektes

Es wurde ein Random-Effects-Modell angewendet, welches eine Intrastudienvarianz und eine Interstudienvarianz (Tau^2) berücksichtigt, weil eine gewisse Heterogenität zwischen und innerhalb der Studien erwartet wurde [134, 203]. Dieses Modell wurde mit der Funktion metagen des R-package meta (R. Version 2.15.3, [167]) angepasst, um einen gepoolten Therapieeffekt auf die Letalität von SJS/TEN zu schätzen.

Die einzelnen Studien flossen dabei in unterschiedlicher Gewichtung mittels der inversen Varianzmethode ein. Da die Varianz wie der Standardfehler (Wurzel der Varianz) stark von der Studiengröße abhängt, erhält ein Studie umso mehr Gewicht, je größer sie ist [167].

Abschließend sollte noch erwähnt werden, dass die für die Metaanalysen ermittelten Werte (logarithmierter Odds Ratio bzw. SMR und Standardfehler) nur approximativ sind, da deren Berechnungen zum Teil auf den gerundeten Werten, die in den einzelnen Studien berichtet wurden, beruhen. Darüber hinaus sind die Berechnungen selbst (z.B. die Herleitung eines Standardfehlers aus den Grenzen der beschriebenen Konfidenzintervalle) auch nur approximativ. Das hat zur Folge, dass ein Teil der hier berichteten Ergebnisse zu Odds Ratio, SMR und deren Konfidenzintervalle von den ursprünglich angegebenen Werten geringfügig abweichen.

2. Metaanalyse auf Patientenebene (siehe 3.4, 3.5) [187]

Für die Metaanalyse auf Patientenebene basierend auf individuellen Patientendaten wurde ein logistisches Regressionsmodell für die binäre Zielgröße Letalität (Überleben/Tod) angepasst, um den Behandlungseffekt einer systemischen immunmodulierenden Therapie im Vergleich zur rein supportiven Therapie auf die Letalität von SJS/TEN zu schätzen [73]. Diese Analyse ließ eine Adjustierung für das Alter (kleiner

40 Jahre, größer gleich 40 Jahren) und den Schweregrad (SJS, SJS/TEN-Übergangsform, TEN) zu. Wegen der limitierten Datenlage konnten keine weiteren individuellen Daten in die Analyse einbezogen werden.

Das logistische Regressionsmodell wurde unstratifiziert (Analyse 2a) und stratifiziert (2b) angewendet. Da beide Modelle ihre Vor- und Nachteile haben, wurden jeweils beide Ergebnisse bei der Interpretation berücksichtigt [25]. Beim unstratifizierten Modell werden alle verfügbaren Studiendaten genutzt, um einen Behandlungseffekt zu schätzen. Allerdings wird dadurch die Heterogenität der einzelnen Studien nicht einkalkuliert, abgesehen von der Adjustierung für das Alter und den Schweregrad. Das stratifizierte Modell hat den Vorzug, dass es die Heterogenität zwischen den Studien berücksichtigt. Jedoch werden nur Studien bei der Schätzung des Therapieeffektes einbezogen, die Patienten zu den beiden zu vergleichenden Therapien umfassen. Da in die vorliegende Arbeit viele Fallserien (d.h. nur eine Behandlungsgruppe pro Studie) eingeschlossen wurden, wird daher ein Großteil vorhandener Informationen bei dieser Analyse ignoriert. Für die Stratifizierung wurde in SAS die Option "strata" für die logistische Regression genutzt, um das Modell zu spezifizieren. Patienten einer bestimmten Publikation (eindeutige Zuordnung) bildeten dabei ein Stratum. Dies entspricht prinzipiell einer bedingten logistischen Regression.

Beim Vergleich von Ciclosporin mit einer rein supportiven Therapie ist das logistische Regressionsmodell nicht aussagekräftig, da keine Todesfälle unter der Therapie mit Ciclosporin beobachtet wurden. Stattdessen wurde für diesen Vergleich eine exakte logistische Regression (median unbiased estimate, durchschnittlicher unverfälschter Schätzer) angewendet, um einen Effektschätzer ermitteln zu können [73, 110].

3. Ergebnisse

Um einen umfassenden Überblick über mögliche Therapieformen für SJS/TEN zu geben, wurden Informationen aller relevanter Studien erhoben. Ferner sollten potenzielle Effekte systemischer immunmodulierender Therapien auf die Letalität von SJS/TEN in der akuten Phase der Erkrankung untersucht werden.

3.1. Systematische Datenerhebung

Die Ergebnisse der Literatursuche und des Titelscreenings, der Eignungs- und Qualitätsprüfung sowie der Datenextraktion und deren Nacherhebung wurden bereits im zweiten Abschnitt der Arbeit abgehandelt (siehe 2). Darin wurden auch die Kriterien und Ergebnisse der Studien- und Patientenselektion vorgestellt.

3.2. Übersicht über Therapieformen für SJS/TEN

3.2.1. Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Therapieformen für SJS/TEN

Insgesamt 96 Studien mit 3.248 Patienten haben den Selektionsprozess der vorliegenden Übersichtsarbeit erfolgreich passiert. Sie beschäftigen sich mit unterschiedlichen Behandlungsstrategien (rein supportiv oder systemisch immunmodulierend) für SJS/TEN. Einen Überblick über alle eingeschlossenen Studien vermittelt die Tabelle im Anhang (Anhang 6). Diese stellt gleiche Therapieformen (Behandlungsgruppen) unterschiedlicher Studien jeweils zusammen vor. Kombinationstherapien werden in dieser Übersicht mehrfach gelistet.

Insgesamt 40 der 96 Studien (42 %) sind Fallserien (eine Behandlungsgruppe pro Studie), wobei die restlichen Berichte zwei oder mehrere unterschiedliche Gruppen beschreiben. Dies führt zu insgesamt 182 Behandlungsgruppen innerhalb der 96 Studien. Die Häufigkeit der identifizierten Behandlungsgruppen ist in Abbildung 8 dargestellt.

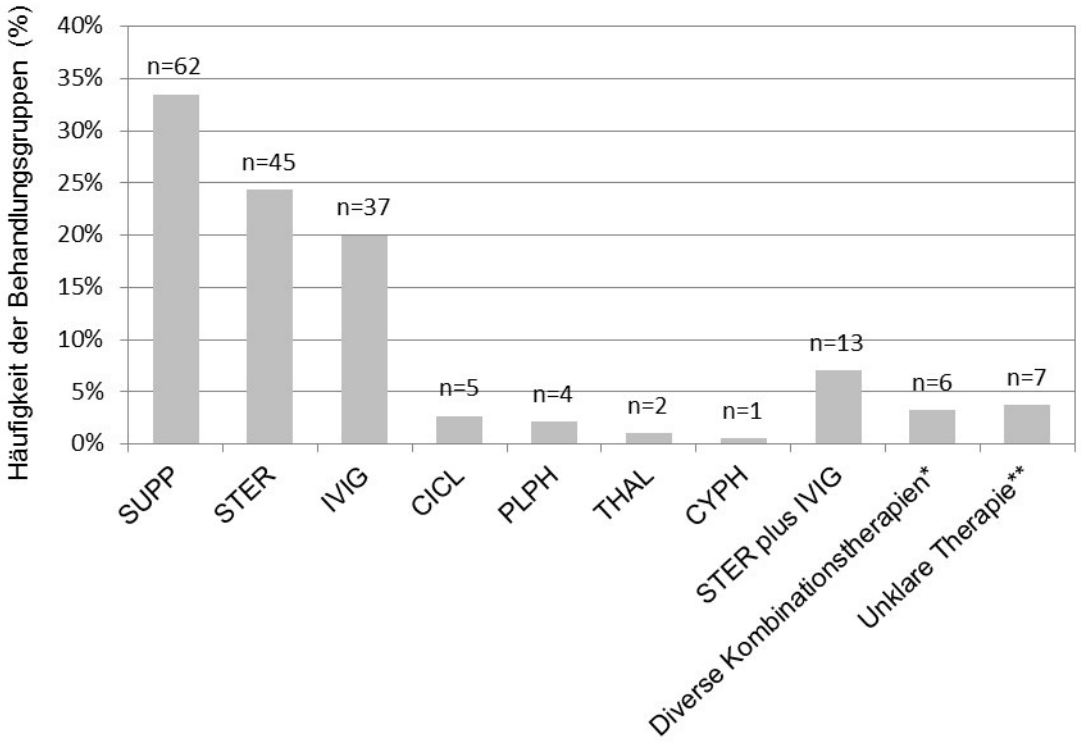

Abb. 8: Übersicht über Therapieformen für SJS/TEN (182 Behandlungsgruppen, 96 Studien)

SUPP: Rein supportive Therapie, STER: Systemische Glukokortikosteroide, IVIG: Intravenöse Immunglobuline, CICL: Ciclosporin, PLPH: Plasmapherese, THAL: Thalidomid, CYPH: Cyclophosphamid

*Kombinationstherapien aus STER plus CYPH (n=2), STER plus CICL (n=1), STER plus PLPH (n=1), STER plus THAL (n=1) und IVIG plus PLPH (n=1)

**Behandlungsgruppen, deren Therapie im Artikel nicht eindeutig definiert ist

Bei den meisten Gruppen kam eine rein supportive Therapie ohne eine systemische immunmodulierende Behandlung zur Anwendung (34 %). Zu den häufigsten immunmodulierenden Therapien gehören systemische Glukokortikosteroide (25 %) und intravenöse Immunglobuline (20 %) (im nachfolgenden als Glukokortikosteroide und IVIG bezeichnet). Alle anderen immunmodulierenden Therapien und Kombinationen wurden wesentlich seltener für die Behandlung von SJS/TEN eingesetzt. Inwiefern die Kombinationstherapien gleichzeitig oder in einer zeitlichen Reihenfolge verabreicht wurden, kann nicht beurteilt und dargestellt werden, da in den Studien spärliche Informationen hierzu vorliegen.

Studiendesign

Das ermittelte Design aller selektierten Studien ist in Abbildung 9 dargestellt.

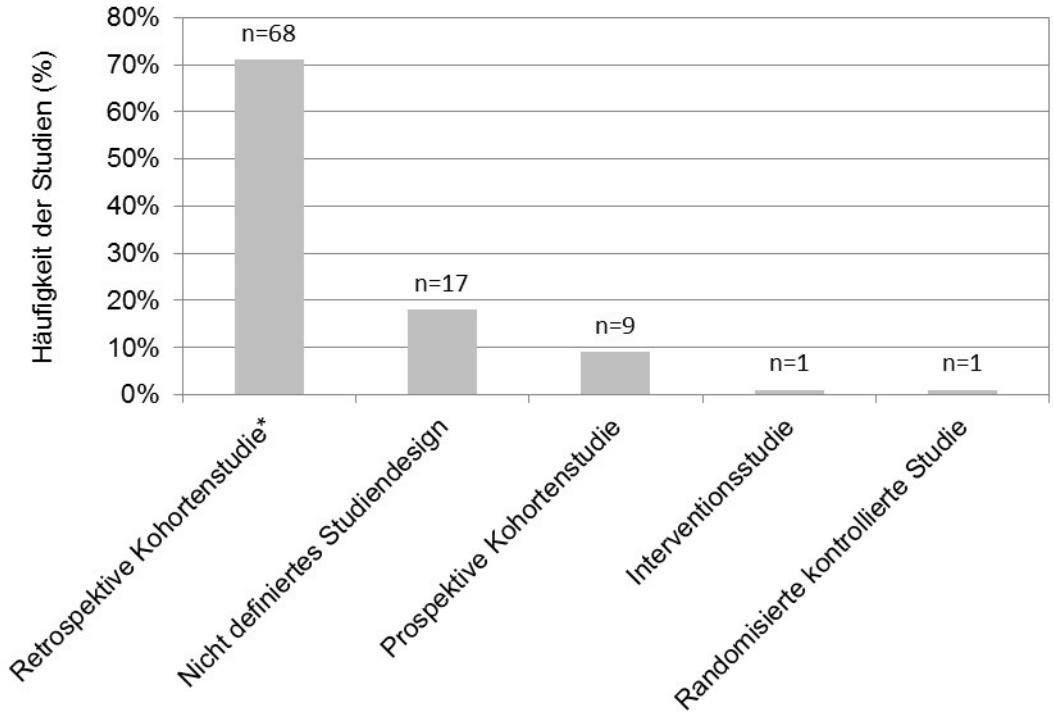

Abb. 9: Design der Studien (96 Studien)

*Inklusive eines Berichts mit retrospektivem und prospektivem Studiendesign

Es wurde nur eine einzige randomisierte kontrollierte Studie gefunden (Wolkenstein et al., 1 %) [205]. Randomisierte kontrollierte Studien haben die höchste Evidenzstufe bei Interventionsstudien [86]. In einer solchen Studie wird eine zu untersuchende Interventionsgruppe mit einer Kontrollgruppe verglichen, wobei diese eine Standardbehandlung oder ein Placebopräparat erhält. Eine Randomisierung ist nötig, damit Einflussgrößen gleichmäßig auf die beiden Behandlungsgruppen verteilt werden. Unter diesem Begriff versteht man eine Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe nach dem Zufallsprinzip [3].

Die Behandlung von SJS/TEN wurde fast ausschließlich in nicht-randomisierten Studien untersucht (99 %). Diese wurden vorwiegend als Kohortenstudien durchgeführt, überwiegend mit retrospektivem Studiendesign (71 %). Bei retrospektiven Studien wird eine definierte Kohorte von SJS/TEN-Fällen aus vorhandenen Unterlagen her-

ausgesucht, unabhängig vom Ausgang der Hautreaktion, um eine bestimmte Fragestellung zu beantworten [90]. Prospektive Kohortenstudien (9 %) sind die am zweithäufigsten eingeschlossenen Studientypen und unterscheiden sich von retrospektiven Studien darin, dass die Daten zur Expositionen bzw. Therapie in der Gegenwart erhoben werden und die Kohorte prospektiv beobachtet wird [90].
Die Studie von Valeyrie-Allanore et al. ist die einzige nicht-randomisierte, interventionelle Studie (1 %), die eingeschlossen wurde. In Interventionsstudien wird dem Studienteilnehmer eine Therapie zugeteilt und deren Auswirkungen auf den Ausgang der Reaktion beobachtet [90, 194].
Bei einem relativ großen Teil der Studien(18 %) ist keine Aussage zum Studientyp möglich, da dieser und die Durchführung der Studie in der Publikation nicht näher definiert sind. Es ist davon auszugehen, dass es sich um retrospektive Studien handelt, da es keine Hinweise für einen prospektiven Studienverlauf gibt.

Zeitliche und länderspezifische Unterschiede der Therapie

In Abbildung 10 ist die Häufigkeit der unterschiedlichen Therapieformen über den Zeitraum der vorliegenden Arbeit (1990 bis 2012) logarithmisch dargestellt. Jeder Punkt im Diagramm stellt eine kumulierte Zahl von Studien hinsichtlich des Veröffentlichungsjahres dar, die eine bestimmte immunmodulierende Therapie (als Mono- oder Kombinationstherapie) bei der Behandlung von SJS/TEN eingesetzt haben.

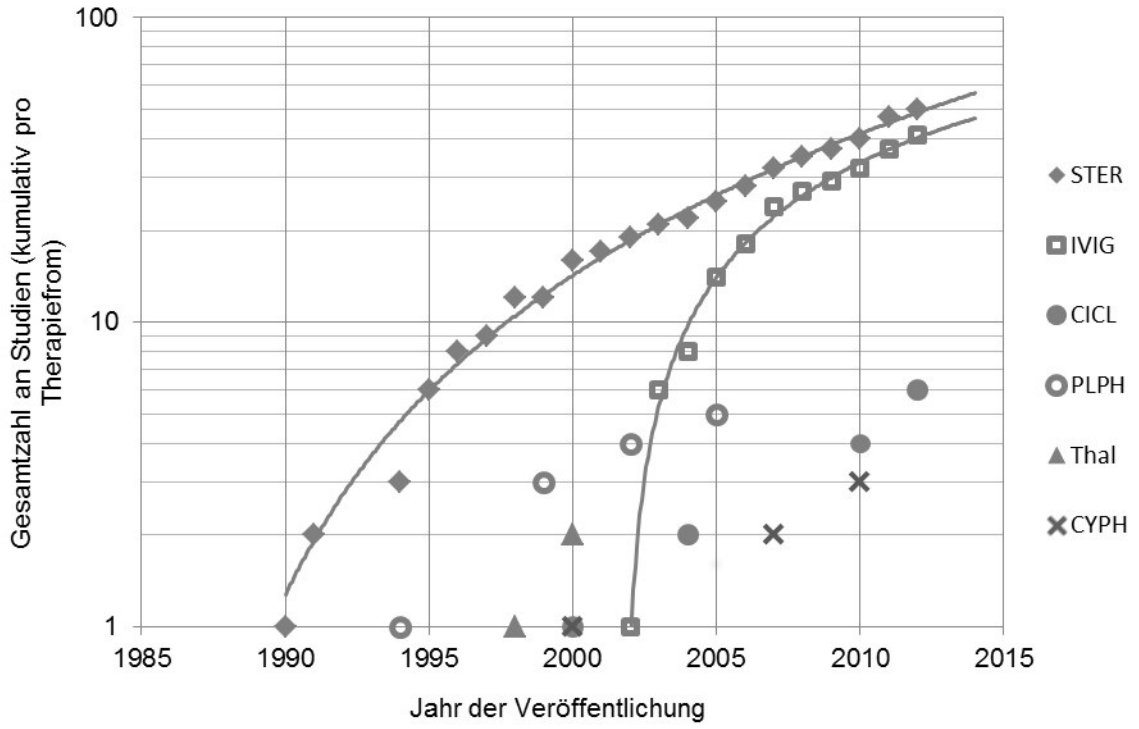

Abb. 10: Zeitlicher Verlauf der Therapieformen für SJS/TEN (96 Studien)

STER: Systemische Glukokortikosteroide, IVIG: Intravenöse Immunglobuline, CICL: Ciclosporin, PLPH: Plasmapherese, THAL: Thalidomid, CYPH: Cyclophosphamid

Studien, die sich mit Glukokortikosteroiden zur Behandlung von SJS/TEN beschäftigen, fanden bereits seit 1990 Eingang in die vorliegende Arbeit. Die erste eingeschlossene Studie, die SJS/TEN mit IVIG therapiert hat, stammt aus dem Jahr 2002 [191]. Eine Pilotstudie zu IVIG aus dem Jahr 1998 wurde nicht eingeschlossen, da alle Patienten aus diesem Bericht in einer Folgestudie 2003 nochmals veröffentlicht und in diesem Rahmen eingeschlossen wurden [145, 199]. Über den gesamten Zeitraum erschienen zahlreiche weitere Studien zu Glukokortikosteroiden und IVIG. Die Gesamtzahl an eingeschlossenen Studien und die Trendlinien verdeutlichen, dass Glukokortikosteroide und IVIG in den letzten 20 Jahren die dominierenden immunmodulierenden Behandlungsmethoden für SJS/TEN waren.

Zu allen anderen immunmodulierenden Therapieformen gehen lediglich vereinzelte Studien ein, wobei auch hier ausschließlich eingeschlossene Studien abgebildet sind.

Das Land der Behandlung wurde bei allen eingeschlossenen Studien erfasst (Anhang 6). Eine Auszählung nach Kontinenten zeigte, dass die meisten eingeschlossenen Studien in Nord- bzw. Südamerika (44 %), Europa (27 %) oder Asien (22 %) durchgeführt wurden, selten in Afrika (4 %) oder Ozeanien (2 %). Eine Auswertung hinsichtlich länderspezifischer Vorlieben für eine bestimmte immunmodulierende Therapieform zeigte keine derartigen Trends.

In den folgenden Abschnitten (3.2.2 bis 3.2.8) werden alle identifizierten Therapieformen detailliert beschrieben, die bei den selektierten 96 Studien zum Einsatz kamen. Dabei werden die Behandlungsmodalitäten für jede immunmodulierende Therapie vorgestellt, basierend auf allen verfügbaren Informationen. Dazu gehören der Verabreichungsweg, die Dosierung, die Therapiedauer sowie der Beginn der Therapie nach Auftreten der Reaktion. Die Berichterstattung ist divergent innerhalb der Studien. So werden teilweise Wertebereiche und teilweise Mittelwerte für Zeiträume (z.B. Therapiedauer) angegeben, die jeweils zusammengefasst dargestellt werden.

3.2.2. Rein supportive Therapie

Die meisten eingeschlossenen Studien (65 %) beschäftigen sich mit der rein supportiven Therapie von SJS/TEN-Patienten (Tab. 2). Bei vielen Studien finden sich allerdings nur begrenzte Angaben darüber, wie die rein supportive Therapie im Detail durchgeführt wurde.

Tab. 2: Studien zu einer rein supportiven Therapie

Studien (Häufigkeit)	62 (65 %)
Größe der Behandlungsgruppen (Median, Wertebereich)	12 (1-144)*

*Beruhend auf Angaben bei 61 Behandlungsgruppen

Es wurden insgesamt relativ große Patientenkollektive mit bis zu 144 Patienten identifiziert, die mit rein supportiven Maßnahmen behandelt wurden.

3.2.3. Glukokortikosteroide

Als häufigste immunmodulierende Therapieform für SJS/TEN wurde eine Behandlung mit Glukokortikosteroiden identifiziert (50 %) (Tab. 3).

Tab. 3: Studien zu Glukokortikosteroiden

Studien (Häufigkeit)	48 (50 %)
Behandlungsgruppen (Häufigkeit)	63 (35 %)
- STER	45
- STER plus IVIG	13
- STER plus CYPH	2
- STER plus CICL	1
- STER plus PLPH	1
- STER plus THAL	1
Größe der Behandlungsgruppen (Median, Wertebereich)	9 (1-119)*

STER: Systemische Glukokortikosteroide, IVIG: Intravenöse Immunglobuline, CYPH: Cyclophosphamid, CICL: Ciclosporin, PLPH: Plasmapherese, THAL: Thalidomid

*Beruhend auf Angaben bei 60 Behandlungsgruppen

Der überwiegende Teil der Studien beschäftigt sich mit der Glukokortikosteroid-Monotherapie (71 %). Seltener wurde eine Kombination mit einem anderen Immunmodulator eingesetzt (29 %). Teilweise wurden relativ große Patientenkollektive (bis zu 119 Patienten) mit Glukokortikosteroiden behandelt.

Die eingeschlossenen Studien haben Glukokortikosteroid-Substanzen wie Betamethason, Dexamethason, Hydrocortison, Methylprednisolon und Prednisolon bzw. Prednison verwendet. In Tabelle 4 werden die Behandlungsmodalitäten der eingesetzten Glukokortikosteroid-Substanzen vorgestellt.

Tab. 4: Modalitäten der Glukokortikosteroid-Behandlung

Glukokortikosteroid-Substanz	**Verabreichungsweg**	**Tägliche Gesamtdosis** (Wertebereich)	**Tägliche Dosis bezogen auf das Körpergewicht** (Wertebereich)	**Therapiedauer in Tagen** (Wertebereich)	**Therapiebeginn nach Auftreten der Reaktion in Tagen** (Wertebereich)
Betametason	Intravenös	1,5-24 mg* 4-10 mg**	- -	- -	- -
Dexamethason	Intravenös, oral, intramuskulär	100 mg* 1-100 mg**	0.25 -1.5 mg/kg* -	3-19* 1-22**	1,75-6* 1-19**
Hydrocortison	Intravenös	1,5 mg* 30-1500 mg**	4-10 mg/kg* 2-15 mg/kg**	1-5* 1-14**	3,42-4* 1-8**
Methylprednisolon	Intravenös, oral	500-2000 mg* 80-1000 mg**	1,5 mg/kg* 0,8-16 mg/kg**	2-9* 1-78 **	4-7* 0-30**
Prednisolon/ Prednison	Intravenös, oral	120-1000 mg* 5-400 mg**	1 -2 mg/kg* 0,5 -2 mg/kg**	4-14* 1-53**	2-4,2* 0-29**
Zusammengefasste Darstellung aller Substanzen	**Intravenös, oral, intramuskulär**	**0,375-2500 mg*** **7,5-1250 mg**** (Prednisolon-Äquivalenzdosis***)	**1-11,25 mg/kg*** **0,5-20 mg/kg**** (Prednisolon-Äquivalenzdosis***)	**1-19*** **1-78****	**1,75-7*** **0-30****

*Bei Studien, die den Mittelwert der Dosis bzw. der Therapiedauer bzw. des Therapiebeginns angeben, ist dies der Wertebereich der angegebenen Mittelwerte

**Bei Studien, die den Wertebereich der Dosis bzw. der Therapiedauer bzw. des Therapiebeginns angeben, ist dies der Gesamtwertebereich

***Umrechnung entsprechend Henzen et al. [67]

Glukokortikosteroide wurden vor allem in oraler oder intravenöser Form zur Behandlung von SJS/TEN eingesetzt. Teilweise wurde eine initiale intravenöse Gabe auf ei-

ne orale Darreicherungsform umgestellt und weiter fortgeführt, wie z.B. in der Studie von Barvaliya et al. [16].

Für die zusammengefasste Darstellung der Behandlungsmodalitäten am Ende der Tabelle wurden die Dosen der einzelnen Substanzen entsprechend Henzen et al. in eine Prednisolon-Äquivalenzdosis umgerechnet [67]. Die eingesetzten Dosierungen sind von einer großen Heterogenität geprägt. So wurden bei Studien, die Mittelwerte angeben, z.B. Gesamtdosen von 0,375 bis 2500 mg bzw. 1 bis 11,25 mg pro Kilogramm Körpergewicht Prednisolon-Äquivalent verwendet. Ebenfalls große Unterschiede wurden bei der Dauer der Behandlung mit Glukokortikosteroiden beobachtet. Beispielsweise wurde in Studien, die Wertebereiche angeben, Glukokortikosteroide nur für einen Tag verabreicht oder bis zu 78 Tage lang eingesetzt. Auch der Beginn der Behandlung variiert stark. So wurde diese teilweise bereits am Tag des Auftretens von SJS/TEN initiiert und im Extremfall erst 30 Tage später.

3.2.4. IVIG

IVIG wurden am zweithäufigsten für die Behandlung von SJS/TEN eingesetzt (43 %) (Tab. 5).

Tab. 5: Studien zu intravenösen Immunglobulinen

Studien (Häufigkeit)	41 (43 %)
Behandlungsgruppen (Häufigkeit) - IVIG - IVIG plus STER - IVIG plus PLPH	51 (28 %) 37 13 1
Größe der Behandlungsgruppen (Median, Wertebereich)	9 (1-48)*

IVIG: Intravenöse Immunglobuline, STER: Systemische Glukokortikosteroide, PLPH: Plasmapherese

*Beruhend auf Angaben bei 49 Behandlungsgruppen

Es kamen Mono- und Kombinationstherapien zum Einsatz. Die größte Behandlungsgruppe, die mit IVIG behandelt wurde, umfasste 48 Patienten.

Die Modalitäten, unter denen IVIG verabreicht wurden, variieren stark von Studie zu Studie. IVIG wurden in Studien, die Mittelwerte bzw. Wertebereiche für die Dosierung angeben, von 1 mg bis 2 g pro Kilogramm Körpergewicht bzw. 0,05 mg bis 2,9 g pro Kilogramm Körpergewicht dosiert. Die Dauer der Therapie mit IVIG schwankt zwischen zwei und fünf Tagen bzw. einem und acht Tagen basierend auf berichteten Mittelwerten bzw. Wertebereichen. Auch der Therapiebeginn mit IVIG nach Auftreten der Reaktion unterscheidet sich erheblich. Studien, die Mittelwerte bzw. Wertebereiche angeben, setzten IVIG zwischen Tag 0 und Tag 6 bzw. zwischen Tag 0 und Tag 34 ein.

3.2.5. Ciclosporin

Sechs Studien (6 %), die Ciclosporin zur Behandlung von SJS/TEN einsetzten, fanden Eingang in die vorliegende Arbeit (Tab. 6).

Tab. 6: Studien zu Ciclosporin

Studien (Häufigkeit)	6 (6 %)
Behandlungsgruppen (Häufigkeit) - CICL - CICL plus STER	6 (3 %) 5 1
Größe der Behandlungsgruppen (Median, Wertebereich)	5,5 (1-29)*

CICL: Ciclosporin, STER: Systemische Glukokortikosteroide

*Beruhend auf Angaben bei sechs Behandlungsgruppen

Ciclosporin wurde in fünf Studien als Monotherapie verabreicht und in einer Studie (Aihara et al.) kombiniert mit Methylprednisolon [4]. Innerhalb einer Studie wurden maximal 29 Patienten mit Ciclosporin behandelt.

Ciclosporin wurde, basierend auf Studien die Mittelwerte angeben, entweder oral oder nasogastral in täglichen Dosen von 1 bis 4 mg pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht. Die Studie von Rajaratnam et al. beschreibt als einzige einen Wertebereich für die verwendeten Tagesdosen (2,5 bis 4 mg pro Kilogramm Körpergewicht) und für die Therapiedauer (drei bis fünf Tage) [147]. Die Dauer der Behandlung der

Studien, die einen Mittelwert angeben, liegt zwischen zehn und 14 Tagen. So wurde in der interventionellen Studie von Valeyrie-Allanore et al. im Durchschnitt zehn Tage lang mit einer täglichen Dosis von 3 mg Ciclosporin pro Kilogramm Körpergewicht therapiert, wobei die Dosis über einen Monat lang reduziert wurde. Da man keine Verbesserung der Ergebnisse durch die Langzeitanwendung vermutete, werden die Patienten heute im genannten Zentrum nur noch zehn Tage lang mit Ciclosporin behandelt [193, 194].
Wann die Therapie mit Ciclosporin begonnen wurde, ist nur bei zwei Studien aufgeführt. Valeyrie-Allanore et al. haben Ciclosporin ein bis sechs Tage nach Auftreten der Reaktion angesetzt, wohingegen Arevalo et al. zwei bis 14 Tage nach Beginn der Reaktion angeben [9, 194].

3.2.6. Plasmapherese

In die vorliegend Arbeit wurden fünf Therapiestudien (5 %) eingeschlossen, die sich mit der Behandlung von SJS/TEN mittels Plasmapherese beschäftigen (Tab. 7).

Tab. 7: Studien zu Plasmapherese

Studien (Häufigkeit)	5 (5 %)
Behandlungsgruppen (Häufigkeit)	6 (3 %)
- PLPH	4
- PLPH plus STER	1
- PLPH plus IVIG	1
Größe der Behandlungsgruppen (Median, Wertebereich)	4 (2-8)*

PLPH: Plasmapherese, STER: Systemische Glukokortikosteroide, IVIG: Intravenöse Immunglobuline

*Beruhend auf Angaben bei sechs Behandlungsgruppen

Neben einer alleinigen Plasmapherese-Therapie wurden Kombinationen mit Glukokortikosteroiden (Ioannides et al.) bzw. IVIG (Lissia et al.) gefunden [80, 96]. Insgesamt wurden sehr kleine SJS/TEN-Patientengruppen einer Plasmapherese-Therapie unterzogen.

Angaben zu Behandlungsmodalitäten sind nicht erhoben worden, da in den meisten Studienberichten keine Informationen zur Verfügung gestellt werden.

3.2.7. Thalidomid

Lediglich zwei Studien wurden in die vorliegende Arbeit eingeschlossen, welche die Therapie von SJS/TEN mit Thalidomid untersuchen (2 %) (Tab. 8).

Tab. 8: Studien zu Thalidomid

Studien (Häufigkeit)	2 (2 %)
Behandlungsgruppen (Häufigkeit) - THAL - THAL plus STER	3 (2 %) 2 1
Größe der Behandlungsgruppen (Median, Wertebereich)	1 (1-12)*

THAL: Thalidomid, STER: Systemische Glukokortikosteroide

*Beruhend auf Angaben bei drei Behandlungsgruppe

Eine der beiden Studien (Léauté-Labrèze et al.) beinhaltet zwei unterschiedliche Therapieformen, wobei ein Patient eine Thalidomid-Monotherapie erhielt und der andere zusätzlich mit einem Glukokortikosteroid therapiert wurde [92]. Die zwölfköpfige Behandlungsgruppe der anderen Studie (Wolkenstein et al.) wurde mit Thalidomid allein behandelt [205].

Angaben zu den Behandlungsmodalitäten finden sich nur bei der Studie von Wolkenstein et al.. Die eingesetzte Tagesdosis von Thalidomid lag bei 400 mg, die über einen mittleren Zeitraum von fünf Tagen oral verabreicht wurde. Die Therapie mit Thalidomid wurde dabei zwischen dem ersten und sechsten Tag nach Auftreten der Reaktion initiiert [205].

3.2.8. Cyclophosphamid

Drei Therapiestudien (3 %), die SJS/TEN-Erkrankte mit Cyclophosphamid behandelten, fanden Eingang in die vorliegende systematische Übersichtsarbeit (Tab. 9).

Tab. 9: Studien zu Cyclophosphamid

Studien (Häufigkeit)	3 (3 %)
Behandlungsgruppen (Häufigkeit) - CYPH - CYPH plus STER	3 (2 %) 1 2
Größe der Behandlungsgruppen (Median, Wertebereich)	4 (2-6)*

CYPH: Cyclophosphamid, STER: Systemische Glukokortikosteroide

*Beruhend auf Angaben bei drei Behandlungsgruppen

Cyclophosphamid wurde sowohl als Mono- und Kombinationstherapie für die Behandlung von SJS/TEN angewendet. In einer Studie (Rajaratnam et al.) wurde mit Cyclophosphamid allein therapiert [147], wobei zwei andere Berichte (Arevalo et al., Kardaun et al.) eine Kombination mit Glukokortikosteroiden untersucht haben [9, 83]. Insgesamt wurden nur wenige Patienten mit Cyclophosphamid behandelt.
Cyclophosphamid wurde in allen drei eingeschlossenen Studien intravenös appliziert, entweder einmalig [83] oder an drei aufeinander folgenden Tagen [147]. Die täglichen Dosen lagen bei 500 mg [83], 300 mg [9] oder 2,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht [147]. In der Studie von Kardaun et al. wurde Cyclophosphamid als Stoßtherapie verabreicht, so wie dies bereits für Pemphigus vulgaris genannt ist, und durchschnittlich 1,75 Tage nach Auftreten der Reaktion initiiert [83]. Der Therapiebeginn ist bei den anderen beiden Studien nicht genannt.

3.3. Vorbereitung der Metaanalyse auf Studienebene

3.3.1. Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Es wurden 17 Studien identifiziert, die insgesamt 30 Therapievergleiche zur Verfügung stellen (Kategorie 1). Die Ergebnisse der jeweiligen Therapievergleiche sind im Anhang zu finden (Anhang 7). Zusätzlich wurden alle verfügbaren Daten geprüft und 19 Studien extrahiert, welche Daten für einen zusätzlichen Vergleich bereitstellen. So konnten aus Studien, die einen Therapieeffekt nur in Worten beschreiben (Kategorie

2) oder individuelle Patientendaten bereitstellen (Kategorie 3), Effektschätzer generiert werden. Die Aufbereitung der Daten ist unter 2.8 beschrieben.

In Tabelle 10 werden alle 17 Studien mit 30 berichteten Therapieeffektschätzern (Kategorie 1) und 19 Studien mit 24 generierten Therapieeffektschätzer vorgestellt (Kategorie 2 und 3).

Tab. 10: Übersicht über berichtete und generierte Therapievergleiche

Behandlungsgruppe	**Vergleichsgruppe**		
	SUPP	**SCORTEN**	**Andere**
Monotherapien			
SUPP	-	2	1 (SUPP vs IVIG vs CICL)
STER	3 (plus 9*)	3 (plus 8**)	-
IVIG	6 (plus 4*)	2 (plus 3**)	-
THAL	1	-	-
Kombinationstherapien			
SUPP, IVIG	-	2	-
STER+IVIG	-	3	2 (STER)
STER+IVIG, STER	-	2	-
STER+IVIG, IVIG	-	-	1 (SUPP, STER)
STER+CYPH	-	-	1 (CICL)
IVIG+PLPH	-	1	-
Total	10 (plus 13*)	15 (plus 11**)	5

SUPP: Rein supportive Therapie, STER: Systemische Glukokortikosteroide, IVIG: Intravenöse Immunglobuline, CICL: Ciclosporin, PLPH: Plasmapherese, THAL: Thalidomid, CYPH: Cyclophosphamid, SCORTEN: Severity-of-illness Score for toxic epidermal necrolysis

* Zusätzliche Ergebnisse durch Berechnungen basierend auf berichteten Daten (Therapieeffekt in Worten beschrieben (Kategorie 2), individuelle Patientendaten (Kategorie 3))

** Zusätzliche Ergebnisse durch Berechnungen basierend auf berichteten individuellen Patientendaten (Kategorie 3)

Der mehrheitliche Teil der berichteten und generierten Vergleiche bezieht sich auf Glukokortikosteroide oder IVIG, die mit rein supportiver Therapie oder hinsichtlich des SCORTEN verglichen werden. So konnten die folgenden vier Therapievergleiche in der Metaanalyse auf Studienebene untersucht werden:

- Glukokortikosteroide versus rein supportiver Therapie
- IVIG versus rein supportiver Therapie
- Glukokortikosteroide versus SCORTEN
- IVIG versus SCORTEN

Die Metaanalyse beschränkt sich somit auf immunmodulierende Monotherapien. Kombinationstherapien wurden ausgeschlossen, weil zum einen potenzielle Effektbeeinflussungen verschiedener immunmodulierender Therapien nicht berücksichtigt werden können und zum anderen zu wenige Therapievergleiche vorliegen.
Für die anderen immunmodulierenden Monotherapien (Ciclosporin, Plasmapherese, Thalidomid und Cyclophosphamid) liegen keine oder nicht ausreichende Therapievergleiche vor, um eine Metaanalyse auf Studienebene durchführen zu können.

3.3.2. Finaler Studieneinschluss

Es konnten vierzehn Vergleiche aus neun der 96 Studien (9 %) zu den ausgewählten vier Therapievergleichen eingeschlossen werden (Kategorie 1, Analyse 1a). In eine umfassendere Analyse konnten insgesamt 38 Therapievergleiche aus 27 der 96 Studien (28 %) eingeschlossen werden (Kategorie 1, 2 und 3, Analyse 1b) Sofern unadjustierte und adjustierte Odds Ratios vorlagen, wurden die adjustierten Ergebnisse bevorzugt.

3.4. Vorbereitung der Metaanalyse auf Patientenebene

3.4.1. Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten

3.248 Patienten sind in den 96 Studien eingeschlossen. Insgesamt 1.209 Patienten aus 54 Studien haben erfolgreich den weiteren Selektionsprozess hinsichtlich voll-

ständiger individueller Angaben zur Therapie, zur Letalität, zum Alter und zum Schweregrad der Erkrankung auf individueller Ebene durchlaufen (siehe 2.7.1, 2.7.2).

Behandlungsgruppen und Patientencharakteristika

Die Behandlungsgruppen der 1.209 Patienten werden in Tabelle 11 vorgestellt.

Tab. 11: Behandlungsgruppen(1.209 Patienten)

Monotherapie (n=1044)		**Kombinationstherapie (n=165)**	
SUPP	396 (33 %)	STER plus IVIG	146 (12 %)
STER	367 (30 %)	STER plus CYPH	10 (1 %)
IVIG	215 (18 %)	IVIG plus PLPH	5 (0 %)
CICL	40 (3 %)	STER plus PLPH	2 (0 %)
PLPH	16 (1 %)	STER plus CICL	1 (0 %)
THAL	10 (1 %)	STER plus THAL	1 (0 %)

SUPP: Rein supportive Therapie, STER: Systemische Glukokortikosteroide, IVIG: Intravenöse Immunglobuline, CICL: Ciclosporin, PLPH: Plasmapherese, THAL: Thalidomid, CYPH: Cyclophosphamid

Bei den Patienten, die Eingang in die Metaanalyse auf Patientenebene fanden, ist die rein supportive Therapie die am häufigsten eingesetzte Therapieform (33 %), gefolgt von Glukokortikosteroiden (30 %) und IVIG (18 %). Wenige SJS/TEN-Patienten wurden mit einer anderen immunmodulierenden Substanz oder in Kombination therapiert. Patienten, die mit einer Cyclophosphamid-Monotherapie behandelt wurden, sind bereits an vorheriger Stelle ausgeschlossen worden, da zu diesen keine vollständigen Angaben auf Patientenebene vorliegen. In Tabelle 12 werden die eingeschlossenen Patienten charakterisiert.

Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei 42 Jahren, wobei ungefähr die Hälfte der Patienten unter 40 Jahre alt ist. Tendenziell wurden etwas mehr Frauen eingeschlossen. Ungefähr die Hälfte der Erkrankten litten an der schwersten Form, der TEN (56 %).

Tab. 12: Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten

	Patienten, die mit einer Monotherapie behandelt wurden (n=1.044)	**Alle Patienten (Mono- und Kombinationstherapie) (n=1.209)**
Alter		
Durchschnittsalter (Jahre)	42	42
< 40 Jahre	509 (49 %)	576 (48 %)
≥ 40 Jahre	535 (51 %)	633 (52 %)
Geschlecht		
Mann	434 (42 %)	507 (42 %)
Frau	581 (56 %)	668 (55 %)
Nicht definiert	29 (3 %)	34 (3 %)
Schweregrad		
SJS	277 (27 %)	306 (25 %)
SJS/TEN-Übergangsform	187 (18 %)	225 (19 %)
TEN	580 (56 %)	678 (56 %)

SJS: Stevens-Johnson-Syndrom, TEN: Toxisch epidermale Nekrolyse

Klassifizierung der schweren Hautreaktionen

In Abbildung 11 werden die maximalen Hautablösungen dem Schweregrad der Erkrankung gegenübergestellt, um die Übereinstimmung mit der heute anerkannten Konsensusdefinition nach Bastuji-Garin et al. zu überprüfen (siehe 1.1) [18].

Für alle drei Klassifizierungen stimmen die Mediane und Interquartilbereiche mit der publizierten Konsensusdefinition überein. So variieren die Hautablösungen zwischen 3 und 9 % für das SJS, 15 und 25 % für die SJS/TEN-Übergangsform und 40 und 80 % für die TEN. Damit sind jeweils mindestens 75 % der Patienten entsprechend der Konsensusdefintion klassifiziert. Andererseits sind beim SJS Hautablösungen bis zu 90 % und bei der TEN von nur 5 % zu finden, welche nicht im Einklang mit der Konsensusdefinition stehen.

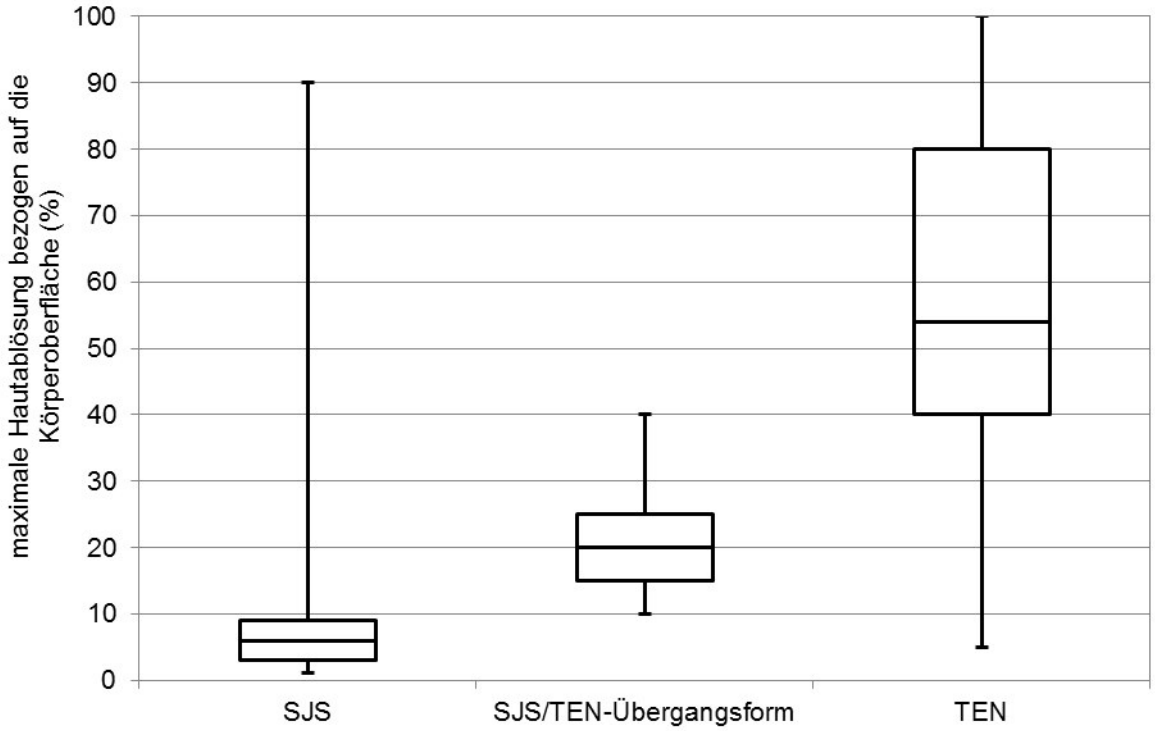

Abb. 11: Klassifizierung der eingeschlossenen Patienten (1.209 Patienten)

SJS: Stevens-Johnson-Syndrom, TEN: Toxisch epidermale Nekrolyse

Begleiterkrankungen

Nicht bei allen 1.209 Patienten liegen Angaben zu Begleiterkrankungen vor. Lediglich bei 324 Patienten sind eine oder mehrere zugrunde liegende Erkrankungen beschrieben oder es ist ausdrücklich erwähnt, dass es sich um gesunde Patienten handelt. Die beschriebenen Erkrankungen wurden anhand des Klassifizierungssystems ICD-10 (Version 2014, https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/) in die vorgesehenen Krankheitskapitel eingeteilt. Im Anhang sind alle verfügbaren Informationen zusammengefasst dargestellt (Anhang 8). Die zehn häufigsten Begleiterkrankungen finden sich in Tabelle 13.

Tab. 13: Häufigste Begleiterkrankungen (324 der 1.209 Patienten)

Begleiterkrankung	Anzahl (Anteil in %)	Begleiterkrankung	Anzahl (Anteil in %)
Bluthochdruck	53 (16 %)	Diabetes mellitus	28 (9 %)
HIV/AIDS	47 (15 %)	Epilepsie/Krampfanfall	26 (8 %)
Pneumonie/Bronchitis	42 (13 %)	Lebererkrankung	14 (4 %)
Niereninsuffizienz	30 (9 %)	Maligne Erkrankung	12 (4 %)
Grippaler Infekt	28 (9 %)	Lupus erythematodes	12 (4 %)

HIV: Human immunodeficiency virus; AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

Bei 104 Patienten (32%) wurde explizit erwähnt, dass diese an keiner begleitenden Erkrankung litten.

Letalität

In Tabelle 14 wird die ermittelte Letalität für jede Behandlungsgruppe vorgestellt.

Tab. 14: Letalität innerhalb der Behandlungsgruppen (1.209 Patienten)

Monotherapien	Patienten Insgesamt	Letalität	Kombinationstherapie	Patienten insgesamt	Letalität
SUPP	396	97 (24%)	STER plus IVIG	146	24 (16 %)
STER	367	64 (17%)	STER plus CYPH	10	3 (30 %)
IVIG	215	40 (19%)	IVIG plus PLPH	5	1 (20 %)
CICL	40	0 (0%)	STER plus PLPH	2	0 (0 %)
PLPH	16	2 (12%)	STER plus CICL	1	0 (0 %)
THAL	10	8 (80%)	STER plus THAL	1	0 (0 %)

SUPP: Rein supportive Therapie, STER: Systemische Glukokortikosteroide, IVIG: Intravenöse Immunglobuline, CICL: Ciclosporin, PLPH: Plasmapherese, THAL: Thalidomid, CYPH: Cyclophosphamid

Insgesamt 239 der 1.209 Patienten sind verstorben (20 %). In einem ähnlichen Bereich bewegen sich die Todesraten bei rein supportiver Therapie, Glukokortikosteroi-

den, IVIG, Plasmapherese und diversen Kombinationstherapien (12 bis 30 %). Auffallend ist die hohe Letalität unter der Behandlung mit Thalidomid (80 %) und die Beobachtung, dass unter einer Ciclosporin-Behandlung kein Patient verstorben ist (0 %). Auch bei einer Kombinationstherapie aus Glukokortikosteroiden mit Plasmapherese oder Ciclosporin oder Thalidomid ist eine Letalität von 0 % zu beobachten, allerdings bezieht sich diese jeweils nur auf ein bis zwei Patienten.

3.4.2. Finaler Patienteneinschluss

In die Metaanalyse auf Patientenebene wurden alle Patienten eingeschlossen, die mit einer rein supportiven oder einer immunmodulierenden Monotherapie behandelt wurden. So erhielt jeder Patient eine der folgenden Behandlungen: Rein supportive Therapie, Glukokortikosteroide, IVIG, Ciclosporin, Plasmapherese oder Thalidomid.
Die Einschränkung auf Monotherapien liegt darin begründet, dass potenzielle Wechselwirkungen der Effekte der einzelnen immunmodulierenden Therapien einer Kombinationstherapie nicht berücksichtigt werden können. Außerdem wurden insgesamt zu wenige Patienten mit Kombinationstherapien behandelt.
Durch die Einschränkung auf immunmodulierende Monotherapien verbleiben 1.044 der 3.248 Patienten (32 %) aus 53 Studien für die Analyse. Davon wurden 396 Patienten (31 Studien) mit einer rein supportiven Therapie behandelt, 367 Patienten (26 Studien) mit Glukokortikosteroiden, 215 Patienten (23 Studien) mit IVIG, 40 Patienten (zwei Studien) mit Ciclosporin, 16 Patienten (drei Studien) mit Plasmapherese und 10 Patienten (zwei Studien) mit Thalidomid.

3.5. Ergebnisse der Metaanalysen auf Studien- und Patientenebene

Ziel der in den nächsten Abschnitten vorgestellten Metaanalysen ist es, den Effekt von systemischen immunmodulierenden Therapien im Vergleich zur rein supportiven Therapie auf den Ausgang von SJS/TEN zu evaluieren. Dafür wurden die Ergebnisse der Einzelstudien zusammengefasst, um einen allgemeingültigen Gesamteffekt abzuleiten [86]. Jede immunmodulierende Therapie wurde dabei separat betrachtet. Die Ergebnisse der Metaanalysen auf Studien- und auf Patientenebene werden jeweils gemeinsam vorgestellt.

Für Ciclosporin, Plasmapherese, Thalidomid oder Cyclophosphamid konnte mangels Daten nur eine Metaanalyse auf Patientenebene durchgeführt werden. Für Glukokortikosteroide und IVIG war auch eine Metaanalyse auf Studienebene möglich.

Erwähnenswert ist hier, dass es eine bestimmte Überlappung zwischen den eingeschlossenen Studien der Metaanalyse auf Studien- und Patientenebene gibt. Dies betrifft sechs bzw. vier Studien, die Glukokortikosteroide bzw. IVIG mit einer rein supportiven Therapie vergleichen.

Als Vergleichsgruppe dient die rein supportive Therapie (bzw. der SCORTEN), da diese momentan als ‚Goldstandard' für die Behandlung von SJS/TEN angesehen wird. Bei der Metaanalyse auf Studienebene ist die rein supportive Therapie in der jeweiligen Studie beschrieben, die den Therapievergleich durchgeführt hat. Bei der Metaanalyse auf Patientenebene haben 396 Patienten (31 Studien) zur Vergleichsgruppe (supportive Therapie) beigetragen. Die Einstufung, ob ein Patient rein supportiv behandelt wurde, ist mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da oft nicht explizit berichtet wird, dass die Patienten keine immunmodulierende Behandlung erhalten haben. Um dieses Defizit zu bewältigen, wurde eine Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Metaanalyse auf Patientenebene durchgeführt. Neben dem Vergleich mit der rein supportiven Gruppe (n=396) wurde eine zweite Analyse mit einer Untergruppe durchgeführt, bei der ausdrücklich erwähnt wurde, dass diese keine immunmodulierende Behandlung erhalten hat. Bei dieser Untergruppe handelt es sich um 186 Patienten aus elf Studien. Die Analysen zeigten vergleichbare Ergebnisse. Somit wurden die Bedenken zerstreut, dass es hier zu einer Verzerrung der Therapieeffekte kommt. Im Folgenden werden ausschließlich Resultate mit der gesamten Vergleichsgruppe (n=396) vorgestellt.

In der Metaanalyse auf Studienebene wurde auch der SCORTEN als Vergleichsgruppe eingesetzt, da dieser in der vorliegenden Arbeit als Hilfsmittel für die rein supportive Therapie dient (siehe 2.8). Dieser Vergleich ist wertwoll, da es viele Fallserien gibt.

Es wurde keine Metaanalyse auf Patientenebene durchgeführt, um eine immunmodulierende Therapie gegenüber dem SCORTEN zu vergleichen, da es keinen wesentli-

chen Zugewinn an Informationen bringt. So ist eine Studie, die groß genug ist (größer als fünf Patienten), bereits in die Metaanalyse auf Studienebene eingeschlossen.

3.5.1. Glukokortikosteroide versus rein supportiver Therapie

Mangels Daten war es nicht möglich, die unterschiedlichen Glukokortikosteroid-Substanzen in den Analysen einzeln zu berücksichtigen. Deshalb wurden alle Studien, die Glukokortikosteroide zur Behandlung von SJS/TEN eingesetzt haben, für die Metaanalyse zusammengefasst.

Glukokortikosteroide versus rein supportiver Therapie

Zunächst wurde der Effekt von Glukokortikosteroiden auf die Letalität von SJS/TEN-Patienten im Vergleich zu einer rein supportiven Therapie evaluiert. Im folgenden Forest-Plot (Abb. 12) werden alle verfügbaren Einzelstudien für den betrachteten Therapievergleich vorgestellt, die in die Metaanalyse auf Studienebene einbezogen wurden. Die Gewichtung der Studien, die einzelnen Effektschätzer mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall, die Quelle der Vergleiche sowie die verglichenen Gruppen sind mit Patientenzahlen und deren Letalität aufgeführt.

Unterhalb der Darstellungen der Ergebnisse aus den Einzelstudien sind die ermittelten Gesamteffektschätzer (Analyse 1a und 1b) mit dem 95%-Konfidenzintervall als Rauten aufgetragen. Ebenso ist das Ergebnis der Heterogenitätsprüfung dargestellt.

Abschließend sind in der Grafik die berechneten Gesamteffektschätzer der Metaanalyse auf Patientenebene für die unstratifizierte (2a) und stratifizierte Analyse (2b) aufgeführt.

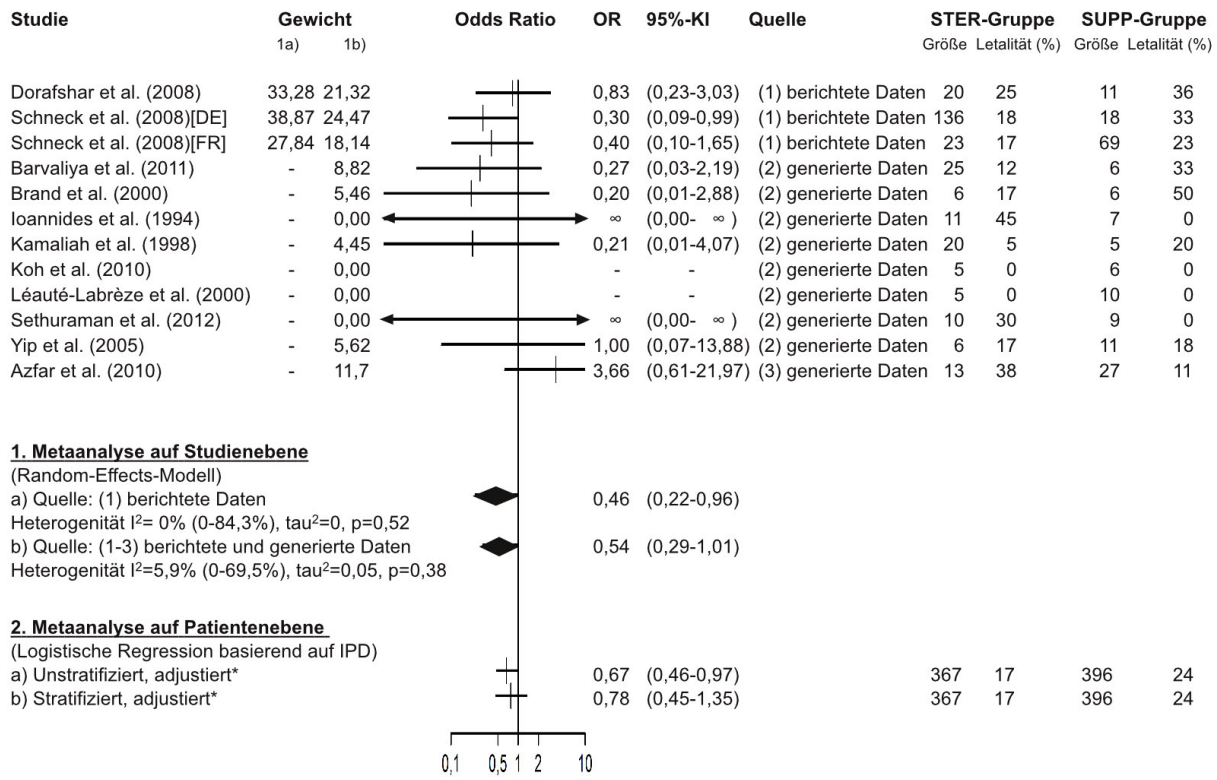

Abb. 12: Ergebnisse der Metaanalyse auf Studien- und Patientenebene: Glukokortikosteroide versus rein supportiver Therapie

SUPP: Rein supportive Therapie, STER: Systemische Glukokortikosteroide, OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall, DE: Analyse deutsches Patientenkollektiv, FR: Analyse französisches Patientenkollektiv, IPD: Individuelle Patientendaten, Tau^2: Interstudienvarianz [134], P-Wert [71], *adjustiert für Alter und Schweregrad

Metaanalyse auf Studienebene

In die Analyse 1a gehen drei berichtete Therapievergleiche ein [39, 165]. Zwei Vergleiche davon stammen aus derselben Studie (Schneck et al.), in der das betrachtete deutsche und französische Patientenkollektiv getrennt voneinander analysiert wurde [165]. Neun zusätzliche Studien fließen in die Analyse 1b ein [12, 16, 23, 80, 82, 89, 92, 170, 212].

Das Ergebnis der Analyse 1a zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil für Glukokortikosteroide im Vergleich zur rein supportiven Therapie. Der gepoolte Effektschät-

zer liegt bei 0,46 (95 %-KI: 0,22-0,96). Dies ist zum einen darin begründet, dass alle drei einbezogenen Therapievergleiche konsistente Effekte der gleichen Richtung zeigen. Zum anderen machen die beiden Therapievergleiche der Studie von Schneck et al. ca. zwei Drittel der Gewichtung aus, wodurch sich deren Ergebnisse im Gesamtergebnis widerspiegeln. Auffallend ist insbesondere das große deutsche Patientenkollektiv mit 136 Patienten, das zu einer starken Gewichtung in der Analyse führt (38,87 %) [165].

In der Analyse 1b zeigt sich ebenso ein positives Ergebnis für Glukokortikosteroide, allerdings sind die Odds Ratio und das Konfidenzintervall etwas größer im Vergleich zur Analyse 1a und die Signifikanz wird knapp verfehlt (OR: 0,54 (95 %-KI: 0,29-1,01)). Dies liegt daran, dass die Diversität der Effektschätzer durch die zusätzlichen Therapievergleiche größer wird. Der Haupteinfluss geht nach wie vor von den drei berichteten Therapievergleichen aus (63,93 %), jedoch relativieren die Studien von Azfar et al. und von Yip et al. das positive Bild einer Glukokortikosteroid-Behandlung mit Effektschätzern von 3,66 und 1,00 [12, 212]. Die Datenlage der Studien von Ioannides et al., Sethuraman et al., Koh et al. und Léauté-Labrèze et al. ist nicht ausreichend, um aussagekräftige Schätzungen zum Sterberisiko zu erhalten. In der Metaanalyse auf Studienebene haben sie daher kein Gewicht [80, 89, 92, 170].

Metaanalyse auf Patientenebene

Insgesamt 367 Patienten (26 Studien), die mit Glukokortikosteroiden behandelt wurden, fanden Eingang in die Analyse. Die Ergebnisse der Metaanalyse auf Patientenebene decken sich mit denen auf Studienebene und zeigen einen Überlebensvorteil für SJS/TEN-Patienten mit einer Glukokortikosteroid-Behandlung im Vergleich zur rein supportiven Therapie. Dies gilt sowohl für das unstratifizierte (2a) (OR: 0,67 (95%-KI: 0,46-0,97)) als auch für das stratifizierte Modell (2b) (OR: 0,78 (95 %-KI: 0,45-1,35)). Beide Modelle haben ihre Vor- und Nachteile (siehe 2.8). Durch die Stratifizierung werden die Schätzungen unsicherer, das Konfidenzintervall größer und die Signifikanz geht verloren. Der Gesamteffekt bleibt davon weitestgehend unberücksichtigt.

Funnel-Plot

Im folgenden Funnel-Plot wurde der Standardfehler gegenüber der Effektgröße aufgetragen [86] (Abb. 13). Je kleiner der Standardfehler ist, desto größer ist die Präzision der Studie. Der Standardfehler ist abhängig von der Stichprobengröße und indirekt von der Anzahl der beobachteten Todesfälle und deren Verteilung auf die Gruppen. Kleinere Studien streuen stärker um den wahren Effekt als große Studien, die näher zusammen liegen und präzisere Ergebnisse liefern. Sofern sämtliche Studien, unabhängig vom Ergebnis, veröffentlicht wurden und in eine Metaanalyse einfließen, entsteht das Bild eines umgekehrten symmetrischen Trichters [86].

In der vorliegenden Metaanalyse zeigt die erstellte Grafik keine symmetrische Verteilung der Studien und gibt somit Anhaltspunkte für einen Publikationsbias [86]. Es fehlen kleinere Studien mit negativem Therapieeffekt und es gibt einen Ausreißer (Azfar et al.) mit einem großen negativen Therapieeffekt (OR: 3,66) [12], wodurch ein asymmetrischer Plot entsteht

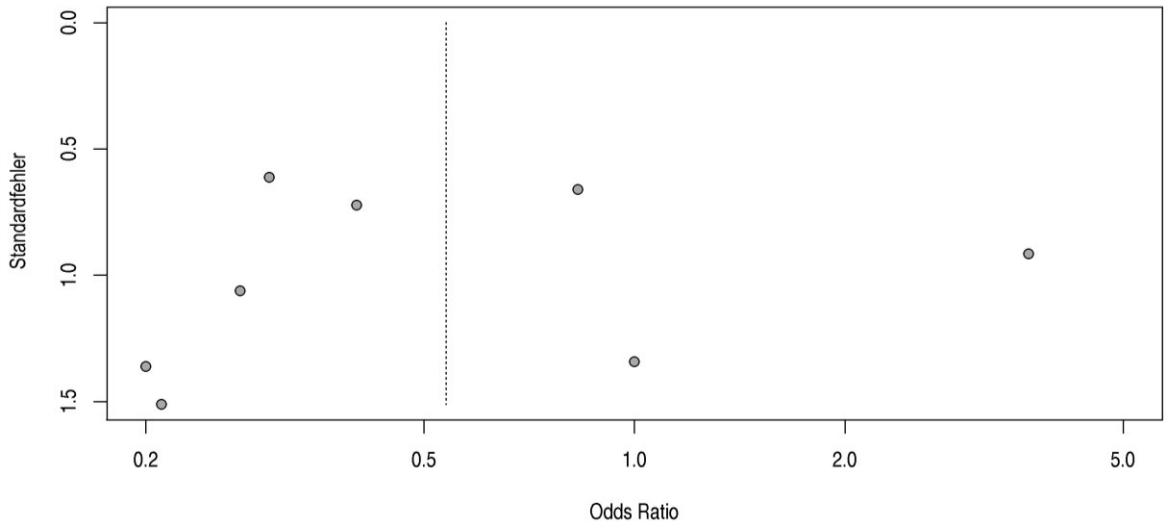

Abb. 13: Funnel-Plot: Glukokortikosteroide versus rein supportiver Therapie (Metaanalyse auf Studienebene)

Glukokortikosteroide versus SCORTEN

Eine weitere Analyse wurde vorgenommen, um die Wirksamkeit einer Glukokortikosteroid-Behandlung zu beurteilen. In dieser Analyse wurden alle Einzelstudien einbezogen, welche die beobachteten Todesfälle unter einer Glukokortikosteroid-

Behandlung mit den erwarteten Todesfällen verglichen haben. Der nachfolgende Forest-Plot (Abb. 14) zeigt das Ergebnis dieser Metaanalyse auf Studienebene.

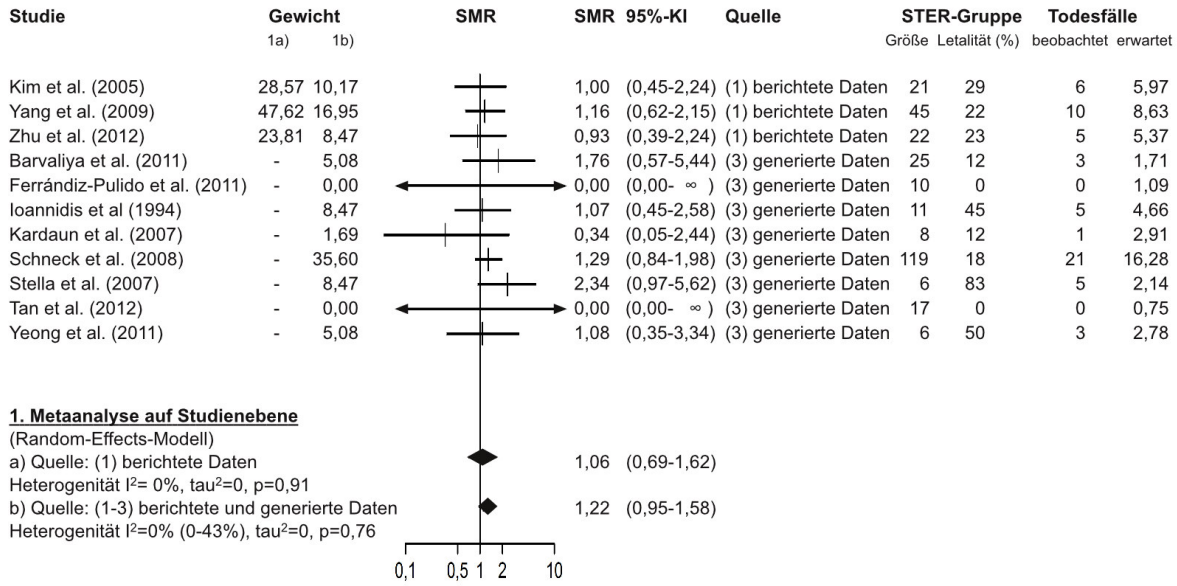

Abb. 14: Ergebnisse der Metaanalyse auf Studienebene: Glukokortikosteroide versus SCORTEN

STER: Systemische Glukokortikosteroide, SMR: Standardized mortality ratio, KI: Konfidenzintervall, Tau^2: Interstudienvarianz [134], P-Wert [71]

Metaanalyse auf Studienebene

In die Analyse 1a fließen drei berichtete Therapievergleiche ein [87, 207, 214]. Weitere acht Therapievergleiche sind in die Analyse 1b integriert, welche aus berichteten Daten berechnet werden konnten [16, 46, 80, 83, 165, 180, 189, 210].

Der Gesamteffektschätzer der Analyse 1a zeigt einen negativen Effekt für Glukokortikosteroide bei fehlender Signifikanz (SMR: 1,06 (0,69-1,62)). Das Ergebnis wird fast zur Hälfte von der Studie von Yang et al. beeinflusst, die die größte Stichprobengröße aufweist und einen Effektschätzer von 1,16 [207].

Auch in der Analyse 1b wurde ein negativer Behandlungseffekt für Glukortikosteroide ermittelt (OR: 1,22 (95 %-KI: 0,95-1,58)). Einen großen Einfluss auf dieses Ergebnis haben die Vergleiche der Analyse 1a (35,59 %). Die zusätzlich eingeflossenen Studien führen zusammengenommen zu einer leichten Verschlechterung des Gesamtef-

fektes der Glukokortikosteroid-Behandlung bei SJS/TEN. Einen maßgeblichen Einfluss hat hier die Studie von Schneck et al. [165]. Die Studien von Tan et al. und von Ferrándiz-Pulido et al. bringen kein Gewicht ein, da deren Standardfehler sehr groß ist [46, 189] (siehe 2.8).

3.5.2. IVIG versus rein supportiver Therapie

IVIG versus rein supportiver Therapie

Im folgenden Forest-Plot (Abb. 15) sind die Ergebnisse der verschiedenen Metaanalysen grafisch dargestellt.

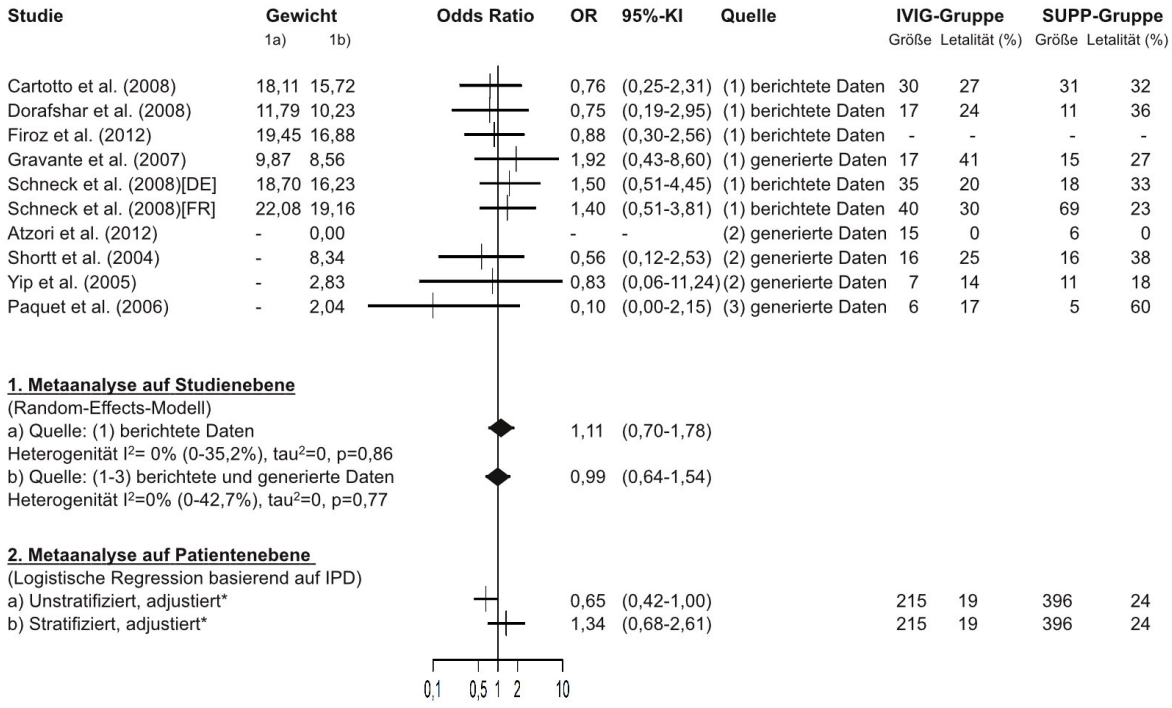

Abb. 15: Ergebnisse der Metaanalyse auf Studien- und Patientenebene: Intravenöse Immunglobuline versus rein supportiver Therapie

SUPP: Rein supportive Therapie, IVIG: Intravenöse Immunglobuline, OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall, DE: Analyse des deutschen Patientenkollektivs, FR: Analyse des französischen Patientenkollektivs, IPD: Individuelle Patientendaten, Tau^2: Interstudienvarianz [134], P-Wert [71], *adjustiert für Alter und Schweregrad

Metaanalyse auf Studienebene

In die Analyse 1a sind fünf Studien mit sechs Therapievergleichen eingegangen [29, 39, 47, 56, 165]. Darüber hinaus wurden vier weitere Studien in die Analyse 1b eingeschlossen [10, 137, 175, 212].

Der ermittelte Gesamteffekt der Analyse 1a zeigt einen nachteiligen und nicht signifikanten Effekt für IVIG (OR: 1,11 (95 %-KI: 0,70-1,78)). Die Punktschätzer der einbezogenen Einzelstudien liegen zwischen 0,75 bis 1,92 und deuten somit auf positive und negative Effekte hin. Die Vergleiche gehen mit einer unterschiedlichen Gewichtung in die Analyse ein, wobei die beiden Vergleiche der Studie von Schneck et al. zusammengenommen ein großes Gewicht einnehmen (35,39 %) [165].

Die zusätzlichen Therapievergleiche, die in die Analyse 1b eingehen, zeigen kaum eine Änderung des Gesamteffektschätzers und des 95 %-Konfidenzintervalls (OR: 0,99 (95 %-KI: 0,64-1,54)) im Vergleich zur Analyse 1a, da diese in der Analyse kaum gewichtet werden (13,21 %).

Metaanalyse auf Patientenebene

In die Metaanalyse auf Patientenebene wurden 215 SJS/TEN-Patienten (23 Studien) einbezogen, die mit IVIG behandelt wurden. Die Ergebnisse zeigen im unstratifizierten (OR: 0,65 (95 %-KI: 0,42-1,00)) und stratifizierten Modell (OR: 1,34 (95 %-KI: 0,68-2,61)) Effekte unterschiedlicher Richtung. So ist im unstratifizierten Modell eine IVIG-Therapie einer rein supportiven Therapie überlegen und im stratifizierten Modell findet sich der gegenteilige Fall. Keine der beiden ermittelten Therapieeffekte zeigt eine Signifikanz, während die Schätzung im stratifizierten Modell von größerer Unsicherheit geprägt ist.

Funnel-Plot

Die Funnel-Plot-Analyse zeigt eine asymmetrische Verteilung der Studien und gibt somit Hinweise auf einen Publikationsbias (Abb. 16). Betrachtet man den Forest-Plot, so fällt die Studie von Paquet et al. mit einem Odds Ratio von 0,1 als Ausreißer auf [137].

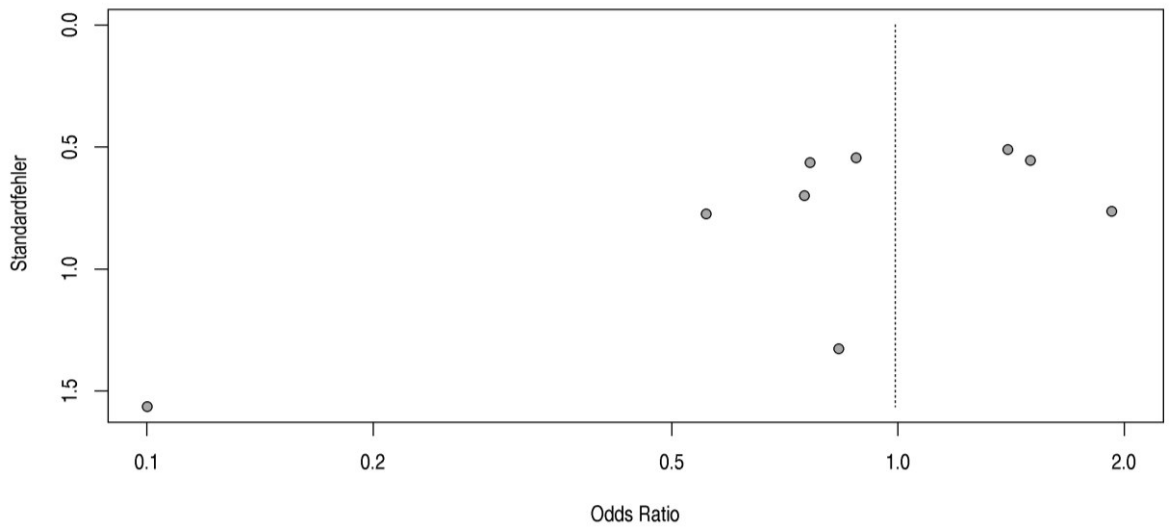

Abb. 16. Funnel-Plot: Intravenöse Immunglobuline versus rein supportiver Therapie (Metaanalyse auf Studienebene)

IVIG versus SCORTEN

Im folgenden Forest-Plot (Abb. 17) sind alle Einzelstudien und der daraus berechnete Gesamteffektschätzer für eine IVIG-Behandlung im Vergleich zur erwarteten Letalität unter einer rein supportiven Therapie dargestellt.

Für die Analyse 1a zeigte sich keine wesentliche Heterogenität, wie auch für alle anderen bereits dargestellten Metaanalysen auf Studienebene. Allerdings wurde eine leicht erhöhte Heterogenität (I^2=56,3 %) bei der Analyse 1b beim Vergleich von IVIG versus SCORTEN festgestellt. Eine mögliche Erklärung dafür ist der Einschluss der Studie von Schneck et al., deren Effekt in eine andere Richtung weist als der aller anderen Studien [165]. Weiterhin bringt diese Studie das größte Gewicht in die Analyse ein. Diese Vermutung unterstützt eine aufklärende Analyse, in die die Studie von Schneck et al. nicht einbezogen wurde, die eine geringere Heterogenität zeigt (I^2= 6,9 %, 95 %-KI: 0-85,7%) mit einem Effektschätzer von 0,66 (95 %-KI: 0,33-1,31).

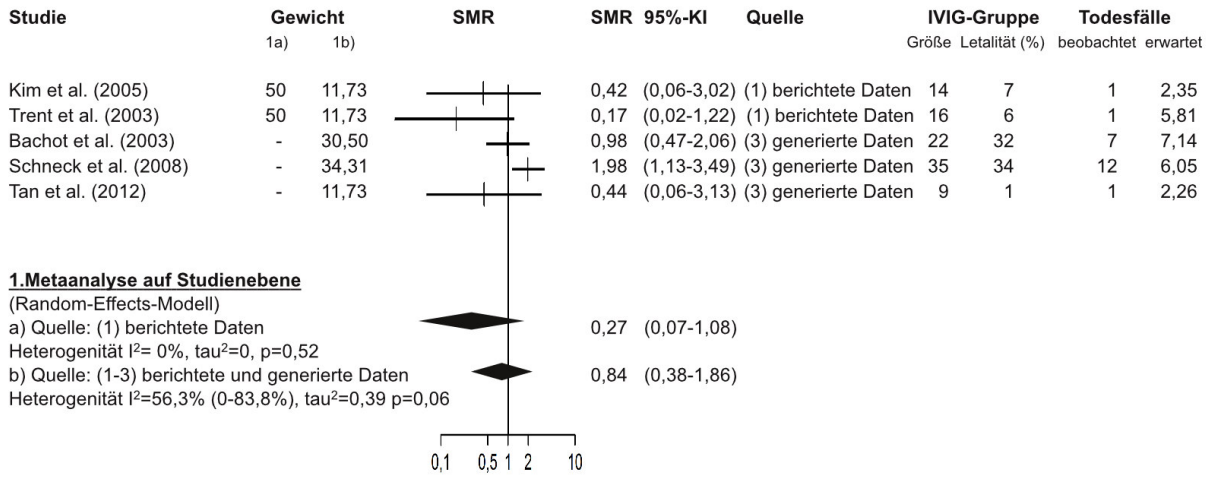

Abb. 17: Ergebnisse der Metaanalyse auf Studienebene: IVIG versus SCORTEN

IVIG: Intravenöse Immunglobuline, SMR: Standardized mortality ratio, KI: Konfidenzintervall, Tau^2: Interstudienvarianz [134], P-Wert [71]

Metaanalyse auf Studienebene

Zwei Studien fanden Eingang in die Analyse 1a [87, 190], wobei drei zusätzliche Studien in der Analyse 1b berücksichtigt wurden [13, 165, 189].

Der ermittelte Gesamteffektschätzer der Analyse 1a weist auf eine positive Wirkung von IVIG im Vergleich zum SCORTEN hin, bei fehlender Signifikanz (OR: 0,27 (95 %-KI: 0,07-1,08)). Die beiden eingeschlossenen Studien von Kim et al. und Trent et al. gewichten das Ergebnis zu gleichen Teilen, deren Effektschätzer mit 0,43 und 0,17 auch einen Behandlungsvorteil für IVIG anzeigen [87, 190].

Das Ergebnis der Analyse 1b deutet auch auf eine bessere Prognose von SJS/TEN unter einer IVIG-Therapie hin, ohne signifikant zu sein (OR: 0,84 (95 %-KI: 0,38-1,86)). Allerdings wurde ein geringerer Effekt für IVIG im Vergleich zur Analyse 1a beobachtet. Dies liegt daran, dass die Analyse 1b von den Studien von Bachot et al. und Schneck et al. dominiert wird (64,81 %), deren Effektschätzer bei 0,98 bzw. 1,98 liegen und so den Gesamteffekt für IVIG mindern [13, 165].

3.5.3. Ciclosporin versus rein supportiver Therapie

Die Tabelle 15 zeigt das Analysenergebnis hinsichtlich der Wirksamkeit einer Ciclosporin-Behandlung auf die Letalität von SJS/TEN im Vergleich zu rein supportiven Maßnahmen.

Tab. 15: Ergebnisse der Metaanalyse auf Patientenebene: Ciclosporin versus rein supportiver Therapie

Therapie-vergleich	**CICL**		**SUPP**		**Modell** (exaktes logistisches Regressions-modell)	**OR**	**95%-KI**
	Patienten-zahl (Studien-zahl)	**Letalität (%)**	**Patienten-zahl** (Studien-zahl)	**Letalität (%)**			
CICL versus SUPP	40 (2)	0	396 (31)	24	Analyse 2a: Unstratifiziertes Modell	0,06	0,00-0,37

CICL: Ciclosporin; SUPP: Rein supportive Therapie; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall

Es konnten 40 SJS/TEN-Patienten aus zwei Studien eingeschlossen werden, die mit Ciclosporin behandelt wurden. Der überwiegende Teil der Patienten (n=29) stammt aus der interventionellen Studie von Valeyrie-Allanore et al., neben einer kleineren Studie von Arevalo et al. (n=11) [9, 194]. Es wurde eine exakte logistische Regression ohne Stratifizierung verwendet, um einen Effektschätzer angeben zu können, da keine Todesfälle in der Ciclosporin-Gruppe beschrieben wurden.

Der berechnete Schätzer zeigt einen positiven Effekt für Ciclosporin und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall weist eine Signifikanz auf (OR: 0,06 (95 %-KI: 0,00-0,37)). Aufgrund des Datenmangels, bringt die Analyse allerdings keinen Informationsgewinn, da sie vorwiegend das Ergebnis der Studie von Valeyrie-Allanore et al. widerspiegelt [194].

3.5.4. Plasmapherese versus rein supportiver Therapie

Das Ergebnis der Metaanalyse auf Patientenebene wird in Tabelle 16 vorgestellt, die darauf zielt, den Effekt einer Plasmapherese-Behandlung bei SJS/TEN-Patienten im Vergleich zur rein supportiven Therapie zu evaluieren.

Tab. 16: Ergebnisse der Metaanalyse auf Patientenebene: Plasmapherese versus rein supportiver Therapie

Therapievergleich	**PLPH**		**SUPP**		**Modell** (logistisches Regressionsmodell)	**OR**	**95%-KI**
	Patientenzahl (Studienzahl)	**Letalität (%)**	**Patientenzahl** (Studienzahl)	**Letalität (%)**			
PLPH versus SUPP	16 (3)	12	396 (31)	24	Analyse 2a: Unstratifiziertes Modell	0,28	0,06-1,28
					Analyse 2b: Stratifiziertes Modell	0,41	0,04-4,42

PLPH: Plasmapherese; SUPP: Rein supportive Therapie; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall

Es konnten lediglich 16 SJS/TEN-Patienten (drei Studien) in die Analyse einbezogen werden, die mit Plasmapherese behandelt wurden [40, 51, 80]. Die Ergebnisse des Therapievergleichs zeigen sowohl im unstratifizierten (2a) als auch im stratifizierten Modell (2b) einen Vorteil für eine Plasmapherese-Behandlung im Vergleich zu rein supportiven Maßnahmen. Die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle zeigen keine Signifikanz (unstratifiziertes Modell (2a): OR: 0,28 (95 %-KI: 0,06-1,28); stratifiziertes Modell (2b): OR: 0,41 (95 %-KI: 0,04-4,42)). Die Stratifizierung vergrößert das Konfidenzintervall und macht die Schätzung unsicherer.

3.5.5. Thalidomid versus rein supportiver Therapie

In Tabelle 17 wird das Ergebnis der Metaanalyse auf Patientenebene vorgestellt, die den Effekt von Thalidomid im Vergleich zur rein supportiven Therapie auf die Letalität von SJS/TEN beurteilt.

Tab. 17: Ergebnisse der Metaanalyse auf Patientenebene: Thalidomid versus rein supportiver Therapie

Therapie-vergleich	**THAL**		**SUPP**		**Modell** (logistisches Regressions-modell)	**OR**	**95%-KI**
	Patienten-zahl (Studien-zahl)	**Letalität (%)**	**Patienten-zahl** (Studien-zahl)	**Letalität (%)**			
THAL versus SUPP	10 (2)	80	396 (31)	24	Analyse 2a: Unstratifiziertes Modell	12,48	2,38-65,56
					Analyse 2b: Stratifiziertes Modell	36,90	2,52-540,1

THAL: Thalidomid; SUPP: Rein supportive Therapie; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall

Es wurden zwei Studien mit insgesamt zehn Patienten zusammengeführt, die Thalidomid für die Behandlung von SJS/TEN erhalten haben. Der Großteil der Patienten stammt aus der randomisierten kontrollierten Studie von Wolkenstein et al. (n=8), lediglich zwei Patienten aus der retrospektiven Studie von Léauté-Labrèze et al. [205] [92]. Die Gesamtletalität ist mit 80 % sehr hoch. Das unstratifizierte und das stratifizierte Modell zeigen einen nachteiligen Effekt für Thalidomid mit sehr breiten Konfidenzintervallen (unstratifiziertes Modell (2a): OR: 12,48 (95 %-KI: 2,38-65,56); stratifiziertes Modell (2b): OR: 36,90 (95 %-KI: 2,52-540,1)). Die Stratifizierung vergrößert das Konfidenzintervall und verringert die Aussagekraft des Ergebnisses. Die Analyse bringt insgesamt keinen Zugewinn an Informationen, da nochmals das negative Behandlungsergebnis der Studie von Wolkenstein et al. abgebildet wird [205].

3.5.6. Cyclophosphamid versus rein supportiver Therapie

Für den Vergleich von Cyclophosphamid versus supportiver Therapie war keine Metaanalyse möglich.

Da nur eine Studie identifiziert wurde, die einen Therapievergleich mit Cyclophosphamid durchgeführt hat, war eine Metaanalyse auf Studienebene hinfällig. Dies ist die Studie von Arevalo et al., in der signifikant weniger Patienten unter Ciclosporin verstorben sind als mit einer Kombinationsbehandlung aus Cyclophosphamid und Methylprednisolon [9].

Es wurden zwei Studien mit einer Cyclophosphamid-Monotherapie gefunden, die den Selektionsprozess der vorliegenden Arbeit nicht erfolgreich passiert haben. Dies sind die Studien von Heng et al. und von Rajaratnam et al., die wegen fehlender Daten ausgeschlossen werden mussten (siehe 2.5.1, 2.7.1) [66, 147]. So war auch keine Metaanalyse auf Patientenebene durchführbar.

4. Diskussion

Neben dem frühzeitigen Absetzen der auslösenden Substanz und rein supportiven Maßnahmen gibt es bis jetzt keine evidenzbasierten immunmodulierenden Therapiestandards bzw. akzeptierte Leitlinien für eine spezifische Behandlung von SJS/TEN [40, 168].
Die vorliegende Arbeit ist die erste große Übersichtsarbeit, die einen vollständigen Überblick über systemische immunmodulierende Therapieformen von SJS/TEN gibt und deren Therapieerfolg auf die Letalität abschätzt.

4.1. Charakterisierung der eingeschlossenen Studien bzw. Patienten

4.1.1. Übersicht über Therapieformen für SJS/TEN

In die vorliegende Arbeit wurden 96 Studien eingeschlossen. Jeder der eingeschlossenen SJS/TEN-Patienten wurde mit supportiven Maßnahmen behandelt. Außerdem haben einige Patienten zusätzlich eine systemische immunmodulierende Mono- oder Kombinationstherapie aus folgenden Therapieformen erhalten: Glukortikosteroide, IVIG, Ciclosporin, Plasmapherese, Thalidomid bzw. Cyclophosphamid. Die drei häufigsten Therapieansätze für SJS/TEN-Patienten sind die rein supportive Therapie (34 %), die Behandlung mit Glukokortikosteroiden (25 %) oder mit IVIG (20 %). So bestätigen die ermittelten Therapieformen das aktuelle Wissen aus Lehrbüchern [6, 62, 125].
In der Literatur sind zusätzlich lediglich Einzelfallberichte und kleinere Fallserien zu anderen TNF-α-Inhibitoren (neben Thalidomid) beschrieben, wie Infliximab [48, 77], Pentoxifyllin [149], N-Acetylcystein [198] und Etanercept [57]. Wegen der geringen Patientenzahlen, haben diese nicht die Einschlusskriterien der vorliegenden Arbeit erfüllt. Es ist denkbar, dass diese TNF-α-Inhibitoren wegen des nachteiligen Behandlungsergebnisses von Thalidomid bei SJS/TEN wenig Anwendung finden [205]. Allerdings wurde kürzlich eine randomisierte Therapiestudie mit Etanercept bei SJS/TEN im Vergleich zu Glukokortikosteroiden durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Rahmen eines Abstrakts im Jahr 2013 veröffentlicht und fließen deshalb

nicht in die vorliegende Untersuchung ein. Im Vergleich zur Thalidomid-Studie wurde für Etanercept keine erhöhte Letalität festgestellt [75, 205]. Eine weitere kleine Fallserie, die ebenfalls außerhalb des Zeitraums der vorliegenden Arbeit liegt, zeigt ein schnelles Ansprechen auf eine Etanercept-Behandlung und eine komplette Reepithelisierung [140]. Es ist jedoch schwierig den Effekt dieser beiden Studien einzuschätzen, weil die Studiendurchführungen nicht detailliert genug beschrieben sind.

In der vorliegenden Analyse wurde nur eine randomisierte kontrollierte Therapiestudie gefunden (Wolkenstein et al., 1 %) [205]. Der fast ausschließliche Teil der Studienberichte wurde, wie erwartet, nicht-randomisiert durchgeführt (99 %), wobei retrospektive Kohortenstudien dominieren. Nur wenige Berichte beschreiben einen prospektiven Studienverlauf.
Es ist schwierig große prospektive Therapiestudien bei SJS/TEN durchzuführen. Das liegt zum einen an der Seltenheit der Erkrankungen sowie daran, dass SJS/TEN-Fälle zeitlich und räumlich unvorhersehbar und notfallmäßig auftreten. Beispielsweise ist die Erfahrung der behandelnden Abteilungen mit ein bis zwei Patienten pro Jahr meistens limitiert [168]. So konnte eine Interventions-Therapiestudie aus Japan, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von IVIG bei SJS/TEN untersucht wurde, lediglich zehn Patienten von Oktober 2012 bis Juni 2014 einschließen. Die Ergebnisse sind noch nicht veröffentlicht (Identifier: NCT01696500, ClinicalTrials.gov).

Studien fanden bereits ab dem Jahr 1990 Eingang in die vorliegende Arbeit, in denen Glukokortikosteroide zur Behandlung von SJS/TEN eingesetzt wurden. Dies ist in Einklang mit Aussagen in der Literatur, dass Glukokortikosteroide seit den frühen 90er Jahren bei SJS/TEN zum Einsatz kommen [68]. Im Gegensatz dazu wurden SJS/TEN-Patienten erst nach einer Pilotstudie im Jahr 1998 mit IVIG behandelt [199]. Zahlreiche weitere Studien wurden für Glukokortikosteroide und IVIG über den gesamten Zeitraum der vorliegenden Arbeit veröffentlicht, wohingegen nur vereinzelte Studien zu anderen immunmodulierenden Therapien gefunden wurden. Die Ergebnisse verdeutlichen somit, dass Glukokortikosteroide und IVIG die vorherrschenden

systemischen immunmodulierenden Behandlungsmethoden sind und immer noch hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bei SJS/TEN diskutiert werden.

Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich keine Rückschlüsse auf Präferenzen für bestimmte immunmodulierende Therapien in bestimmten Ländern ziehen. Aus der Literatur ist jedoch bekannt, dass manche Länder bestimmte Therapieformen für die Behandlung von SJS/TEN favorisieren.
Beispielsweise empfiehlt der französische Leitfaden der Gesundheitsbehörde für SJS/TEN eine ausschließlich supportive Behandlung (http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/ald_31_pnds_sjs_lyell_web.pdf (07.12.2014)).
Neuerdings werden die schweren Hautreaktionen im französischen Referenzzentrum für SJS/TEN in Créteil allerdings mit Ciclosporin behandelt, sofern es die medizinischen Umstände zulassen. Diese Entwicklung basiert auf den Ergebnissen einer vielversprechenden Therapiestudie aus dem genannten Zentrum, die auch in die vorliegende Arbeit eingeschlossen wurde [193, 194].
Hochdosierte Glukokortikosteroide werden z.B. in Japan als Standardtherapie für SJS/TEN eingesetzt [6, 130]. Wenn diese nicht anspricht, ist eine Behandlung mit Plasmapherese von der nationalen Gesundheitsversicherung vorgesehen [130, 206].
Auch in Deutschland werden Glukokortikosteroide zur Behandlung von SJS/TEN eingesetzt. In einer retrospektiven Studie von Schneck et al., in der die Behandlungspraxis untersucht wurde, hat man festgestellt, dass 66 % der deutschen Patienten Glukokortikosteroide erhalten haben [165]. Auch diese Studie ist in die vorliegende Arbeit eingeschlossen.
Im Gegensatz dazu werden im Vereinigten Königreich viele Patienten mit IVIG behandelt. Dies zeigte eine Handzeichen-Abfrage bei einem Symposium zu schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen im Jahr 2011, an dem 140 Dermatologen des Vereinigten Königreichs teilnahmen [201].

4.1.2. Metaanalyse auf Studienebene

In die Metaanalyse auf Studienebene konnten nur solche Studien integriert werden, die Therapieeffekte berichten oder Daten liefern, um diese im Nachhinein zu berechnen.

Allerdings untersuchen nur wenige Studien Wirkungsunterschiede verschiedener Therapieformen auf die Letalität von SJS/TEN. Dies liegt mitunter an der Seltenheit der Erkrankung und den damit verbundenen geringen Patientenzahlen, die es erschweren, Therapiestudien durchzuführen [152]. Manche Studien vergleichen die beobachtete Sterblichkeitsrate mit dem SCORTEN, über welchen eine zu erwartende Letalität unter einer rein supportiven Therapie berechnet werden kann. Auch dieser Vergleich wird selten durchgeführt. Eine Erklärung hierfür liefert die späte Einführung des prognostischen Faktors im Jahr 2000, wobei in die vorliegende Arbeit bereits Studien ab dem Jahr 1990 eingeschlossen wurden [17].

In die vorliegende Arbeit wurden auch solche Studien einbezogen, die zwar Informationen zur Therapie von SJS/TEN enthalten, jedoch andere Fragestellungen als die Wirksamkeit verschiedener Therapieformen untersuchen. Diese Studien beschreiben nur den Einfluss einer oder mehrerer Therapieformen auf die Letalität von SJS/TEN. Manche dieser Studien konnten in die Metaanalyse integriert werden, sofern aus den berichteten Daten Therapieeffekte abgeleitet werden konnten.

4.1.3. Metaanalyse auf Patientenebene

Die eingeschlossenen SJS/TEN-Patienten wurden entweder rein supportiv oder systemisch immunmodulierend therapiert. Am häufigsten wurden die Patienten mit einer rein supportiven Therapie, Glukokortikosteroiden oder IVIG behandelt.

In die vorliegende Arbeit wurden Personen aller Altersklassen eingeschlossen. Das Durchschnittsalter liegt bei 42 Jahren, welches unter dem im deutschen Register berechneten Durchschnittsalter liegt (53,4 Jahre) [124]. Zum einen ist zu bedenken, dass einige Kinderstudien einbezogen wurden wie z.B. von Ferrándiz-Pulido et al., Sethuraman et al. oder Loh et al. [46, 98, 170]. Zum anderen handelt es sich beim deutschen Register um eine populationsbezogene Datenerhebung, während die ein-

bezogenen Studien meistens aus einem Krankenhaus stammen. Vielmals werden die Patienten zur Behandlung aus einer primären Einrichtung in ein spezialisiertes Zentrum wie z.B. ein Verbrennungszentrum verlegt [184]. Bei Studien, die nicht in primären Einrichtungen durchgeführt wurden, ist sicherlich fraglich, inwiefern alle Altersgruppen berücksichtigt wurden. Beispielweise wird für das französische Referenzzentrum für SJS/TEN in Créteil diskutiert, dass ältere Patienten aus weiter entfernten Regionen teilweise nicht dorthin verlegt werden (referral bias) [6]. So ermittelte eine epidemiologische Studie aus dem genannten Zentrum ein Durchschnittsalter von 46,8 Jahren, welches dem in der vorliegenden Arbeit ermittelten Durchschnittsalter näher kommt [153]. Im Gegensatz dazu ist die beobachtete Geschlechterverteilung im Einklang mit bisher beschriebenen Ergebnissen in der Literatur [124, 154].

Ungefähr die Hälfte der eingeschlossenen Patienten ist von der schwersten Form, der TEN betroffen, was daran liegt, dass sich fast die Hälfte der Studien ausschließlich mit der Behandlung von TEN beschäftigt. Dies ist nicht im Einklang mit dem Anteil an TEN-Fällen im deutschen populationsbezogenen Register und in großen internationalen Fall-Kontrollstudien [166, 168]. Somit sind TEN-Fälle im eingeschlossenen Patientenkollektiv überrepräsentiert. Dies könnte zum einen damit zusammenhängen, dass teilweise eine Überschätzung der Hautablösung vorliegt und dies zu einer falschen Klassifizierung führt. So könnte z.B. eine eigentliche SJS/TEN-Übergangsform fälschlicherweise als TEN angesehen werden. Zum anderen sind viele Studien von Verbrennungseinheiten in die vorliegende Arbeit eingeflossen, die über die Behandlung von TEN-Patienten berichten, wie z.B. die Studien von Sheridan et al., Shiga et al. oder Dorafshar et al. [39, 173, 174]. TEN-Patienten werden häufiger in Verbrennungseinheiten behandelt, neben Einrichtungen mit intensivmedizinischer Betreuung [42, 153].
Die Diagnose der meisten eingeschlossenen Patienten entspricht der Konsensusdefinition nach Bastuji-Garin et al. Allerdings handelt es sich um keine einheitliche Patientengruppe und es gibt einige Klassifizierungen, die außerhalb des definierten Bereichs liegen [18]. So sind die ermittelten Hautablösungen beim SJS teilweise viel zu hoch eingeschätzt, vermutlich weil fälschlicherweise auch Erytheme in die Berech-

nung miteinbezogen wurden. Aus der Literatur ist bekannt, dass Hautablösungen in vielen Fällen überschätzt werden, selbst wenn die Einteilung bekannt ist [165]. Die vorliegende Datenlage lässt keine Beurteilung zu, ob eine generelle Überschätzung der Hautablösung vorliegt. Weiterhin wurden Patienten mit geringen Hautablösungen als TEN-Fälle eingestuft. Vermutlich wurde die angegebene Hautablösung hier zu einem frühen Zeitpunkt (z.B. bei der Aufnahme ins Krankenhaus) gestellt, an dem die maximale Hautablösung noch nicht erreicht war.
Die Datenlage erlaubt nicht, im Nachhinein eine einheitliche Klassifizierung der Erkrankungen vorzunehmen, da keine ausreichenden Angaben zur Diagnosestellung und zur Bestimmung der Hautablösung vorliegen. Somit stellt dies eine Limitation der vorliegenden Arbeit dar.

Angaben zu Begleiterkrankungen liegen unvollständig vor und konnten daher nicht in die Analysen einbezogen werden.
Manche Erkrankungen wie z.B. Bluthochdruck oder Diabetes mellitus wurden in der vorliegenden Arbeit vermutlich häufig identifiziert, da diese auch in der normalen Bevölkerung weit verbreitet sind [84, 186]. Im Gegensatz dazu kommen in der vorliegenden SJS/TEN-Population einige Erkrankungen häufiger vor als in der Normalbevölkerung. Dazu gehören z.B. Erkrankungen wie HIV-Infektion bzw. AIDS oder Epilepsie bzw. Krampfanfall, die Indikationen für Arzneistoffe sind, die unter Verdacht stehen, SJS/TEN auszulösen [155]. Somit ist denkbar, dass die Behandlung dieser Erkrankungen zu einer Auslösung von SJS/TEN geführt hat. Ähnliches gilt für Infektionen wie z.B. Bronchitis bzw. Pneumonie oder grippale Infekte, die selbst Ursache für SJS/TEN sein können oder Indikationen für Arzneistoffe sind, die als Auslöser der Reaktionen bekannt sind [116].
Bei Begleiterkrankungen, die im zeitlichen Umfeld der Reaktion bestehen, ist es wichtig zwischen chronischen und akuten vorübergehenden Erkrankungen sowie Komplikationen durch die Reaktion zu unterscheiden. Beispielsweise ist anzunehmen, dass ein Diabetes mellitus oder Bluthochdruck als chronische Begleiterkrankung, ein grippaler Infekt als akute vorübergehende Erkrankung, und eine Sepsis als Komplikation einzustufen sind. Allerdings ist eine derartige Unterscheidung nicht immer einfach. So

ist von Glukokortikosteroiden bekannt, dass diese zu einem Blutzuckeranstieg und somit zu einem Glukokortikosteroid-induzierten Diabetes mellitus führen können [67]. So könnte ein Diabetes mellitus auch durch die Behandlung von SJS/TEN mit Glukokortikosteroiden induziert worden sein und ist dann als Komplikation der Behandlung einzustufen.

Bei der eingeschlossenen Population wurde eine Gesamtletalität von 20 % beobachtet. Dies ist in Übereinstimmung mit Angaben zur Letalität aus Lehrbüchern, in denen diese in Abhängigkeit vom Schweregrad zwischen 5 und 50 % schwankt [6, 24, 124].
Auffallend ist die hohe Letalität unter der Behandlung mit Thalidomid mit einer Todesrate von 80 %, welche durch das nachteilige Ergebnis der Studie von Wolkenstein et al. getrieben ist [205].
Positiv aufzuführen ist, dass keiner der eingeschlossenen Patienten unter einer Therapie mit Ciclosporin verstorben ist [9, 194]. Allerdings verstarben bei der Studie von Rajaratnam et al., die mangels individueller Patientendaten für die Analyse ausgeschlossen wurde, zwei der drei Patienten unter einer Ciclosporin-Behandlung. Diese beiden TEN-Patienten waren mit einem kritischen Schweregrad und schweren Grunderkrankungen belastet [147].
Zu den Haupteinflussfaktoren auf die Sterbewahrscheinlichkeit gehören das Alter, der Schweregrad der Reaktion und Begleiterkrankungen [6, 168]. In der Metaanalyse war es möglich, für zwei Risikofaktoren, das Alter und den Schweregrad, zu adjustieren. Begleiterkrankungen konnten mangels Daten nicht berücksichtigt werden. Da ältere Patienten in der Regel häufiger an Begleiterkrankungen leiden als jüngere Patienten werden Begleiterkrankungen bei der Adjustierung durch das Alter indirekt miterfasst [133].
Die drei genannten Risikofaktoren scheinen die Letalität in einem unterschiedlichen Zeitraum nach der Reaktion zu beeinflussen. Laut Sekula et al. beeinflusst der Schweregrad die Sterblichkeit von SJS/TEN in den ersten Wochen, wohingegen das Alter und Begleiterkrankungen mit der Zeit an Bedeutung gewinnen. Da die Sterberaten ein Jahr nach der Reaktion höher waren als erwartet, wird empfohlen, eine Evaluierung der Todesraten erst nach einigen Monaten vorzunehmen [168]. Da in der Lite-

ratur hauptsächlich Todesfälle im akuten Stadium der Reaktion beschrieben sind, beziehen sich die Auswertungen der vorliegenden Arbeit nur auf die Letalität in der akuten Phase der Erkrankung (Krankenhausletalität). Mangels ausreichender Daten konnte keine Analyse für die Langzeitletalität durchgeführt werden.

4.2. Übersicht über Therapieformen für SJS/TEN und ihre Effekte

4.2.1. Rein supportive Therapie

Die rein supportive Therapie ist die am häufigsten identifizierte Therapieform der vorliegenden Arbeit. Bis jetzt gibt es allerdings keine standardisierte supportive Behandlung für SJS/TEN-Patienten. Aus der Literatur ist bekannt, dass die Art der supportiven Therapie in den unterschiedlichen Zentren variiert [152]. Die Prinzipien der symptomatischen Therapie für SJS/TEN sind jedoch einheitlich. Dazu gehören adequate Schmerzbehandlung, Flüssigkeitszufuhr, ggf. antiinfektive Therapie, enterale Ernährung, Erhöhung der Umgebungstemperatur, topische Wundbehandlung mit entsprechenden Wundauflagen und ggf. die Behandlung von Organschäden [6].
Nicht alle Studien berichten detailliert über die entsprechend eingesetzten supportiven Maßnahmen [152]. Besonders spärliche Informationen werden berichtet, wenn neben einer immunmodulierenden Behandlungsgruppe eine weitere Patientengruppe rein supportiv behandelt wurde.

4.2.2. Glukokortikosteroide

Der Einsatz von Glukokortikosteroiden bei SJS/TEN-Patienten ist historisch begründet. Da man bei SJS/TEN von einer immunologisch-mediierten Pathogenese ausgeht, erhofft man sich von Glukokortikosteroiden eine Unterdrückung der überschießenden Immunreaktion [165]. Glukokortikosteroide wirken hemmend auf die Immunantwort wie z.B. durch Hemmung der Aktivierung von T-Lymphozyten durch verminderte Produktion verschiedener Zytokine wie IL-1 und IL-2 [83]. Außerdem sind modulierende Wirkungen auf die Immunantwort bekannt, wie z.B. eine vermehrte Expression von IL-1 und IL-6-Rezeptoren. Das Wirkungsspektrum von Glukokortikoste-

roiden umfasst neben den immunsuppressiven bzw. immunmodulierenden Effekten auch antiproliferative, antientzündliche und antiallergische Wirkungen [63].

Eine Glukokortikosteroid-Therapie ist die häufigste immunmodulierende Therapieform der vorliegenden Arbeit, deren Einsatz bei SJS/TEN jedoch umstritten ist. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen nicht die häufige frühere Meinung, dass Glukokortikosteroide keinen oder einen ungünstigen Effekt bei der Behandlung von SJS/TEN haben [32, 60, 85, 156]. Alle Analysen zeigen einen Überlebensvorteil für SJS/TEN-Patienten, die mit Glukokortikosteroiden im Vergleich zu rein supportiven Maßnahmen behandelt wurden, teilweise mit signifikanten Werten (OR: 0,46-0,78). Erwähnenswert ist, dass das positive Resultat der Studie von Schneck et al. wegen der großen Patientenzahlen die Ergebnisse der Analysen dominiert [165]. Allerdings hat die gleiche Forschungsgruppe einige Jahre später eine weitere Studie veröffentlicht, welche unter gleichen Voraussetzungen durchgeführt wurde, die eine andere Effektrichtung zeigt, jedoch ohne Signifikanz (Hazard Ratio: 1,3 (95 %-KI: 0,8-1,9)). Diese Studie wurde nicht in die vorliegende Arbeit eingeschlossen, da sie außerhalb des definierten Zeitraums veröffentlicht wurde [168].
Im Gegensatz zu den positiven Ergebnissen der Glukokortikosteroide im Vergleich zur rein supportiven Therapie weist der Vergleich mit dem SCORTEN auf eine andere Effektrichtung hin, mit Werten minimal größer 1 (OR: 1,06-1,22), ohne eine Signifikanz. Eine Übersichtsarbeit von Roujeau et al. aus dem Jahr 2011, in der ebenso Glukortikosteroide gegenüber dem SCORTEN verglichen wurden, zeigt einen Gesamteffektschätzer von 0,92 (95 %-KI: 0,53-1,48) und schreibt Glukokortikosteroiden ebenso keine Wirkung zu [152]. In diese Arbeit wurden drei Studien aus dem Zeitraum 2001 bis 2009 eingeschlossen [83, 87, 207]. In die vorliegende Analyse wurden acht zusätzliche Studien integriert, die z.B. außerhalb des Zeitraums von Roujeau et al. veröffentlicht oder durch individuelle Patientendaten generiert wurden [16, 46, 80, 165, 180, 189, 210, 214].
Diese Resultate relativieren das positive Bild der Glukokortikosteroide. Es ist jedoch zu bedenken, dass der SCORTEN nur ein Hilfsmittel darstellt und nicht einer supportiven Behandlungsgruppe als gleichwertig angesehen werden kann, die auch in rand-

omisierten kontrollierten Studien als Vergleichsgruppe dient. Die Voraussetzung für einen Vergleich hinsichtlich des SCORTEN ist, dass dieser eine gute Vorhersagekraft über den Ausgang von SJS/TEN besitzt. Manche Studien sehen den SCORTEN als verlässliches Hilfsmittel an [28], andere kritisieren, dass dieser das Risiko zu Versterben in bestimmten Situationen über- oder auch unterschätzt [17, 58, 79, 168, 169, 192]. Somit ist der Vergleich mit dem SCORTEN mit einigen Schwächen behaftet und die Ergebnisse des direkten Vergleichs mit einer rein supportiven Vergleichsgruppe von einer größeren Aussagekraft.

Bis jetzt gibt es für SJS/TEN kein anerkanntes und wissenschaftlich fundiertes immunmodulierendes Behandlungsschema. Verschiedene Studien beschreiben eine Abhängigkeit der Wirksamkeit einer systemischen immunmodulierenden Behandlung von deren Modalitäten. Da mögliche Effekte von Behandlungsmodalitäten in den Analysen nicht berücksichtigt werden konnten, ist nicht auszuschließen, dass die Analysen dahingehend verzerrt sind. Allerdings ist die Datenlage zu unvollständig, um klärende Untersuchungen durchführen zu können.
Es ist allgemeiner Konsensus, dass eine immunmodulierende Therapie in der akuten Phase der Reaktion so früh wie möglich verabreicht werden sollte, da nur so das Fortschreiten der epidermalen Nekrolyse und damit das Versterben der Patienten aufgehalten werden kann [83, 165]. Es ist nicht sinnvoll immunmodulierend zu therapieren, wenn die maximale Hautablösung bereits erreicht ist. Diese liegt im Median am achten Tag nach Beginn der Reaktion [168]. Zu diesem Zeitpunkt ist die Immunreaktion schon so weit vorangeschritten, dass eine immunmodulierende Behandlung den Prozess nicht mehr aufhalten kann. Außerdem stoppt die Progression im Allgemeinen nach zehn Tagen, während die Reepithelisierung nach ca. zwei Wochen beginnt, unabhängig von einer Behandlung [120]. Die Therapie wurde bei den in die Metaanalysen von Glukokortikosteroiden einbezogenen Studien teilweise erst zu einem späten Zeitpunkt initiiert, jedoch spätestens zehn Tage nach Beginn der Reaktion, mit Ausnahme einzelner Patienten [165, 207]. Ein möglicher Grund für die teilweise späte Verabreichung ist, dass die Diagnosestellung für SJS/TEN oft mit Schwierigkeiten und Verzögerungen verbunden ist [193].

In Lehrbüchern werden hochdosierte und kurzzeitige Glukokortikosteroid-Stoßtherapien (z.B. 500 mg Prednisolon an drei bis fünf Tagen in Folge) bei akuten Erkrankungen favorisiert, niedrige Dosen (5 mg pro Tag Prednisolon-Äquivalent) eher bei chronischen Erkrankungen. Während die hochdosierte kurzzeitige Glukokortikosteroid-Therapie ohne das Risiko einer Nebenniereninsuffizienz beendet werden kann, muss die längerdauernde Therapie langsam ausgeschlichen werden [5]. Beide Therapiekonzepte finden sich bei der Behandlung von SJS/TEN wieder, wobei gegenwärtig überwiegend eine hochdosierte Glukokortikosteroid-Gabe empfohlen wird, um eine Immunsuppression zu erreichen und damit die Reaktion unter Kontrolle zu bringen [15, 165, 171, 197]. So konnte beispielsweise eine neuere Fallserie, die außerhalb des Zeitraums der vorliegenden Arbeit liegt, positive Behandlungsergebnisse für eine kurzzeitige Methylprednisolon Pulstherapie (1000 mg pro Tag) zeigen [72].
In den in die Metanalysen eingebundenen Studien, die Daten zur Verfügung stellen, wurden Glukokortikosteroide vor allem niedrig dosiert (< 100 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag) bzw. seltener in mittleren initialen Dosierungen (≥ 100 und < 500mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag) eingesetzt. Eine längerdauernde und niedrigdosierte Therapie kam z.B. bei der eingeschlossenen Studie von Ioannides et al. zum Einsatz. Die Patienten wurden mit einer täglichen Dosierung von 50 bis 120 mg Prednisolon-Äquivalent über einen Zeitraum von durchschnittlich 35 Tagen behandelt [80]. Mittlere bis hohe Dosierungen wurden bei der Analyse von Glukokortikosteroiden im Vergleich zur rein supportiven Therapie nur bei Schneck et al. (maximale Dosen bis zu 500 mg Prednisolon-Äquivalent) verwendet [165]. Bei dem zusätzlichen Vergleich mit dem SCORTEN wurden hochdosierte Glukokortikosteroide bei Kardaun et al. (787,5 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag), teilweise bei Kim et al. (bis zu 1250 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag) und bei Stella et al. (bis zu 2500 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag) eingesetzt [83, 87, 180]. Betrachtet man die Modalitäten und Therapieeffektschätzer der eingeschlossenen Studien, lassen sich allerdings keine konsistenten positiven Effekte von hohen im Vergleich zu niedrigen bzw. mittleren Dosierungen bei Glukokortikosteroiden erkennen.

Glukokortikosteroide wurden teilweise über einen langen Zeitraum verabreicht. Eine Langzeitanwendung von Glukokortikosteroiden bei SJS/TEN ist jedoch zu vermeiden, da sie mit Wundheilungsstörungen, einer erhöhten Infektionsneigung, einem verlängerten Krankenhausaufenthalt und einer erhöhten Letalität in Zusammenhang gebracht werden [42, 54, 60, 65, 85, 119]. So wurden in den 80er Jahren 30 SJS/TEN-Patienten in einem amerikanischen Verbrennungszentrum untersucht, die mit und ohne Glukokortikosteroide behandelt wurden. Es verstarben doppelt so viele Patienten, die wochenlang mit einer hochdosierten Glukokortikosteroid-Therapie behandelt wurden, als solche, die keine immunmodulierende Behandlung erhalten haben. Der beobachtete Überlebensnachteil der ersten Gruppe wurde durch ein zu spätes Erkennen der septischen Komplikationen begründet. Diese Studie wurde außerhalb des Zeitraums der vorliegenden Arbeit veröffentlicht [60].

Den Resultaten dieser Arbeit zufolge stellen Glukokortikosteroide nach wie vor eine interessante Behandlungsform dar, die einen vielversprechenden therapeutischen Effekt auf die Sterbewahrscheinlichkeit von SJS/TEN aufzeigt. Aus der langjährigen Erfahrung des dZh ist bekannt, dass eine kurzzeitige Glukokortikosteroid-Therapie Schleimhautschwellungen lindern kann, ein Aufhalten der Hautablösungen jedoch nicht möglich ist [119]. So ist denkbar, dass eine Glukokortikosteroid-Therapie die Letalität von SJS/TEN-Patienten indirekt beeinflusst, indem sich die schleimhautabschwellende Wirkung positiv auf das Überleben der Patienten auswirkt, weil z.B. keine Intubation nötig ist, die ein erhöhtes Sterberisiko mit sich bringt [128]. Die membranstabilisierenden Wirkungen (antiödematös, antiexsudativ) von Glukokortikosteroiden gehören zu den unspezifischen Effekten, die schnell einsetzen und nur bei sehr hohen Dosen auftreten. Dagegen treten die spezifischen Wirkungen wie z.B. die Immunsuppression mit einer zeitlichen Verzögerung auf und laufen rezeptorabhängig bzw. genomvermittelt ab [63].

4.2.3. IVIG

Die Anwendung von IVIG bei der Therapie von TEN beruht auf der Hypothese, dass die in IVIG-Präparaten natürlicherweise enthaltenen anti-Fas Rezeptor Antikörper mit

dem Todesrezeptor Fas interagieren und damit die FasL-vermittelte Keratinozytenapoptose bei TEN-Patienten blockieren können. Diese in-vitro Ergebnisse wurden im Jahr 1998 zusammen mit einer kleinen erfolgreich mit IVIG behandelten Fallserie publiziert und zur Behandlung von TEN eingeführt [199]. Allerdings hat die beschriebene Pilotstudie ihre Limitationen, da die Hälfte der zehn Patienten weniger als 30 % Hautablösung aufweisen und somit fälschlicherweise als TEN klassifiziert wurden [199]. Außerdem wird die zugrundeliegende Hypothese von verschiedenen Studien angezweifelt [1, 2, 139]. So hat sich mittlerweile herausgestellt, dass Fas und FasL nicht die wichtigsten Zytokine bei SJS/TEN sind, sondern Granulysin der Hauptmediator für die epidermale Nekrolyse darstellt [36]. Eine bis jetzt unveröffentlichte Studie konnte jedoch keine inhibitorischen Effekte von IVIG auf die Granulysin-Expression in SJS zeigen [37].

IVIG stellen die zweithäufigste immunmodulierende Therapieform für SJS/TEN in der vorliegenden Arbeit dar. Die Behandlung von SJS/TEN mit IVIG scheint jedoch keinen positiven Effekt auf die Letalität zu haben. Die beobachteten Gesamteffektschätzer sind uneinheitlich und weisen, bei fehlender Signifikanz, nicht auf eine konsistente Richtung der Behandlungseffekte hin. So zeigt die Metaanalyse auf Studienebene, die IVIG mit einer rein supportiven Therapie vergleicht, eher nachteilige Effekte für IVIG (OR: 0,99-1,11). In der Metaanalyse auf Patientenebene finden sich sowohl positive als auch negative Effekte für IVIG, ohne Signifikanz (OR: 0,65-1,34). Im Kontrast dazu steht der Vergleich mit dem SCORTEN, der IVIG eine therapeutische Wirkung zuschreibt (OR: 0,27-0,84). Somit stellt sich das Bild der beobachteten Gesamteffektschätzer als heterogen und unklar dar. Auch wenn einige Forschungsgruppen eine Behandlung von SJS/TEN-Patienten mit IVIG favorisieren, scheint die Evidenz dagegen zu sprechen. Selbst wenn IVIG wirksam wären, kann der Effekt nicht groß sein, da man einen solchen schon bei einer kleineren Patientenzahl erkennen würde.

Die Kernaussage der vorliegenden Arbeit deckt sich mit der aus zwei früheren systematischen Übersichtarbeiten [74, 152]. In einer im Jahr 2012 publizierten systematischen Übersichtsarbeit von Huang et al., die Artikel bis Ende Juli 2011 einschließt,

konnte ebenso kein vorteilhafter Effekt für IVIG im Vergleich zur rein supportiven Therapie aufgezeigt werden [74]. Der ermittelte Gesamteffektschätzer liegt bei 1,00 (95%-KI: 0,58-1,75) und ist damit sehr ähnlich zu den in dieser Arbeit erhobenen Werten, obgleich nur vier der eingeschlossenen Studien gleich sind [56, 165, 175, 212]. Zwei Studien sind in die Arbeit von Huang et al. eingeflossen, jedoch nicht in die vorliegende Auswertung [26, 180]. Eine davon ist die Studie von Brown et al., bei der das Mindestmaß an Qualität nicht erreicht wurde, da z.B. wesentliche Details bei der Durchführung der Studie fehlen wie klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien. Eine weitere Studie von Stella et al. wurde nicht einbezogen, da hier ein Therapievergleich für IVIG plus Glukokortikosteroide versus Glukokortikosteroide berechnet wurde, der für die vorliegende Analyse (IVIG versus einer rein supportiven Therapie) nicht relevant ist. Dagegen wurden in die vorliegende Arbeit fünf zusätzliche Studien eingeschlossen, die z.B. außerhalb des Zeitraums von Huang et al. liegen [10, 29, 39, 47, 137]. Auch in der systematischen Übersichtsarbeit von Roujeau et al. aus dem Jahr 2011, in der die Todesfälle unter einer IVIG-Therapie mit dem SCORTEN verglichen wurden, ist ein Gesamteffektschätzer von 0,82 (95 %-KI: 0,58-1,12) und kein Effekt für IVIG beschrieben [152]. In diese Arbeit wurden vier Studien eingebunden, die wegen der stringenteren Vorgehensweise der vorliegenden Arbeit nicht selektiert wurden, weil z.B. das Mindestmaß an Qualität nicht erreicht wurde oder andere Therapievergleiche vorliegen [26, 28, 79]. Andererseits wurden in die vorliegende Arbeit zwei zusätzliche Studien eingeschlossen, die nicht in der Arbeit von Roujeau et al. berücksichtigt wurden [165, 189].

Der Einfluss unterschiedlicher Dosierungen an IVIG auf die Wirksamkeit bei SJS/TEN wird diskutiert. Es gibt diverse Studien, die eine Behandlung von SJS/TEN mit IVIG propagieren und eine Hochdosistherapie mit Gesamtdosen von mehr als 2 g pro Kilogramm Körpergewicht empfehlen [33, 50, 145, 146]. Allerdings konnte die bereits genannte systematische Übersichtsarbeit von Huang et al. diese Empfehlung nicht bestätigen. Im adjustierten multivariaten logistischen Regressionsmodel konnte keine Korrelation zwischen der IVIG-Dosierung und der Letalität beobachtet werden [74]. Ebenso war in einer Studie von Lee et al. aus dem Jahr 2013 kein Unterschied hin-

sichtlich der Sterberaten bei Patienten nachweisbar, die mit unterschiedlich hohen Dosen von IVIG therapiert wurden [94]. Diese Studie liegt außerhalb des Zeitraums der vorliegenden Arbeit und wurde deshalb nicht eingeschlossen.

Bei den in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien, die Daten zur Dosierung bereitstellen, wurden IVIG vorwiegend als Hochdosistherapie (Gesamtdosis ≥ 2 g pro Kilogramm Körpergewicht) eingesetzt. Allerdings lässt sich anhand der eingesetzten Dosierungen keine konsistente Richtung der Therapieeffektschätzer ableiten (z.B. positive Effekte bei einer Hochdosistherapie).

Die meisten eingeschlossenen Studien haben IVIG über einen kurzen Zeitraum eingesetzt. Auch in der Literatur gibt es Empfehlungen, IVIG kurzfristig anzuwenden. So wird z.B. in der eingeschlossenen Studie von Prins et al. empfohlen, SJS/TEN-Patienten drei Tage lang mit Gesamtdosen von 3 g pro Kilogramm Körpergewicht zu behandeln [145].

Ferner wird in mehreren Berichten eine frühzeitige Behandlung mit IVIG vorgeschlagen, um die Progression der schweren Hautreaktionen zu stoppen [126, 145]. Der Beginn der Behandlung mit IVIG variiert stark innerhalb und zwischen den in der vorliegenden Arbeit besprochenen Studien. Die Behandlung der Studien, die in die Metaanalyse eingeflossen sind, wurde innerhalb von bzw. spätestens nach neun Tagen begonnen.

4.2.4. Ciclosporin

Basierend auf der Ähnlichkeiten zwischen der TEN und der Graft-versus-Host-Reaktion (GvHR) wurde Ciclosporin erstmals im Jahr 1986 zur Behandlung der TEN eingeführt [21]. Auch wenn die Pathogenese der TEN nicht vollständig geklärt ist, wird diese wie auch die GvHR als T-Zell-vermittelte Immunreaktion angesehen. Ciclosporin wirkt hemmend auf aktivierte T-Lymphozyten und wird aus diesem Grund bei der TEN eingesetzt [21, 194]. Außerdem könnte Granulysin ein Angriffspunkt für Ciclosporin sein, ein Zytokin, das von aktivierten T-Zellen in SJS/TEN produziert wird und die Keratinozytennekrose mediiert. Dies stellt bis jetzt allerdings nur eine Hypothese dar [36, 216].

Den Ergebnissen der Metaanalyse auf Patientenebene zufolge zeigt sich ein signifikant positiver Behandlungseffekt für eine Ciclosporin-Behandlung auf die Letalität von SJS/TEN im Gegensatz zur rein supportiven Therapie (OR: 0,06). Das Ergebnis spiegelt das positive Resultat der größten Studie von Valeyrie-Allanore et al. wider, in der bei 29 behandelten Patienten eine niedrigere Todesrate und geringere Progression der Hautablösung als erwartet festgestellt wurde. Zu Bedenken ist jedoch, dass diese Patienten mit einem Durchschnittsalter von 34,2 Jahre relativ jung sind. Sie haben somit ein geringeres Ausgangsrisiko zu versterben als ältere Patienten [194]. Bei der zweiten eingeschlossenen Studie von Arevalo et al. wurde bei elf Patienten unter der Ciclosporin-Behandlung eine schnelle Reepithelisierung der Haut festgestellt. Das Durchschnittsalter dieser Studie liegt bei 42 Jahren und entspricht somit dem Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patienten dieser Arbeit [9].

Das ermittelte Ergebnis ist von limitierter Aussagekraft, da insgesamt zu geringe Fallzahlen vorliegen und die Erfahrungen auf jüngere Patienten begrenzt sind. Trotz eingeschränkter Datenlage stellt Ciclosporin ein vielversprechender Kandidat für weitere Studien zur therapeutischen Intervention bei SJS/TEN dar.
Es wurden bereits zwei neuere Studien mit Ciclosporin veröffentlicht, die außerhalb des Zeitraums der vorliegenden Analyse liegen und einen positiven Effekt für Ciclosporin bei SJS/TEN zeigen [88, 177]. Diese retrospektiven Studien weisen jedoch einige Schwächen auf, weshalb die Ergebnisse zurückhaltend interpretiert werden sollten. Weitere Forschungsergebnisse sind durch das französische Referenzzentrum für SJS/TEN in Créteil zu erwarten, das Ciclosporin standardmäßig bei SJS/TEN-Patienten einsetzt, wenn es die Anamnese zulässt [193, 194].

4.2.5. Plasmapherese

Die Behandlung von SJS/TEN mit Plasmapherese beruht auf der Annahme, dass der verantwortliche Arzneistoff und/oder dessen Metabolite sowie Mediatoren wie beispielsweise Zytokine durch die Plasmapherese eliminiert werden [14, 30, 40]. Bei der Plasmapherese wird die immunmodulierende Wirkung nicht durch einen Arzneistoff sondern physikalisch (extrakorporale zelluläre Immunmodulation) vermittelt. Bei die-

sem technischen Verfahren wird das Blutplasma von den zellulären Bestandteilen separiert und die abgetrennte zelluläre Fraktion dann erneut mit neuem Plasma oder Albumin reinfundiert [97].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen positive nicht signifikante Effektschätzer für eine Plasmapherese-Behandlung (OR: 0,28-0,41). Insgesamt lässt die Datenlage aber keinen eindeutigen Schluss zur Beurteilung der Wirksamkeit von Plasmapherese zu, da die beobachteten Gesamteffekte zu unpräzise sind und nur kleinere Studien eingeschlossen sind [40, 51, 80].

In der Literatur gibt es widersprüchliche Aussagen zur Wirksamkeit von Plasmapherese zur Behandlung von SJS/TEN-Patienten. Einige Studien sprechen der Plasmapherese einen positiven Effekt zu [14, 30, 40, 162]. Andere Studien sehen die Wirksamkeit der Behandlung eher kritisch [51]. So wurde beispielsweise die Behandlung mit Plasmapherese im französischen Referenzzentrum für SJS/TEN in Créteil eingestellt, da man keinen Nutzen durch die Behandlung erkennen konnte [6].

4.2.6. Thalidomid

Sowohl in-vitro als auch in-vivo Studien zeigen die hemmende Wirkung von Thalidomid auf TNF-α. Thalidomid blockiert die Synthese des Zytokins durch verschiedene mögliche Mechanismen beispielsweise durch Zerstörung der mRNA (messenger Ribonucleinacid, Boten-Ribonukleinsäure) und folglich verminderter Expression des Proteins TNF-α [106, 107, 127]. Deshalb ging man davon aus, dass der TNF-α-Inhibitor Thalidomid den apoptotischen Prozess bei SJS/TEN aufhalten und die Prognose verbessern könnte. Aus dieser Überlegung heraus wurde im Jahr 1998 eine randomisierte kontrollierte Studie mit Thalidomid durchgeführt (Wolkenstein et al.). Diese Untersuchung musste allerdings wegen einer erhöhten Sterblichkeit von 83 % in der Thalidomidgruppe im Vergleich zur Placebogruppe abgebrochen werden. Als mögliche Ursache für dieses Ergebnis wurde die in der Thalidomidgruppe paradoxerweise beobachtete vermehrte Produktion von TNF-α angeführt. Seit dem Bekanntwerden dieser nachteiligen Ergebnisse, ist die Behandlung von SJS/TEN mit Thalidomid obsolet [205].

In der vorliegenden Arbeit wurde eine weitere Studie mit Thalidomid identifiziert (Léauté-Labrèze et al.) [92, 205]. Die zwei Patienten aus dieser Studie stammen aus dem Zeitraum 1974 bis 1998 und sind vermutlich mit Thalidomid behandelt worden, bevor die Studie von Wolkenstein et al. im Jahr 1998 veröffentlicht wurde [92, 205]. Es ist anzunehmen, dass keine weiteren Studien mit Thalidomid initiiert wurden [205]

Auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen nachteilige Effekte für die Behandlung von Thalidomid im Vergleich zur rein supportiven Therapie, bei fehlender Signifikanz (OR: 12,48-36,90). Das Gesamtergebnis wird hauptsächlich durch die Studie von Wolkenstein et al. bestimmt und bestätigt somit die schädliche Wirkung von Thalidomid bei SJS/TEN [205].

4.2.7. Cyclophosphamid

Der Anwendung von Cyclophosphamid liegt die Annahme zugrunde, dass zytotoxische T-Zellen an der Lyse der Keratinozyten bei der TEN beteiligt sind [38, 91]. Cyclophosphamid induziert die Apoptose in Immunzellen und soll damit die Lyse von Keratinozyten unterbinden [66]. Das zytotoxische Immunsuppressivum vermittelt seine Wirkung über kovalente Quervernetzungen von DNA-Strängen, die zu einer Verlangsamung des Zellzyklus und schließlich zum Absterben von schnell teilenden Zellen führt. Dabei sind T- und B-Lymphozyten sehr empfindlich gegenüber Cyclophosphamid [5].

In der vorliegenden Arbeit wurden wenige Studien gefunden, die Cyclophosphamid zur Behandlung von SJS/TEN eingesetzt haben. Eine Beurteilung der Wirksamkeit von Cyclophosphamid auf die Letalität von SJS/TEN ist mangels gut durchgeführter und publizierter Studien in der vorliegenden Arbeit nicht möglich.

4.3. Schwächen und Stärken der Arbeit

Die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse einer jeden Studie ist abhängig von den Schwächen und Stärken des jeweiligen Projektes.

Bereits zu Beginn der Arbeit war bekannt, dass für die vorliegende Fragestellung keine hochwertige Evidenz zu finden ist. Die beobachtete schwache Datenlage beruht unter anderem auf einer insgesamt geringen Studienqualität und einem schwachen Design der eingeschlossenen Studien. So müssen die ermittelten Gesamteffekte zurückhaltend interpretiert werden. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist limitiert und eine abschließende Antwort auf die gestellten Fragen nicht möglich [86].
Um die schwache Informationslage nicht durch weitere Limitationen eher technischer Art zu vermindern, wurde bereits im Vorfeld ein detailliertes Studienprotokoll entwickelt, um diese durch verschiedene Strategien so gut wie möglich einzudämmen. So hat sich die Arbeit auf die gegenwärtig beste verfügbare Evidenz konzentriert und stellt somit die einzige Möglichkeit dar, eine Übersicht über die Thematik zu geben [86].

4.3.1. Methodik der systematischen Übersichtsarbeit

Es stellt sich die Frage, ob die identifizierte Literatur für die gestellte Fragestellung vollständig ist und ob keine relevanten Studien übersehen wurden [86]. Um Verzerrungen (Bias) zu vermeiden, die zu einer verfälschten Wiedergabe der Ergebnisse führen können, wurden eine systematische Vorgehensweise und eine strenge Methodik bei der Durchführung der Arbeit gewählt. Es gibt dennoch verschiedene mögliche Quellen, die zu Verzerrungen führen können.
Eine wichtige Frage ist, ob die angewendete Suchstrategie umfassend genug war, um alle relevanten Studien zu einer Thematik zu finden (search bias) [45]. Aus diesem Grund wurde neben der systematischen elektronischen Suche in mehreren Datenbanken (wie z.B. Medline, Embase, Scopus) eine zusätzliche manuelle Literatursuche durchgeführt, in der sich die Suchstrategie der elektronischen Recherche als erfolgreich bestätigt hat. Neben den veröffentlichten Studien wurde auch nach nicht publizierten Studien in klinischen Datenbanken gesucht. Somit wurde die Gefahr minimiert, dass relevante Studien übersehen wurden.
Im Rahmen der Literatursuche besteht die Gefahr eines Publikationsbias. So werden große Studien fast immer veröffentlicht und in Metaanalysen eingeschlossen, während dies bei kleineren Studien meist nur der Fall ist, wenn ein gewünschter signifi-

kanter Behandlungseffekt nachgewiesen wurde. Dadurch besteht das Risiko, die Wirksamkeit einer immunmodulierenden Therapie zu überschätzen [41, 45]. Mit Hilfe statistischer Methoden (Funnel-Plot-Analyse) ließ sich für die vorliegende Arbeit ein solcher Publikationsbias und/oder andere systematische Fehler nicht ausschließen. Mögliche Gründe für die asymmetrischen Funnel-Plots sind, dass nicht alle Studien gefunden wurden oder nicht gefunden werden konnten, da diese nicht publiziert wurden (z.B. weil keine Publikation angestrebt war). Außerdem ist denkbar, dass es tatsächlich nicht mehr Studien zur vorliegenden Fragestellung gibt [182]. Allerdings sind die erstellten Funnel-Plots schwierig zu beurteilen, da diese wegen der geringen Studienzahlen nicht aussagekräftig sind. Da nur wenige Studien für den Vergleich von Glukokortosteroiden bzw. IVIG gegenüber dem SCORTEN vorliegen, wurden keine Funnel-Plots generiert.

Durch die Einschränkung der Literatursuche auf bestimmte Sprachen besteht außerdem die Möglichkeit, dass Forschungsergebnisse aus anderssprachigen Zeitschriften (language bias) nicht gefunden wurden. Es ist weiterhin denkbar, dass negative Resultate eher in lokalen und positive Ergebnisse eher in internationalen englischsprachigen Zeitschriften publiziert werden [41]. In die vorliegende Arbeit wurden deshalb sowohl englischsprachige als auch deutsche, französische und spanische Artikel eingeschlossen, entsprechend der Sprachkenntnisse der Bearbeiter der Metaanalyse. Anderssprachige Referenzen sind grob quantifiziert worden (Anhang 1). Da nur eine geringe Zahl an Referenzen identifiziert wurde, die durch die nächsten methodischen Schritte weiter verringert werden würde, ist von einem geringen Risiko auszugehen, dass wichtige Studien nicht gefunden wurden.

Eine weitere potenzielle Fehlerquelle sind Mehrfachpublikationen (duplication bias). Studien mit signifikanten Resultaten werden mit größerer Wahrscheinlichkeit mehrfach publiziert als negative Ergebnisse. [41]. Da SJS/TEN sehr seltene Erkrankungen darstellen, war anzunehmen, dass auch hier manche Studienpopulationen mehrfach veröffentlicht sind. Diese Problematik ist aus der Literatur bekannt und hat sich in der vorliegenden Arbeit bestätigt [44, 204]. So wurde versucht duplikate Publikationen und Patienten zu identifizieren und falls möglich von der Analyse auszuschließen.

Ebenso können Verzerrungen bei der Studienauswahl auftreten. So ist beispielsweise ein Bias der Ein- und Ausschlusskriterien (inclusion criteria bias) möglich, wenn durch zu rigoros formulierte Kriterien, eventuell relevante Studien ausgeschlossen werden [45]. Wenn die Ein- und Ausschlusskriterien nicht spezifisch genug sind und zu viel Freiraum bei der Studienauswahl lassen, kommt ein sogenannter selector bias zum Tragen [45]. Um diese Verzerrungen zu umgehen, wurden die Ein- und Ausschlusskriterien in einem Hilfsdokument für die Eignungsprüfung detailliert beschrieben.
Ebenso kann es bei der Durchführung der Qualitätsprüfung zu Fehlerquellen beispielsweise durch die Bearbeiter der Metaanalyse kommen (bias in scoring study quality) [45]. Aus diesem Grund wurde für die Qualitätsprüfung ein Hilfsdokument mit Kriterien für die Bewertung der einzelnen Fragen erstellt und für die Beantwortung der Fragen verwendet.
Bei der Datenextraktion aus den Artikeln sind ebenso Verzerrungen möglich, beispielsweise durch die Bearbeiter der Metaanalyse (extractor bias). Ferner kann es bei der Datennacherhebung zu fehlerhaften Einträgen durch die Autoren kommen. Um solche Fehlerquellen zu minimieren, wurde hier ein vordefiniertes Datenextraktionsblatt mit Erklärungen zum Ausfüllen erstellt.
Mit dem Ziel, Fehler bei der Eignungsprüfung, Qualitätsprüfung und Datenextraktion so gering wie möglich zu halten, wurden die einzelnen Schritte durch zwei unabhängige und unvoreingenommene Bearbeiter durchgeführt. Nichtübereinstimmungen wurden in einem weiteren Schritt durch eine Konsensusbildung festgelegt [45].

4.3.2. Studiendesign

Neben einer einzigen randomisierten kontrollierten Studie wurden, wie erwartet, fast ausschließlich nicht-randomisierte Studien gefunden. Die Fragestellung hinsichtlich der Wirksamkeit von immunmodulierenden Therapien lässt sich deshalb nicht anhand einer systematischen Übersichtsarbeit mit randomisierten kontrollierten Studien beantworten. Sonst würde man das Cochrane Review aus dem Jahr 2002 wiederholen, das sich überwiegend auf die Ergebnisse der einzigen randomisierten kontrollierten Studie von Wolkenstein et al. stützt [106]. Die vorliegende Arbeit hat diese Bestrebungen auf einer breiteren Datenbasis fortgesetzt und hat neben der randomisierten

Studie auch nicht-randomisierte Studien mit einem Mindestmaß an Qualität eingeschlossen [106].

Im Gegensatz zu den qualitativ hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien sind nicht-randomisierte Studien z.B. anfälliger für Verzerrungen [187]. Beispielsweise besteht die Gefahr eines Selektionsbias, da z.B. viele SJS/TEN-Patienten zur Behandlung in ein anderes Krankenhaus oder auf eine andere Abteilung eines Krankenhauses verlegt werden. So bleiben vor der Verlegung verstorbene Patienten in solchen Studien, die nicht in primären Einrichtungen durchgeführt werden, möglicherweise unberücksichtigt [168].

Bereits vor Beginn der Arbeit wurde zusammen mit wissenschaftlichen Mitarbeitern des BMBF ein Protokoll erarbeitet, in dem alle methodischen Schritte sowie Analysen für den Einschluss von nicht-randomisierten Studien geplant wurden, um Verzerrungen zu vermeiden. Außerdem wurden Cochrane-Fachleute hinzugezogen und die Arbeit nach deren methodischen Regeln durchgeführt.

4.3.3. Studienqualität und Rücklauf bei der Datennacherhebung

Die Studienqualität stellt einen kritischen Faktor bei der Interpretation der Ergebnisse dar. Es besteht die Gefahr, dass minderwertige Studien eine zu große Gewichtung in den Analysen einnehmen und somit das Gesamtergebnis verzerren [86]. Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit für jede Studie eine detaillierte Qualitätsprüfung mit einem speziellen Instrument für nicht-randomisierte Studien durchgeführt [103]. Da die Ergebnisse der Qualitätsprüfung eine insgesamt geringe Qualität der Studien zeigen, wurden nur Studien mit einem Mindestmaß an Qualität in die Metaanalysen einbezogen.

Eine Bewertung der Ergebnisse des Fragebogens nach MacLehose wurde nach der Durchführung der Qualitätsprüfung anhand drei Studien aus allen drei Kategorien (schwache, mittlere und hohe Qualität) vorgenommen. Das Instrument hat sich hierbei als erfolgreich bewiesen, da z.B. die einzige randomisierte kontrollierte Studie von Wolkenstein et al. die höchste Qualität (11,83 Scores) und zwei weitere gute durchgeführte Studien von Valeyrie-Allanore et al. (offene Interventionsstudie ohne Kontrollgruppe) und Garcia et al. (prospektive Studie ohne Therapievergleich) eine

ebenso hohe Qualitätsbeurteilung erhalten haben (10 und 9 Scores). Naturgemäß ist es für retrospektive Studien schwieriger eine gute Qualität zu erreichen, da die Daten bereits in der Vergangenheit erhoben wurden und teilweise unvollständig sind. Allerdings konnten diese ebenso eine mittlere Qualität erhalten und in die Analysen eingeschlossen werden. So weisen in der vorliegenden Arbeit genauso Fallserien (z.B. Prins et al., 8 Scores) und retrospektive Kohortenstudien mit Therapievergleich (z.B. Schneck et al., 8 Scores) eine mittlere Qualität auf, welche einen guten Studienbericht veröffentlicht haben.

SJS/TEN sind seltene Erkrankungen, bei denen noch viel Forschungsbedarf besteht. Eine bessere Qualität der Studienberichte wäre für zukünftige Publikationen wünschenswert. Durch eine häufig mangelhafte Beschreibung der Methodik der Studie, ist für den Leser die Zielsetzung und Durchführung der Studien nicht nachvollziehbar. Eine klare Definition von Ein- und Ausschlusskriterien ist hierbei von großer Bedeutung, da eine Selektion des Patientenkollektivs das Ergebnis entscheidend beeinflussen kann.

Durch die zusätzlich zur Verfügung gestellten Informationen der Studiengruppen wurde eine Verbesserung der Datenqualität erreicht. Andererseits war die Rücklaufquote mit 35 % gering. Mögliche Gründe dafür sind, dass die Studien bereits ab dem Jahr 1990 selektiert wurden und die Zeiträume, in denen die Patienten rekrutiert wurden, bis in die 70er Jahre zurückgehen. Man konnte daher nicht erwarten, dass alle korrespondierenden Autoren ausfindig gemacht werden können. Außerdem ist denkbar, dass diese mittlerweile keinen Zugriff mehr auf die gewünschten Daten haben oder diese im Rahmen der Studien überhaupt nicht erhoben wurden.

Die Metaanalyse auf Studienebene sollte durch die Datennacherhebung relativ unverzerrt sein, da der Großteil der benötigten Daten bereits in den Artikeln zur Verfügung steht. Andererseits ist bei der Metaanalyse auf Patientenebene von einer Verzerrung auszugehen, da individuelle Patientendaten gerade bei größeren Studien erst durch die Datennacherhebung erhältlich waren.

4.3.4. Erfahrung und Behandlung der Zentren

Es wird diskutiert, dass die Erfahrung der behandelnden Zentren einen Einfluss auf die Sterbewahrscheinlichkeit von SJS/TEN hat. Einige Studien gehen davon aus, dass die Verlegung in ein spezialisiertes Zentrum mit einer niedrigeren Sterbewahrscheinlichkeit assoziiert ist [136, 154]. Eine Übersichtsarbeit aus dem erfahrenen französischen Referenzzentrum für SJS/TEN in Créteil spricht von einem Überlebensvorteil für seine Patienten in den letzten zehn Jahren, beruhend auf einer frühzeitigen Verlegung, einer schnellen Diagnosestellung und somit der Einleitung entsprechender Maßnahmen [193]. Allerdings fand eine Analyse von Sekula et al. keinen signifikanten Einfluss auf die Letalität von Patienten, die in einem erfahreneren Zentrum behandelt wurden [168]. Mangels Daten konnte die Erfahrung der einzelnen Zentren in der vorliegenden Analyse nicht berücksichtigt werden.
Einige Studien beschreiben, dass die Patienten bereits vor der Verlegung in eine behandelnde Einrichtung immunmodulierend behandelt wurden, entweder für SJS/TEN oder für eine andere Erkrankung. Ein potenzieller Effekt einer solchen immunmodulierenden Therapie konnte in den Analysen nicht berücksichtigt werden, da nur bei wenigen Studien bzw. Patienten Informationen dazu vorliegen.

4.3.5. Heterogenität

Den Ergebnissen der Heterogenitätsprüfung zufolge konnte keine wesentliche Heterogenität zwischen den in die Analysen einbezogenen Studien belegt werden, außer für die Analyse 1b beim Vergleich von IVIG versus SCORTEN.

Es stellt sich die Frage, wie gut die verwendete statistische Methode (I^2) eine vorhandene Heterogenität tatsächlich erfassen kann. Zum einen ist zu bedenken, dass die Heterogenitätsprüfung nur Unterschiede zwischen den Studien untersucht (Interstudienvarianz). Somit werden heterogene Daten innerhalb der Studien nicht berücksichtigt. Zum anderen sind diverse Schwächen der Methode bekannt. Beispielsweise wird diskutiert, dass I^2 mit der Patientenzahl zunimmt, die in die Studien einer Metaanalyse eingeschlossen sind und so kein gutes Maß für eine klinisch relevante Heterogenität darstellt [157]. Andererseits gibt es einige Vorteile der Methode wie z.B. die Unab-

hängigkeit von der Studienzahl einer Metaanalyse. Im Cochrane Handbuch wird I^2 als nützliches Instrument beschrieben, um Variabilitäten zwischen den Studien zu bestimmen [71].
Um einer möglicherweise existierenden Heterogenität zwischen den Studien Rechnung zu tragen (Intrastudienvarianz), wurde bei der Metaanalyse auf Studienebene eine Random-Effects-Methode angewendet. Zusätzlich wurde eine Metaanalyse auf Patientenebene durchgeführt, die für das Alter und den Schweregrad adjustiert und außerdem stratifiziert wurde, um Variabilitäten innerhalb und zwischen den Studien zu berücksichtigen.

4.3.6. Stichprobengröße

Bei SJS/TEN ist es aufgrund der Seltenheit sehr schwierig große Studien durchzuführen. Andererseits müssen viele Patienten in eine Studie eingeschlossen werden, um einen signifikanten Behandlungseffekt hinsichtlich einer Veränderung von Sterblichkeitsraten nachweisen zu können. Je größer die Patientenzahlen, desto geringer die Gefahr, dass Effekte übersehen werden. Vor diesem Hintergrund sind die identifizierten Einzelstudien der vorliegenden Arbeit viel zu klein, um präzise Therapieeffekte schätzen zu können [86, 134, 153].
Deshalb war das Ziel der vorliegenden Arbeit Therapievergleiche (Metaanalyse auf Studienebene) und Patienten mit gleicher Therapie (Metaanalyse auf Patientenebene) zu kombinieren, um die Aussagekraft der Analysen zu erhöhen. Somit konnten die Patientenzahlen, gerade für Glukokortikosteroide und IVIG, deutlich erhöht werden. Die Präzision der ermittelten Gesamteffektschätzer wurde dadurch verbessert, allerdings ist die Evidenz trotzdem zu schwach, um eindeutige Schlussfolgerungen zu ziehen.

4.3.7. Stärken der Arbeit

Neben den aufgeführten, nicht vermeidbaren Limitationen gibt es Stärken der vorliegenden Arbeit. Erstens wurde die Arbeit anhand eines Protokolls mit vordefinierten und systematischen Schritten für den Einschluss von nicht-randomisierte Studien durchgeführt, um potenzielle Verzerrungen zu vermeiden. Zweitens wurde wegen der

zu erwartenden Heterogenität innerhalb und zwischen den Studien nicht nur eine generelle Metaanalyse, sondern auch eine studienübergreifende Analyse basierend auf individuellen Patientendaten durchgeführt. Und drittens wurden die Effekte von immunmodulierenden Therapien im Vergleich zur rein supportiven Therapie anhand einer multivariaten Analyse geschätzt. Durch diese Analysenmethode war es möglich, für den Schweregrad und das Alter zu adjustieren, die die Hauptrisikofaktoren auf die Letalität von SJS/TEN darstellen.

4.4. Schlussfolgerung

Dies ist die erste große systematische Übersichtsarbeit, die alle Studientypen sämtlicher systemischer immunmodulierender Therapieformen für SJS/TEN einschließt, um einen Überblick zu geben sowie deren Therapieerfolg auf die Letalität abzuschätzen. Zu den drei häufigsten identifizierten Therapieformen für SJS/TEN gehören die rein supportive Therapie, Glukokortikosteroide und IVIG. Außerdem wurden immunmodulierende Arzneistoffe wie Ciclosporin, Thalidomid und Cyclophosphamid sowie Plasmapherese eingesetzt.

Die Behandlung von SJS/TEN sollte sich weiterhin auf eine konsistente und systematische supportive Therapie konzentrieren [42, 152]. Wenn immunmodulierende Therapien zum Einsatz kommen, sollten systemische Glukokortikosteroide oder Ciclosporin gewählt werden, da diese auf die vielversprechendsten Behandlungsergebnisse hinweisen. Beide Therapieformen zeigen einen Überlebensvorteil für SJS/TEN-Patienten im Vergleich zu rein supportiven Maßnahmen. Mit Ciclosporin liegen bis jetzt allerdings nur begrenzte Erfahrungen vor, da nur wenige, meist jüngere SJS/TEN-Patienten mit dieser Substanz behandelt wurden [9, 194]. Auch wenn SJS/TEN-Patienten immer wieder mit IVIG behandelt werden, sprechen die Ergebnisse dieser Arbeit gegen eine Wirksamkeit dieser Behandlungsform und können nicht als Standardbehandlung empfohlen werden. Für alle anderen identifizierten immunmodulierenden Therapien liegen keine aussagekräftigen Ergebnisse vor.

Die Entscheidung, ob ein Patient von einer immunmodulierenden Therapie profitieren kann, wird außerdem immer eine Entscheidung im Einzelfall sein. Dazu gehören z.B.

Grunderkrankungen, die gegen eine bestimmte immunmodulierende Therapie sprechen oder individuelle Dosierungen erforderlich machen [120].

Da nur wenige Studien und Patienten in die Analysen einbezogen werden konnten, und die Datenlage begrenzt ist, können keine abschließenden Schlussfolgerungen gezogen werden, um ein evidenzbasiertes immunmodulierendes Behandlungsprotokoll zu entwickeln. Die Ergebnisse dienen jedoch als Grundlage zur Durchführung weiterer klinischer Studien, um die positiven Behandlungsergebnisse von Glukokortikosteroiden und Ciclosporin zu bestätigen. In solche Studien müssten große Patientenzahlen eingeschlossen werden, um eine signifikante Reduktion der Sterberate nachweisen zu können. In der Literatur wird immer wieder diskutiert, wie schwierig es ist, solche Studien bei seltenen Erkrankungen wie SJS/TEN durchzuführen [194].

5. Zusammenfassung

Das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und die Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) stellen seltene schwere Haut- und Schleimhautreaktionen dar, die mit einer hohen Letalität assoziiert sind [24, 115, 117, 195]. Hauptsächlich wegen der Seltenheit der Erkrankungen gibt es bis heute kein evidenzbasiertes Behandlungsprotokoll für SJS/TEN.

Die Zielsetzung der vorliegenden Übersichtsarbeit war es, zunächst eine vollständige Übersicht über mögliche Therapieformen für SJS/TEN zu geben. Weiterhin sollte die therapeutische Wirksamkeit von systemischen immunmodulierenden Therapien auf die Letalität bei SJS/TEN-Patienten im Vergleich zur rein supportiven Therapie untersucht werden.

Es wurde eine systematische Literatursuche nach Publikationen zur Therapie von SJS/TEN für den Zeitraum 1990 bis 2012 vorgenommen. Jede Studie, die vordefinierte Einschlusskriterien und ein Mindestmaß an Qualität erfüllt, wurde eingeschlossen. Aus den Artikeln wurden relevante Daten extrahiert und die Studiengruppen kontaktiert, um weitere Informationen einzuholen. Um die therapeutische Wirksamkeit immunmodulierender Therapien zu schätzen, wurden Metaanalysen basierend auf aggregierten Studiendaten (Metaanalyse auf Studienebene) und auf individuellen Patientendaten (Metaanalyse auf Patientenebene) durchgeführt.

Insgesamt 96 Studien mit 3.248 Patienten fanden Eingang in die vorliegende systematische Übersichtsarbeit. Der größte Teil der Studien fokussiert auf SJS/TEN-Patienten, die mit rein supportiven Maßnahmen, systemischen Glukokortikosteroiden oder intravenösen Immunglobulinen (IVIG) behandelt wurden. Einige Studien haben andere immunmodulierende Arzneistoffe wie Ciclosporin, Thalidomid, Cyclophosphamid oder Plasmapherese untersucht.

Es konnten 38 Therapievergleiche aus 27 der 96 Studien (28 %) in die Metaanalyse auf Studienebene einfließen. In die Metaanalyse auf Patientenebene wurden 1.044 der 3.248 Patienten (32 %) eingeschlossen.

Die Ergebnisse aller Analysen, sowohl auf Studien- als auch auf Patientenebene, zeigen für systemische Glukokortikosteroide im Vergleich zu rein supportiven Maß-

nahmen einen Überlebensvorteil für SJS/TEN-Patienten, teilweise mit signifikanten Werten (Odds Ratio (OR): 0,46-0,78). Vielversprechende signifikante Ergebnisse zeigt auch eine Ciclosporin-Behandlung im Vergleich zur rein supportiven Therapie (OR: 0,06). Andererseits scheinen IVIG keinen vorteilhaften Effekt auf die Letalität von SJS/TEN aufzuweisen. Die Ergebnisse der Metaanalysen zeigen ein heterogenes und unklares Bild für IVIG, bei fehlender Signifikanz (OR: 0,65-1,34). Für alle anderen identifizierten immunmodulierenden Monotherapien liegen keine aussagekräftigen Ergebnisse vor.

Der Schwerpunkt der Behandlung von SJS/TEN sollte weiterhin bei einer konsistenten und systematischen supportiven Therapie liegen [42, 152]. Trotz der Defizite einer systematischen Übersichtsarbeit können vorläufige Schlussfolgerungen zum möglichen Erfolg immunmodulierender Therapien gezogen werden. So können unter Vorbehalt systemische Glukokortikosteroide und Ciclosporin als die vielversprechendsten systemischen immunmodulierenden Therapien empfohlen werden. Diese Hypothese sollte weiter geprüft werden und als Grundlage für die Durchführung weiterer klinischer Studien dienen.

Literaturverzeichnis

1 Abe R, Shimizu T, Shibaki A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. Am J Pathol 162, S. 1515-1520 (2003)

2 Abe R, Yoshioka N, Murata J, Fujita Y, Shimizu H: Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson syndrome. Ann Intern Med 151, S. 514-515 (2009)

3 Ahrens W, Pigeot I: Handbook of epidemiology. Springer, Berlin, S. 346-366 (2005)

4 Aihara M, Mitani N, Kakemizu N, Yamakawa Y, Inomata N, Ito N, Komatsu H, Aihara Y, Ikezawa Z: Human herpesvirus infection in drug-induced hypersensitivity syndrome, toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Allergol Int 53, S. 23-29 (2004)

5 Aktories K, Forth W, Henschler D, Rummel W: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Urban & Fischer in Elsevier, München, S. 363-399, 661-681 (2013)

6 Allanore L, Roujeau JC: Clinic and Pathogenesis of Severe Bullous Skin Reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis. In: Pichler WJ (Hrsg) Drug Hypersensitivity, 1. Aufl, Karger, Basel, S. 267-277 (2007)

7 Ang C, Tay Y: Hematological abnormalities and the use of granulocyte-colony-stimulating factor in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Int J Dermatol 50, S. 1570-1578 (2011)

8 Araujo E de, Dessirier V, Laprée G, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Stathopoulos EN, Bagot M, Bensussan A, Mockenhaupt M, Roujeau J, Tsapis A: Death ligand TRAIL, secreted by CD1a+ and CD14+ cells in blister fluids, is involved in killing keratinocytes in toxic epidermal necrolysis. Exp Dermatol 20, S. 107-112 (2011)

9 Arevalo J, Lorente J, González-Herrada C, Jiménez-Reyes J: Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. J Trauma 48, S. 473-478 (2000)

10 Atzori L, Pinna A, Mantovani L, Ferreli C, Pau M, Mulargia M, Aste N: Cutaneous adverse drug reactions to allopurinol: 10 year observational survey of the

dermatology department - Cagliari University (Italy). J Eur Acad Dermatol Venereol 26, S. 1424-1430 (2012)

11 Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau J: Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. Arch Dermatol 138, S. 1019-1024 (2002)

12 Azfar N, Zia M, Malik L, Khan A, Jahangir M: Role of systemic steroids in the outcome of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Journal of Pakistan Association of Dermatologists 20, S. 158-162 (2010)

13 Bachot N, Revuz J, Roujeau J: Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. Arch Dermatol 139, S. 33-36 (2003)

14 Bamichas G, Natse T, Christidou F, Stangou M, Karagianni A, Koukourikos S, Chaidemenos G, Chrysomallis F, Sombolos K: Plasma exchange in patients with toxic epidermal necrolysis. Ther Apher 6, S. 225-228 (2002)

15 Barman KD, Verma KK, Agrawal S, Agarwalla A, Rijal A: Stevens-Johnson syndrome with idiopathic thrombocytopenic purpura treated with dexamethasone pulse therapy. J Dermatol 30, S. 54-58 (2003)

16 Barvaliya M, Sanmukhani J, Patel T, Paliwal N, Shah H, Tripathi C: Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS-TEN overlap: a multicentric retrospective study. J Postgrad Med 57, S. 115-119 (2011)

17 Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P: SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 115, S. 149-153 (2000)

18 Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau J: Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol 129, S. 92-96 (1993)

19 Bastuji-Garin S, Zahedi M, Guillaume JC, Roujeau JC: Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in 77 elderly patients. Age Ageing 22, S. 450-456 (1993)

20 Belfort R, Smet M de, Whitcup SM, Pavesio C, Lottenberg C, Rubin B, Lopez JS, Nussenblatt R: Ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with AIDS. Cornea 10, S. 536-538 (1991)

21 Biren CA, Barr RJ: Dermatologic applications of cyclosporine. Arch Dermatol 122, S. 1028-1032 (1986)

22 Boorboor P, Vogt PM, Bechara FG, Alkandari Q, Aust M, Gohritz A, Spies M: Toxic epidermal necrolysis: use of Biobrane or skin coverage reduces pain, improves mobilisation and decreases infection in elderly patients. Burns 34, S. 487-492 (2008)

23 Brand R, Rohr JB: Toxic epidermal necrolysis in Western Australia. Australas J Dermatol 41, S. 31-33 (2000)

24 Breathnach SM: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. In: Burn T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (Hrsg) Rook's Textbook of Dermatology, Wiley-Blackwell, Oxford, S. 76.1–76.22 (2010)

25 Breslow NE, Day NE: Statistical methods in cancer research. Volume I - The analysis of case-control studies. IARC Sci Publ, S. 5-338 (1980)

26 Brown KM, Silver GM, Halerz M, Walaszek P, Sandroni A, Gamelli RL: Toxic Epidermal Necrolysis: Does Immunoglobulin Make a Difference? J Burn Care Rehabil 25, S. 81-88 (2004)

27 Burge SM, Dawber RP: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a patient with systemic lupus erythemato- sus. J Am Acad Dermatol 13, S. 665-666 (1985)

28 Campione E, Marulli GC, Carrozzo AM, Chimenti MS, Costanzo A, Bianchi L: High-dose intravenous immunoglobulin for severe drug reactions: efficacy in toxic epidermal necrolysis. Acta Derm Venereol 83, S. 430-432 (2003)

29 Cartotto R, Mayich M, Nickerson D, Gomez M: SCORTEN accurately predicts mortality among toxic epidermal necrolysis patients treated in a burn center. J Burn Care Res 29, S. 141-146 (2008)

30 Chaidemenos G, Chrysomallis F, Sombolos K, Mourellou O, Ioannides D, Papakonstantinou M: Plasmapheresis in toxic epidermal necrolysis. Int J Dermatol 36, S. 218-221 (1997)

31 Chang Y, Huang F, Tseng S, Hsu C, Ho C, Sheu H: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes, and management. Cornea 26, S. 123-129 (2007)

32 Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE: Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. Br J Dermatol 153, S. 241-253 (2005)

33 Chen J, Wang B, Zeng Y, Xu H: High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Chinese patients: a retrospective study of 82 cases. Eur J Dermatol 20, S. 743-747 (2010)

34 Chronopoulos A, Pleyer U, Mockenhaupt M: Okuläre Beteiligung bei Stevens-Johnson-Syndrom und Toxisch epidermaler Nekrolyse. Klin Monatsbl Augenheilkd 229, S. 534-539 (2012)

35 Chung W, Hung S, Hong H, Hsih M, Yang L, Ho H, Wu J, Chen Y: Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. Nature 428, S. 486 (2004)

36 Chung W, Hung S, Yang J, Su S, Huang S, Wei C, Chin S, Chiou C, Chu S, Ho H, Yang C, Lu C, Wu J, Liao Y, Chen Y: Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Nat Med 14, S. 1343-1350 (2008)

37 Chung WH: Lecture at RegiSCAR-meeting from 12-16. April 2014, Kirchzarten

38 Correia O, Delgado LC, Ramos JP, Resende C, Fleming TJ: Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis. Further evidence of CD8+ lymphocyte involvement. Arch Dermatol 129, S. 466-468 (1993)

39 Dorafshar AH, Dickie SR, Cohn AB, Aycock JK, O'Connor A, Tung A, Gottlieb LJ: Antishear therapy for toxic epidermal necrolysis: an alternative treatment approach. Plast Reconstr Surg 122, S. 154-160 (2008)

40 Egan CA, Grant WJ, Morris SE, Saffle JR, Zone JJ: Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. J Am Acad Dermatol 40, S. 458-461 (1999)

41 Egger M, Dickersin K, Smith GD: Problems and limitations in conducting systematic reviews. In: Egger M, Smith GD, Altman DG (Hrsg) Systematic Reviews in Health Care, BMJ Publishing Group, London, S. 43-65 (2001)

42 Endorf FW, Cancio LC, Gibran NS: Toxic epidermal necrolysis clinical guidelines. J Burn Care Res 29, S. 706-712 (2008)

43 Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes Bavinck, JN, Naldi L, Viboud C, Roujeau JC, EuroSCAR Study Group: Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis - preliminary results of a case-control study. AIDS 15, S. 1-6 (2001)

44 Faye O, Roujeau J: Treatment of epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins (IV Ig): clinical experience to date. Drugs 65, S. 2085-2090 (2005)

45 Felson DT: Bias in meta-analytic research. J Clin Epidemiol 45, S. 885-892 (1992)

46 Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Fernandez D, Dominguez-Sampedro P, Garcia-Patos V: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of the experience with paediatric patients in a university hospital. J Eur Acad Dermatol Venereol 25, S. 1153-1159 (2011)

47 Firoz BF, Henning JS, Zarzabal LA, Pollock BH: Toxic epidermal necrolysis: Five years of treatment experience from a burn unit. J Am Acad Dermatol 67, S. 630-635 (2012)

48 Fischer M, Fiedler E, Marsch WC, Wohlrab J: Antitumour necrosis factor-alpha antibodies (infliximab) in the treatment of a patient with toxic epidermal necrolysis. Br J Dermatol 146, S. 707-709 (2002)

49 Fournier S, Bastuji-Garin S, Mentec H, Revuz J, Roujeau JC: Toxic epidermal necrolysis associated with Mycoplasma pneumoniae infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 14, S. 558-559 (1995)

50 French LE, Trent JT, Kerdel FA: Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. Int Immunopharmacol 6, S. 543-549 (2006)

51 Furubacke A, Berlin G, Anderson C, Sjöberg F: Lack of significant treatment effect of plasma exchange in the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis? Intensive Care Med 25, S. 1307-1310 (1999)

52 Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? Arch Dermatol 136, S. 323-327 (2000)

53 Gerull R, Nelle M, Schaible T: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A review. Crit Care Med 39, S. 1521-1532 (2011)

54 Ghislain P, Roujeau J: Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. Dermatol Online J 8, S. 5 (2002)

55 Gravante G, Delogu D, Marianetti M, Esposito G, Montone A: Toxic epidermal necrolysis and Steven-Johnson syndrome in oncologic patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci 11, S. 269-274 (2007)

56 Gravante G, Delogu D, Marianetti M, Trombetta M, Esposito G, Montone A: Toxic epidermal necrolysis and Steven Johnson syndrome: 11-years experience and outcome. Eur Rev Med Pharmacol Sci 11, S. 119-127 (2007)

57 Gubinelli E, Canzona F, Tonanzi T, Raskovic D, Didona B: Toxic epidermal necrolysis successfully treated with etanercept. J Dermatol 36, S. 150-153 (2009)

58 Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, Roujeau J, Revuz J: Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 126, S. 272-276 (2006)

59 Haber J, Hopman W, Gomez M, Cartotto R: Late outcomes in adult survivors of toxic epidermal necrolysis after treatment in a burn center. J Burn Care Rehabil 26, S. 33-41 (2005)

60 Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, Finklestein JL, Shires GT: Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. Ann Surg 204, S. 503-512 (1986)

61 Halevy S, Ghislain P, Mockenhaupt M, Fagot J, Bouwes Bavinck, Jan Nico, Sidoroff A, Naldi L, Dunant A, Viboud C, Roujeau J: Allopurinol is the most com-

mon cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. J Am Acad Dermatol 58, S. 25-32 (2008)

62 Harr T, French LE: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. In: French L (Hrsg) Adverse Cutaneous Drug Eruptions, 1. Aufl, Karger, Basel, S. 149-166 (2012)

63 Hatz HJ, Kaiser H: Glucocorticoide. Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 37-140 (2005)

64 Hebra von F: Erythema exsudativum multiforme. Atlas der Hautkrankheiten, Wien (1866)

65 Heimbach DM: Toxic Epidermal Necrolysis. JAMA 257, S. 2171 (1987)

66 Heng MCY, Allen SG: Efficacy of cyclophosphamide in toxic epidermal necrolysis: Clinical and pathophysiologic aspects. J Am Acad Dermatol 25, S. 778-786 (1991)

67 Henzen C: Therapie mit Glukokortikoiden: Risiken und Nebenwirkungen. Schweiz Med Forum 19, S. 442-446 (2003)

68 Hertl M: Schwere kutane Arzneimittelreaktionen. In: Plewig G, Lanthaler M, Burgdorf W, Hertl M, Ruzicka T (Hrsg) Braun-Falco's Dermatology, Venerology and Allergology, 6. Aufl, Springer, Berlin, Heidelberg, S. 582-588 (2009)

69 Higgins JPT, Thompson SG: Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. Statist Med 21, S. 1539-1558 (2002)

70 Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC: Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (Hrsg) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (2011)

71 Higgins, Julian P T, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG: Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 327, S. 557-560 (2003)

72 Hirahara K, Kano Y, Sato Y, Horie C, Okazaki A, Ishida T, Aoyama Y, Shiohara T: Methylprednisolone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: clinical evaluation and analysis of biomarkers. J Am Acad Dermatol 69, S. 496-498 (2013)

73 Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX: Applied Logistic Regression. John Wiley & Sons, USA, S. 1-528 (2000)

74 Huang Y, Li Y, Chen T: The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. B J Dermatol 167, S. 424-432 (2012)

75 Hui RCY, Chung WH: Clinical experience of anti-TNF alpha for the treatment of SJS/TEN (abstract), Taipei, Taiwan (November 2013)

76 Hung S, Chung W, Liou L, Chu C, Lin M, Huang H, Lin Y, Lan J, Yang L, Hong H, Chen M, Lai P, Wu M, Chu C, Wang K, Chen C, Fann, Cathy S J, Wu J, Chen Y: HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. Proc Natl Acad Sci USA 102, S. 4134-4139 (2005)

77 Hunger RE, Hunziker T, Buettiker U, Braathen LR, Yawalkar N: Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti-TNF-alpha treatment. J Allergy Clin Immunol 116, S. 923-924 (2005)

78 Hwang YH, Kang MS, Lim KO, Lee SM: Toxic epidermal necrolysis with ocular involvement following vaccination for hemorrhagic fever with renal syndrome. Yonsei Med J 53, S. 228 (2012)

79 Imahara SD, Holmes, James H 4th, Heimbach DM, Engrav LE, Honari S, Klein MB, Gibran NS: SCORTEN overestimates mortality in the setting of a standardized treatment protocol. J Eur Acad Dermatol Venereol 27, S. 270-275 (2006)

80 Ioannides D, Vakali G, Chrysomallis F, Chaidemenos G, Mpatsios K, Mourellou O, Minas A: Toxic epidermal necrolysis: A study of 22 cases. J Eur Acad Dermatol Venereol 3, S. 266-275 (1994)

81 Kamada N, Kinoshita K, Togawa Y, Kobayashi T, Matsubara H, Kohno M, Igari H, Kuriyama T, Nakamura M, Hirasawa H, Shinkai H: Chronic pulmonary complications associated with toxic epidermal necrolysis: report of a severe case with anti-Ro/SS-A and a review of the published work. J Dermatol 33, S. 616-622 (2006)

82 Kamaliah MD, Zainal D, Mokhtar N, Nazmi N: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in northeastern Malaysia. Int J Dermatol 37, S. 520-523 (1998)

83 Kardaun SH, Jonkman MF: Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Acta Derm Venereol 87, S. 144-148 (2007)

84 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J: Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 365, S. 217-223 (2005)

85 Kelemen Iii JJ, Cioffi WG, McManus WF, Mason Jr AD, Pruitt Jr BA: Burn center care for patients with toxic epidermal necrolysis. J Am Coll Surg 180, S. 273-278 (1995)

86 Khan KS, Kunz R: Systematische Übersichten und Meta-Analysen. Ein Handbuch für Ärzte in Klinik und Praxis sowie Experten im Gesundheitswesen. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 50-76 (2004)

87 Kim KJ, Lee DP, Suh HS, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK: Toxic epidermal necrolysis: Analysis of clinical course and SCORTEN-based comparison of mortality rate and treatment modalities in Korean patients. Acta Derm Venereol 85, S. 497-502 (2005)

88 Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP: Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. J Am Acad Dermatol 71, S. 941-947 (2014)

89 Koh MJ, Tay Y: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Asian children. J Eur Acad Dermatol Venereol 62, S. 54-60 (2010)

90 Lachin JM: Biostatistical methods. The assessment of relative risks. John Wiley & Sons, New York, S. 5-12 (2000)

91 Le Cleach L, Delaire S, Boumsell L, Bagot M, Bourgault-Villada I, Bensussan A, Roujeau JC: Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors. Clin Exp Immunol 119, S. 225-230 (2000)

92 Léauté-Labrèze C, Lamireau T, Chawki D, Maleville J, Taïeb A: Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. Arch Dis Child 83, S. 347-352 (2000)

93 Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, Lange F, Fleury-Feith J, Delclaux C, Roupie E, Revuz J, Roujeau JC: Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. Intensive Care Med 23, S. 1237-1244 (1997)

94 Lee HY, Lim YL, Thirumoorthy T, Pang SM: The role of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis: a retrospective analysis of 64 patients managed in a specialized centre. Br J Dermatol 169, S. 1304-1309 (2013)

95 Liss Y, Mockenhaupt M: Erythema exsudativum multiforme majus versus Stevens-Johnson syndrome: Differences in clinical pattern and etiology. J Invest Dermatol 126 (2006)

96 Lissia M, Figus A, Rubino C: Intravenous immunoglobulins and plasmapheresis combined treatment in patients with severe toxic epidermal necrolysis: preliminary report. Br J Plast Surg 58, S. 504-510 (2005)

97 Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C: Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). Burns 36, S. 152-163 (2010)

98 Loh TF, Tan CL: Management of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. Singapore Paediatric Journal 40, S. 59-64 (1998)

99 Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, Naldi L, Bouwes-Bavinck J, Sidoroff A, Toma C de, Schumacher M, Roujeau J, Hovnanian A, Mockenhaupt M: A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. Pharmacogenet Genomics 18, S. 99-107 (2008)

100 Lonjou C, Thomas L, Borot N, Ledger N, Thoma C de, LeLouet H, Graf E, Schumacher M, Hovnanian A, Mockenhaupt M, Roujeau, JC. RegiSCAR Group: Stevens-Johnson syndrome…: ethnicity matters. Pharmacogenomics J 6, S. 265-268 (2006)

101 Low JFA, Spies M, Desai MH, Herndon DN: Toxic epidermal necrolysis in pediatric patients. In: Faist E (Hrsg) 5th World Congress on Trauma, Shock, Inflam-

mation, and Sepsis, Monduzzi Editore, International Proceedings Division, Bologna, S. 639-641 (2000)

102 Lyell A: Toxic epidermal necrolysis: an eruptive resembling scalding of the skin. Br J Dermatol 68, S. 355-361 (1956)

103 MacLehose RR, Reeves BC, Harvey IM, Sheldon TA, Russell IT, Black AM: A systematic review of comparisons of effect sizes derived from randomised and non-randomised studies. Health Technol Assess 4, S. 1-154 (2000)

104 Magina S, Lisboa C, Leal V, Palmares J, Mesquita-Guimarães J: Dermatological and ophthalmological sequels in toxic epidermal necrolysis. Dermatology 207, S. 33-36 (2003)

105 Maiche A, Teerenhovi L: Stevens-Johnson syndrome in patients receiving radiation therapy. Lancet 2, S. 45 (1985)

106 Majumdar S, Mockenhaupt M, Roujeau J, Townshend A: Interventions for toxic epidermal necrolysis. Cochrane Database Syst Rev, S. CD001435 (2002)

107 Majumder S, Sreedhara, Sree Rama Chaitanya, Banerjee S, Chatterjee S: TNF α signaling beholds thalidomide saga: a review of mechanistic role of TNF-α signaling under thalidomide. Curr Top Med Chem 12, S. 1456-1467 (2012)

108 Mayes T, Gottschlich M, Khoury J, Warner P, Kagan R: Energy requirements of pediatric patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Nutr Clin Pract 23, S. 547-550 (2008)

109 McIvor RA, Zaidi J, Peters WJ, Hyland RH: Acute and chronic respiratory complications of toxic epidermal necrolysis. J Burn Care Rehabil 17, S. 237-240 (1996)

110 Mehta CR, Patel NR: Exact logistic regression: Theory and examples. Statist Med 14, S. 2143-2160 (1995)

111 Melish ME, Glasgow L: The staphylococcal scalded skin syndrome. Development of an experimental model. N Engl J Med 282, S. 1114-1119 (1970)

112 Meneux E, Paniel BJ, Pouget F, Revuz J, Roujeau JC, Wolkenstein P: Vulvovaginal sequelae in toxic epidermal necrolysis. J Reprod Med 42, S. 153-156 (1997)

113 Meseguer MA, Rafael L de, Vidal ML: Stevens-Johnson syndrome with isolation of Mycoplasma pneumoniae from skin lesions. Eur J Clin Microbiol 5, S. 167-168 (1986)

114 Mockenhaupt M: Zentrale Erfassung blasenbildender, oft arzneimittelinduzierter schwerer Hautreaktionen. Arzneimitteltherapie 17, S. 97-99 (2004)

115 Mockenhaupt M: Epidemiology and causes of severe cutaneous adverse reactions to drugs. In: Pichler WJ (Hrsg) Drug Hypersensitivity, 1. Aufl, Karger, Basel, S. 18-31 (2007)

116 Mockenhaupt M: The current understanding of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Expert Rev Clin Immunol 7, S. 803-815 (2011)

117 Mockenhaupt M: Epidemiologie von kutanen Arzneimittelreaktionen. Allergologie 35, S. 131-144 (2012)

118 Mockenhaupt M, Idzko M, Grosber M, Schöpf E, Norgauer J: Epidemiology of staphylococcal scalded skin syndrome in Germany. J Invest Dermatol 124, S. 700-703 (2005)

119 Mockenhaupt M, Liss Y: Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen: Stevens-Johnson-Syndrom und Toxisch epidermale Nekrolyse. Allergo J 20, S. 200-210 (2011)

120 Mockenhaupt M, Schröder W: Stellungnahme zum Bericht „Erfolgreiche Therapie des Lyell-Syndroms mit intravenösen Immunglobulinen". Der Hautarzt 50, S. 513-514 (1999)

121 Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck, Jan Nico, Sidoroff A, Schneck J, Roujeau J, Flahault A: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. J Invest Dermatol 128, S. 35-44 (2008)

122 Mockenhaupt M: Häufigkeit von schweren arzneimittelinduzierten Hautreaktionen und Evaluierung ihrer Risikofaktoren. Lebendige Wissenschaft - Spitzenforschung in der Dermatologie und Allergologie 1, S. 76-90 (2009)

123 Mockenhaupt M: Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen: Klinik, Diagnostik und Therapie. Facharztwissen CME. J Dtsch Dermatol Ges 7, S. 142-163 (2009)

124 Mockenhaupt M: Severe cutaneous adverse reactions. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Langthaler M (Hrsg) Braun-Falco's Dermatology, 3. Aufl, Springer, Heidelberg, S. 473-485 (2009)

125 Mockenhaupt M: Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis. In: Revuz J (Hrsg) Life-threatening dermatoses and emergencies in dermatology, Springer, Berlin, London, S. 87-95 (2009)

126 Molgo M, Carreno N, Hoyos-Bachiloglu R, Andresen M, Gonzalez S: Use of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson/toxic epidermal necrolysis overlap syndrome. Review of 15 cases. Rev Med Chil 137, S. 383-389 (2009)

127 Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinas A, Frindt P, Smith KA, Kaplan G: Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. J Exp Med 177, S. 1675-1680 (1993)

128 Namdar T, Stang FH, Siemers F, Stollwerck PL, Wild Tv, Mailänder P, Lange T: Beatmung bei toxisch epidermaler Nekrolyse. Handchir Mikrochir plast Chir 43, S. 125-128 (2011)

129 Namdar T, Stang FH, Siemers F, Stollwerck PL, Wild Tv, Mailänder P, Lange T: Beatmung bei Toxisch Epidermaler Nekrolyse. Handchir Mikrochir plast Chir 43, S. 125-128 (2011)

130 Narita YM, Hirahara K, Mizukawa Y, Kano Y, Shiohara T: Efficacy of plasmapheresis for the treatment of severe toxic epidermal necrolysis: Is cytokine expression analysis useful in predicting its therapeutic efficacy? J Dermatol 38, S. 236-245 (2011)

131 Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, Deniaud A, Moslehi H, Wolkenstein P, Bagot M, Roujeau J: Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. J Allergy Clin Immunol 114, S. 1209-1215 (2004)

132 Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, Bagot M, Lyonnet L, Michel L, Boumsell L, Bensussan A, Roujeau J: Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 123, S. 850-855 (2004)

133 Newson RS, Witteman, Jacqueline C M, Franco OH, Stricker, Bruno H C, Breteler, Monique M B, Hofman A, Tiemeier H: Predicting survival and morbidity-free survival to very old age. Age (Dordr) 32, S. 521-534 (2010)

134 Normand SL: Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. Stat Med 18, S. 321-359 (1999)

135 Oplatek A, Brown K, Sen S, Halerz M, Supple K, Gamelli RL: Long-term follow-up of patients treated for toxic epidermal necrolysis. J Burn Care Res 27, S. 26-33 (2006)

136 Palmieri TL, Greenhalgh DG, Saffle JR, Spence RJ, Peck MD, Jeng JC, Mozingo DW, Yowler CJ, Sheridan RL, Ahrenholz DH, Caruso DM, Foster KN, Kagan RJ, Voigt DW, Purdue GF, Hunt JL, Wolf S, Molitor F: A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in U.S. burn centers at the end of the twentieth century. J Burn Care Rehabil 23, S. 87-96 (2002)

137 Paquet P, Kaveri S, Jacob E, Pirson J, Quatresooz P, Piérard GE: Skin immunoglobulin deposition following intravenous immunoglobulin therapy in toxic epidermal necrolysis. Exp Dermatol 15, S. 381-386 (2006)

138 Paquet P, Nikkels A, Arrese JE, Vanderkelen A, Piérard GE: Macrophages and tumor necrosis factor alpha in toxic epidermal necrolysis. Arch Dermatol 130, S. 605-608 (1994)

139 Paquet P, Piérard GE: Keratinocyte injury in drug-induced toxic epidermal necrolysis: Simultaneous but distinct topographic expression of CD95R and calprotectin. Int J Mol Med 10, S. 145-147 (2002)

140 Paradisi A, Abeni D, Bergamo F, Ricci F, Didona D, Didona B: Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis. Journal of the American Academy of Dermatology 71, S. 278-283 (2014)

141 Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revuz J, Roujeau JC: Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. Br J Dermatol 134, S. 710-714 (1996)

142 Pedrazzoli P, Rosti V, Rossi R, Cazzola M: Toxic epidermal necrolysis following Yersinia enterocolitica infection. Int J Dermatol 32, S. 75 (1993)

143 Pianigiani E, Ierardi F, Taddeucci P, Perotti R, Biagioli M, Di Simplicio, Francesca Cherubini, Andreassi A, Fimiani M: Skin allograft in the treatment of toxic epidermal necrolysis (TEN). Dermatol Surg 28, S. 1173-1176 (2002)

144 Power WJ, Ghoraishi M, Merayo-Lloves J, Neves RA, Foster CS: Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum. Ophthalmology 102, S. 1669-1676 (1995)

145 Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, Mauri DN, Flynn K, Trent J, Margolis DJ, Saurat J, French LE: Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. Arch Dermatol 139, S. 26-32 (2003)

146 Prins C, Vittorio C, Padilla RS, Hunziker T, Itin P, Förster J, Bröcker EB, Saurat JH, French LE: Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Stevens-Johnson syndrome: a retrospective, multicenter study. Dermatology 207, S. 96-99 (2003)

147 Rajaratnam R, Mann C, Balasubramaniam P, Marsden JR, Taibjee SM, Shah F, Lim R, Papini R, Moiemen N, Lewis H: Toxic epidermal necrolysis: Retrospective analysis of 21 consecutive cases managed at a tertiary centre. Clin Exp Dermatol 35, S. 853-862 (2010)

148 Ravin KA, Rappaport LD, Zuckerbraun NS, Wadowsky RM, Wald ER, Michaels MM: Mycoplasma pneumoniae and atypical Stevens-Johnson syndrome: a case series. Pediatrics 119, S. 1002-1005 (2007)

149 Redondo P, Ruiz de Erenchun, F, Iglesias ME, Monedero P, Quintanilla E: Toxic epidermal necrolysis. Treatment with pentoxifylline. Br J Dermatol 130, S. 688-689 (1994)

150 Revuz J, Penso D, Roujeau JC, Guillaume JC, Payne CR, Wechsler J, Touraine R: Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. Arch Dermatol 123, S. 1160-1165 (1987)

151 Revuz JE, Roujeau J: Advances in toxic epidermal necrolysis. Semin Cutan Med Surg 15, S. 258-266 (1996)

152 Roujeau J, Bastuji-Garin S: Systematic review of treatments for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using the SCORTEN score as a tool for evaluating mortality. Ther Adv Drug Saf 2, S. 87-94 (2011)

153 Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC: Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). J Am Acad Dermatol 23, S. 1039-1058 (1990)

154 Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, Penso D, Fléchet ML, Girre JP: Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985. Arch Dermatol 126, S. 37-42 (1990)

155 Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, Auquier A, Bastuji-Garin S, Correia O, Locati F: Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N Engl J Med 333, S. 1600-1607 (1995)

156 Roujeau JC, Stern RS: Severe Adverse Cutaneous Reactions to Drugs. N Engl J Med 331, S. 1272-1285 (1994)

157 Rücker G, Schwarzer G, Carpenter JR, Schumacher M: Undue reliance on I2 in assessing heterogeneity may mislead. BMC Med Res Methodol 8, S. 79 (2008)

158 Ruggiero A, Buonuomo PS, Maurizi P, Cefalo MG, Cefalo MP, Corsello M, Riccardi R: Stevens-Johnson syndrome in children receiving phenobarbital therapy and cranial radiotherapy. J Neurooncol 85, S. 213-215 (2007)

159 Ruiz-Maldonado R: Acute disseminated epidermal necrolysis types 1, 2, and 3: Study of sixty cases. J Am Acad Dermatol 13, S. 623-635 (1985)

160 Rzany B, Hering O, Mockenhaupt M, Schröder W, Goerttler E, Ring J, Schöpf E: Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Br J Dermatol 135, S. 6-11 (1996)

161 Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, Schröder W, Stocker U, Mueller J, Holländer N, Bruppacher R, Schöpf E: Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany

(1990-1992): structure and results of a population-based registry. J Clin Epidemiol 49, S. 769-773 (1996)

162 Sakellariou G, Koukoudis P, Karpouzas J, Alexopoulos E, Papadopoulou D, Chrisomalis F, Skenteris N, Tsakaris D, Papadimitriou M: Plasma exchange (PE) treatment in drug-induced toxic epidermal necrolysis (TEN). Int J Artif Organs 14, S. 634-638 (1991)

163 Salopek TG: Nikolsky's sign: is it 'dry' or is it 'wet'? Br J Dermatol 136, S. 762-767 (1997)

164 Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, Haustein UF, Vieluf D, Roujeau JC, Le Louet H: ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case–control analysis. Clin Pharmacol Ther 88, S. 60-68 (2010)

165 Schneck J, Fagot J, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M: Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. J Am Acad Dermatol 58, S. 33-40 (2008)

166 Schöpf E, Stühmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. Arch Dermatol 127, S. 839-842 (1991)

167 Schwarzer G: Meta-Analysis with R. Im Internet: http://cran.r-project.org/web/packages/meta/meta.pdf; Stand: 29.11.2014

168 Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck, Jan Nico, Halevy S, Kardaun S, Sidoroff A, Liss Y, Schumacher M, Roujeau J: Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 133, S. 1197-1204 (2013)

169 Sekula P, Liss Y, Davidovici B, Dunant A, Roujeau J, Kardaun S, Naldi L, Schumacher M, Mockenhaupt M: Evaluation of SCORTEN on a Cohort of Patients With Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Included in the RegiSCAR Study. J Burn Care Res 32, S. 237-245 (2011)

170 Sethuraman G, Sharma VK, Pahwa P, Khetan P: Causative drugs and clinical outcome in Stevens Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), and SJS-TEN overlap in children. Indian J Dermatol 57, S. 199 (2012)

171 Sherertz EF, Jegasothy BV, Lazarus GS: Phenytoin hypersensitivity reaction presenting with toxic epidermal necrolysis and severe hepatitis. Report of a patient treated with corticosteroid "pulse therapy". J Am Acad Dermatol 12, S. 178-181 (1985)

172 Sheridan RL, Schulz JT, Ryan CM, Schnitzer JJ, Lawlor D, Driscoll DN, Donelan MB, Tompkins RG: Long-term consequences of toxic epidermal necrolysis in children. Pediatrics 109, S. 74-78 (2002)

173 Sheridan RL, Weber JM, Schulz JT, Ryan CM, H M L, Tompkins RG: Management of severe toxic epidermal necrolysis in children. J Burn Care Rehabil 20, S. 497-500 (1999)

174 Shiga S, Cartotto R: What are the fluid requirements in toxic epidermal necrolysis? J Burn Care Res 31, S. 100-104 (2010)

175 Shortt R, Gomez M, Mittman N, Cartotto R: Intravenous Immunoglobulin Does Not Improve Outcome in Toxic Epidermal Necrolysis. J Burn Care Rehabil 25, S. 246-255 (2004)

176 Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC: Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)--a clinical reaction pattern. J Cutan Pathol 28, S. 113-119 (2001)

177 Singh GK, Chatterjee M, Verma R: Cyclosporine in Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis and retrospective comparison with systemic corticosteroid. Indian J Dermatol Venereol Leprol 79, S. 686-692 (2013)

178 Spies M, Sanford AP, Low JFA, Wolf SE, Herndon DN: Treatment of extensive toxic epidermal necrolysis in children. Pediatrics 108, S. 1162-1168 (2001)

179 Stella M, Cassano P, Bollero D, Clemente A, Giorio G: Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous high-dose immunoglobulins: Our experience. Dermatology 203, S. 45-49 (2001)

180 Stella M, Clemente A, Bollero D, Risso D, Dalmasso P: Toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson syndrome (SJS): experience with high-dose in-

travenous immunoglobulins and topical conservative approach. A retrospective analysis. Burns 33, S. 452-459 (2007)

181 Stern RS: Improving the outcome of patients with toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Arch Dermatol 136, S. 410-411 (2000)

182 Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J, Carpenter J, Rücker G, Harbord RM, Schmid CH, Tetzlaff J, Deeks JJ, Peters J, Macaskill P, Schwarzer G, Duval S, Altman DG, Moher D, Higgins JP: Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ 343, S. d4002 (2011)

183 Stevens AM, Johnson FC: A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia: report of two cases in children. Am J Dis Child 24, S. 526-533 (1922)

184 Struck MF, Hilbert P, Mockenhaupt M, Reichelt B, Steen M: Severe cutaneous adverse reactions: emergency approach to non-burn epidermolytic syndromes. Intensive Care Med 36, S. 22-32 (2010)

185 Stutman HR: Stevens-Johnson syndrome and Mycoplasma pneumoniae: evidence for cutaneous infection. J Pediatr 111, S. 845-847 (1987)

186 Sun X, Yu W, Hu C: Genetics of Type 2 Diabetes: Insights into the Pathogenesis and Its Clinical Application. Biomed Res Int 2014, S. 926713 (2014)

187 Sutton AJ: Methods for meta-analysis in medical research. John Wiley & Sons, Chichester, New York, S. 239-258 (2000)

188 Tan AW, Thong B, Yip LCHNS: High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of toxic epidermal necrolysis: An Asian series. J Dermatol 32, S. 1-6 (2005)

189 Tan SK, Tay YK: Profile and Pattern of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a general hospital in singapore: treatment outcomes. Acta Derm Venerol 92, S. 62-66 (2012)

190 Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA: Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN: The University of Miami Experience. Arch Dermatol 139, S. 39-43 (2003)

191 Tristani-Firouzi P, Petersen MJ, Saffle JR, Morris SE, Zone JJ: Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. J Am Acad Dermatol 47, S. 548-552 (2002)

192 Vaishampayan SS, Das AL, Verma R: SCORTEN: does it need modification? Indian J Dermatol Venereol Leprol 74, S. 35-37 (2008)

193 Valeyrie-Allanore L, Ingen-Housz-Oro S, Chosidow O, Wolkenstein P: French referral center management of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Dermatologica Sinica 31, S. 191-195 (2013)

194 Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, Ortonne N, Maître B, Revuz J, Bagot M, Roujeau JC: Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Br J Dermatol 163, S. 847-853 (2010)

195 Valeyrie-Allanore L, Roujeau JC: Epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis). In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (Hrsg) Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7. Aufl, McGraw-Hill, New York, S. 349-355 (2008)

196 van Belle G, Fisher L: Biostatistics. A methodology for the health sciences. John Wiley & Sons, Hoboken, New York, S. 256-259 (2004)

197 van der Meer, JB, Schuttelaar MA, Toth GG, Kardaun SH, Beerthuizen G, de Jong, MCJM, Jonkman, MF, Nieuwenhuis P: Successful dexamethasone pulse therapy in a toxic epidermal necrolysis (TEN) patient featuring recurrent TEN to oxazepam. Clin Exp Dermatol 26, S. 654-656 (2001)

198 Vélez A, Moreno J: Toxic epidermal necrolysis treated with N-acetylcysteine. J Am Acad Dermatol 46, S. 469-470 (2002)

199 Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, Hunziker T, Saurat JH, Tschopp J, French LE: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. Science 282, S. 490-493 (1998)

200 Viard-Leveugle I, Gaide O, Jankovic D, Feldmeyer L, Kerl K, Pickard C, Roques S, Friedmann PS, Contassot E, French LE: TNF-α and IFN-γ are potential inducers of Fas-mediated keratinocyte apoptosis through activation of inducible ni-

tric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 133, S. 489-498 (2013)

201 Walsh S, Creamer D: IVIg in TEN: time to re-evaluate the efficacy of intravenous immunoglobulin in the management of toxic epidermal necrolysis. Br J Dermatol 167, S. 230-231 (2012)

202 Werblowsky-Constantini N, Livshin R, Burstein M, Zeligowski A, Tur-Kaspa R: Toxic epidermal necrolysis associated with acute cholestatic viral hepatitis A. J Clin Gastroenterol 11, S. 691-693 (1989)

203 Whitehead A, Whitehead J: A general parametric approach to the meta-analysis of randomized clinical trials. Statist Med 10, S. 1665-1677 (1991)

204 Wolff K, Tappeiner G: Treatment of toxic epidermal necrolysis: the uncertainty persists but the fog is dispersing. Arch Dermatol 139, S. 85-86 (2003)

205 Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, Duguet C, Boudeau S, Vaillant L, Maignan M, Schuhmacher MH, Milpied B, Pilorget A, Bocquet H, Brun-Buisson C, Revuz J: Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. Lancet 352, S. 1586-1589 (1998)

206 Yamada H, Takamori K: Status of Plasmapheresis for the Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis in Japan. Ther Apher Dial 12, S. 355-359 (2008)

207 Yang Y, Xu J, Li F, Zhu X: Combination therapy of intravenous immunoglobulin and corticosteroid in the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a retrospective comparative study in China. Int J Dermatol 48, S. 1122-1128 (2009)

208 Yarbrough DR: Experience with toxic epidermal necrolysis treated in a burn center. J Burn Care Rehabil 17, S. 30-33 (1996)

209 Yarbrough DR: Treatment of toxic epidermal necrolysis in a burn center. J S C Med Assoc 93, S. 347-350 (1997)

210 Yeong E, Lee C, Hu F, Wu M: Serum Bicarbonate as a Marker to Predict Mortality in Toxic Epidermal Necrolysis. J Intensive Care Med 26, S. 250-254 (2011)

211 Yip LW, Thong BY, Lim J, Tan AW, Wong HB, Handa S, Heng WJ: Ocular manifestations and complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an Asian series. Allergy 62, S. 527-531 (2007)

212 Yip LW, Thong BY, Tan AW, Khin L, Chng H, Heng W: High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a study of ocular benefits. Eye (Lond) 19, S. 846-853 (2005)

213 Zakrzewski JL, Lentini G, Such U, Duerr A, Tran V, Guenzelmann S, Braunschweig T, Riede UN, Koldehoff M: Toxic epidermal necrolysis: differential diagnosis of an epidermolytic dermopathy in a hematopoietic stem cell transplant recipient. Bone Marrow Transplant 30, S. 331-333 (2002)

214 Zhu Q, Ma L, Luo X, Huang H: Toxic epidermal necrolysis: performance of SCORTEN and the score-based comparison of the efficacy of corticosteroid therapy and intravenous immunoglobulin combined therapy in China. J Burn Care Res 33, S. 295-308 (2012)

215 Zillikens D: Autoimmune Bullous Diseases. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Langthaler M (Hrsg) Braun-Falco's Dermatology, 3. Aufl, Springer, Heidelberg, S. 652-656 (2009)

216 Zitvogel L, Kroemer G: The multifaceted granulysin. Blood 116, S. 3379-3380 (2010)

Inhaltsverzeichnis Anhang

A1 Literatursuche

A1.1 Ergebnisse der Literatursuche

A1.2 Suchstrategie der Literatursuche

A2 Eignunsprüfung

A2.1 Formblatt zur Eignungsprüfung

A2.2 Kriterien zur Eignungsprüfung

A3 Qualitätsprüfung

A3.1 Erklärung zur Modifikation des Fragebogens nach MacLehose für nicht-randomisierte Studien

A3.2 Formblatt zur Qualitätsprüfung

A3.3 Kriterien zur Qualitätsprüfung

A3.4 Ergebnisse der Qualitätsprüfung

A3.5 Punktekatalog für die Qualitätsprüfung

A4 Datenextraktion

A4.1 Datenextraktion auf Studienebene

A4.2 Datenextraktion auf Patientenebene

A5 Potentielle Studienüberschneidungen

A6 Übersicht über eingeschlossenen Studien

A7 Studien mit berichteten Therapieeeffektschätzern

A8 Begleiterkrankungen

A1 Literatursuche

A1.1 Ergebnisse der Literatursuche

Citations found in databases

Database	Citations	Search date
Medline	1.391	17.12.2012
Medline Daily	1	17.12.2012
Medline In Process	66	17.12.2012
Web of science	2.072	17.12.2012
Cochrane Central	75	17.12.2012
Embase	4.433	14.01.2013
Scopus[1]	2.916	11.05.2011
Total results	**10.954**	

Citations removed by language restrictions

Database	Citations	Removed	Percent
Medline	1391	105	7,0%
Medline Daily	1	0	0%
Medline In Process	66	2	3,0%
Web of science[2]	2072	-	0,7%
Cochrane Central[3]	75	-	-
Embase[4]	4430	284	6,0%
Scopus[5]	2219	?	?

[1]No update possible because license to Scopus is not available anymore.
[2]Search strategy without language limitation. From the knowledge of an experienced information specialist it is recommended to perform searches in Web of Science without language limitations. Web of Science does not always highlight language limitations properly, especially in bilingual articles.
[3]Search strategy without language limitation. All articles published in Cochrane Central are in English.
[4]In the search strategy after removal by language the limitation to humans is added. Therefore the presented absolute citation number is not accurate. Nevertheless the part of language removals should be identical in both sets.
[5]As license for Scopus was not refreshed, the amount of language removed items could not be determined.

A1.2 Suchstrategie der Literatursuche

1. Medline

Search is done via Ovid.

Search date: 17.12.2012

Database(s): Ovid MEDLINE(R) 1946 to November Week 3, 2012

#	Searches	Results
1	Epidermal Necrolysis, Toxic/dt, mo, th [Drug Therapy, Mortality, Therapy]	810
2	Stevens-Johnson Syndrome/dt, mo, th [Drug Therapy, Mortality, Therapy]	438
3	1 or 2	1076
4	Steven* Johnson*.tw.	2151
5	SJS.ab.	732
6	Lyell*.mp.	748
7	(epiderm* adj10 necro*).tw.	3156
8	or/4-7	5406
9	exp Steroids/	676593
10	steroid*.mp.	244587
11	cortico* steroid*.mp.	290
12	exp Immunoglobulins/	713426
13	(immuno*globulin* or immuno* globulin*).mp.	286197
14	exp Tumor Necrosis Factor-alpha/	89173
15	anti TNF*.mp.	6110
16	Anti tumo* necro* factor*.mp.	2325
17	exp Immunosuppressive Agents/	237788
18	(immuno*suppress* or immuno* suppress*).mp.	150902
19	(dexa*metha* or dexa* metha*).mp.	54494
20	(pulse*therap* or pulse* therap*).mp.	3390
21	(plasma*exchange* or plasma* exchange*).mp.	6766
22	exp Glucocorticoids/	155450
23	(gluco*cortico* or gluco* cortico*).mp.	79623
24	pentoxi*.mp.	4807
25	Azathioprine/	12776
26	azathiop*.mp.	18372
27	Cyclosporine/	25244
28	c?closporin*.mp.	49112
29	Cyclophosphamide/	42131
30	c?clophos*.mp.	55190
31	cellcept*.mp.	134
32	plasmaphere*.mp.	9817
33	etanercept*.mp.	3380
34	thalidomid*.mp.	7332
35	infliximab*.mp.	7230
36	or/9-35	1865798
37	(support*therap* or support* therap*).mp.	3451
38	Silver Nitrate/	2591
39	(silver* adj3 nitr?t*).mp.	4150
40	Silver Sulfadiazine/	745
41	(silver* adj3 sulfadiazin*).mp.	971

42	(chlor*hex?dine* or chlor* hex?dine*).mp.	7202
43	Iodine/	17337
44	Iodine*.mp.	85386
45	(nitro*furaz* or (nitro* adj3 furaz*)).mp.	2080
46	(nanocrystal* and (silver* adj3 dressing*)).mp.	49
47	(skin* adj3 allograft*).mp.	2121
48	skin* coverage*.mp.	356
49	ulinastatin*.mp.	298
50	biobrane*.mp.	142
51	suprathel*.mp.	22
52	epigard*.mp.	34
53	aquacel*.mp.	71
54	exodr*.mp.	9
55	acticoat*.mp.	129
56	veloderm*.mp.	4
57	flamazine*.mp.	29
58	dressing*.mp.	15371
59	Burn Units/	1689
60	debrid*.mp.	20683
61	or/37-60	140173
62	(G*CSF or G* csf* or granulocyte* colon* stimulat* factor*).mp.	31252
63	(insulin* like growth* factor* or insulinlike growth* factor* or IGF*).mp.	51202
64	(acetyl*cystein* or acetyl* cystein*).mp.	13689
65	exp Insulin/	152015
66	insulin*.mp.	294098
67	Zinc/	46474
68	zinc*.mp.	91505
69	or/62-68	432918
70	or/36,61,69	2350212
71	8 and 70	1606
72	3 or 71	2151
73	exp animals/ not humans/	3812817
74	72 not 73	2010
75	limit 74 to yr="1990-Current"	1496
76	limit 75 to (english or french or german or spanish)	1391

Notes:

Postfix “/”	search for Medline MeSH term
Postfix “.mp”	search for text in fields: title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, protocol supplementary concept, rare disease supplementary concept, unique identifier
*	Variable length truncation (including zero length)
?	Single character wildcard (0 or 1 character)
exp term/	Explode: include all subtrees of the MeSH term in the MeSH tree
Prefix *term	MeSH term has to be set as main focus
adjX	Must be in distance of X words.
Yr	Year

2. Medline Daily

Search is done via Ovid.

Search strategy is identical to textword search for Medline Inprocess.

Search date: 17.12.2012

Database(s): Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 14, 2012

#	Searches	Results
1	steven* johnson*.tw.	1
2	(epiderm* adj3 necro*).tw.	1
3	Lyell*.tw.	0
4	1 or 2 or 3	2
5	(cortico* steroid* or cortico*steroid* or steroid*).mp.	121
6	(immuno*globulin* or immuno* globulin*).mp.	85
7	infliximab*.mp.	5
8	thalidomid*.mp.	2
9	etanercept*.mp.	4
10	plasmaphere*.mp.	2
11	(plasma* exchange* or plasma*exchange*).mp.	5
12	c?closporin*.mp.	12
13	c?clophos*.mp.	15
14	((Anti TNF adj3 Alpha*) or Anti tumo* necro* factor*).mp.	3
15	cellcept*.mp.	0
16	(immuno?suppressiv* or immuno* suppressiv*).mp.	44
17	(dexa* metha* or dexa*metha*).mp.	21
18	(pulse* therap* or pulse*therap*).mp.	3
19	(gluco*cortico* or gluco* cortico*).mp.	36
20	(support* therap* or support*therap*).mp.	3
21	pentoxi*.mp.	4
22	azathiop*.mp.	2
23	(acetyl*cystein* or acetyl* cystein*).mp.	9
24	ulinastatin*.mp.	0
25	(G?CSF or granulocyte* colon* stimulat* factor*).mp.	1
26	skin coverage*.mp.	0
27	(insulin* like growth* factor* or insulinlike growth* factor*).mp.	16
28	biobrane*.mp.	0
29	suprathel*.mp.	0
30	epigard*.mp.	0
31	aquacel*.mp.	0
32	(exo?dr* or exo* dr*).mp.	0
33	flamazine*.mp.	0
34	silver* nitrate*.mp.	1
35	silver* sulfadiazine*.mp.	0
36	(chlor*hex?dine* or chlor* hex?dine*).mp.	2
37	iodine*.mp.	27
38	(nitro*furaz* or nitro* furaz*).mp.	1
39	acticoat*.mp.	0
40	(nanocrystal* and (silver adj10 dressing*)).mp.	0
41	(skin adj5 allograft*).mp.	0
42	veloderm.mp.	0
43	or/5-42	354
44	dressing*.mp.	8
45	zinc*.mp.	58

46	insulin*.mp.	175
47	(burn unit* or debrid*).mp.	21
48	or/44-47	260
49	43 or 48	587
50	49 and 4	1
51	limit 50 to yr="1990 -Current"	1
52	limit 51 to (english or german or spanish or french)	1

3. Medline Inprocess

Search is done via Ovid.

Search date: 17.12.2012

Database(s): Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations December 14, 2012

#	Searches	Results
1	steven* johnson*.tw.	144
2	(epiderm* adj3 necro*).tw.	157
3	Lyell*.tw.	14
4	1 or 2 or 3	232
5	(cortico* steroid* or cortico*steroid* or steroid*).mp.	9648
6	(immuno*globulin* or immuno* globulin*).mp.	3727
7	infliximab*.mp.	628
8	thalidomid*.mp.	314
9	etanercept*.mp.	340
10	plasmaphere*.mp.	265
11	(plasma* exchange* or plasma*exchange*).mp.	258
12	c?closporin*.mp.	1192
13	c?clophos*.mp.	1359
14	((Anti TNF adj3 Alpha*) or Anti tumo* necro* factor*).mp.	375
15	cellcept*.mp.	8
16	(immuno?suppressiv* or immuno* suppressiv*).mp.	2465
17	(dexa* metha* or dexa*metha*).mp.	1404
18	(pulse* therap* or pulse*therap*).mp.	135
19	(gluco*cortico* or gluco* cortico*).mp.	1900
20	(support* therap* or support*therap*).mp.	211
21	pentoxi*.mp.	259
22	azathiop*.mp.	506
23	(acetyl*cystein* or acetyl* cystein*).mp.	518
24	ulinastatin*.mp.	39
25	(G?CSF or granulocyte* colon* stimulat* factor*).mp.	401
26	skin coverage*.mp.	18
27	(insulin* like growth* factor* or insulinlike growth* factor*).mp.	1238
28	biobrane*.mp.	9
29	suprathel*.mp.	0
30	epigard*.mp.	0
31	aquacel*.mp.	7
32	(exo?dr* or exo* dr*).mp.	14
33	flamazine*.mp.	0
34	silver* nitrate*.mp.	354

35	silver* sulfadiazine*.mp.	35
36	(chlor*hex?dine* or chlor* hex?dine*).mp.	387
37	iodine*.mp.	2833
38	(nitro*furaz* or nitro* furaz*).mp.	39
39	acticoat*.mp.	4
40	(nanocrystal* and (silver adj10 dressing*)).mp.	2
41	(skin adj5 allograft*).mp.	36
42	veloderm.mp.	0
43	or/5-42	26233
44	dressing*.mp.	964
45	zinc*.mp.	7831
46	insulin*.mp.	10346
47	(burn unit* or debrid*).mp.	1200
48	or/44-47	20131
49	43 or 48	44485
50	49 and 4	68
51	limit 50 to yr="1990 -Current"	68
52	limit 51 to (english or german or spanish or french)	66

4. Web of Science

Search date: 17.12.2012
Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH
Timespan=01.01.1990 – 17.12.2012
Lemmatization=On

No	Results	Searches
# 13	2,072	#9 OR #10 OR #11 OR #12
# 12	203	#7 AND #4
# 11	813	#6 AND #4
# 10	1,093	#5 AND #4
# 9	528	#8 AND #4
# 8	477,810	(TS=(dressing*)) OR (TS=(zinc*)) OR (TS=(insulin*)) OR (TS=(debrid*)) OR (TS=(burn unit*))
# 7	27,676	(TS=("skin coverage*")) OR (TS=(infliximab*)) OR (TS=(thalidomid*)) OR (TS=(etanercept*)) OR (TS=(plasmaphere*)) OR (TS=(cellcept*)) OR (TS=(ulinastatin*)) OR (TS=(biobrane*)) OR (TS=(suprathel*)) OR (TS=(epigard*)) OR (TS=(aquacel*)) OR (TS=(exodr*)) OR (TS=(acticoat*)) OR (TS=(veloderm*)) OR (TS=(flamazine*))
# 6	302,729	(TS=(G*CSF OR "G* CSF" OR ("granulocyte* colon* stimulat* factor*"))) OR (TS=("insulin* like growth* factor*" OR "insulinlike growth* factor*" OR IGF*)) OR (TS=(gluco*cortico* OR ("gluco* cortico*"))) OR (TS=(pentoxi*)) OR (TS=(azathiop*)) OR (TS=(c?closporin*)) OR (TS=(c?clophos*)) OR (TS=(silver* SAME nitr?t*)) OR (TS=(silver* SAME sulfadiazine*)) OR (TS=(chlor*hex?dine* OR "chlor* hex?dine*")) OR (TS=(iodine*)) OR

No	Results	Searches
		(TS=(nitro*furaz* OR (nitro* SAME furaz*))) OR (TS=(nanocrystal* AND (silver* SAME dressing*))) OR (TS=(skin* SAME allograft*)) OR (TS=(acetyl*cystein* OR "acetyl* cystein*"))
# 5	363,628	(TS=("cortico* steroid*" OR cortico*steroid* OR steroid*)) OR (TS=(immuno*globulin* OR "immuno* globulin*")) OR (TS=(("Anti TNF" SAME Alpha*) OR "Anti TNF*?" OR "Anti tumo* necro* factor*")) OR (TS=(immuno*suppressiv* OR "immuno* suppressiv*")) OR (TS=(dexa*metha* OR "dexa* metha*")) OR (TS=(pulse*therap* OR "pulse* therap*")) OR (TS=(plasma*exchange* OR "plasma* exchange*")) OR (TS=(support*therap* OR "support* therap*"))
# 4	9,876	#1 OR #2 OR #3
# 3	522	TS=Lyell*
# 2	2,342	TS=(Steven* Johnson*)
# 1	8,535	TS=(epiderm* SAME necro*)

5. Cochrane Central

Search date: 17.12.2012

Limits: Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Methods Studies

ID	Search Hits	
#1	(steven* johnson*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	**30**
#2	MeSH descriptor: [Stevens-Johnson Syndrome] explode all trees	**10**
#3	(epiderm* necro*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	**56**
#4	MeSH descriptor: [Epidermal Necrolysis, Toxic] explode all trees	**6**
#5	Lyell*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	**2**
#6	MeSH descriptor: [Epidermal Necrolysis, Toxic] explode all trees	**6**
#7	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6)	**83**
#8	#7 from 1990 to 2012	**75**
#9	#8 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Methods Studies	**75**

Notes:
In these 75 hits:
Reviews: 1, Method Studies: 1, Trials: 73

6. Embase

Embase search is done via DIMDI (www.dimdi.de)
EM90 = Embase from 1990 on
Update Status: 01.01.1990 - 03.01.2013
Search date: 03.01.2013

No	Results	Searches
1	15216710	EM90
2	46	CT=EPIDERMOLYSIS/QF=(DM;DT;TH)
3	675	CT=STEVENS JOHNSON SYNDROME/QF=(DM;DT;TH)
4	1123	CT=TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS/QF=(DM;DT;TH)
5	1548	2 TO 4

No	Results	Searches
6	5747	STEVEN* JOHNSON*
7	850	SJS/(TI;AB)
8	315	LYELL*
9	5843	(EPIDERM* AND NECRO*)/SAME SENT
10	9622	6 TO 9
11	696163	CT D STEROID
12	200708	STEROID*
13	156719	CORTICO*STEROID* OR CORTICO STEROID*
14	207296	CT D IMMUNOGLOBULIN
15	318228	(IMMUN*GLOBULIN* OR IMMUN* GLOBULIN*)
16	128138	CT=TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA
17	7345	ANTI TNF*
18	2727	ANTI TUMO* NECRO* FACTOR*
19	455	ANTITUMO* NECRO* FACTOR*
20	373157	CT D IMMUNOSUPPRESSIVE AGENT
21	141929	(IMMUNO*SUPPRESS* OR IMMUNO* SUPPRESS*)
22	79309	(DEXA*METHA* OR DEXA* METHA*)
23	5442	(PULSE*THERAP* OR PULSE* THERAP*)
24	4439	(PLASMA*EXCHANGE* OR PLASMA* EXCHANGE*)
25	345762	CT D GLUCOCORTICOID
26	67809	GLUCO*CORTICO* OR GLUCO* CORTICO*
27	9962	PENTOXI*
28	52676	AZATHIOP*
29	103946	C%CLOSPORIN*
30	114027	C%CLOPHOS*
31	2374	CELLCEPT*
32	17670	PLASMAPHERE*
33	14422	ETANERCEPT*
34	15838	THALIDOMID*
35	21317	INFLIXIMAB*
36	1340777	11 TO 35
37	3644	(SUPPORT*THERAP* OR SUPPORT* THERAP*)
38	3026	CT=SILVER NITRATE
39	2	SILVERNITR*
40	3963	SILVER* # # # NITR%T*
41	2150	CT=SILVER SULFADIAZINE
42	507	SILVER* # # # SULFADIAZINE*
43	6	SILVERSULFADIAZINE*
44	10123	CHLOR*HEX%DINE* OR CHLOR* HEX%DINE*
45	12184	CT=IODINE
46	58002	IODINE*
47	758	NITRO*FURAZ* OR NITRO* # # # FURAZ*
48	59	NANOCRYSTAL* AND (SILVER* # # # DRESSING*)
49	1612	SKIN* # # # ALLOGRAFT*
50	297	SKIN* COVERAGE*
51	1092	ULINASTATIN*
52	273	BIOBRANE*
53	34	SUPRATHEL*
54	33	EPIGARD*
55	246	AQUACEL*
56	8	EXODR*
57	265	ACTICOAT*

No	Results	Searches
58	5	VELODERM*
59	103	FLAMAZIN*
60	16172	DRESSING*
61	295	CT=BURN UNIT
62	1057	BURN UNIT*
63	25255	DEBRID*
64	116790	37 TO 63
65	36398	GRANULOCYTE* COLON* STIMULAT* FACTOR*
66	24963	G* CSF OR G*CSF
67	47160	(INSULIN* LIKE GROWTH* FACTOR* OR INSULINLIKE GROWTH* FACTOR* OR IGF*)
68	19973	ACETYL*CYSTEIN* OR ACETYL* CYSTEIN*
69	150153	CT D INSULIN DERIVATIVE
70	338484	INSULIN*
71	52862	CT=ZINC
72	114393	ZINC*
73	526403	65 TO 72
74	1876473	36 OR 64 OR 73
75	4762	10 AND 74
76	5024	5 OR 75
77	5020	76 AND PY>=1990
78	4714	77 AND LA=(SPANISH OR ENGLISH OR GERMAN OR FRENCH)
79	4430	78 NOT SU=MEDLINE
80	1091679	PPS=HUMAN
81	4219	79 AND 80

Notes:

Pps	preprocessed search (by DIMDI – search terms for pps =human not available)
CT	controlled term (EMTREE)
LA	language
PY	publication year
SU	subunit
*	Truncation
%	wildcard for exact one string
# # #	within 3 words in the given order

7. Scopus

Due to licence changes, we do not have access to Scopus any more. Therefore the results are limited to the last Scopus search in 2011.

Search date: 11.05.2011

```
(
  (TITLE-ABS-KEY(epiderm* W/3 necro*)) OR
  (TITLE-ABS-KEY("steven* johnson*")) OR
  (TITLE-ABS-KEY(lyell*))
)
AND
(
  (TITLE-ABS-KEY("cortico* steroid*" OR cortico*steroid* OR steroid*)) OR
  (TITLE-ABS-KEY(immuno*globulin* OR "immuno* globulin*")) OR
  (TITLE-ABS-KEY(("Anti TNF" W/3 alpha*) OR "Anti TNF*α"
    OR "Anti tumo* necro* factor*")) OR
  (TITLE-ABS-KEY(immuno*suppressiv* OR "immuno* suppressiv*")) OR
  (TITLE-ABS-KEY(dexa*metha* OR "dexa* metha*")) OR
  (TITLE-ABS-KEY(pulse*therap* OR "pulse* therap*")) OR
  (TITLE-ABS-KEY(plasma*exchange* OR "plasma* exchange*")) OR
```

```
  (TITLE-ABS-KEY(support*therap* OR "support* therap*")) OR
  (TITLE-ABS-KEY(g*csf OR "G* CSF" OR ("granulocyte* colon* stimulat* factor*"))) OR
  (TITLE-ABS-KEY("insulin* like growth* factor*" OR "insulinlike growth* factor*" OR igf*)) OR
  (TITLE-ABS-KEY(gluco*cortico* OR ("gluco* cortico*"))) OR
  (TITLE-ABS-KEY(pentoxi*)) OR (TITLE-ABS-KEY(azathiop*)) OR
  (TITLE-ABS-KEY(c?closporin*)) OR (TITLE-ABS-KEY(c?clophos*)) OR
  (TITLE-ABS-KEY(silver* W/3 nitr?t*)) OR
  (TITLE-ABS-KEY(silver* W/3 sulfadiazine*)) OR
  (TITLE-ABS-KEY(chlor*hex?dine* OR "chlor* hex?dine*")) OR
  (TITLE-ABS-KEY(iodine*)) OR
  (TITLE-ABS-KEY(nitro*furaz* OR (nitro* W/3 furaz*))) OR
  (TITLE-ABS-KEY(nanocrystal* AND (silver* W/10 dressing*))) OR
  (TITLE-ABS-KEY(skin* W/5 allograft*)) OR
  (TITLE-ABS-KEY(acetyl*cystein* OR "acetyl* cystein*")) OR
  (TITLE-ABS-KEY("skin coverage*")) OR
  (TITLE-ABS-KEY(infliximab*)) OR
  (TITLE-ABS-KEY(thalidomid*)) OR
  (TITLE-ABS-KEY(etanercept*)) OR
  (TITLE-ABS-KEY(plasmaphere*)) OR
  (TITLE-ABS-KEY(cellcept*)) OR
  (TITLE-ABS-KEY(ulinastatin*)) OR
  (TITLE-ABS-KEY(biobrane*)) OR
  (TITLE-ABS-KEY(suprathel*)) OR
  (TITLE-ABS-KEY(epigard*)) OR
  (TITLE-ABS-KEY(aquacel*)) OR
  (TITLE-ABS-KEY(exodr*)) OR
  (TITLE-ABS-KEY(acticoat*)) OR
  (TITLE-ABS-KEY(veloderm*)) OR
  (TITLE-ABS-KEY(flamazine*)) OR
  (TITLE-ABS-KEY(dressing*)) OR
  (TITLE-ABS-KEY(zinc*)) OR
  (TITLE-ABS-KEY(insulin*))
)
AND
(
  LANGUAGE(english) OR LANGUAGE(spanish) OR
  LANGUAGE(german) OR LANGUAGE(french)
)
AND PUBYEAR AFT 1989
AND
(
  LIMIT-TO(SUBJAREA, "MEDI") OR LIMIT-TO(SUBJAREA, "IMMU") OR
  LIMIT-TO(SUBJAREA, "PHAR") OR LIMIT-TO(SUBJAREA, "MULT")
)
```

Notes:

W/x	Distance in x words
“*”	Truncation
“?”	Single character wildcard
TITLE-ABS-KEY	Search in title, abstract and keyword

A2 Eignungsprüfung

A2.1 Formblatt zur Eignungsprüfung

1. Datum der Prüfung: _____ **2. Initialen des Prüfers: _____**

Angaben zum Manuskript: **3. Autoren: _____**

4. Titel: _____

Vorgehensweise: Siehe auch Kriterien zur Eignungsprüfung

a) Lese den Titel und den Abstrakt und versuche die Kriterien weitestgehend zu prüfen.

Sofern damit bereits eindeutig feststeht, dass ein Manuskript ausgeschlossen wird, kann das Manuskript an der Stelle aussortiert werden.

b) Ansonsten lese die Methoden und, wenn erforderlich, weitere Abschnitte des Manuskriptes. Vervollständige das Formblatt in Bezug auf alle Ein- und Ausschlusskriterien.

c) Punkt 5,6,7 und 8 sind stets zu beantworten.

Gelesen: 5. Titel bzw. Abstrakt ☐ Ja 6. Methoden/weiteres ☐ Ja

Ein- und Ausschlusskriterien:

7. Klar beschriebener Studientyp

Ja ☐ Nein ☐ Review ☐

8. Population umfasst mindestens fünf SJS/TEN-Patienten (Stevens-Johnson-Syndrom/Toxisch epidermaler Nekrolyse)

Ja ☐ Nein ☐

9. Diagnostische Sicherheit von SJS/TEN

Ja ☐ Nein ☐

10. Ausreichende Beschreibung der Behandlung und deren Modalitäten

Ja ☐ Nein ☐

11. Angaben zur Letalität (entlassen/verstorben) vorhanden

Ja ☐ Nein ☐

Ergebnis der Prüfung:

geeignet ☐ **bedingt geeignet*** ☐ **ungeeignet** ☐

* geeignet, wenn keine ausreichende Antwort durch die Studiengruppe des Artikels auf spezifische Nachfragen gegeben wird (Datennacherhebung)

A2.2 Kriterien zur Eignungsprüfung

A) Einschlusskriterien

Klar beschriebener STUDIENTYP (Quelle: Abstrakt, Methoden)
Ja: Eine genaue Bezeichnung des Studientyps und/oder eine klare Beschreibung des Studientyps ist vorhanden:
1. Studientyp:
a) Randomisierte Studie: Gekennzeichnet durch randomisierte Therapiezuteilung
b) Nicht-randomisierte Studie*:* Jegliche Studie mit einer Beschreibung zur Behandlung von SJS/TEN-Patienten ohne randomisierte Therapiezuweisung (z.B. Beobachtungstudien)
2. Beschreibung des Studientyps:
Im Nachfolgenden genannte Informationen sind wichtig, um den Studientyp zu beschreiben:

- Beschreibung der Patientenauswahl (Einschlusskriterien)
- Kontrollgruppe vorhanden (analoge Beschreibung wie bei den Patienten, ggf. Anwendung von SCORTEN (severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis)) oder nicht vorhanden
- Studienzeitraum
- Retrospektiv oder prospektiv
- Intervention oder Beobachtung

Es sollte mindestens nachvollziehbar sein, wie die Patienten eingeschlossen wurden (Einschluss von Patienten mit SJS/TEN, die in einem bestimmten Krankenhaus/in bestimmten Krankenhäusern in einem definierten Zeitraum behandelt wurden, ist ausreichend).
Nein:

- Keine genaue Bezeichnung des Studientyps und/oder keine klare Beschreibung des Studientyps ist vorhanden
  Conditionally eligible: Falls keine ausreichenden Angaben zum Studientyp und/oder keine klare Beschreibung des Studientyps vorhanden ist, wird die Studiengruppe des Artikels dahingehend kontaktiert.
- Studie beschreibt nur verstorbene oder nur überlebende SJS/TEN-Patienten

Review (Übersichtsartikel):

- Übersichtsartikel werden prinzipiell ausgeschlossen und für einen manuellen Referenzabgleich aussortiert.
- Übersichtsartikel mit Metaanalysen, die auf individuellen Patientendaten basieren, werden ausgeschlossen und für einen manuellen Referenzabgleich aussortiert.
- 'Abstracts', 'Letters to the Editor', 'Correspondence' und 'Errata' werden prinzipiell ausgeschlossen und in die Kategorie Übersichtsartikel eingestuft, um diese für einen manuellen Referenzabgleich zu verwenden.

Ausreichende Beschreibung der BEHANDLUNG und deren Modalitäten (Quelle: Methoden, Ergebnisse)
Immunmodulierende Behandlung:
Ja: Eine Beschreibung des Behandlungsprotokolls in Bezug auf das verwendete Arzneimittel und deren Dosierung sowie Dauer der Behandlung ist vorhanden.
Nein: Es gibt keine ausreichenden Angaben zur immunmodulierenden Behandlung.
Conditionally eligible: Falls keine ausreichenden Angaben zur immunmodulierenden Therapie (z.B. Dosierung) vorhanden sind, wird die Studiengruppe des Artikels dahingehend kontaktiert.
Supportive Behandlung:
Ja: Es sollte explizit angegeben sein, dass die Patienten rein supportiv behandelt wurden.
Nein: Keine ausreichenden Angaben darüber, ob die Patienten neben der supportiven Behandlung immunmodulierend behandelt wurden. Die Angabe, dass beispielsweise keine systemischen Glukokortikosteroide und/oder intravenösen Immunglobulinen verwendet wurden, wird als ausreichend bewertet.
Conditionally eligible: Falls keine ausreichenden Angaben vorhanden sind, ob die Patienten nur rein supportiv behandelt wurden, wird die Studiengruppe des Artikels dahingehend kontaktiert.

Angaben zur LETALITÄT (Quelle: Abstrakt, Ergebnisse)
Ja: Es ist mindestens der Anteil der Todesfälle/Entlassungen in der beschriebenen Population genannt.

Nein: Es gibt keine ausreichenden Angaben zum Anteil der Todesfälle/Entlassungen in der beschriebenen Population.
Conditionally eligible: Falls keine ausreichenden Angaben zum Ausgang vorhanden sind, wird die Studiengruppe des Artikels dahingehend kontaktiert.

B) Ausschlusskriterien

POPULATION umfasst mindestens fünf SJS/TEN-Patienten (Quelle: Abstrakt)
Ja: fünf Patienten oder mehr
Nein:

- Weniger als fünf Patienten
- Es sind keine SJS/TEN-Patienten in der Studie beschrieben
- Es handelt sich um keine ‚Therapiestudie': In der Studie sind genügend SJS/TEN-Patienten beschrieben, jedoch ist kein Hinweis zu deren Therapie zu finden, beispielsweise weil die Fragestellung der Studie ihren Fokus auf die Ätiologie oder Epidemiologie der Erkrankungen legt.

DIAGNOSTISCHE SICHERHEIT: (Quelle: Methoden, Referenzliste, Einleitung)
Der Begriff Lyell-Syndrom wird als Synonym für TEN angesehen
Ja: Entweder Punkt 1 und/oder Punkt 2 muss zutreffen:

1. Eine gute Beschreibung des Reaktionsbildes/der klinischen Kriterien im Allgemeinen und/ oder Patienten-spezifische Angaben sind vorhanden.
   Folgende vier Punkte müssen mindestens erwähnt sein:
   - Flecke oder Kokarden oder großflächiges Erythem
   - Blasen oder Hautablösung
   - Erosive Schleimhautbeteiligung
   - Eine Definition von SJS/TEN basierend auf dem Ausmaß der Hautablösung muss vorhanden sein, aber nicht zwangsläufig der Klassifizierung nach Bastuji Garin et al. entsprechen. Diese Angaben sind auch auf Patientenebene ausreichend [18].
2. Diagnose anhand der Klassifizierung nach Bastuji-Garin et al [18].

Nein: Weder Punkt 1 noch Punkt 2 ist zutreffend und/oder die Beschreibung trifft für den größeren Teil der Population auf eine andere Erkrankung (z.B. Erythema exsudativum multiforme) zu. Falls die diagnostische Sicherheit anhand der genannten Kriterien als nicht gegeben beurteilt wurde, wurde diese mit einer Expertin besprochen und eine abschließende Entscheidung getroffen.

C) Spezialfall: Manuskripte, die sich auf SJS/TEN-Patienten mit Augenbeteiligung konzentrieren (Augenartikel)

Bei Augenartikeln werden die Kriterien wie oben aufgeführt bewertet, außer der im Nachfolgenden beschriebenen Kriterien:

Angaben zur LETALITÄT (Quelle: Abstrakt, Ergebnisse)
Ja: Es sind mindestens Angaben zum Ausgang Tod für die Patienten mit Augenbeteiligung und/oder für alle Patienten vorhanden.
Nein: Es sind keine Angaben zum Ausgang Tod beschrieben und somit wird dieser Augenartikel ausgeschlossen.

Klar beschriebener STUDIENTYP (Quelle: Abstrakt, Methoden)
Ja: Die Anzahl der SJS/TEN-Patienten, die insgesamt in einem bestimmten Krankenhaus/in bestimmten Krankenhäusern in einem definierten Zeitraum identifiziert wurden, und die Anzahl der Patienten mit bzw. ohne Augenbeteiligung sind genannt.
Nein: Es liegen keine ausreichenden Informationen über alle SJS/TEN-Patienten (Anzahl Patienten insgesamt/Patienten mit Augenbeteiligung, Zeitraum, etc.) vor.
Conditionally eligible: Falls keine ausreichenden Angaben über alle SJS/TEN-Patienten vorhanden sind, wird die Studiengruppe des Artikels dahingehend kontaktiert.

A3 Qualitätsprüfung

A3.1 Erklärung zur Modifikation des Fragebogens nach MacLehose für nicht-randomisierte Studien

Im Nachfolgenden ist beschrieben, wie der bestehende Fragebogen nach MacLehose [103] auf die Fragestellung der vorliegenden Arbeit angepasst wurde. Im ersten Teil (a) werden Fragen jeweils mit entsprechender Begründung aufgeführt, welche im modifizierten Fragebogen weiter berücksichtigt werden. Dabei wurden Antwortmöglichkeiten teilweise vereinfacht. Im zweiten Teil (b) werden umgestellte und im dritten Teil (c) nicht berücksichtigte Fragen mit entsprechender Erklärung genannt.
Die Reihenfolge der Fragen wurde bei der Modifikation umgestellt. In der folgenden Beschreibung ist jeweils die Fragennummer des ursprünglichen Fragebogens nach MacLehose genannt sowie in Klammern die Fragennummer des modifizierten Fragebogens.

a) Berücksichtigte Fragen im modifizierten Fragebogen

1. (→ 1) /2. (→2) Diese Fragen betreffen das Reporting und die Studienplanung.

3b. (→5) Diese Frage betrifft das Reporting und die Studienplanung. Sie ist insbesondere relevant für prospektive Studien.

5. (→12) Diese Frage ist für eine allgemeine Beschreibung der Population notwendig. Hierbei wurde die Antwortmöglichkeit ‚not reported' gestrichen und aufgenommen in die Antwortmöglichkeit ‚no'. Als Confounder (Störfaktoren) wurden das Alter, der Schweregrad (prozentuale Hautablösung), das Land und das Jahr der Reaktion berücksichtigt.

6a. (→4) Diese Frage ist für eine Beschreibung der Hauptzielgröße notwendig. Bei den Antwortmöglichkeiten ist die Zielgröße der vorliegenden Arbeit (Letalität) separat aufgeführt.

6b. (→15)/19. (→16) Die Fragen zur Powerkalkulation und zu den statistischen Tests sind wichtig, um den Therapieeffekt beurteilen zu können. Bei Frage 6b wurde eine zusätzliche Antwortmöglichkeit (‚can't tell') eingefügt.

12a. (→6) /12b. (→ 7) Diese Fragen sind relevant für jede prospektive Studie.

20. (→10) Diese Fragen sind relevant für jede prospektive Studie. Die Antwortmöglichkeit ‚can't tell' wurde gestrichen und bei fehlenden Angaben davon ausgegangen, dass alle Patienten die Behandlung abschließen.

23. (→9) Diese Frage ist wichtig, da häufig eine historische Kontrollgruppe beschrieben ist. Die Antwortmöglichkeit ‚can't tell' wurde ersetzt durch ‚not applicable', falls keine Kontrollgruppe vorhanden ist oder falls keine Angaben zur Zeitspanne gemacht werden.

b) Umgestellte Fragen im modifizierten Fragebogen

22. (→8) Die ursprüngliche Frage ist meist nicht richtig zu beantworten, da diese auf multizentrische Studien abzielt. Informationen darüber, ob die Studie sich zwischen verschiedenen Zentren unterscheidet, werden meist nicht beschrieben. Deshalb wurde die Frage vereinfacht auf die Fragestellung, ob es sich um eine multizentrische Studie handelt oder nicht.

25. (→17) In vielen Manuskripten wird kein Therapieeffekt geschätzt, und wenn doch, dann oft nicht adjustiert bzw. nicht ausreichend beschrieben. Die möglichen Antworten wurden vereinfacht (‚yes', ‚no', ‚can't tell', ‚not applicable').

6c. (→3) Diese Frage ist wichtig für die Beschreibung weiterer Zielgrößen neben der Hauptzielgröße. Diese Frage wurde auf die Fragestellung der vorliegenden Arbeit zugeschnitten, wobei relevante Zielgrößen vordefiniert wurden.

7. (→12b) Die Frage wurde auf die Zielgröße der vorliegenden Arbeit (Letalität) zugeschnitten. Die Antwortmöglichkeit ‚can't tell' wurde gestrichen und aufgenommen in die Antwortmöglichkeit ‚no'.

8. (→11) Diese Fragestellung ist ein interessantes Kriterium für die Beurteilung einer Behandlung. Diese Frage wurde modifiziert, indem allgemein nach Angaben zu unerwünschten Ereignissen gefragt wird.

10. (→14) Diese Frage wurde auf die Zielgröße der vorliegenden Arbeit (Letalität) zugeschnitten.

c) Nicht berücksichtigte Fragen im modifizierten Fragebogen

3a. Diese Frage ist durch die Eignungsprüfung abgedeckt.

4a. Diese Frage ist durch die Eignungsprüfung abgedeckt. Eine Beschreibung der Behandlung ist an jeder Stelle im Manuskript ausreichend (eine Bewertung der Therapiebeschreibung ist über die Eignungsprüfung möglich).

4b. Es ist keine Standardtherapie für die schweren Hautreaktionen definiert, deshalb ist diese Fragestellung nicht zutreffend.

6d. Diese Frage richtet sich auf die Zielgröße Letalität und ist durch die Eignungsprüfung abgedeckt.

9./28./29. Diese Fragen sind nicht relevant, da der vorliegende Fokus auf der Krankenhausletalität liegt.

11./ 27. Diese Fragen sind abgedeckt durch den Fragenbogen nach Higgins [70] für randomisierte kontrollierte Studien (other sources of bias).

13. Aufgrund der Schwere der Erkrankung ist diese Frage nicht relevant.

14./15./16a. Diese Fragen sind durch den Fragenbogen nach Higgins für randomisierte kontrollierte Studien abgedeckt (blinding). Für alle anderen Studien sind die Fragen nicht relevant, da sich die vorliegende Arbeit auf die unspezifische Letalität bezieht.

16b. Diese Frage ist durch den Fragenbogen nach Higgins für randomisierte kontrollierte Studien abgedeckt (blinding).

17a. Diese Frage ist durch den Fragenbogen nach Higgins für randomisierte kontrollierte Studien abgedeckt. Die Antworten für Beobachtungsstudien fallen immer gleich aus (‚yes').

17b. Die Beantwortung dieser Frage hängt nur von der Gruppengröße ab (diese ist am Anfang des Fragebogens bereits genannt).

18a./18b./18c. Diese Frage ist nicht zutreffend, da der Fokus der vorliegenden Arbeit auf der Krankenhausletalität liegt. Die follow-up Zeit ist dabei nicht relevant.

21. Diese Frage ist nicht relevant, da die Zielgröße Letalität' bereits durch andere Fragen aussagekräftig und ausführlich beschrieben ist.

24. Diese Frage ist abgedeckt durch den Fragenbogen nach Higgins für randomisierte kontrollierte Studien (random sequence generation). Bei anderen Studien fällt die Antwort immer gleich aus (not random/cohort/case-control).

26. Diese Frage ist nur auf den Schweregrad (prozentuale Hautablösung) zutreffend und nicht für die anderen Confounder (Alter, Jahr der Reaktion und das Land). Diese Frage ist nicht auswertbar, da in den Artikeln keine ausreichende Beschreibung des Schweregrades vorhanden ist,

A3.2 Formblatt zur Qualitätsprüfung

Datum der Prüfung: __/__/____ **Initialen des Prüfers:** _____

Angaben zum Manuskript: **Autoren:** _____

Titel: _____

Vorgehensweise: siehe Kriterien zur Qualitätsprüfung

Studientyp: ☐ randomisierte kontrollierte Studie

☐ Nicht-randomisierte Studie: _____

Therapie (Anzahl der Patienten/Anzahl der verstorbenen Patienten bzw. Letalität in %)

☐ Rein supportive Behandlung: ___ /____

☐ Systemische Glukokortikosteroide: ___ /____

☐ Intravenöse Immunglobuline (IVIG): ___ /____

☐ Ciclosporin: ___ /____

☐ Cyclophosphamid: ___ /____

☐ TNF-α Inhibitoren: ___ /____

☐ Plasmapherese: ___ /____

☐ Andere systemische immunmodulierende Therapien: _____ ___ /____

I. Fragebogen nach Higgins für randomisierte kontrollierte Studien [70]

1. Random sequence generation

☐ low risk ☐ high risk ☐ unclear risk

2. Allocation concealment

☐ low risk ☐ high risk ☐ unclear risk

3. Blinding of participants and personnel

☐ low risk ☐ high risk ☐ unclear risk

4. Blinding of outcome assessment

☐ low risk ☐ high risk ☐ unclear risk

5. Incomplete outcome data

☐ low risk ☐ high risk ☐ unclear risk

6. Selective reporting

☐ low risk ☐ high risk ☐ unclear risk

7. Other sources of bias

☐ low risk ☐ high risk ☐ unclear risk

II. Modifizierter Fragebogen nach MacLehose für nicht-randomisierte Studien

(Original von MacLehose [103] ist lizenziert unter einer "UK governement's non-commercial licence for public sector information": http://www.nationalarchives.gov.uk/doc/non-commercial-government-licence/non-commercial-government-licence.htm)

1. Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?
☐ yes ☐ no

2. Are the main outcomes to be measured clearly described in the introduction or methods section?
☐ yes ☐ no

3. Are any outcome measures (relevant for our outcome) described?
☐ yes please specify: _____ ☐ no

4. Was a primary outcome identified?
☐ yes primary outcome: death: ☐ other: _____ ☐ no

5. Are the inclusion and exclusion criteria clearly stated in the introduction or methods section?
☐ yes ☐ no

6. What proportion of subjects who were approached were *ineligible* to participate?
What is the actual % of ineligibles reported in the paper?
or What numbers (*x*/*n*) were reported as being ineligible? _____
or If this is not reported in the paper, answer ☐ 'N/A'.

7. What proportion of subjects who were eligible *refused* to participate?
What is the actual % of refusal reported in the paper?
or What numbers (*x*/*n*) were reported for refusal? _____
or If this is not reported in the paper, answer ☐ 'N/A'.

8. Were the patients treated within the same hospital?
☐ yes ☐ no ☐ can't tell

9. Were the patients in the different treatment groups (trials and cohort studies) or the cases and controls (case control studies) recruited over the same period of time?
☐ yes ☐ no ☐ not applicable

10. What proportion of patients in each group completed the allocated treatment regimen?
Intervention group ☐ not applicable
What % completed the allocated treatment regimen?
or What number (*x*/*n*) completed the allocated treatment regimen? _____

Control group ☐ not applicable
What % completed the allocated treatment regimen?
or What number (*x*/*n*) completed the allocated treatment regimen? _____

11. Have reported adverse events that may be a consequence of the intervention (immunomodulating therapy) been reported?
☐ yes ☐ no

12. Are the distributions of the principal confounders clearly described for each group of patients to be compared?
Intervention group

	Yes	No
age	☐	☐
severity	☐	☐
country	☐	☐

year of reaction ☐ ☐

Control group ☐ not applicable

	Yes	No
age	☐	☐
severity	☐	☐
country	☐	☐
year of reaction	☐	☐

13. Are estimates of the random variability of the primary outcome 'mortality' clearly described for each group of patients to be compared?

Intervention group

☐ yes ☐ no

Control group

☐ yes ☐ no ☐ not applicable

14. Have 95% CIs and/or actual probability values (i.e. 0.035 rather than < 0.05) been reported for the primary outcome 'mortality', except where the probability value is less than 0.001?

☐ both CI and p-value ☐ either CI or p-value ☐ neither

Were any therapeutical effects regarding outcome death assessed?

☐ yes

☐ comparison with respect to SCORTEN (severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis) (only 1 group)

☐ comparison of different therapy groups

☐ no

If yes, please answer subsequent questions:

15. Was a power calculation reported for the primary outcome?

☐ yes ☐ no ☐ can't tell

16. Were the statistical tests used to assess the main outcomes legitimate?

☐ yes ☐ no ☐ can't tell

17. Was there adequate adjustment for the effects of confounding in the analysis from which the main findings were drawn?

	not applicable	yes	no	can't tell
age		☐	☐	☐
severity		☐	☐	☐
country	☐	☐	☐	☐
year of reaction		☐	☐	☐

A3.3 Kriterien zur Qualitätsprüfung

I. Kriterien für den Fragebogen nach Higgins für randomisierte kontrollierte Studien, siehe Fragebogen nach Higgins [70]

II. Kriterien für den modifizierten Fragebogen nach MacLehose für nicht-randomisierte Studien [103]

Kommentare:

- Erfolgt im Artikel eine Gruppeneinteilung (z.B. nach Zeitraum), ohne dass sich die Gruppen hinsichtlich ihrer Therapie unterscheiden, werden diese Gruppen als eine Behandlungsgruppe für die Beantwortung der nachfolgenden Fragen betrachtet.
- Sobald mindestens ein Patient eine andere Therapie erhält, wird diese als ein Therapieschema aufgefasst und wie eine Behandlungsgruppe behandelt.
- Falls zwei Behandlungsgruppen im Artikel verglichen werden, werden diese wie im Manuskript beschrieben ebenso in der Qualitätsanalyse beurteilt (Interventionsgruppe/Kontrollgruppe). Falls mehrere Behandlungsgruppen vorliegen, geht die erstgenannte als ‚Interventionsgruppe' und die anderen zusammengefasst als ‚Kontrollgruppe' in die Qualitätsanalyse ein.
- Falls mehrere Behandlungsgruppen im Manuskript beschrieben werden, jedoch kein Gruppenvergleich durchgeführt wird, werden trotzdem alle Gruppen in der Qualitätsanalyse aufgeführt. Falls eine Gruppe mit supportiver Therapie vorliegt, wird diese in der Qualitätsanalyse als ‚Kontrollgruppe' behandelt, die andere/n als ‚Interventionsgruppe/n'. Falls keine supportive Behandlungsgruppe vorliegt, wird die im Manuskript erstgenannte Gruppe als ‚Interventionsgruppe' und die letzte/n als ‚Kontrollgruppe' behandelt.
- Studien, bei denen nicht eindeutig beschrieben wird, ob diese prospektiv oder retrospektiv durchgeführt wurden, wird der Studientyp für die Beantwortung der Fragen als retrospektiv eingestuft, es sei denn, es gibt eindeutige Hinweise auf einen prospektiven Verlauf.

1. Wird die Hypothese/das Ziel/die Zielsetzung der Studie eindeutig beschrieben?
Ja: Eindeutige Beschreibung durch eine klare Fragestellung vor Studiendurchführung (häufig verwendete Wörter in diesem Zusammenhang z.B. ‚objective', ‚hypothesis', ‚aim', ‚purpose')
Nein: Keine eindeutige Beschreibung. Die Zielsetzung, Erfahrungen zu berichten, reicht nicht aus (häufig verwendete Wörter in diesem Zusammenhang z.B. ‚experience', ‚investigation', ‚review').

2. Wird die zu messende Zielgröße bzw. werden die zu messenden Zielgrößen der Studie eindeutig in der Einführung oder dem Methodenteil beschrieben?
Ja: Eindeutige Beschreibung
Nein: Keine eindeutige Beschreibung (z.B. Effektivität der Behandlung ohne Bezug)

3. Werden Zielgröße/n die für die vorliegende Fragestellung relevant ist/sind, im Artikel beschrieben?
Ja: Eine oder mehrere der folgenden Zielgrößen werden genannt:

- Mortality: Krankenhausletalität/Überlebensstatus (Todesfälle/Entlassungen)
- Long-term mortality: Langzeitletalität nach Entlassung aus dem Krankenhaus
- Length of hospital stay: Länge des Krankenhausaufenthalts
- Pain: Schmerz/Intensität Wundschmerz/Schmerzreduktion
- Mobilisation: Mobilisierung
- Reepithelisation: Reepithalisierung/Epithelisierung/Dauer der Erkrankung/Zeit bis zur Verheilung
- Stabilisation of disease: Zeit bis zur Stabilisierung der Erkrankung/Stopp der Progression/Stopp weiterer Hautablösung/Zeit bis zur Wirkung der Therapie
- Complications/sequelae: Komplikationen (Infektionen, Sepsis, Tracheal- und Bronchialepithelbeteiligung, Organversagen etc.)/Folgeschäden (z.B. Augen, Genitalien)
- Efficacy of SCORTEN: Effektivität des SCORTEN

Anmerkung: Der Schweregrad wird nicht als Zielgröße angesehen, da dieser als Confounder berücksichtigt wird.
Nein: Keine weiteren Zielgrößen beschrieben

4. Ist eine Hauptzielgröße der Studie festgelegt?

Wenn ja, Hauptzielgröße nennen. Wenn eine andere Hauptzielgröße als Letalität beschrieben ist oder keine Hauptzielgröße genannt ist, wird die Krankenhausletalität als Hauptzielgröße für die Beantwortung der nachfolgenden Fragen (Frage 13 und 14).
Ja: Hauptzielgröße ist festgelegt oder es ist eine Zielgröße im Titel beschrieben (dann auch ohne explizite Nennung als Hauptzielgröße) (z.B. Letalität) oder es gibt nur eine Zielgröße (Ausnahme Letalität). Wenn die Effektivität des SCORTEN untersucht wird, wird die Effektivität des SCORTEN als Zielgröße betrachtet, und nicht die Letalität.
Nein: Hauptzielgröße ist nicht festgelegt (z.B. mehrere Zielgrößen ohne Wertung beschrieben).

5. Sind die Einschluss- und Ausschlusskriterien klar in der Einführung oder dem Methodenteil definiert?
Ja: Einschluss- und Ausschlusskriterien sind genannt (zusätzliche Informationen zum Einschluss der Patienten mit SJS/TEN, die in einem bestimmten Krankenhaus/in bestimmten Krankenhäusern in einem definierten Zeitraum behandelt wurden
Nein: Einschluss- und Ausschlusskriterien sind nicht genannt oder im Ergebnisteil beschrieben.

6. Wie hoch ist der Anteil der Personen, die nicht geeignet waren zur Teilnahme an der Studie und daher ausgeschlossen werden mussten? Diese Frage ist für prospektive Studien interessant.
Prozent: Ausgeschlossene Personen
(n/x): Ausgeschlossene Personen/Personen insgesamt
Nicht zutreffend: Nicht zutreffend (retrospektive Studien) oder nicht ausreichend berichtet

7. Wie hoch ist der Anteil an geeigneten Probanden, die es ablehnen an der Studie teilzunehmen? Diese Frage ist nur für prospektive Studien interessant.
Prozent: Personen, die die Studie ablehnen
(n/x): Personen, die die Studie ablehnen/ insgesamt Personen
Nicht zutreffend: Nicht zutreffend (retrospektive Studien) oder nicht ausreichend berichtet

8. Wurden die Patienten im selben Krankenhaus behandelt?
Ja: Patienten wurden im selben Krankenhaus behandelt
Nein: Patienten wurden nicht im selben Krankenhaus behandelt
Unsicher: Nicht ausreichend beschrieben

9. Wurden die Patienten in den unterschiedlichen Behandlungsgruppen (klinische Studie oder Kohortenstudie) oder die Fälle und Kontrollen (Fall-Kontroll-Studien) während derselben Zeitspanne ausgewählt?
Ja:

- Patienten in den unterschiedlichen Gruppen aus derselben Zeitspanne
- Für alle randomisierten kontrollierten Studien

Nein: Patienten in den unterschiedlichen Gruppen aus einer anderen Zeitspanne
Nicht zutreffend: Keine Kontrollgruppe vorhanden oder keine Angaben zur Zeitspanne

10. Wie groß ist der Anteil an Patienten in jeder Gruppe, der die Behandlung abschließt?
Diese Frage ist nur für prospektive Studien interessant.
Prozent: Personen, die die Studie abschließen
(n/x): Personen, die die Studie abschließen/Personen insgesamt
Nicht zutreffend: Retrospektive Studie oder keine Kontrollgruppe vorhanden oder nicht berichtet

11. Werden unerwünschte Ereignisse (Nebenwirkungen), die als Folge der immunmodulierenden Therapie aufgetreten sein können, berichtet?
Ja: Unerwünschte Ereignisse werden berichtet oder explizit erwähnt, dass keine unerwünschten Ereignisse aufgetreten sind
Nein: Es wird nicht über unerwünschte Ereignisse berichtet

12. Werden die Verteilungen der Confounder für jede Patientengruppe, die verglichen wird, deutlich beschrieben? Werden Maße zur Lage und Streuung der berichteten Confounder sowohl für die Interventionsgruppe, als auch für die Kontrollgruppe berichtet?
Lageparameter: Mittelwert/Median für stetige Variablen
Streuung: Standardabweichung/Interquartilbereich/Range für stetige Variable
Festgelegte Confounder: Alter, Schweregrad (prozentuale Hautablösung), Land, Jahr der Reaktion

Alter, Schweregrad: stetige Confounder. Beim Schweregrad reicht die Einteilung SJS/SJS/TEN-Übergangsform/TEN aus.
Land und Jahr der Reaktion: Für das Land reicht die Nennung eines Krankenhauses/mehrerer Krankenhäusern in einem bestimmten Land/in unterschiedlichen Ländern aus. Für das Jahr der Reaktion ist die Angabe eines Zeitintervalls ausreichend.
Ja: Verteilung der Confounder für jede Patientengruppe deutlich beschrieben
Nein: Wenn die Beschreibung nicht ausreichend ist oder bei mehreren Gruppen Angaben zu Alter und Hautablösung nur auf Studienebene beschrieben sind und nicht auf Gruppen-/Patientenebene
Nicht zutreffend: Keine Kontrollgruppe vorhanden

13. Sind die Schätzer zur Variabilität der Hauptzielgröße ‚Letalität' für jede Patientengruppe beschrieben? Der Überlebensstatus (Todesfälle/ Entlassungen) ist eine binäre Zielgröße.
Ja: Für binäre Daten ist ein Konfidenzintervall angegeben
Nein: Keine Beschreibung der Schätzer, Angaben nur auf Studienebene bei mehreren Gruppen
Nicht zutreffend: Keine Kontrollgruppe vorhanden

14. Werden 95% Konfidenzintervalle (KI) und/oder die tatsächlichen p-Werte (z.B. 0,035 statt < 0.05) für die Hauptzielgröße ‚Letalität' berichtet, außer wenn der p-Wert kleiner als 0,001 ist?
Beides KI und p-Wert: Konfidenzintervall/e und der/die tatsächliche/n p-Wert/e berichtet
Entweder KI oder p-Wert: Konfidenzintervall/e oder der/die tatsächliche/n p-Wert/e berichtet
Weder KI noch p-Wert: Kein/e Konfidenzintervall/e und kein/e tatsächlicher/n p-Wert/e berichtet

Wurden therapeutische Effekte beurteilt?
Ja: Es wurden therapeutische Effekte hinsichtlich der Zielgröße Letalität beurteilt.
Vergleich bzgl. des SCORTEN (nur 1 Gruppe): Vergleich der tatsächlichen mit der erwarteten Letalität (SCORTEN) mit Hilfe einer SMR-Analyse (standardized mortality ratio). Wenn eine SMR-Analyse über mehrere Gruppen hinweg gemacht wurde, wird dies an dieser Stelle nicht berücksichtigt. Wenn sowohl ein Vergleich bzgl. des SCORTEN (nur 1 Gruppe) als auch ein Vergleich unterschiedlicher Behandlungsgruppen durchgeführt wurden, steht letzterer im Vordergrund.
Vergleich unterschiedlicher Behandlungsgruppen
Beides: Es wurde eine SMR-Analyse pro Behandlungsgruppe durchgeführt und zusätzlich ein Therapievergleich.
Nein: Es wurden keine therapeutischen Effekte beurteilt/nur eine Behandlungsgruppe berichtet.

Wenn ja, werden die untenstehenden Fragen beantwortet.
15. Ist für die Hauptzielgröße eine Power-Berechnung (power calculation) berichtet?
Ja: Power Berechnung oder sample size calculation genannt
Nein: Power Berechnung oder sample size calculation nicht genannt
Unsicher: Unsicher/unvollständige Beschreibung

16. Sind die statistischen Test, die für die Untersuchung der Hauptzielgröße (main outcome) verwendet werden, berechtigt? Die statistischen Tests müssen adäquat zu den Daten sein. Wenn die Fallzahl eher klein ist, sollten möglichst exakte Methoden verwendet werden.
Der Überlebensstatus (Todesfälle/Entlassungen) ist eine binäre Zielgröße. Folgende statistische Tests sind adäquat: Logistische Regression, Fischer's exact test, Chi-Quadrat-Test.
Ja:

- Statistische Tests berechtigt
- Falls wenige statistische Analysen durchgeführt wurden, es aber keinen Hinweis auf Verzerrungen gibt

Nein: Statistische Tests nicht berechtigt
Unsicher: Unsicher/keine statistischen Tests genannt

17. Ist die Analyse (Hauptresultate) adäquat für Confounding-Effekte adjustiert? Wenn sowohl eine SMR-Analyse als auch ein Vergleich unterschiedlicher Behandlungsgruppen durchgeführt wurden, wird diese Frage für den Vergleich unterschiedlicher Behandlungsgruppen beantwortet.
Ja: Schätzung des Effekts hinsichtlich confounderspezifischen Unterschieden
Nein: Wenn die Analyse nicht für den Confounder adjustiert wurde
Nicht zutreffend: Die Patienten stammen aus einem Land (keine Adjustierung für das Land nötig)
Unsicher: Nicht ausreichend berichtet.

3.4 Ergebnisse der Qualitätsprüfung

(für den modifizierten Fragebogen nach MacLehose [103])

Fragen aus dem modifizierten Fragebogen nach MacLehose	Antwortmöglichkeiten und deren Häufigkeit (Anzahl bzw. prozentualer Anteil der Studien)		Bezugsgröße (Anzahl der Studien)
1. Wird die Hypothese/das Ziel/die Zielsetzung der Studie eindeutig beschrieben?	Ja: 88 (64%)	Nein: 50 (36%)	138 Studien
Eine eindeutige Aussage zu den Zielsetzungen der Studien bzw. der zugrunde liegenden Hypothesen ist nur bei 64% der Studien zu finden. Viele Studien berichten lediglich über Erfahrungen mit SJS/TEN-Patienten, auf die Durchführung der Studie wird nicht genauer eingegangen.			
2. Wird die zu messende Zielgröße/n der Studie eindeutig in der Einführung oder dem Methodenteil beschrieben?	Ja: 111 (80%)	Nein: 27 (20%)	138 Studien
Bei 80% der Studien sind zu messende Zielgrößen eindeutig in der Einführung oder dem Methodenteil beschrieben wie z.B. Letalität, Länge des Krankenhausaufenthaltes oder Folgeschäden.			
3. Werden Zielgröße/n, die für die Fragestellung relevant ist/sind im Artikel beschrieben?	Ja: 113 (82%)	Nein: 25 (18%)	138 Studien
Zielgrößen wie z.B. die Zeit bis zur Stabilisierung der Erkrankung, Komplikationen und Angaben zur Langzeitletalität, die im weitesten Sinne für die vorliegende Fragestellung interessant sind, werden in 82% der Studien berichtet.			
4. Ist eine Hauptzielgröße der Studie festgelegt?	Ja: 27 (20%)	Nein: 111 (80%)	138 Studien
Eine Hauptzielgröße ist bei ca. einem Fünftel der Studien definiert. Neben Letalität werden ebenso Hauptzielgrößen wie z.B. die Effektivität des SCORTEN, Langzeitfolgen oder Augenkomplikationen untersucht.			
5. Sind die Einschluss- und Ausschlusskriterien klar in der Einführung oder dem Methodenteil definiert?	Ja: 39 (28%)	Nein: 99 (72%)	138 Studien
Klare Einschluss- und Ausschlusskriterien sind bei ca. einem Drittel der Studien im Einführungs- bzw. Methodenteil beschrieben. Es geht aus vielen Studienberichten nicht klar hervor, ob alle SJS/TEN-Patienten im betrachteten Zeitraum eingeschlossen wurden bzw. nach welchen Kriterien der Einschluss bzw. Ausschluss vorgenommen wurde. Beispielsweise wird selten darüber berichtet wie die Diagnosen für SJS/TEN gestellt wurden und ob ggf. Patienten mit einer nicht sicheren Diagnose ausgeschlossen wurden. Bei retrospektiven Studien, kann man außerdem vermuten, dass erforderliche Unterlagen nicht immer vollständig vorliegen, weshalb Patienten mangels Informationen nicht eingeschlossen werden konnten.			
6. Berichtet die Studie über den Anteil der Personen, die nicht geeignet waren zur Teilnahme an der Studie und daher ausgeschlossen werden mussten?	Ja: 4 (33%)	Nein: 8 (67%)	12 prospektive Studien
Diese Frage ist nur für prospektive Studien interessant. In 4 von 12 prospektiven Studien ist beschrieben, wie viele Patienten nicht geeignet waren an der Studie teilzunehmen und ausgeschlossen werden mussten.			
7. Berichtet die Studie über den Anteil an geeigneten Probanden, die es ablehnen an der Studie teilzunehmen?	Ja: 1 (8%)	Nein: 11 (92%)	12 prospektive Studien
Lediglich bei der Studie von Wolkenstein et al. [205] wird darüber berichtet, wie viele geeignete Patienten es ablehnen an der Studie teilzunehmen. Bei allen anderen prospektiven Studienberichten finden sich hierzu keine Informationen.			
8. Wurden die Patienten im selben Krankenhaus behandelt?	Ja: 114 (83%)	Nein: 18 (13%) Unsicher: 6 (4%)	138 Studien
Die meisten Studien (83%) wurden in einer Institution eines Landes durchgeführt (unizentrische, natio-			

nale Studie). Eine multizentrische und multinationale Studie ist beispielsweise die Studie von Schneck et al. [165].			
9. Wurden die Patienten in den unterschiedlichen Behandlungsgruppen (klinische Studie oder Kohortenstudie) während derselben Zeitspanne ausgewählt?	Ja: 59 (81%)	Nein: 14 (19%)	73 Studien mit Kontrollgruppe
Bei 81% der Studien sind die Patienten in den unterschiedlichen Behandlungsgruppen aus derselben Zeitspanne ausgewählt. Bei den restlichen Berichten liegt eine historische Kontrollgruppe vor.			
10. Berichtet die Studie wie hoch der Anteil an Patienten in jeder Gruppe war, der die Behandlung abschließt?	Ja: 2 (17%)	Nein: 10 (83%)	12 prospektive Studien mit Interventionsgruppe
	Ja: 1 (25%)	Nein: 3 (75%)	4 prospektive Studien mit Kontrollgruppe
Lediglich die Studien von Wolkenstein et al. [205] und von Valeyrie-Allanore et al. [194] berichten über den Anteil an Patienten, die die Studie abschließen. Bei allen anderen prospektiven Studienberichten finden sich hierzu keine Informationen.			
11. Werden unerwünschte Ereignisse, die als Folge der Intervention (immunmodulierende Therapie) aufgetreten sein können, berichtet?	Ja: 38 (28%)	Nein: 100 (72%)	138 Studien
Angaben zu unerwünschten Ereignissen als Folge der immunmodulierenden Therapie werden in 28% der Studien gemacht. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass es bei SJS/TEN sehr schwierig ist unerwünschte Ereignisse von Symptomen der schweren Hautreaktionen zu unterscheiden. Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes Vorkommnis, das im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch eines Arzneimittels auftritt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel angenommen wird oder nicht.			
12. Werden die Verteilungen der Confounder für jede Patientengruppe (Interventionsgruppe/Kontrollgruppe), die verglichen wird, deutlich beschrieben?	Ja: Alter: 94 (68%) Schweregrad:111 (80%) Land: 134 (97%) Jahr: 132 (96%)	Nein: Alter: 44 (32%) Schweregrad: 27 (20%) Land: 4 (3%) Jahr: 6 (4%)	138 Studien mit Interventionsgruppe
	Ja: Alter: 34 (47%) Schweregrad: 50 (68%) Land: 70 (96%) Jahr: 70 (96%)	Nein: Alter: 39 (53%) Schweregrad: 23 (32%) Land: 3 (4%) Jahr: 3 (4%)	73 Studien mit Kontrollgruppe
Maße zur Lage und Streuung der für die Fragestellung festgelegten Confounder (Alter, Schweregrad, Land, Jahr) werden bei den meisten Studien angegeben. Dies betrifft vorallem Studien, die nur eine Behandlungsgruppe untersuchen. Bei einem Großteil der Studien werden für jede Behandlungsgruppe das Land und das Jahr berichtet. Das Alter und der Schweregrad sind gerade bei Studien mit mehreren Behandlungsgruppen zum Teil nur für die gesamte Studienpopulation und nicht für jede Gruppe angegeben.			
13. Sind die Schätzer zur Variabilität der Hauptzielgröße ‚Letalität' für jede Patientengruppe (Interventionsgruppe/Kontrollgruppe) beschrieben?	Ja: 3 (2%)	Nein: 135 (98%)	138 Studien mit Interventionsgruppe
	Ja: 1 (1%)	Nein: 72 (99%)	73 Studien mit Kontrollgruppe
Der Überlebensstatus (Todesfälle/Entlassungen) ist eine binäre Zielgröße, für die ein Konfidenzintervall (KI) als Schätzer zur Variabilität gefordert ist. Dies ist nur bei drei Studienberichten für die Interventionsgruppe und bei einer Studie ebenso für die Kontrollgruppe angegeben.			
14. Werden 95%-KI und/oder die tatsächlichen p-Werte für die Hauptzielgröße ‚Letalität' berichtet, außer wenn der P-Wert kleiner als 0,001 ist?	KI oder p-Wert: 5 (4%) KI und p-Wert: 2 (1%)	Weder KI noch p-Wert: 131 (95%)	138 Studien

Ein 95%-KI und/oder tatsächliche p-Werte für die Hauptzielgröße Letalität wird bei insgesamt sieben Studien genannt.			
15. Ist für die Hauptzielgröße eine Power-Berechnung berichtet?	Ja: 1 (0,5%)	Nein/Unsicher: 21 (95,5%)	22 Studien mit Therapievergleich
Bei der einzigen randomisierten kontrollierten Studie wird eine Powerberechnung durchgeführt (Wolkenstein et al. [205]), bei allen anderen Studien mit Therapievergleich nicht.			
16. Sind die statistischen Test, die für die Untersuchung der Hauptzielgröße verwendet werden, berechtigt?	Ja: 20 (91%)	Nein/Unsicher: 2 (9%)	22 Studien mit Therapievergleich
Der Überlebensstatus (Todesfälle/Entlassungen) ist eine binäre Zielgröße. Bei 20 Studien mit Therapievergleichen sind die statistischen Tests adäquat (logistische Regression, Fischer's exact test, Chi-Quadrat-Test), bei zwei Studien sind keine statistischen Tests genannt.			
17. Ist die Analyse, von der die Hauptresultate stammen, adäquat für Confounding-Effekte (Alter, Scheregrad, Land, Jahr) adjustiert?	Alter Ja: 13 Studien (59%) Nein/Unsicher: 9 Studien (41%) Schweregrad Ja: 13 Studien (59%) Nein/Unsicher: 9 Studien (41%)	Land Ja: 1 Studie (0,5%) Nicht zutreffende Frage: 21 Studien (95,5%) Jahr Ja: 1 Studie (0,5%) Nein: 21 Studien (95,5%)	22 Studien mit Therapievergleich
Bei jeweils 13 Studien mit Therapievergleich wird bei der Schätzung des Therapieeffektes hinsichtlich des Alters und des Schweregrades adjustiert. Für die Confounder Land und Jahr wird jeweils nur bei einer Studie adjustiert. Meistens stammen die Patienten aus einem Land und eine Adjustierung für das Land ist nicht nötig.			

A3.5 Punktekatalog für die Qualitätsprüfung

(für den modifizierten Fragebogen nach MacLehose [103])

Kommentare:
- Lediglich eine Behandlungsgruppe wird bepunktet, weitere Behandlungsgruppen werden nicht berücksichtigt
- die Fragen 15-17 werden nicht bepunktet
- bei einigen Fragen ist keine Punktevergabe vorgesehen

	Antwort	**Werte**
1	Yes	1
	No	0
2	Yes	1
	No	0
3	Yes	
	No	
4	Yes	1
	No	0
5	Yes	1
	No	0
6	actual % of ineligibles	1
	ineligible numbers (x/n)	1
	N/A	0
7	actual % of refusal	1
	refusal numbers (x/n)	1
	N/A	0
8	Yes	
	No	
	can't tell	
9	Yes	
	No	
	not applicable	
10	% completed	2: >95%
	number (x/n) completed	1: 85-95%
	not applicable	0: <85%
11	Yes	
	No	
12	Yes	1
	No	0
	not applicable	
13	Yes	0,5
	No, not applicable	0
14	both CI and p value	0,67
	either CI or p value	0,33
	Neither	0
	can't tell	
	not applicable	

4. Datenextraktion – 4.1. Datenextraktion auf Studienebene

title	
authors	
reference	
study design	
study size total	
patients died total	

were all consecutively diagnosed patients within study period included in the study?	
if no please specifiy	
are you aware of multiple reporting of your patients in other publication(s)	
if yes please provide reference of other publication(s) ---------- please specify the dublicate patients in your study (number of patients, patient no. etc.)	
period of study	

treatment group/s for reaction (SJS (Stevens-Johnson-syndrome), SJS-TEN overlap,TEN (toxic epidermal necrolysis))			systemic immunomodulating treatment at your unit <u>UNDER reaction</u> if applicable					number of patients with reaction (consensus classification)		
definition of treatment group	group size	number of patients died	immuno-modulating treatment under reaction	range or average daily dosis	route of admini-stration	range or average duration in days	range or average start of treatment after onset of cutaneous/ mucosal leasions in days	SJS (<10% skin detach-ement of the body surface area)	SJS-TEN overlap (10-30% skin detachement of the body surface area)	TEN (> 30% skin detach-ement of the body surface area)

summary statistics: compared groups	odds ratio or hazard ratio or SMR (standardized mortality ratio)	confidence intervall (odds ratio or hazard ratio or SMR)	p-value (odds ratio or hazard ratio or SMR or any univariate test)

4.2 Datenextraktion auf Patientenebene

TREATMENT MODALITIES							OUTCOME	PATIENT AND SEVERE CUTANEOUS REACTION								
systemic immunomodulating treatment at your unit UNDER reaction if applicable					systemic immunomodulating treatment before transferal to your unit											
treatment	daily dosis of treatment	route of administration of treatment	duration of treatment in days	start of treatment after onset of cutaneous/mucosal lesions in days	BEFORE reaction for other therapeutical indication one month before transferal to your unit ?	UNDER reaction e.g. at another unit before transferal to your unit?	did the patient die in the hospital?	age	sex	year of reaction	country of treatment (hospital)	SCORTEN (severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis)	consensus classification (SJS, TEN, SJS/TEN overlap)	skin detachement (% of TBSA, total body surface area)	comorbidities already present at onset of reaction ?	duplicate patient ?

A5 Potentielle Studienüberschneidungen

Referenz ID:	Studie (Jahr)	Sichere Überschneidung mit Referenz ID:	Wahrscheinliche Überschneidung mit Referenz ID:	Mögliche Überschneidung mit Referenz ID:
Gruppe A: Studien mit sicherer kompletter Studienüberscheidung				
1	Gravante et al. (2007)	2		
2	Gravante et al. (2007)	1		
3	Stella et al. (2007)	4		
4	Stella et al. (2001)	3		
5	Yarbrough DR (1997)	6		
6	Yarbrough DR (1996)	5		
7	Spies et al. (2001)	8		
8	Low et al. (2000)	7		
Gruppe B: Studien mit sicherer, wahrscheinlicher oder möglicher Überschneidung				
9	Yip et al. (2005)	10		
10	Tan et al. (2005)	9		
11	Pitche et al. (2005)	12		
12	Pitche et al. (2005)	11		
13	Bachot et al. (2003)	15	17	
14	Garcia-Doval et al. (2000)		15,16,17,18,19	
15	Schneck et al. (2008)	13	14,17	
16	Wolkenstein et al. (1998)		14,17,18	
17	Guegan et al. (2006)		13,14,15,16,18	
18	Lebargy et al. (1997)		14,16,17	
19	Saiag et al. (1992)		14	
20	Prins et al. (2003)			21,22,23
21	Prins et al. (2003)			20,22,23
22	Trent et al. (2003)			20,21,23
23	Trent et al. (2004)			20,21,22
24	Cartotto et al. (2008)		25,26,27	
25	Haber et al. (2005)		24,26,27	
26	Shiga et al. (2010)		24,25,27	
27	Shortt et al. (2004)		24,25,26	
28	McGee et al. (1998)		29	
29	Ducic et al. (2002)		28	
30	McIvor et al. (1996)		31	
31	Peters et al. (1991)		30	
32	Schulz et al. (2000)			33
33	Sheridan et al. (2002)			32
34	Koh et al. (2010)			35,36
35	Ang et al. (2011)			34,36
36	Tan et al. (2012)			34,35
37	Yang et al. (2007)			39,38
38	Huang et al. (2010)			39,37
39	Ho et al. (2010)			37,38
40	Forman et al. (2002)			41
41	Levy et al. (1991)			40
42	Palmieri et al. (2002)			43,44
43	Egan et al. (1999)			42
44	Tristani-Firouzi et al. (2002)			42

A6 Übersicht über eingeschlossene Studien

Referenz	Studiendesign	Studien-zeitraum	Schwere-grad	Behandlungs-gruppe	Land der Behandlung	Patienten-zahl	Letalität (%)
1. SUPPORTIVE THERAPIE (SUPP)							
Aguemon et al. (2006)	Retrospektiv	1998-2002	TEN	SUPP	Benin	13	31
Azfar et al. (2010)	Prospektiv	2006-2009	SJS/TEN	SUPP	Pakistan	27	11
Barvaliya et al. (2011)	Retrospektiv	2006-2009	SJS/TEN	SUPP	Indien	6	33
Boorboor et al. (2008)	Retrospektiv	2002-2006	TEN	SUPP	Deutschland	14	36
Garcia-Doval et al. (2000)	Prospektiv	1987-1997	SJS/TEN	SUPP	Frankreich	113	18
Guegan et al. (2006)	Retrospektiv	1993-2003	SJS/TEN	SUPP	Frankreich	144	19
Ioannides et al. (1994)	Retrospektiv	1972-1990	TEN	SUPP	Griechenland	7	0
Koh et al. (2010)	Retrospektiv	2001-2006	SJS/TEN	SUPP	Singapur	6	0
Léauté-Labrèze et al. (2000)	Retrospektiv	1974-1998	SJS	SUPP	Frankreich	10	0
Loh et al. (1998)	Retrospektiv	1993-1996	SJS	SUPP	Singapur	5	0
Paquet et al. (2006)	-	-	TEN	SUPP	Belgien	5	60
Schneck et al. (2008)	Retrospektiv	1997-2001	SJS/TEN	SUPP	Frankreich, Deutschland	87	25
Wanat et al. (2009)	Retrospektiv	1995-2007	-	SUPP	USA	11	-

Referenz	Studiendesign	Studien-zeitraum	Schwere-grad	Behandlungs-gruppe	Land der Behandlung	Patienten-zahl	Letalität (%)
Wolkenstein et al. (1998)	RCT	1995-1996	SJS/TEN	SUPP	Frankreich	10	30
Atzori et al. (2012)	Prospektiv	2001-2010	-	SUPP	Italien	6	0
Boussofara et al. (2007)	Retrospektiv	1980-2005	TEN	SUPP	Tunesien	16	44
Brand et al. (2000)	Retrospektiv	1978-1998	TEN	SUPP	Australien	6	50
Cartotto et al. (2008)	Retrospektiv	1995-2006	-	SUPP	Kanada	31	10
Clayton et al. (2007)	-	1999-2004	SJS/TEN	SUPP	Australien	14	7
Dorafshar et al. (2008)	Retrospektiv	1985-2004	TEN	SUPP	USA	11	36
Ducic et al. (2002)	Retrospektiv	1985-1998	TEN	SUPP	USA	56	36
Egan et al. (1999)	Retrospektiv	1988-1997	TEN	SUPP	USA	10	40
Engelhardt et al. (1997)	-	1988-1996	TEN	SUPP	USA	14	21
Finkelstein et al. (2011)	-	2000-2007	-	SUPP	USA	4	-
Firoz et al. (2012)	Prospektiv	-	TEN	SUPP	USA	51	-
Gerdts et al. (2007)	Retrospektiv	1989-2004	TEN	SUPP	Niederlande	17	18
Gravante et al. (2007)	Retrospektiv	1995-2005	SJS/TEN	SUPP	Italien	15	27

Referenz	Studiendesign	Studien-zeitraum	Schwere-grad	Behandlungs-gruppe	Land der Behandlung	Patienten-zahl	Letalität (%)
Ho et al. (2010)	Retrospektiv	2001-2007	SJS/TEN	SUPP	Taiwan	51	16
Huang et al. (2010)	-	-	TEN	SUPP	Taiwan	8	38
Imahara et al. (2006)	Retrospektiv	1987-2004	TEN	SUPP	USA	68	19
Kamaliah et al. (1998)	Retrospektiv	1987-1994	SJS	SUPP	Malaysia	5	20
Khoo et al. (1996)	Retrospektiv	1989-1994	-	SUPP	Singapur	23	9
Kühn-Córdova et al. (2007)	Retrospektiv	1995-2005	SJS/TEN	SUPP	Mexiko	12	17
Laguna et al. (2006)	Retrospektiv	1990-2005	SJS/TEN	SUPP	Spanien	2	50
Lebargy et al. (1997)	Prospektiv	1992-1995	SJS/TEN	SUPP	Frankreich	37	27
McGee et al. (1998)	Retrospektiv	1985-1995	TEN	SUPP	USA	36	31
McIvor et al. (1996)	Retrospektiv	1984-1991	TEN	SUPP	Kanada	12	33
Murphy et al. (1997)	Retrospektiv	1980-1994	TEN	SUPP	USA	34	-
Namdar er al. (2010)	Retrospektiv	-	TEN	SUPP	Deutschland	25	36
Peters et al. (1991)	Retrospektiv	1984-1990	TEN	SUPP	Kanada	10	20
Pitche, Mouzou et al. (2005)	Retrospektiv	1995-2003	SJS/TEN	SUPP	Togo	8	63

Referenz	Studiendesign	Studien-zeitraum	Schwere-grad	Behandlungs-gruppe	Land der Behandlung	Patienten-zahl	Letalität (%)
Pitche, Padonou et al. (2005)	Retrospektiv	1992-2001	SJS/TEN	SUPP	Togo	40	18
Quinn et al. (2005)	Retrospektiv	1994-2004	TEN	SUPP	USA	37	46
Rajaratnam et al. (2010)	Retrospektiv	1995-2007	TEN	SUPP	Vereinigtes Königreich	2	50
Saiag et al. (1992)	Retrospektiv	1984-1989	TEN	SUPP	Frankreich	14	21
Schulz et al. (2000)	Retrospektiv	1987-1998	TEN	SUPP	USA	39	44
Sethuraman et al. (2012)	Retrospektiv	2007-2010	-	SUPP	Indien	9	0
Sharma et al. (1995)	Retrospektiv	2003-2006	-	SUPP	Indien	1	-
Sheridan et al. (2002)	-	1991-2000	TEN	SUPP	USA	11	0
Shiga et al. (2010)	Retrospektiv	2000-2007	TEN	SUPP	Kanada	4	-
Shortt et al. (2004)	Retrospektiv	1995-2002	-	SUPP	Kanada	16	38
Sotelo-Cruz et al. (2005)	Retrospektiv	1978-2004	-	SUPP	Mexiko	4	-
Spies et al. (2001)	-	1984-2000	TEN	SUPP	USA	8	-
Singalavanija et al. (2011)	Retrospektiv	1979-2007	SJS	SUPP	Thailand	80	-

Referenz	Studiendesign	Studien-zeitraum	Schwere-grad	Behandlungs-gruppe	Land der Behandlung	Patienten-zahl	Letalität (%)
Tan et al. (2012)	Retrospektiv	2004-2010	SJS	SUPP	Singapur	2	0
Trent et al. (2004)	Retrospektiv	1993-1998	SJS/TEN	SUPP	USA	24	33
Ugburo et al. (2008)	Retrospektiv	1995-2006	SJS/TEN	SUPP	Nigeria	17	18
Yang et al. (2007)	-	2004-2006	SJS/TEN	SUPP	Taiwan	5	0
Yarbrough (1997)	-	seit 1986	TEN	SUPP	USA	16	25
Yeong et al. (2011)	Retrospektiv	2000-2006	TEN	SUPP	Taiwan	1	0
Yip et al. (2005)	Retrospektiv	1995-2002	TEN	SUPP	Singapur	12	17
Zajicek et al. (2012)	Retrospektiv	1998-2008	-	SUPP	Tschechische Republik	22	32
2. GLUKOKORTIKOSTEROIDE (STER)							
Aguemon et al. (2006)	Retrospektiv	1998-2002	TEN	STER	Benin	1	0
Aihara et al. (2004)	Retrospektiv	1998-2003	SJS/TEN	STER	Japan	9	0
Ang et al. (2011)	Retrospektiv	2005-2010	SJS/TEN	STER	Singapur	12	0
Arellano (1996)	-	-	TEN	STER	Mexiko	50	2
Azfar et al. (2010)	Prospektiv	2006-2009	SJS/TEN	STER	Pakistan	13	38

Referenz	Studiendesign	Studien-zeitraum	Schwere-grad	Behandlungs-gruppe	Land der Behandlung	Patienten-zahl	Letalität (%)
Barvaliya et al. (2011)	Retrospektiv	2006-2009	SJS/TEN	STER	Indien	25	12
Brand et al. (2000)	Retrospektiv	1978-1998	TEN	STER	Australien	6	17
Dorafshar et al. (2008)	Retrospektiv	1985-2004	TEN	STER	USA	20	25
Dore et al. (2007)	-	1996-2003	-	STER	USA	-	-
Ferrándiz-Pulido et al. (2011)	Retrospektiv	1999-2009	SJS/TEN	STER	Spanien	10	0
Finkelstein et al. (2011)	-	2000-2007	-	STER	USA	22	-
Forman et al. (2002)	Retrospektiv	1985-1995	-	STER	Kanada	-	-
Huang et al. (2010)	-	-	TEN	STER	Taiwan	1	0
Ioannides et al. (1994)	Retrospektiv	1972-1990	TEN	STER	Griechenland	11	45
Kamaliah et al. (1998)	Retrospektiv	1987-1994	SJS/TEN	STER	Malaysia	20	5
Kardaun et al. (2007)	Retrospektiv	1993-2003	SJS/TEN	STER	Niederlande	8	13
Kelemen et al. (1995)	Retrospektiv	1980-1992	TEN	STER ≤ 48 hours	USA	23	4
Kelemen et al. (1995)	Retrospektiv	1980-1992	TEN	STER > 48 hours	USA	14	50
Kim et al. (2005)	Retrospektiv	1990-2003	TEN	STER	Korea	21	29

Referenz	Studiendesign	Studien-zeitraum	Schwere-grad	Behandlungs-gruppe	Land der Behandlung	Patienten-zahl	Letalität (%)
Koh et al. (2010)	Retrospektiv	2001-2006	SJS	STER	Singapur	5	0
Kühn-Córdova et al. (2007)	Retrospektiv	1995-2005	SJS/TEN	STER	Mexiko	1	0
Laguna et al. (2006)	Retrospektiv	1990-2005	SJS/TEN	STER	Spanien	9	11
Léauté-Labrèze et al. (2000)	Retrospektiv	1974-1998	SJS	STER	Frankreich	5	0
Levy et al. (1991)	-	1974-1989	SJS	STER	Kanada	8	0
Loh et al. (1998)	Retrospektiv	1993-1996	TEN	STER	Singapur	4	25
Murphy et al. (1997)	Retrospektiv	1980-1994	TEN	STER	USA	10	-
Palmieri et al. (2002)	Retrospektiv	1995-2000	-	STER	USA	-	-
Pasricha et al. (1996)	-	-	TEN	STER	Indien	5	0
Schmidt-Westhausen et al. (1998)	Retrospektiv	1986-1996	TEN	STER	Deutschland	5	0
Schneck et al. (2008)	Retrospektiv	1997-2001	SJS/TEN	STER	Frankreich, Deutschland	119	18
Sethuraman et al. (2012)	Retrospektiv	2007-2010	-	STER	Indien	10	30
Sharma et al. (1995)	Prospektiv	1991-1993	SJS/TEN	STER	Indien	11	18
Sharma et al. (2008)	Retrospektiv	2003-2006	-	STER	Indien	29	17

Referenz	Studiendesign	Studien-zeitraum	Schwere-grad	Behandlungs-gruppe	Land der Behandlung	Patienten-zahl	Letalität (%)
Sotelo-Cruz et al. (2005)	Retrospektiv	1978-2004	-	STER	Mexiko	3	-
Spies et al. (2001)	-	1984-2000	TEN	STER	USA	7	-
Singalavanija et al. (2011)	Retrospektiv	1979-2007	SJS	STER	Thailand	109	-
Stella et al. (2007)	Retrospektiv	1999-2005	TEN	STER	Italien	6	83
Tan et al. (2012)	Retrospektiv	2004-2010	SJS/TEN	STER	Singapur	17	0
Tegelberg-Stassen et al. (1990)	Retrospektiv	1969-1987	TEN	STER	Niederlande	14	7
Tripathi et al. (2000)	Prospektiv	1994-1998	SJS	STER	USA	13	8
Wanat et al. (2009)	Retrospektiv	1995-2007	-	STER	USA	15	-
Yang et al. (2009)	Retrospektiv	1993-2007	SJS/TEN	STER	China	45	22
Yeong et al. (2011)	Retrospektiv	2000-2006	TEN	STER	Taiwan	6	50
Yip et al. (2005)	Retrospektiv	1995-2002	TEN	STER	Singapur	6	17
Zhu et al. (2012)	Retrospektiv	2000-2010	TEN	STER	China	22	23
Kombinationstherapien mit Glukokortikosteroiden							
Ang et al. (2011)	Retrospektiv	2005-2010	SJS/TEN	STER+IVIG	Singapur	5	0

Referenz	Studiendesign	Studien-zeitraum	Schwere-grad	Behandlungs-gruppe	Land der Behandlung	Patienten-zahl	Letalität (%)
Elkharaz et al. (2006)	-	2001-2005	TEN	STER+IVIG	Saudi Arabien	5	0
Ferrándiz-Pulido et al. (2011)	Retrospektiv	1999-2009	TEN	STER+IVIG	Spain	2	0
Finkelstein et al. (2011)	-	2000-2007	-	STER+IVIG	USA	8	-
Metry et al. (2003)	Retrospektiv	2000-2003	SJS	STER+IVIG	Texas	5	0
Prins, Vittorio et al. (2003)	Retrospektiv	1997-2000	SJS	STER+IVIG	Europa, USA	4	0
Schneck et al. (2008)	Retrospektiv	1997-2001	SJS/TEN	STER+IVIG	Frankreich, Deutschland	40	18
Stella et al. (2007)	Retrospektiv	1999-2005	SJS/TEN	STER+IVIG	Italien	24	29
Wanat et al. (2009)	Retrospektiv	1995-2007	-	STER+IVIG	USA	14	-
Yang et al. (2009)	Retrospektiv	1993-2007	SJS/TEN	STER+IVIG	China	20	15
Yeong et al. (2011)	Retrospektiv	2000-2006	TEN	STER+IVIG	Taiwan	8	25
Yip et al. (2005)	Retrospektiv	1995-2002	TEN	STER+IVIG	Singapur	3	0
Zhu et al. (2012)	Retrospektiv	2000-2010	TEN	STER+IVIG	China	39	13
Kardaun et al. (2007)	Retrospektiv	1993-2003	SJS/TEN	STER+CYPH	Niederlande	4	0

Referenz	Studiendesign	Studien-zeitraum	Schwere-grad	Behandlungs-gruppe	Land der Behandlung	Patienten-zahl	Letalität (%)
Arevalo et al. (2000)	Retrospektiv	1995-1999	TEN	STER+CYPH	Spanien	6	50
Aihara et al. (2004)	Retrospektiv	1998-2003	TEN	STER+CICL	Japan	1	0
Ioannides et al. (1994)	Retrospektiv	1972-1990	TEN	STER+PLPH	Griechenland	2	0
Léauté-Labrèze et al. (2000)	Retrospektiv	1974-1998	SJS	STER+THAL	Frankreich	1	0
3. INTRAVENÖSE IMMUNGLOBULINE (IVIG)							
Al-Mutairi et al. (2004)	Prospektiv	1998-2002	TEN	IVIG	Kuwait	12	0
Ang et al. (2011)	Retrospektiv	2005-2010	SJS	IVIG	Singapur	1	0
Atzori et al. (2012)	Prospektiv	2001-2010	-	IVIG	Italien	15	0
Bachot et al. (2003)	Prospektiv	1999-2000	SJS/TEN	IVIG	Frankreich	34	32
Barvaliya et al. (2011)	Retrospektiv	2006-2009	SJS/TEN	IVIG	Indien	1	0
Cartotto et al. (2008)	Retrospektiv	1995-2006	-	IVIG	Kanada	30	8
Dorafshar et al. (2008)	Retrospektiv	1985-2004	TEN	IVIG	USA	17	24
Dore et al. (2007)	-	1996-2003	-	IVIG	USA	-	-
Ferrándiz-Pulido et al. (2011)	Retrospektiv	1999-2009	TEN	IVIG	Spanien	2	50

Referenz	Studiendesign	Studien-zeitraum	Schwere-grad	Behandlungs-gruppe	Land der Behandlung	Patienten-zahl	Letalität (%)
Finkelstein et al. (2011)	-	2000-2007	-	IVIG	USA	21	-
Firoz et al. (2012)	Prospektiv	-	TEN	IVIG	USA	23	-
Gerdts et al. (2007)	Retrospektiv	1989-2004	TEN	IVIG	Niederlande	2	50
Gravante et al. (2007)	Retrospektiv	1995-2005	SJS/TEN	IVIG	Italien	17	41
Haber et al. (2005)	-	1995-2003	-	IVIG	Kanada	35	29
Imahara et al. (2006)	Retrospektiv	1987-2004	TEN	IVIG	USA	41	22
Kim et al. (2005)	Retrospektiv	1990-2003	TEN	IVIG	Korea	14	7
Koh et al. (2010)	Retrospektiv	2001-2006	SJS/TEN	IVIG	Singapur	4	25
Kühn-Córdova et al. (2007)	Retrospektiv	1995-2005	SJS/TEN	IVIG	Mexiko	2	0
Laguna et al. (2006)	Retrospektiv	1990-2005	SJS/TEN	IVIG	Spanien	2	0
Mangla et al. (2005)	-	May 2003-Nov 2003	TEN	IVIG	Indien	10	0
Metry et al. (2003)	Retrospektiv	2000-2003	SJS	IVIG	Texas	2	0
Paquet et al. (2006)	-	-	TEN	IVIG	Belgien	6	17
Prins, Kerdel et al. (2003)	Retrospektiv	1997-2000	SJS/TEN	IVIG	Europa, USA	48	13

Referenz	Studiendesign	Studien-zeitraum	Schwere-grad	Behandlungs-gruppe	Land der Behandlung	Patienten-zahl	Letalität (%)
Prins, Vittorio et al. (2003)	Retrospektiv	1997-2000	SJS	IVIG	Europa, USA	8	0
Rajaratnam et al. (2010)	Retrospektiv	1995-2007	TEN	IVIG	Vereinigtes Königreich	14	21
Schneck et al. (2008)	Retrospektiv	1997-2001	SJS/TEN	IVIG	Frankreich, Deutschland	35	34
Shiga et al. (2010)	Retrospektiv	2000-2007	TEN	IVIG	Kanada	17	-
Shortt et al. (2004)	Retrospektiv	1995-2002	-	IVIG	Kanada	16	25
Stella et al. (2007)	Retrospektiv	1999-2005	TEN	IVIG	Italien	1	0
Tan et al. (2005)	Retrospektiv	1993-2001, 2001-2002	SJS/TEN	IVIG	Singapur	12	8
Tan et al. (2012)	Retrospektiv	2004-2010	SJS/TEN	IVIG	Singapur	9	11
Trent et al. (2003)	Retrospektiv	-	SJS/TEN	IVIG	USA	16	6
Tristani-Firouzi et al. (2002)	Retrospektiv	1999-2001	TEN	IVIG	USA	8	0
Wanat et al. (2009)	Retrospektiv	1995-2007	-	IVIG	USA	9	-
Yang et al. (2007)	-	2004-2006	TEN	IVIG	Taiwan	1	100
Yeong et al. (2011)	Retrospektiv	2000-2006	TEN	IVIG	Taiwan	1	0

Referenz	Studiendesign	Studien-zeitraum	Schwere-grad	Behandlungs-gruppe	Land der Behandlung	Patienten-zahl	Letalität (%)
Yip et al. (2005)	Retrospektiv	1995-2002	TEN	IVIG	Singapur	7	14
Kombinationstherapien mit intravenösen Immunglobulinen							
Ang et al. (2011)	Retrospektiv	2005-2010	SJS/TEN	STER+IVIG	Singapur	5	0
Elkharaz et al. (2006)	-	2001-2005	TEN	STER+IVIG	Saudi Arabien	5	0
Ferrándiz-Pulido et al. (2011)	Retrospektiv	1999-2009	TEN	STER+IVIG	Spanien	2	0
Finkelstein et al. (2011)	-	2000-2007	-	STER+IVIG	USA	8	-
Metry et al. (2003)	Retrospektiv	2000-2003	SJS	STER+IVIG	Texas	5	0
Prins, Vittorio et al. (2003)	Retrospektiv	1997-2000	SJS	STER+IVIG	Europa, USA	4	0
Schneck et al. (2008)	Retrospektiv	1997-2001	SJS/TEN	STER+IVIG	Frankreich, Deutschland	40	18
Stella et al. (2007)	Retrospektiv	1999-2005	SJS/TEN	STER+IVIG	Italien	24	29
Wanat et al. (2009)	Retrospektiv	1995-2007	-	STER+IVIG	USA	14	-
Yang et al. (2009)	Retrospektiv	1993-2007	SJS/TEN	STER+IVIG	China	20	15
Yeong et al. (2011)	Retrospektiv	2000-2006	TEN	STER+IVIG	Taiwan	8	25
Yip et al. (2005)	Retrospektiv	1995-2002	TEN	STER+IVIG	Singapur	3	0

Referenz	Studiendesign	Studien-zeitraum	Schwere-grad	Behandlungs-gruppe	Land der Behandlung	Patienten-zahl	Letalität (%)
Zhu et al. (2012)	Retrospektiv	2000-2010	TEN	STER+IVIG	China	39	13
Lissia et al. (2005)	-	2000-2003	TEN	IVIG+PLPH	Italien	5	20
4. CICLOSPORIN (CICL)							
Arevalo et al. (2000)	Retrospektiv	1995-1999	TEN	CICL	Spanien	11	0
Firoz et al. (2012)	Prospektiv	-	TEN	CICL	USA	8	-
Rajaratnam et al. (2010)	Retrospektiv	1995-2007	TEN	CICL	Vereinigtes Königreich	3	67
Sethuraman et al. (2012)	Retrospektiv	2007-2010	TEN	CICL	Indien	1	0
Valeyrie-Allanore et al. (2010)	INS	2005-2007	SJS/TEN	CICL	Frankreich	29	0
Kombinationstherapien mit Ciclosporin							
Aihara et al. (2004)	Retrospektiv	1998-2003	TEN	STER+CICL	Japan	1	0
5. PLASMAPHERESE							
Egan et al. (1999)	Retrospektiv	1988-1997	TEN	PLPH	USA	6	0
Furubacke et al. (1999)	Retrospektiv	1987-1997	TEN	PLPH	Schweden	8	13
Ioannides et al. (1994)	Retrospektiv	1972-1990	TEN	PLPH	Griechenland	2	50
Tristani-Firouzi et al. (2002)	Retrospektiv	1999-2001	TEN	PLPH	USA	3	0

Referenz	Studiendesign	Studien-zeitraum	Schwere-grad	Behandlungs-gruppe	Land der Behandlung	Patienten-zahl	Letalität (%)
Kombinationstherapien mit Plasmapherese							
Ioannides et al. (1994)	Retrospektiv	1972-1990	TEN	STER+PLPH	Griechenland	2	0
Lissia et al. (2005)	-	2000-2003	TEN	IVIG+PLPH	Italien	5	20
6. THALIDOMID							
Léauté-Labrèze et al. (2000)	Retrospektiv	1974-1998	SJS	THAL	Frankreich	1	0
Wolkenstein et al. (1998)	RKT	1995-1996	SJS/TEN	THAL	Frankreich	12	83
Kombinationstherapien mit Thalidomid							
Léauté-Labrèze et al. (2000)	Retrospektiv	1974-1998	SJS	STER+THAL	Frankreich	1	0
7. CYCLOPHOSPHAMID							
Rajaratnam et al. (2010)	Retrospektiv	1995-2007	TEN	CYPH	Vereinigtes Königreich	2	100
Kombinationstherapien mit Cyclophosphamid							
Kardaun et al. (2007)	Retrospektiv	1993-2003	SJS/TEN	STER+CYPH	Niederlande	4	0
Arevalo et al. (2000)	Retrospektiv	1995-1999	TEN	STER+CYPH	Spanien	6	50
8. BEHANDLUNGSGRUPPEN MIT NICHT DEFINIERTER THERAPIE							
Atzori et al. (2012)	Prospektiv	2001-2010	-	Nicht definiert	Italien	10	100

Referenz	Studiendesign	Studien-zeitraum	Schwere-grad	Behandlungs-gruppe	Land der Behandlung	Patienten-zahl	Letalität (%)
Forman et al. (2002)	Retrospektiv	1985-1995	-	Nicht definiert	Kanada	-	-
Kim et al. (2005)	Retrospektiv	1990-2003	TEN	Nicht definiert	Korea	3	67
Levy et al. (1991)	-	1974-1989	SJS	Nicht definiert	Kanada	29	0
Palmieri et al. (2002)	Retrospektiv	1995-2000	-	Nicht definiert	USA	-	-
Tan et al. (2005)	Retrospektiv	1993-2001, 2001-2002	SJS/TEN	Nicht definiert	Singapur	21	24
Wanat et al. (2009)	Retrospektiv	1995-2007	-	Nicht definiert	USA	1	-

Retrospektiv: Retrospektive Kohortenstudie

Prospektiv: Prospektive Kohortenstudie

RKT: Randomisierte kontrollierte Studie

INS: Interventionsstudie

A7 Studien mit berichteten Therapieeffektschätzern

Referenz	**Behandlungsgruppe**	**Patientenzahl**	**Letalität (%)**	**Vergleichsgruppe**	**Patientenzahl**	**Letalität (%)***	**P-Wert/ Effektschätzer**		**Konfidenzintervall** (Effekt-schätzer)	**P-Wert** (Effektschätzer)	**Ergebnis der Studie**
MONOTHERAPIEN											
Rein supportive Therapie											
Ho et al. (2010)	SUPP	51	15,7	SCORTEN	51	14,0	SMR	1,12	0,48-2,21	nb	(-)
Trent et al. (2004)	SUPP	24	33,3	SCORTEN	24	36,5	SMR	0,912	0,393-1,800	nb	(+)
Firoz et al. (2012)	SUPP	51	nb	SUPP vs IVIG vs CICL	51 vs 23 vs 8	nb	P-Wert (univariat)	0,15	nb	nb	(=)
Systemische Glukokortikosteroide											
Dorafshar et al. (2008)	STER	20	25,0	SUPP	11	36,4	OR	0,83	0,23-3,07	0,78	(+)
Schneck et al. (2008)	STER	136	17,6	SUPP	18	33,3	OR	0,3	0,1-1,1	0,08	(+)
Schneck et al. (2008)	STER	23	17,4	SUPP	69	23,2	OR	0,4	0,1-1,7	0,23	(+)
Zhu et al. (2012)	STER	22	22,7	SCORTEN	22	24,4	SMR	0,931	nb	0,833	(+)
Kim et al. (2005)	STER	21	28,6	SCORTEN	21	28,4	SMR	1,004	0,369-2,187	nb	(=)
Yang et al. (2009)	STER	45	22,2	SCORTEN	45	19,2	SMR	1,16	0,56-2,13	nb	(-)
IVIG											
Cartotto et al. (2008)	IVIG	30	26,7	SUPP	31	32,3	P-Wert (univar-	0,613	nb	nb	(+)

							iat)				
Doraf-shar et al. (2008)	IVIG	17	23,5	SUPP	11	36,4	OR	0,75	0,19-2,94	0,68	(+)
Firoz et al. (2012)	IVIG	23	/	SUPP	51	/	OR	0,88	0,30-2,53	0,81	(+)
							P-Wert (uni-var-iat)	0,9	nb	nb	(+)
Grav-ante et al. (2007)	IVIG	17	41,2	SUPP	15	26,7	HR	67,5	3,128-1456,278	0,007	(-)** ♦
Schne-ck et al. (2008)	IVIG	35	20,0	SUPP	18	33,3	OR	1,5	0,5-4,4	0,48	(-)
Schne-ck et al. (2008)	IVIG	40	30,0	SUPP	69	23,2	OR	1,4	0,5-3,7	0,48	(-)
Kim et al. (2005)	IVIG	14	7,1	SCOR-TEN	14	16,8	SMR	0,425	0,011-2,368	nb	(+)
Trent et al. (2003)	IVIG	16	6,2	SCOR-TEN	16	36,3	SMR	0,17	0,0-0,96	nb	(+)**
Thalidomid											
Wolk-enstein et al. (1998)	THAL	12	83,3	SUPP	10	30,0	nb	nb	2,7 bis unend-lich	0,007	(-)**
KOMBINATIONSTHERAPIE											
Ima-hara et al. (2006)	SUPP, IVIG	109	20,2	SCOR-TEN	109	30,2	SMR	0,668	0,5815 - 0,7544	0,011	(+)**
Cartot-to et al. (2008)	SUPP, IVIG	61	29,5	SCOR-TEN	61	25,2	SMR	1,172	0,695-1,853	0,08	(-)
Stella et al. (2007)	STER plus IVIG	23	26,1	SCOR-TEN	23	35,8	SMR	0,728	0,327-1,620	nb	(+)
Yang et al. (2009)	STER plus IVIG	20	15,0	SCOR-TEN	20	17,6	SMR	0,85	0,18-2,50	nb	(+)
Zhu et al. (2012)	STER plus IVIG	39	12,8	SCOR-TEN	39	24	SMR	0,535	nb	0,53	(+)

Yang et al. (2009)	STER plus IVIG	20	15,0	STER	45	22,2	P-Wert (univariat)	0,651	nb	Nb	(+)
Zhu et al. (2012)	STER plus IVIG	39	12,8	STER	16	31,2	P-Wert (univariat)	0,002	nb	Nb	(+)**
Stella et al. (2007)	STER plus IVIG, STER	8	75,0	SCORTEN	8	35,2	SMR	2,128	0,956-4,736	Nb	(-)
Zhu et al. (2012)	STER plus IVIG, STER	61	16,4	SCORTEN	61	24,1	SMR	0,68	nb	0,637	(+)
Yeong et al. (2011)	STER plus IVIG, IVIG	9	22,2	SUPP, STER	7	42,9	SMR	0,596	nb	nb	(+)
Arevalo et al. (2000)	STER plus CYPH	6	50,0	CICL	11	0	P-Wert (univariat)	0,003	nb	nb	(-)**
Lissia et al. (2005)	IVIG plus PLPH	5	20,0	SCORTEN	5	66,4	SMR	0,3	0,0-0,96	nb	(+)**

SUPP: Rein supportive Therapie, STER: Systemische Glukokortikosteroide, IVIG: Intravenöse Immunglobuline, CICL: Ciclosporin, PLPH: Plasmapherese, THAL: Thalidomid, CYPH: Cyclophosphamid, SMR: Standardized mortality ratio, OR: Odds ratio, HR: Hazard ratio

* Es handelt sich hierbei um die berechnete Letalität, falls ein Therapievergleich hinsichtlich der zu des SCORTEN ermittelt wurde (SMR-Analyse)
** Statistische Signifikanz
♦ Die Schlussfolgerung aus der Publikation wirft im Vergleich zu den berichteten Daten Zweifel auf.
nb: Nicht berichtet.
(+): Hinweis auf Verbesserung des Ergebnisses unter einer systemischen immunmodulierenden Therapie (Behandlungsgruppe) im Gegensatz zur Vergleichsgruppe
(-): Hinweis auf Verschlechterung des Ergebnisses unter einer systemischen immunmodulierenden Therapie (Behandlungsgruppe) im Gegensatz zur Vergleichsgruppe
(=): Kein Hinweis auf einen Unterschied zwischen der Behandlungsgruppe und der Vergleichsgruppe

A8 Begleiterkrankungen

Die Tabelle basiert auf Angaben zu 324 der 1.209 Patienten. Für manche Patienten wurden mehrere begleitende Erkrankungen berichtet. Alle Erkrankungen wurden anhand des Klassifizierungs-systems ICD-10 (Version 2014, https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/) in die vorgegebenen Krankheitskapitel eingeteilt. Bei den restlichen 885 Patienten liegen keine Informationen zu Begleiterkrankungen vor.

Keine Begleiterkrankungen	**Anzahl Patienten**	**Anteil Patienten (%)** (Bezug 324 Patienten)
Keine Begleiterkrankungen	104	32
Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten		
HIV (human immundeficiency virus)/AIDS (acquired immunodeficiency syndrome	47	15
Toxoplasmose	11	3
Tuberkulose	8	2
Infektion	7	2
Mykoplasmen-Infektion	5	2
Hepatitis B	5	2
Hepatitis C	4	1
Sepsis	3	1
Hepatitis	3	1
Malaria	2	1
Herpes-simplex-Infektion	2	1
Masern-Infektion	2	1
Kutane Mykose	2	1
Ösophageale Kandidiasis	2	1
Virus-Infektion	1	0
Leishmaniose	1	0
Cytomegalievirus-Infektion	1	0
Kryptosporidiose	1	0
Zoster-Infektion	1	0
Varizellen-Infektion	1	0
Meningokokken-Infektion	1	0
Gonorrhö	1	0
Syphilis	1	0
Scabies	1	0
Neubildungen		
Maligne Erkrankung	12	4
Kaposi-Sarkom	7	2
Non-Hodkin Lymphom	6	2
Magenkrebs	5	2
Leberkrebs	4	1
Nierenkrebs	3	1
Darmkrebs	3	1
Lungenkrebs	3	1
Lymphom	2	1

Brustkrebs	2	1
Hämato-onkologische Erkrankung	2	1
Fibrosarkom	2	1
Myelofibrose	2	1
Melanom	1	0
Glioblastom	1	0
Hodkin Lymphom	1	0
Myom	1	0
Zwölffingerdarmgeschwür	1	0
Schilddrüsenkrebs	1	0
Ovarialkarzinom	1	0
Hirntumor	1	0
Krebs	1	0
Multiples Myelom	1	0
Mesotheliom	1	0
Bauchfellkarzinom	1	0
Thymom	1	0
Astrozytom	1	0
Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems		
Meningiom	5	2
Anämie	4	1
Leukopenie	1	0
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten		
Diabetes mellitus	28	9
Dyslipidämie	3	1
Hyperlipidämie	3	1
Hyperthyreose	3	1
Hyperurikämie	3	1
Adipositas	1	0
Hypothyreose	1	0
Morbus Basedow	1	0
Psychische und Verhaltensstörung		
Depression	6	2
Aufmerksamkeitsstörungen und Hyperaktivität	4	1
Schizophrenie	3	1
Raucher	1	0
Manisch depressive Psychose	1	0
Persönlichkeitsstörung	1	0
Schizoaffektive Störung	1	0
Medikamentenabhängigkeit	1	0
Autismus	1	0
Krankheiten des Nervensystem		
Epilepsie	11	3
Neuralgie	6	2

Enzephalitis	2	1
Meningitis	2	1
Neuropathische Schmerzen	1	0
Parkinson	1	0
Multiple Sklerose	1	0
Migräne	1	0
Organische Gehirnkrankheit	1	0
Lähmung rechte Körperseite	1	0
Medullitis	1	0
Bells's palsy	1	0
Neuromyelitis optica	1	0
Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde		
Glaukom	1	0
Netzhautentzündung	1	0
Katarakt	1	0
Netzhautablösung	1	0
Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes		
Otitis	7	2
Krankheiten des Kreislaufsystems		
Bluthochdruck	53	16
Schlaganfall	9	3
Koronare Herzkrankheit	7	2
Herzinsuffizienz	6	2
Herzinfarkt	4	1
Hirninfarkt	4	1
Arrhythmie	3	1
Hirnblutung	2	1
Vaskulitis	2	1
Zerebrale Gefäßerkrankung	2	1
Subarachnoidale Blutung	1	0
Ischämie	1	0
Kardiopathie	1	0
Artherosklerose	1	0
Chronische Herzerkrankung	1	0
Gehirnaneurysma	1	0
Krankheiten des Atmungssystems		
Grippaler Infekt	28	9
Pneumonie	25	8
Bronchitis	17	5
Atemwegsinfektion	6	2
Pharyngitis	6	2
Asthma	5	2
COPD (chronisch obstrukive Lungenerkrankung)	3	1
Lungenfibrose	3	1
Pneumopathie	2	1

Lungen Sarkoidose	1	0
Lungenödem	1	0
Alveolitis	1	0
Hämatothorax	1	0
Tonsillitis	1	0
Sinusitis	1	0
Krankheiten des Verdauungssystems		
Lebererkrankung	14	4
Gastrointestinale Infektion	10	3
Morbus Crohn	4	1
Gastritis	3	1
Leberzirrhose	2	1
Cholezystitis	2	1
Divertikulose	1	0
Pankreatitis	1	0
Hiatushernie	1	0
Ileus	1	0
Ösophagitis	1	0
Peritonitis	1	0
Hämorrhoiden	1	0
Ikterus	1	0
Krankheiten der Haut und der Unterhaut		
Lupus erythematodes	12	4
Psoriasis	4	1
Stevens-Johnson-Syndrome/Toxisch epidermale Nekrolyse	3	1
Abszess	2	1
Akutes generalisiertes pustulöses Exanthem	1	0
Bullöses pemphigoid	1	0
Urtikaria	1	0
Amyloidosus	1	0
Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes		
Arthritis	10	3
Morbus Bechterew	2	1
Sjögren-Syndrom	2	1
Dermatomyositis	2	1
Gicht	1	0
Pseudopolyarthritis	1	0
Sehnenentzündung	1	0
Fibromyalgie	1	0
Krankheiten des Urogenitalsystems		
Niereninsuffizienz	30	9
Harnwegsinfektion	11	3
Glomeronephritis	6	2
Schwere Nierenerkrankung	3	1
Atrophische Vaginitis	1	0

Prostatitis	1	0
Salpingitis	1	0
Pyelonephritis	1	0
Nierensteinleiden	1	0
Symptome und abnormale klinische und Laborfunde, die anderenorts nicht klassifiziert sind		
Krampfanfälle	15	5
Schmerzen	4	1
Halsschmerzen	2	1
Multiorganversagen	1	0
Fieber	1	0
Bewusstlosigkeit	1	0
Haemoptysis	1	0
Hyperthermie	1	0
Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen		
Bauchoperation	1	0
Protheseenentfernung	1	0
Faktoren, die den Gesundheitszustand beeinflussen und zur Inanspruchnahme des Gesundheitswesens führen		
Samonellose	2	1
Impfung	2	1
Allergie	1	0
Autoimmunerkrankung	1	0
Alkoholmissbrauch	1	0
Hornhautransplantation	1	0

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit durch Anregungen und mit ihrem fachlichen und praktischen Wissen unterstützt haben.
Insbesondere gilt mein Dank Frau Prof. Dr. Maja Mockenhaupt für die stets engagierte und intensive Betreuung sowie das entgegengebrachte Vertrauen. Ich möchte mich herzlichst für die kompetente und außerordentlich wertvolle Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Erstellung der vorliegenden Arbeit bedanken.
Bei Herrn Prof. Johannes Weiss und Herrn Prof. Schumacher möchte ich mich ganz besonders für die Bereitschaft bedanken, sich dieser Arbeit als Gutachter anzunehmen.
Frau Dr. Peggy Sekula danke ich für die hervorragende Zusammenarbeit in jeder Phase der Arbeit, vorallem ihre uneingeschränkte Bereitschaft mir ihr großes Wissen im Bereich Statistik weiterzugeben.
Danken möchte ich außerdem der Cochrane Skin Group in Nottingham, dem Deutschen Cochrane Zentrum in Freiburg und dem BMBF für deren wissenschaftliche Unterstützung.
Bei Herrn Moritz Venhoff bedanke ich mich für die fruchtbare Zusammenarbeit bei der Eignungspüfung, Qualitätsprüfung und Datenextraktion.
Mein Dank gilt ebenso Diana Krippl, Dorothea Gechter, Edith Motschall und Jochen Knaus für die hervorragende Arbeit bei der Literatursuche und -beschaffung.
Kristine Schiltz und Maren Paulmann danke ich vielmals für den wertvollen Beistand und die freundliche Unterstützung während der Zeit.
Ich bedanke mich bei allen Mitgliedern der internationalen RegiSCAR-Gruppe für die kritischen Diskussionen.
Ein großer Dank geht auch an alle kontaktierten Studiengruppen, die sich bereit erklärt haben, zusätzliche Daten zu Ihren veröffentlichen Studien bereitzustellen.
Ich möchte mich weiterhin bei allen bedanken, die mir diese Arbeit ermöglicht haben:
Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, die mir während der Anfertigung der Doktorarbeit immerzu unterstützend zur Seite standen.
Und schlussendlich einen ganz besonderen Dank an meinen Mann Dominik für die schöne gemeinsame Zeit und den uneingeschränkten Beistand.

Lebenslauf

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.