

# Kutaner Lupus erythematodes

## Cutaneous Lupus Erythematosus



A. Kuhn<sup>1,2</sup>, A. Landmann<sup>2</sup>, G. Bonsmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster

<sup>2</sup> Abteilung für Immungenetik, Tumormimmunologie, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg

### VNR

2760512013141210964

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1326097>  
 Akt Dermatol 2013; 39: 36–52  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York  
 ISSN 0340-2541

### Korrespondenzanschrift

**Prof. Dr. med. Annegret Kuhn**  
 Klinik für Hautkrankheiten  
 Universitätsklinikum Münster  
 Von-Esmarch-Straße 58  
 48149 Münster  
 kuhn@uni-muenster.de

### Lernziele

▼  
 Kenntnisse über folgende Aspekte des kutanen Lupus erythematodes:

- ▶ Epidemiologie
- ▶ Ätiologie
- ▶ Klassifikation
- ▶ Diagnostik
- ▶ Aktivitätsscore (RCLASI)
- ▶ ACR-Kriterien
- ▶ Therapie
- ▶ Prognose
- ▶ Lebensqualität

### Epidemiologie

▼  
 Der Lupus erythematodes (LE) ist eine entzündliche Autoimmunerkrankung, die eine lebensbedrohliche Organmanifestation aufweisen kann. Die am häufigsten beteiligten Organe sind die Haut, Gelenke und Nieren, aber auch das kardiovaskuläre und zentralnervöse System können betroffen sein [1]. Da sich die klinische Symptomatik bei vielen Patienten allein auf die Haut beschränkt, kann der kutane LE (CLE) auch als eigenes Krankheitsbild definiert und somit vom systemischen LE (SLE) abgegrenzt werden [3]. Andererseits können aber auch alle Subtypen des CLE in unterschiedlicher Häufigkeit in Assoziation mit einem SLE auftreten.

In der Literatur wird die Angabe über die Häufigkeit kutaner Manifestationen meistens nur in Assoziation mit dem Auftreten eines SLE erwähnt [2]. Im Verlauf der Erkrankung können sich bei 72–85% der SLE-Patienten Hautläsionen manifestieren, bei 25% sogar als erstes Symptom [3]. Die Inzidenz des CLE wird 2–3-mal höher eingeschätzt als diejenige des SLE [4]. Im Jahr 2007 bewertete die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) den CLE als schwerwiegende und seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von <5 pro 10000 Einwohner in Europa (Astion Press Release 08/2007). Eine kürzlich in Schweden durchgeführte Studie, bei der

1088 Patienten aus Stockholm analysiert wurden, hat jedoch ergeben, dass der CLE etwa genauso häufig vorkommt wie der SLE [5].

Der mit 30–60% am häufigsten im Rahmen eines SLE auftretende Subtyp ist der akut kutane LE (ACLE), der lokalisiert als Schmetterlingserythem oder als generalisierte Variante in Form eines makulopapulösen Exanthems vorkommen kann. Auch zeigen 23–28% der Patienten mit SLE kutane Läsionen, die meist schon bei Erstmanifestation der Erkrankung vorhanden sind [6]. Die Angaben zur Häufigkeit des subakut kutanen LE (SCLE) innerhalb der verschiedenen Populationen schwanken in der ursprünglichen Publikation von Gilliam und Sontheimer zwischen 9% und 27% [7]. Im Jahr 2007 wurde die Prävalenz des anti-Ro/SSA-Antikörper-positiven SCLE in Stockholm, Schweden, mit 6,2–14 pro 100000 Einwohner beschrieben [3,8].

Die verschiedenen Subtypen des CLE können sich in jedem Alter manifestieren, zeigen aber eine Prädisposition zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. In einzelnen Studien wurde deutlich, dass der diskoide LE (DLE) vermehrt bei Afrikanern vorkommt, während der SCLE eher in der kaukasischen Bevölkerung anzutreffen ist [3,9]. Der Chilblain LE (CHLE) und der LE tumidus (LET) manifestieren sich nach Angaben der Literatur häufiger in Europa und seltener in den USA [10,11]. Während der LET vermehrt bei Männern beschrieben wurde, überwiegen bei Frauen die anderen Subtypen [29,12]. In Bezug auf den Verlauf und die Prognose der Subtypen des CLE scheint jedoch ein Unterschied zwischen beiden Geschlechtern zu bestehen. Eine Studie mit 28 männlichen und 111 weiblichen Patienten hat gezeigt, dass disseminierte Hautläsionen beim DLE signifikant häufiger bei Männern als bei Frauen vorkommen [13].

### Ätiologie

▼  
 Die Komplexität des CLE erschwert das Verständnis der Pathogenese und impliziert gleichzeitig den multifaktoriellen Aspekt dieser Erkrankung.

Die Ätiologie des CLE ist noch weitgehend ungeklärt, neben Umweltfaktoren, z.B. ultravioletter Strahlung (UV-Strahlung), irritativen Stimuli, Hormonen und Medikamenten, spielen genetische Faktoren eine Rolle [14]. Insbesondere Sonnenexposition und künstliche Lichtquellen können Hautmanifestationen induzieren oder verschlechtern und in seltenen Fällen sogar zum Auftreten einer systemischen Organmanifestation, wie z.B. einer Lupusnephritis, führen [15]. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass sich Hautläsionen durch ein standardisiertes Bestrahlungsprotokoll mit UVA/UVB experimentell provozieren lassen [16].

Der „medikamenteninduzierte kutane LE“ („drug-induced“ CLE, DI-CLE) muss vom SLE-ähnlichen Bild des klassischen drug-induced LE abgegrenzt werden. Der Subtyp des CLE, der am häufigsten durch Medikamente ausgelöst wird, ist der SCLE. Insbesondere bei Patienten mit prädisponierenden Vorerkrankungen, wie z.B. einem Sjögren-Syndrom, entsprechender genetischer Veranlagung (z.B. HLA-1, -B8, -DR3) [17] und/oder Vorhandensein von anti-Ro/SSA-Antikörpern kann sich ein DI-SCLE entwickeln [3]. Bei Auftreten eines DI-SCLE oder bei Verschlechterung eines vorbestehenden SCLE sollten daher die Medikamente des Patienten überprüft und eventuell abgesetzt bzw. substituiert werden. Als Auslöser werden am häufigsten Hydrochlorothiazid und Terbinafin beschrieben [14].

Ein weiterer Risikofaktor des CLE ist das Rauchen, da nicht nur epidemiologisch, sondern auch durch klinische Studien eine Assoziation des Nikotinkonsums mit einer erhöhten Aktivität der Erkrankung belegt worden ist [18,19,90]. Der Anteil von Rauchern bei Patienten mit aktivem CLE ist deutlich höher, auch rauchen diese Patienten mehr Zigaretten als gesunde Kontrollen und beginnen bereits früh und lange vor Beginn der Erkrankung mit dem Rauchen. Der Befall der Haut ist bei Rauchern ausgedehnter als bei Nichtrauchern. Weiterhin ist das therapeutische Ansprechen auf Antimalariamittel bei Rauchern geringer, da Nikotin mit der Wirksamkeit von Antimalariamitteln interferiert [20,21]; daher sollte Patienten mit CLE und auch ihren Lebenspartnern ausdrücklich vom Nikotinkonsum durch Rauchen abgeraten werden [22]. Eine Provokation des CLE ist auch durch irritative Stimuli im Rahmen eines Köbner-Phänomens möglich [23]. Dieses wurde bevorzugt beim DLE beschrieben, wobei verschiedene exogene Faktoren, wie z.B. eine Tätowierung, die krankheitsspezifischen diskoiden Hautläsionen auslösen können.

Ein immungenetischer Hintergrund, wie er für den SLE beschrieben wird, u.a. mit der Assoziation zu verschiedenen HLA-Antigenen, Zytokin-Polymorphismen und Defizienzen von Komplementfaktoren, ist möglicherweise auch beim CLE zu finden [24]. Am besten ist eine Mutation des TREX1-Gens im Zusammenhang mit dem „fami-

liären Chilblainlupus“ untersucht worden, das eine 3'-5'-DNA-Exonuklease kodiert [25]. Zusätzlich wurde festgestellt, dass eine angeborene homozygote Defizienz von C1q ein Risikofaktor nicht nur für das Auftreten eines SLE ist, sondern auch als prädisponierender Faktor bei photosensitivem CLE eine Bedeutung haben könnte [26]. Dies führt zu der Hypothese, dass die frühen Proteine der klassischen Komplementkaskade einen physiologischen Schutz darstellen und dass in Abwesenheit von Komplement und insbesondere von C1q dem mononukleären Phagozytosesystem Immunkomplexe entgehen, die daraufhin im Gewebe abgelagert werden und zu einer entzündlichen Reaktion mit Freisetzung von Autoantigenen führen könnten [27].

Der CLE ist eine inflammatorische Autoimmunerkrankung, wobei die genetische Prädisposition und verschiedene Umweltfaktoren, wie z.B. UV-Strahlung, Medikamente, Hormone, Rauchen oder irritative Stimuli, die Erkrankung beeinflussen können.

## Klassifikation



Die Klassifikation der vielfältigen Hautläsionen beim CLE basiert auf der Einteilung nach James N. Gilliam, der aufgrund histologischer Kriterien LE-spezifische und LE-unspezifische kutane Manifestationen unterschieden hat [7]. Zu den LE-unspezifischen kutanen Manifestationen, die häufiger mit einem SLE assoziiert sind, zählen u.a. Veränderungen an den Akren in Form einer okklusiven Vaskulopathie und andere vaskuläre Hautläsionen (z.B. periunguale Teleangiektasien, Livedo racemosa, Thrombophlebitis, Raynaud-Syndrom). Die LE-spezifischen kutanen Manifestationen werden aufgrund klinischer, serologischer, histopathologischer und genetischer Befunde differenziert und als CLE bezeichnet. Die Klassifikation des CLE wurde 2004 überarbeitet und umfasst 4 verschiedene Subtypen [28] (● Tab. 1).

## Subtypen

### Akut kutaner Lupus erythematoses (ACLE)

Beim ACLE wird zwischen einer lokalisierten und einer generalisierten Form unterschieden [29]. Die lokalisierte Form manifestiert sich weitaus häufiger und zeigt typischerweise das charakteristische Bild eines „Schmetterlingserythems“, das sich zentrofazial unter Aussparung der Nasolabialfalten symmetrisch über die Wangen und den Nasenrücken ausbreitet, scharf und regelmäßig begrenzt ist und vom Patienten häufig als Sonnenbrand fehlgedeutet wird [29,30]. Die generalisierte Form des ACLE ist durch eine exanthematische Ausbreitung mit multiplen, tiefroten oder lividen, konfluierenden Makulae und Papeln am gesamten Integument gekennzeichnet. Häufig ist sie mit einer erhöhten Krankheitsaktivität assoziiert und



**Tab. 1** Düsseldorfer Klassifikation des kutanen Lupus erythematoses.<sup>1</sup>

<b>Akut kutaner Lupus erythematoses (ACLE)</b>
– lokalisierte Form
– generalisierte Form
<b>Subakut kutaner Lupus erythematoses (SCLE)</b>
– anuläre Form
– papulosquamöse Form
<b>Chronisch kutaner Lupus erythematoses (CCLE)</b>
– diskoider Lupus erythematoses (DLE)
lokalisierter Form
disseminierter Form
– Lupus erythematoses profundus (LEP; Synonym: LE panniculitis)
– Chilblain Lupus erythematoses (CHLE)
<b>Intermittierender kutaner Lupus erythematoses (ICLE)</b>
– Lupus erythematoses tumidus (LET)

<sup>1</sup> modifiziert nach Kuhn et al. [28].

**Abb. 1** SCLE: Anuläre Plaques mit nach innen gerichteter Schuppenkruste und erythematösem Rand mit polyzyklischer Konfluenz sowie hypopigmentiertem Zentrum am Rücken.



differenzialdiagnostisch von Arznei- und Virusexanthemen abzugrenzen. Im Bereich der Hände sind die Fingerstreckseiten insbesondere interphalangeal befallen (bei der Dermatomyositis sind die Fingerknöchel betont). Am proximalen Nagelfalz können Teleangiektasien, eine periunguale Rötung und eine rote Lunula auffallen. Bei einer sehr akuten Manifestation können an der Mundschleimhaut, besonders am harten Gaumen und an den Lippen, Erosionen und Ulzerationen auftreten. Es kann sich sogar das Bild einer toxisch epidermalen Nekrolyse (TEN) entwickeln, das als „acute syndrome of apoptotic pan-epidermolysis“ (ASAP) bezeichnet wird [31]. Die Abheilung des ACLE erfolgt in der Regel ohne Narbenbildung, es kann jedoch zu einer transienten postinflammatorischen Hyperpigmentierung kommen [3]. Zusätzlich kann sich neben einem diffusen Telogeneffluvium das sogenannte „Lupus-Haar“ ausbilden, mit feinen dünnen Haaren, insbesondere peripher am Haaransatz, die leicht abbrechen. Der ACLE manifestiert sich bei 20–60% der Patienten mit SLE, wird allerdings nicht immer als eigenständige Variante angesehen, da diese Form meistens mit einem akuten Krankheitsverlauf und einer systemischen Organmanifestation assoziiert ist.

Für den ACLE ist das sogenannte „Schmetterlingserythem“ charakteristisch, das sich zentrofazial unter Aussparung der Nasolabialfalten symmetrisch über die Wangen und den Nasenrücken ausbreitet.

## Subakut kutaner Lupus erythematoses (SCLE)

Beim SCLE zeigen sich entweder symmetrisch anuläre, erythematöse Plaques mit nach innen gerichteter Schuppung, zentraler Ablassung und bogiger oder gyrierter Begrenzung durch polyzyklische Konfluenz oder papulosquamöse bzw. psoriasiforme konfluierende Plaques, auch ein gemeinsames Auftreten beider Morphen ist möglich [9]. Da der SCLE durch eine ausgeprägte Photosensitivität gekennzeichnet ist, finden sich die Hautläsionen des SCLE bevorzugt an lichtexponierten Arealen wie Hals, Schultern, V-Areal des oberen Thorax und Streckseiten der Arme (☉ **Abb. 1**). Das Gesicht kann frei sein, der Kinnschatten ist in der Regel ausgespart. Unter den Subtypen des CLE nimmt der SCLE eine intermediäre Stellung ein, da er häufiger mit dem Auftreten milder systemischer Begleitreaktionen (insbesondere Arthralgien, Myalgien, Müdigkeit und Abgeschlagenheit) assoziiert ist [29,30]. Der SCLE hat einen schubförmig-rezidivierenden Verlauf und heilt ohne Narbenbildung ab, charakteristisch sind jedoch häufig persistierende vitiligoartige Hypopigmentierungen. Ebenfalls charakteristisch sind anti-Ro/SSA- (79–90%) und/oder anti-La/SSB-Antikörper (30–50%), der häufige Nachweis eines positiven Rheumafaktors sowie eine hohe Assoziation mit HLA-A1, -B8 und -DR3 [14].

Das Rowell-Syndrom, das durch Erythema exsudativum multiformeartige Hautläsionen charakterisiert ist, stellt vermutlich eine Variante des SCLE dar [32]. Selten kann der SCLE auch ein TEN-ähnliches Bild aufweisen [31].

Der SCLE manifestiert sich als anuläre und/oder papulosquamöse/psoriasiforme Variante und ist durch eine hohe Photosensitivität, Vorhandensein von anti-Ro/SSA-Antikörpern in hohem Prozentsatz und ein charakteristisches immungenetisches Profil gekennzeichnet.

## Chronisch kutaner Lupus erythematoses (CCLE)

### Diskoider Lupus erythematoses (DLE)

Die Hautläsionen des DLE beginnen uni- oder bilateral mit persistierenden linsen- bis münzgroßen, scharf begrenzten Erythemen und einem deutlich tastbaren Infiltrat (☉ **Abb. 2a**). Charakteristisch sind festhaftende, weiße, folliculäre Hyperkeratosen mit Hyperästhesie („Tapezier-nagelphänomen“), deren manuelles Abheben schmerzhaft ist. Der aktive Randsaum der diskoiden Läsionen weist ein Erythem auf [29,30]. Im Verlauf heilt der DLE mit Atrophie und zentraler Narbenbildung, Hypo- und Hyperpigmentierungen ab, und in behaarten Arealen entsteht eine vernarbende Alopezie (☉ **Abb. 2b**). Im Bereich von Nase und Mund können sich Mutilationen ausbilden, perioral häufig mit vermikulärer (wurmstichartiger) Narbenbildung. Überwiegend





tritt der DLE als lokalisierte Form (80%) auf, Prädisloktionsstellen sind das Gesicht und das Kapillitium, wobei insbesondere die Wangen, Stirn, Ohren, Nase und Lippen befallen sind. Die diskoiden Läsionen können sich auch an der Mundschleimhaut manifestieren, wobei die Wangenschleimhaut häufiger als der Gaumen betroffen ist. Seltener entstehen die Läsionen auch am Stamm und den Streckseiten der Extremitäten, sodass diese Ausbreitung als disseminierte Form des DLE (DDLE) definiert wird (► **Abb. 3**). Der DLE kann mit allen anderen Subtypen des CLE koexistieren, und bei ca. 10% der Patienten können diskoiden Hautläsionen auch erstes Krankheitszeichen eines SLE sein [14]. Daher sollte bei Erstvorstellung eines Patienten mit DLE eine systemische Organmanifestation ausgeschlossen werden. Hochtitrige ANA finden sich beim DLE nur selten, gelegentlich sind anti-Ro/SSA- oder anti-U1-RNP-Antikörper vorhanden, in der Regel aber keine anti-dsDNS-Antikörper.

Der DLE ist der häufigste Subtyp des CLE und entwickelt im Verlauf eine zentrale Narbenbildung sowie Hypo- und Hyperpigmentierungen und in behaarten Arealen eine vernarbende Alopezie.

#### Lupus erythematoses profundus (LEP)

Der LEP (auch: Lupus panniculitis) ist durch das Auftreten subkutaner, knotiger oder plattenartiger, derber Infiltrate gekennzeichnet, die bis in das subkutane Fettgewebe reichen und mit der darüber liegenden Haut verbacken sein können. Histologisch findet sich eine lobuläre Pannikulitis. Prädisloktionsstellen sind insbesondere die Oberschenkel und die Glutealregion sowie die oberen Extremitäten, aber auch das Kapillitium, das Gesicht und die Brustregion können befallen sein. Im Verlauf kann der LEP ulzerieren und mit tief eingezogenen, kosmetisch stark beeinträchtigenden Narben und einer Lipatrophie abheilen (► **Abb. 4**) [29,30]. In älteren Läsionen kann es zu Kalzifizierungen kommen. Bei bis zu 75% der Patienten können ANA nachgewiesen werden, spezifische Autoantikörper in der ANA-Differenzierung sind jedoch meistens nicht nachweisbar [14]. Der LEP kann selten durch ein Trauma und irritative Stimuli im Sinne eines Köbner-Phänomens getriggert werden und sowohl mit einem DLE als auch einem SLE assoziiert sein.

Die Läsionen des LEP können ulzerieren und mit kosmetisch stark beeinträchtigenden Narben und einer Lipatrophie abheilen.

#### Chilblain Lupus erythematoses (CHLE)

Der CHLE ist durch druckdolente, lividrote Schwellungen und polsterartige Knoten mit zum Teil zentraler Erosion, Ulzeration oder Keratose gekennzeichnet, die in der feucht-kalten Jahreszeit auftreten. Diese Hautläsionen manifestieren



**Abb. 2** a DLE: Diskoide Läsion mit zentraler weißer Hyperkeratose und erythematösem Rand an der linken Wange und präaurikulär. b Vernarbende Alopezie mit Hyperkeratose und Erythem am Kapillitium.



**Abb. 3** DDLE: Konfluierende diskoiden erythematöse Herde mit weißen, folliculären Hyperkeratosen am rechten Unterarm.

sich fast ausschließlich bei Frauen an den distalen, kälteexponierten Arealen der Extremitäten, insbesondere an Fingern, Zehen und Fersen, seltener auch an Nase und Ohren (► **Abb. 5**). Abhängig von der Jahreszeit zeigt der CHLE einen chronischen Verlauf, eine klinische und histologische Abgrenzung von Perniones ist häufig schwierig [29,30]. Hinweisend können erhöhte ANA, anti-Ro/SSA-Antikörper und ein positiver Rheumafaktor sein; eine Assoziation mit anderen Subtypen des CLE unterstützt ebenfalls die Diagnose. In bis zu 20% entwickeln sich bei Patienten mit CHLE Anzeichen eines SLE.

Der CHLE manifestiert sich in der feucht-kalten Jahreszeit, sodass die Abgrenzung von Perniones häufig schwierig ist.



**Abb. 4** Z. n. LEP: Tiefe Lipatrophie am linken Oberarm.



**Abb. 5** CHLE: Entzündliches Erythem und Ödem mit Hyperkeratose am Fingerendglied D3.



**Abb. 6** LET: Kleine anuläre Plaques mit ödematösem eleviertem Rand ohne epidermale Komponente.



### Intermittierender kutaner Lupus erythematosus (ICLE)

#### Lupus erythematosus tumidus (LET)

Der LET ist eine seltene Variante des CLE, die sich aufgrund der sehr hohen Photosensitivität bevorzugt in lichtexponierten Arealen wie dem Gesicht, dem oberen Thorax und der oberen Extremität manifestiert [33, 34]. Die charakteristischen Hautläsionen erscheinen als sukkuente, Urtikaria-ähnliche, erythematöse Papeln oder Plaques ohne epidermale Beteiligung, die auch halbmondförmig oder anulär angeordnet sein können und

ohne Vernarbung und Dyspigmentierung abheilen (● **Abb. 6**). Der LET kann durch standardisierte Photoprovokationstestungen bei über 70% der Patienten induziert werden und ohne Vernarbung oder Dyspigmentierung abheilen [35]. Dieser Subtyp ist durch einen wechselhaften Verlauf mit guter Prognose gekennzeichnet, eine Assoziation mit systemischer Organbeteiligung ist eher selten und eine spontane Rückbildung ist möglich. Erhöhte Titer von ANA finden sich in 10–30%, anti-Ro/SSA- und/oder anti-La/SSB-Antikörper in ca. 5% der Patienten. Aufgrund der oft schwierigen differenzialdiagnostischen Abgrenzung des LET von der lymphozytären Infiltration Jessner-Kanof/Erythema arciforme et palpabile wurde der LET in der Literatur nur selten berücksichtigt und die Bewertung als eigene Entität lange Zeit erschwert [11]. Ob die lymphozytäre Infiltration Jessner-Kanof eine eigene Erkrankung darstellt oder dem LET zugeordnet werden kann, wird zurzeit noch diskutiert.

Der LET ist durch sukkuente, Urtikaria-ähnliche, erythematöse Papeln oder Plaques ohne epidermale Beteiligung gekennzeichnet und heilt ohne Residuen ab.

### Sonderformen

#### Bullöser Lupus erythematosus (BLE)

Charakteristisch für das seltene Krankheitsbild des BLE ist eine subepidermale Blasenbildung mit bandförmigen oder granulären Ablagerungen von Immunglobulinen und Komplement entlang der Basalmembran in der direkten Immunfluoreszenz (DIF). Auf erythematösem Grund und/oder normaler Haut können sich einzelne oder gruppierte kleine oder größere pralle Blasen bilden [36]. Häufig zeigen die Patienten neben einem erhöhten Titer von ANA auch Antikörper gegen Kollagen Typ VII wie bei der Epidermolysis bullosa aquisisa [90]. In der Regel ist der BLE mit akuten und schweren Verläufen eines SLE assoziiert. Der BLE ist jedoch von bullösen Hautläsionen abzugrenzen, die sich sekundär bei Patienten mit anderen Subtypen des CLE entwickeln können, z. B. im peripheren Bereich ausgeprägter Läsionen des SCL. Weiterhin sind bullöse Autoimmundermatosen (z. B. bullöses Pemphigoid) vom BLE abzugrenzen, die anekdotisch in Assoziation mit einem SLE beschrieben worden sind.

Der BLE zeigt eine subepidermale Blasenbildung und ist häufig mit akuten und schweren Verläufen eines SLE assoziiert.

#### Neonataler Lupus erythematosus (NLE)

Der NLE wird überwiegend durch die diaplazentare Übertragung von anti-Ro/SSA-Antikörpern (zum Teil in Kombination mit anti-La/SSB-Antikörpern) von der Mutter auf den Fetus ausgelöst [37]. Die kutanen Manifestationen des NLE kön-



**Tab. 2** Laboruntersuchungen bei kutanem Lupus erythematoses (CLE).<sup>1</sup>

Basislabor bei Verdacht auf CLE:	Spezielle Laboruntersuchungen (nach histologischer Diagnosesicherung eines CLE):
<ul style="list-style-type: none"> <li>– BSG</li> <li>– CRP</li> <li>– Differenzialblutbild</li> <li>– Leberenzyme (GPT, <math>\gamma</math>GT, AP, LDH)</li> <li>– Serum-Kreatinin</li> <li>– Ggf. CK</li> <li>– Urinstatus und -sediment</li> <li>– ANA-Titer und -muster (HEp-2-Zelltest)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anti-ds-DNS und ENA-Screen bei positiven ANA (HEp-2-Zelltest)</li> <li>– Komplementfaktoren C3 und C4</li> <li>– Antiphospholipid-Antikörper, PTT, Lupus-Antikoagulans</li> <li>– Immunglobuline</li> <li>– Rheumafaktor</li> <li>– TSH, Schilddrüsenantikörper</li> <li>– VDRL</li> <li>– Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate</li> <li>– Eiweißausscheidung im 24 h-Urin (bei Nachweis von Eiweiß im Urinstatus)</li> <li>– Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Aktivität (vor Therapie mit Antimalariamitteln fakultativ, bei Dapson obligat). Weitere Laboruntersuchungen sind abhängig von der klinischen Symptomatik.</li> </ul>

<sup>1</sup> modifiziert nach Kuhn et al. [14].

nen bereits bei der Geburt vorhanden sein, aber auch erst in den ersten Lebenswochen auftreten, morphologisch entsprechen sie den Hautveränderungen eines SCLÉ [90]. Die erythematösen Flecken, Papeln und anulären Plaques mit nach innen gerichteter Schuppung treten vor allem an UV-exponierten Arealen auf. Die Mütter, die Antikörper gegen Ro/SSA und/oder La/SSB aufweisen, können klinisch unauffällig oder an einer Kollagenose erkrankt sein. Beim Feten bilden sich Antikörper zusammen mit den Hautveränderungen innerhalb von 6 Monaten zurück [91]. Eine Organbeteiligung des hämatopoetischen Systems, der Leber oder der Nieren ist sehr selten. Die Kinder sollten in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden, da die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Autoimmunerkrankungen im weiteren Verlauf erhöht sein kann. Die anti-Ro/SSA- und anti-La/SSB-Antikörper können das Reizleitungssystem des fetalen Herzens schädigen und zum kongenitalen AV-Block führen. Das Risiko eines AV-Blocks in der Erstschwangerschaft einer anti-Ro/SSA-Antikörper-positiven Mutter beträgt 2–3%, hat die Mutter bereits ein Kind mit NLE geboren, steigt das Risiko in einer Folgeschwangerschaft bis auf 25% [91]. Bei Patienten mit SLE wird heutzutage Hydroxychloroquin in der Regel in der Schwangerschaft belassen, wenn die Patienten Hydroxychloroquin schon zum Zeitpunkt der Konzeption einnahmen. Bei anti-Ro/SSA-Antikörper-positiven Patienten, die bereits ein Kind mit kardialer Beteiligung geboren hatten (AV-Block 2. oder 3. Grades, isolierte Kardiomyopathie, endokardiale Fibroelastose), war das Risiko bei Einnahme von Hydroxychloroquin während einer Folgeschwangerschaft reduziert. Eine kardiale Beteiligung der Feten trat nur bei 7,5% dieser Patienten auf (3 von 40) gegenüber 21,2% (46 von 217) bei den Feten, deren Mütter kein Hydroxychloroquin in der Schwangerschaft einnahmen.

Der NLE wird überwiegend durch die diaplazentare Übertragung von anti-Ro/SSA-Antikörpern von der Mutter auf den Fetus ausgelöst.

## Diagnostik



Die Diagnostik von Hautmanifestationen des CLE basiert auf einer detaillierten Anamnese, der dermatologisch-klinischen Untersuchung und der Histopathologie (ggf. auch in Kombination mit der direkten Immunfluoreszenz). Für die weitere Beurteilung ist insbesondere die serologische und, symptomorientiert, eine apparative Diagnostik zu empfehlen [14]. Zusätzlich kann eine standardisierte Photoprovokationstestung von diagnostischem Nutzen sein.

## Labordiagnostik

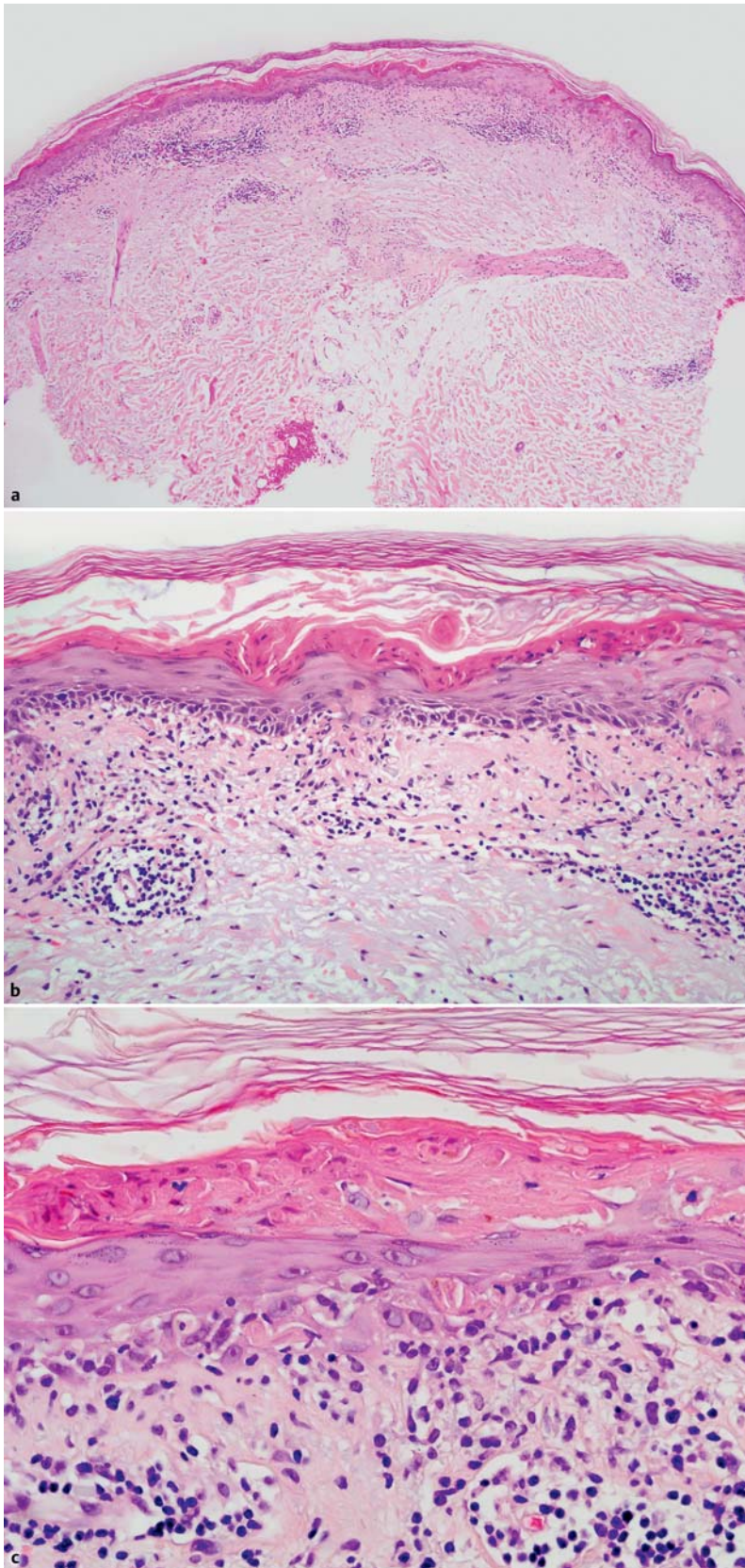
Bei Verdacht auf einen CLE wird eine gezielte Labordiagnostik empfohlen, die nach histopathologischer Bestätigung der Diagnose erweitert werden sollte (► Tab. 2). Im Serum der Patienten können ANA in Abhängigkeit von dem jeweiligen Subtyp in unterschiedlicher Häufigkeit nachgewiesen werden, die jedoch wesentlich niedrigere Titer als beim SLE aufweisen. Zusätzlich zum Nachweis von anti-Ro/SSA- und anti-La/SSB-Antikörpern, die insbesondere bei Patienten mit SCLÉ auftreten, gibt es keine weiteren spezifischen Autoantikörper für die einzelnen Subtypen des CLE. Charakteristisch ist vielmehr die Abwesenheit von Autoantikörpern gegen ds-DNS und Sm, die nur bei Patienten mit SLE vorkommen [38].

## Histologie

Die verschiedenen Subtypen des CLE zeigen in der histologischen Untersuchung häufig ein perivaskuläres und periadnexielles lymphozytäres Infiltrat sowie eine als „Interface-Dermatitis“ bezeichnete lymphozytäre Entzündung der dermoepidermalen Grenzzone [3, 39, 40]. Als Folge der vakuoligen Degeneration der Basalmembranzone mit nekrotischen Keratinozyten in der unteren Epidermis kommt es insbesondere beim DLE zur Atrophie der Epidermis mit einer Verbreiterung der Basalmembran. In frühen Läsionen werden in der papillären Dermis Ödeme und Erythrozytenextravasate beobachtet, in älteren Läsionen lagern sich Melanophagen als Folge der vakuolären Degeneration in der oberen Dermis ab. Der SCLÉ zeigt hingegen häufig nur eine geringe Hyperkeratose bei







**Abb. 7** Histologie (HE-Färbung): **a** Übersicht eines SCLÉ mit schmaler Epidermis, Interface-Dermatitis und lymphozytärem Infiltrat vor allem im Bereich der oberen Dermis. **b, c** Interface-Dermatitis und Vakuolisierung der Basalmembranzone mit einzelnen nekrotischen Keratinozyten.

schmäler bis atropher Epidermis (☉ **Abb. 7a–c**). In der Dermatohistopathologie können einzelne Kriterien für oder gegen einen bestimmten Subtyp des CLE sprechen; so ist z. B. der LEP durch eine lobuläre Pannikulitis mit dichtem lymphoidzelligem Infiltrat und Muzinablagerungen charakterisiert (☉ **Abb. 8a, b**). Typisch für den LET ist hingegen das Fehlen der sonst charakteristischen Interface-Dermatitis (allenfalls diskret fokal vorhanden) in Kombination mit dichten Muzinablagerungen und lymphozytärem Infiltrat [41] (☉ **Abb. 8c**). Da die Dermatohistopathologie jedoch nicht immer ein für die Subtypen des CLE typisches Bild zeigt und Überschneidungen auftreten können, müssen zur endgültigen Einordnung der Erkrankung klinische, serologische und dermatohistopathologische Befunde korreliert werden [42].

Beim CLE ist histopathologisch häufig ein perivaskuläres und periadnexielles lymphozytäres Infiltrat sowie eine als „Interface-Dermatitis“ bezeichnete lymphozytäre Entzündung der dermoepidermalen Grenzzone zu beobachten.

### Direkte Immunfluoreszenz (DIF)

Die direkte Immunfluoreszenz kann die klinische und histologische Diagnose des CLE unterstützen. Bei allen Subtypen des CLE können mit dieser Methode bandförmige Ablagerungen von Immunglobulinen (IgG und IgM, seltener IgA) und Komplement (meist C3) entlang der Basalmembranzone läsionaler Haut in unterschiedlicher Häufigkeit nachgewiesen werden [43]. Bandförmige Ablagerungen von IgG (mit oder ohne C3) in unbeeinträchtigter, lichtgeschützter Haut können auf einen SLE hinweisen (positiver Lupusbandtest). Im Gesamtkontext der diagnostischen Möglichkeiten tritt die DIF heutzutage jedoch in den Hintergrund.

### Photoprovokationstestung

Zur Objektivierung der Photosensitivität bei Patienten mit CLE wurde ein standardisiertes Protokoll für eine Photoprovokationstestung entwickelt [15]. Die Indikation für eine Photoprovokationstestung ist insbesondere dann gegeben, wenn Zweifel an der Diagnose eines CLE bestehen, das Vorhandensein anderer Photodermatosen, wie die häufig assoziierte polymorphe Lichtdermatose (PLD), ausgeschlossen werden soll oder die Anamnese bezüglich der Lichtempfindlichkeit des betreffenden Patienten nicht eindeutig erhoben werden kann [3]. Für den CLE ist eine zeitverzögerte Manifestation kutaner Läsionen nach Photoprovokation ( $8 \pm 4,6$  Tage) und eine längere Persistenz der positiven Testreaktionen im Vergleich zu anderen Photodermatosen charakteristisch. Bei Patienten mit PLD entwickeln sich z. B. die Läsionen, die durch eine Photoprovokation induziert werden, im Vergleich zum CLE signifikant früher [16]. Aufgrund der zeitlichen Latenz der UV-Exposition und dem Auftreten eines CLE korrelieren die



Angaben zur anamnestischen Photosensitivität bei den verschiedenen Subtypen der Erkrankung jedoch nicht immer mit den Ergebnissen der Photoprovokation [14]. Im Einzelfall kann daher die Photoprovokationstestung den Patienten auch für die Notwendigkeit konsequenter Lichtschutzmaßnahmen sensibilisieren. Vor der Photoprovokationstestung muss eine Aufklärung über Nutzen und Risiken erfolgen, die u. a. eine Erörterung potenzieller Nebenwirkungen, wie z. B. Dermatitis solaris, persistierende Hyperpigmentierung, einschließen sollte. Photoprovokierte Läsionen sollten jedoch nicht nur klinisch bis zu 4 Wochen nach UV-Exposition beurteilt werden, sondern möglichst auch histopathologisch aufgearbeitet werden [14].

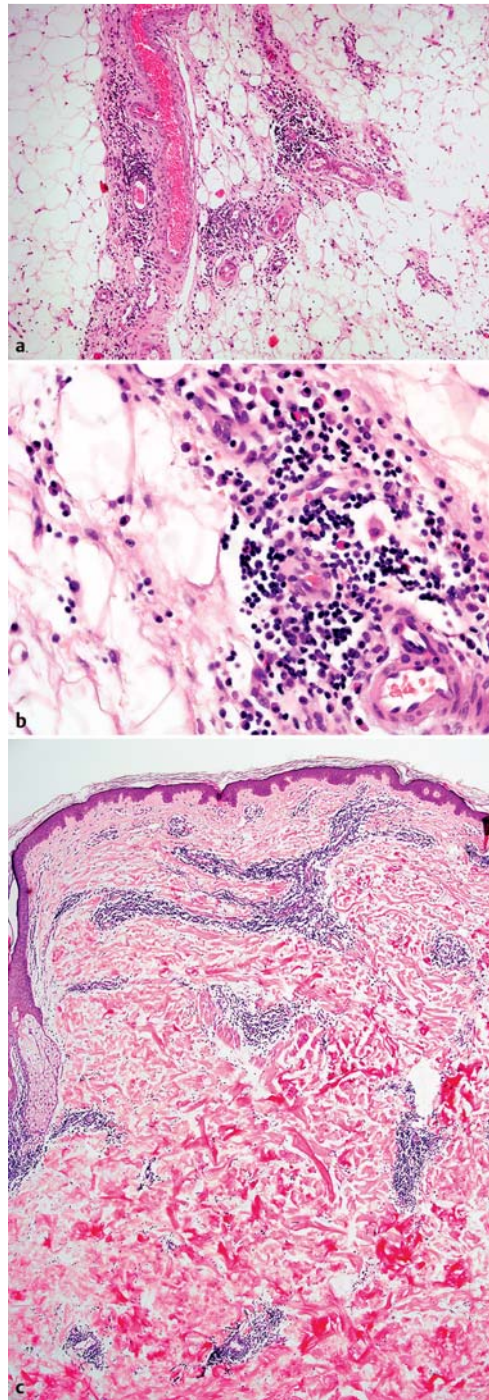
### Apparative Diagnostik

Apparative Untersuchungen beim CLE sind initial nicht indiziert und sollten symptom- und verlaufsorientiert sowie in Abhängigkeit von der eingeleiteten Therapie durchgeführt werden (● Tab. 3). Eine laborchemische Verschlechterung der Nierenfunktion mit erhöhter Eiweißausscheidung, ein kontinuierlicher Blutdruckanstieg oder die Entwicklung von Beinödemen sollten neben einer Duplex-Sonografie der Niere ggf. eine Nierenbiopsie nach sich ziehen, um eine behandlungsbedürftige Glomerulonephritis als Manifestation eines SLE nicht zu übersehen. Bei Wesensveränderungen, Kopfschmerzen verschiedenster Art, motorischen und sensorischen Ausfällen als Zeichen einer neurologischen Manifestation sollte auch beim CLE eine neurologische/psychiatrische Untersuchung mit Kernspintomografie des Gehirns durchgeführt werden [90]. In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik sollte ggf. ein Elektroenzephalogramm, ein Elektromyogramm, die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit und eine Liquorpunktion angeschlossen werden [14]. Bei kardiopulmonaler Symptomatik ist eine Echokardiografie, eine Lungenfunktion und ggf. ein hochauflösendes CT-Thorax zu empfehlen.

### Aktivitätsscore (RCLASI)



Zur Beurteilung der Effektivität einer Therapie bei Patienten mit ACLE/SLE, DLE und SCLE wurde der Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI) entwickelt, ein Punktwertesystem, das sowohl die anatomische Region (z. B. Gesicht, Brust, Arme) als auch die Morphologie (Erythem, Schuppung, Dyspigmentierung, Vernarbung) der einzelnen Hautläsionen berücksichtigt [44]. Weiterhin wird zwischen Aktivität („activity“) und Schädigung („damage“) der Erkrankung unterschieden, wobei Punktwerte von 0 bis max. 3 den einzelnen Effloreszenzen zugeteilt werden können. Da aber nicht alle Subtypen des CLE, wie z. B. der LET oder der LEP, mit dem CLASI ähnlich gut erfasst werden können, wurde



**Abb. 8** Histologie (HE-Färbung): **a** LEP mit lobulärer Pannikulitis mit dichtem lymphocytärem Infiltrat. **b** Detailaufnahme mit Fettgewebnekrosen und Histiozyten mit phagozytiertem nukleärem Debris. **c** Übersicht eines LET mit dermalen „fleckförmigen“ lymphocytären Infiltraten, die perivaskulär und periadnexial angeordnet sind, sowie interstitiellen Muzinablagerungen.

dieser überarbeitet und als „Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (RCLASI)“ validiert [45]. Um auch frühe Stadien des CLE und insbesondere den LET zu erfassen, wurde z. B. die Kategorie „Ödem/Infiltrat“ in den Aktivitätsscore aufgenommen; weiterhin wurden die Parameter „subkutaner Knoten/Plaque“ und „Lipatrophy“ eingeschlossen, um den LEP genau zu erfassen. Auch wurde die Beteiligung der Schleimhaut genauer definiert, indem zwischen erythematöser und keratotischer Manifestation unterschieden und Erosion/Ulzeration hinzugefügt wurden [90]. Kürzlich wurden noch 2 weitere Scores für die Aktivität („activity“) und





**Tab. 3** Apparative Diagnostik bei kutanem Lupus erythematoses.<sup>1</sup>

Diese Untersuchungen sind nur symptomorientiert indiziert:

- Röntgen-Thorax
- EKG
- Echokardiografie
- Lungenfunktion mit Messung der CO-Diffusionskapazität
- (falls pathologisch ggf. HR-CT Thorax)
- Abdomensonografie
- Ultraschall, Duplexsonografie und ggf. Röntgen der Gelenke

<sup>1</sup> modifiziert nach Kuhn et al. [14].

Schädigung („damage“) des DLE (SADDLE) bzw. CLE (CLASS) vorgeschlagen [46, 47].

Der RCLASI ist ein Score zur Bestimmung der Aktivität und Schädigung der verschiedenen Subtypen des CLE.

### ACR-Kriterien

Zur Klassifikation des SLE wurden Kriterien vom „American College of Rheumatology (ACR)“ entwickelt, die 1977 erstellt und 1982 überarbeitet worden sind [3, 48]. Falls 4 oder mehr dieser 11 Kriterien (gleichzeitig oder im Verlauf der Erkrankung) erfüllt sind, gilt die Diagnose eines SLE als bestätigt. Da allein 4 Kriterien dermatologische Aspekte (Schmetterlingserythem, diskoide Hautläsionen, orale oder nasale Schleimhautulzera, Photosensitivität) umfassen oder Kriterien relativ unspezifisch sein können, z. B. Photosensitivität bei gleichzeitiger polymorpher Lichtdermatose (PLD), liegt keine hohe Spezifität für die Diagnose eines SLE vor, d. h. Patienten mit CLE können formal die ACR-Kriterien erfüllen, ohne an einem manifesten SLE erkrankt zu sein [14]. Ca. 50% der Patienten mit SCLE und ca. 20% der Patienten mit DLE erfüllen 4 oder mehr ACR-Kriterien, sodass folglich ein SLE überdiagnostiziert wird [14]. Insbesondere Patienten mit SCLE können eigentlich nicht nach den ACR-Kriterien evaluiert werden, da außer dem Schmetterlingserythem und diskoiden Läsionen keine anderen LE-spezifischen Hautmanifestationen in diesen Kriterien enthalten sind. Aufgrund der Überbewertung und der geringen Spezifität der dermatologischen Kriterien eignen sich die ACR-Kriterien daher nicht für die Abgrenzung des CLE vom SLE. Im Jahr 2012 wurden von den Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) neue Kriterien zur Klassifikation des SLE aufgestellt. Diese SLICC-Kriterien umfassen 17 klinische und immunologische Kriterien und beinhalten im Vergleich zu den ACR-Kriterien z. B. zusätzlich das Kriterium der nicht-vernarbenen Alopezie oder auch der Synovitis, jedoch wird z. B. „Photosensitivität“ nicht mehr als eigenes Kriterium aufgeführt [92].

Die ACR-Kriterien eignen sich aufgrund der geringen Spezifität und der Überbewertung der dermatologischen Kriterien nicht zur Abgrenzung des CLE vom SLE.

### Therapie

Die Behandlung des CLE erfordert eine der Aktivität und Ausprägung sowohl kutaner als auch möglicher systemischer Manifestationen angepasste Vorgehensweise, eine topische Therapie ist nur bei Befall einzelner Areale indiziert. Therapieresistenz, ausgedehnte Beteiligung und/oder Risiko einer Vernarbung bzw. Dyspigmentierung machen eine frühzeitige systemische Therapie notwendig [3, 50, 51]. Prophylaktischen Maßnahmen, wie z. B. Lichtschutz, Nikotinkarenz und Meiden von auslösenden Medikamenten, kommen neben der Therapie bereits vorhandener kutaner Manifestationen eine besondere Bedeutung zu.

### Prophylaxe

In zahlreichen Studien und Berichten wurde eine hohe Photosensitivität bei Patienten mit CLE beobachtet, die mit einer UV-Induktion bzw. Verschlechterung der Erkrankung assoziiert ist; daher sind konsequente Lichtschutzmaßnahmen wichtig [15]. Eine Sonnenexposition sollte insbesondere in den Mittagsstunden (11 – 15 Uhr) vermieden werden, auch von künstlicher UV-Strahlung (z. B. in Sonnenstudios) wird abgeraten. Patienten sollten auch darauf hingewiesen werden, dass Fensterglas (auch Autoscheiben) für UVA-Strahlung durchlässig ist [52].

Die Applikation von Sonnenschutzpräparaten mit hochpotenten chemischen und/oder physikalischen UVA- und UVB-Lichtschutzfiltern (LSF 50+), die in ausreichender Menge (ca. 2 mg/cm<sup>2</sup>) und mindestens 20 – 30 Minuten vor der Sonnenexposition aufgetragen werden sollten sowie das Tragen von lichtundurchlässiger Kleidung und einer Kopfbedeckung ist als konsequenter Lichtschutz zu empfehlen [3, 53]. Kürzlich hat eine prospektive randomisierte, doppelblinde, intraindividuelle vehikel-kontrollierte Studie gezeigt, dass durch die Anwendung eines breiten chemischen und physikalischen UVA- und UVB-Lichtfilters mit Vitamin E als Antioxidans die Induktion eines CLE in einer standardisierten Photoprovokationstestung bei 16 Patienten verhindert werden konnte [54]. Zurzeit werden Lichtschutzpräparate beim CLE wie auch bei anderen schweren Lichtdermatosen von den Krankenkassen leider nicht mehr erstattet, obwohl durch diese präventive Maßnahme topische und systemische Medikamente eingespart und Exazerbationen der Erkrankung verhindert werden können [15]. Weitere Maßnahmen zur Prophylaxe eines CLE beinhalten, dass diesen Patienten ausdrücklich vom Nikotinkonsum durch Rauchen abgeraten werden sollte [14]. Patienten mit DLE sollten auch über das Köbner-Phänomen aufgeklärt werden [23], und SCLE-Patienten sollten auf die am häufigsten beschriebenen Medikamente, die einen DI-SCLE auslösen können (z. B. Terbinafin, Hydrochlorothiazid), verzichten [55]. Bei Patienten mit Kinderwunsch ist eine Untersuchung auf Antikörper



gegen Ro/SSA und La/SSB sowie auf anti-Cardiolipin-, anti-Beta-2-Glykoprotein-Antikörper und das Lupus-Antikoagulans anzuraten.

Zur Vorbeugung von Hautläsionen oder deren Exazerbation werden ein konsequenter Lichtschutz, Rauchabstinenz und das Meiden bestimmter Medikamente empfohlen.

### Topische Therapie

Die Therapie der ersten Wahl zur lokalen Behandlung von kutanen Manifestationen eines CLE sind topische Glukokortikosteroide der Wirkstoffklassen II und III (☛ Tab. 4). Es besteht zwar ein breiter Konsens zur Effektivität von Glukokortikosteroiden, jedoch existiert hierzu laut „Cochrane Database of Systemic Reviews“ nur eine randomisierte Studie [56]. Wegen der bekannten Nebenwirkungen (z.B. Atrophie, Teleangiektasien) muss die längere oder wiederholte Anwendung insbesondere im Gesicht und in den Intertrigines kritisch betrachtet werden. Am Kapillitium und an Palmae und Plantae sowie bei hyperkeratotischen Manifestationen bedarf es jedoch häufig einer Anwendung von Glukokortikosteroiden der Wirkstoffklasse IV, wobei die Effizienz durch Okklusion noch erhöht werden kann [90]. Semiokklusive, selbsthaftende Hydrokolloidverbände haben sich hierbei bewährt. Mittels intraläsionaler Injektion von Triamcinolonacetamid können insbesondere therapierefraktäre Läsionen des DLE behandelt werden. Hierbei dürfen nur geringe Mengen (z.B. 0,1–0,2 ml einer Suspension aus 10 mg/ml) streng intradermal direkt in die Läsion injiziert werden, eine Wiederholung der Behandlung ist nach 4–6 Wochen möglich. Wegen des Risikos einer Lipatrophie sind Injektionen in die Subkutis unbedingt zu vermeiden [14].

Zur lokalen Behandlung sind topische Glukokortikosteroide die Therapie der ersten Wahl. Semiokklusive, selbsthaftende Hydrokolloidverbände können die Effektivität, aber auch das Auftreten von Nebenwirkungen erhöhen.

In den letzten Jahren haben topische Calcineurin-inhibitoren (Tacrolimus 0,1%-Salbe, Pimecrolimus 1%-Creme) eine gute Wirksamkeit bei Patienten mit CLE (vor allem bei ACLE, SCLE und LET sowie frühen Läsionen eines DLE) gezeigt [57]. In einer neuen randomisierten, doppel-blinden, vehikel-kontrollierten Studie bei 30 Patienten mit CLE konnte ein positiver Effekt von Tacrolimus 0,1%-Salbe besonders bei akuten, ödematösen, nicht-hyperkeratotischen Läsionen gezeigt werden [58]. Da das Risiko einer Atrophie als Nebenwirkung im Gegensatz zu topischen Glukokortikosteroiden nicht besteht, sind topische Calcineurin-inhibitoren besonders zur Therapie eines CLE im Gesicht geeignet, ggf. auch okklusiv („off-label“, Zulassung bisher nur für atopische Derma-

Tab. 4 Lokale Therapieoptionen bei kutanem Lupus erythematodes.<sup>1</sup>

#### Topische Therapien der 1. Wahl

- Glukokortikosteroide
  - topisch
  - okklusiv (unter Folie)
  - intralesional
- topische Immunmodulatoren
  - Tacrolimus-Salbe 0,1 %
  - Pimecrolimus-Creme 1 %

#### Weitere topische Therapien

- R-Salbutamol-Creme 0,5 % (bisher keine Zulassung)

<sup>1</sup> modifiziert nach Kuhn et al. [14].

tis). In einer kürzlich durchgeführten prospektiven, offenen Studie zeigte eine Kombination von Tacrolimus-Salbe bzw. Pimecrolimus-Creme und einem Antimalariamittel (Hydroxychloroquin) eine gute Wirksamkeit bei Patienten mit verschiedenen Subtypen des CLE [59]. Weiterhin wurde die Anwendung eines neuen topischen Präparates (0,5 % R-Salbutamol-Creme) in 2 Studien untersucht und führte insbesondere beim DLE zu einer guten Besserung bzw. Abheilung der Hautläsionen [60,61]. Diese Ergebnisse bedürfen jedoch noch einer Bestätigung in weiteren randomisierten kontrollierten Studien.

Topische Calcineurin-inhibitoren sind beim CLE eine therapeutische Alternative und insbesondere zur Behandlung im Gesicht geeignet.

Die Anwendung von topischen Retinoiden oder Imiquimod wurde nur in einzelnen Fallberichten bei Patienten mit therapierefraktärem hypertrophen CLE bzw. DLE am Kapillitium oder disseminiertem DLE beschrieben [14]. Imiquimod und topische Retinoide können daher aufgrund der Datenlage und auch der eigenen Erfahrungen beim CLE bisher nicht empfohlen werden. Als mögliche zusätzliche Therapie von diskoiden Hautläsionen können auch Laser- oder Kryotherapie sowie eine Dermabrasio zum Einsatz kommen. Aufgrund der potenziellen Möglichkeit einer Induktion spezifischer kutaner Läsionen im Sinne eines „Köbner-Phänomens“ sollten diese Optionen nur nach intensiver Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses gegenüber anderen therapeutischen Möglichkeiten und unter systemischer Therapie mit z.B. Antimalariamitteln erfolgen [14,62].

Imiquimod und topische Retinoide können derzeit zur Behandlung des CLE nicht empfohlen werden.

### Systemische Therapie

Für den CLE sind bisher keine Medikamente explizit zugelassen [63]. Verschiedene Immunsuppressiva (z.B. Azathioprin, Methotrexat, Cyclophosphamid) haben für die Therapie des SLE oder für andere „vermutlich immunpathologisch bedingte Hauterkrankungen“ bzw. „bedrohlich





**Tab. 5** Systemische Therapieoptionen bei kutanem Lupus erythematoses.<sup>1</sup>

Wirkstoff	Mögliche Anwendung bei CLE
<b>Therapie der 1. Wahl</b>	
Hydroxychloroquin	CLE
Chloroquin	CLE
Mepacrin	therapieresistenter CLE: in Kombination mit Hydroxychloroquin oder Chloroquin oder allein bei Retinopathie
Glukokortikosteroide (per os oder Stoßtherapie)	nur bei akuten und schweren Manifestationen eines CLE
<b>Therapie der 2. Wahl</b>	
MTX	SCLE besser als DLE, lokalisierter DLE besser als disseminierter DLE
Acitretin	hypertropher DLE, ggf. SCLE, CLE/Lichen-planus-Overlap
Isotretinoin	hypertropher DLE, ggf. SCLE, CLE/Lichen-planus-Overlap
Dapson	früher lokalisierter DLE, orale Ulzera, urtikarielle Vaskulitis, LEP, ggf. SCLE
MMF/MP-S	insbesondere SCLE

<sup>1</sup> modifiziert nach Kuhn et al. [14].

verlaufende Autoimmunerkrankungen“ jedoch eine Zulassung [90] (• **Tab. 5**).

### Antimalariamittel

Bei allen Subtypen des CLE sind Antimalariamittel die Therapie der ersten Wahl und zeigen bei 50–90% der Patienten ein gutes Ansprechen [64]. Vor Beginn und während der Therapie sind regelmäßige augenärztliche Untersuchungen und auch Kontrollen von Blutbild, Leber- und Nierenwerten zu empfehlen. Vor Einnahme von Antimalariamitteln wird empfohlen, einen Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel auszuschließen (fakultativ) [14, 38]. Darüber hinaus ist die herabgesetzte Wirkung durch Rauchen zu beachten [19, 22]. Als Ursache für eine geringere Effektivität der Antimalariamittel bei Rauchern werden mehrere pharmakokinetische und pharmakodynamische Mechanismen diskutiert, wie z.B. die Hemmung einer Akkumulation der Antimalariamittel in Lysosomen, sodass keine effektiven Wirkspiegel erreicht werden [65]. Daher sollte den Patienten eindringlich empfohlen werden, den Nikotinkonsum einzustellen [14]. In Deutschland kommen vor allem Hydroxychloroquinsulfat und Chloroquinphosphat zum Einsatz. Die Dosierung der Medikamente sollte sich bei Erwachsenen und Kindern nach dem Idealkörpergewicht (Berechnung: Männer: [Körpergröße - 100] - 10%; Frauen: [Körpergröße - 100] - 15%) richten (Erwachsene: Hydroxychloroquin:  $\leq 6,5$  mg/kg KG/Tag; Chloroquin:  $\leq 4$  mg/kg KG/Tag; Kinder: Hydroxychloroquin: 6 mg/kg KG/Tag für 1 Monat, danach  $\leq 5$  mg/kg KG/Tag; Chloroquin:  $\leq 3,5$  mg/kg KG/Tag), sodass eine irreversible Retinopathie vermieden wird [64, 66]. Da sich die Nebenwirkungen beider Medikamente potenzieren, muss von einer Kombination von Hydroxychloroquin und Chloroquin dringend abgeraten werden. Nach 1–2 Wochen einer Therapie mit Antimalariamitteln kann ein leichtes Abblauen der Hautrötung auftreten, der volle Therapieeffekt wird aber erst nach 4–6 Wo-

chen gesehen. Wenn nach 3 Monaten keine Besserung eingetreten ist, kann eine Kombination mit Mepacrin erfolgen, das synergistisch mit den beiden genannten Substanzen wirkt und vor allem nicht das Risiko einer Retinopathie erhöht. Die Medikamente können sich auch in die Hornhaut einlagern, diese Ablagerungen verursachen aber meist keine Symptome und sind nach Absetzen reversibel. Gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen) sind die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Antimalariamittel führen [64]. Diese Reaktionen können verringert werden, wenn die Medikamente abends vor dem Schlafengehen eingenommen werden oder die Behandlung langsam eingeschlichen wird (nur ½ Tablette täglich oder sogar alle 2 Tage). Die Dosis kann langsam alle 1–2 Wochen gesteigert werden. Kopfschmerzen, die in den ersten Wochen auftreten, verschwinden meistens, gelegentlich ist eine initiale Dosisreduktion erforderlich [90]. Schlaflosigkeit, Nervosität, Krampfanfälle oder Psychosen sowie toxische Neuropathien, Myopathien und Kardiomyopathien treten sehr selten auf. Mepacrin ist in Deutschland nur als Importpräparat erhältlich und sollte in einer Dosierung von 100 mg eingesetzt werden. Es führt dosisabhängig zu einer reversiblen Gelbverfärbung der Haut und kann Hyperpigmentierungen an Haut, Schleimhaut und Nägeln hervorrufen, die sich bei Dosisreduktion unter 50 mg/Tag zurückbilden oder deutlich nachlassen. Ebenfalls abhängig von Dosis und Dauer einer Therapie mit Mepacrin kann sich extrem selten eine aplastische Anämie entwickeln, sodass regelmäßige Kontrollen des Differenzialblutbildes erforderlich sind [28, 64]. Weitere Nebenwirkungen, wie z. B. Kopfschmerzen, gastrointestinale Symptome (Diarrhoe, Anorexie, Nausea, Bauchkrämpfe), betreffen etwa 30% der Patienten, sie sind jedoch mild und verschwinden meist spontan oder nach einer Dosisreduktion [90].

Antimalariamittel sind die systemische Therapie der ersten Wahl bei allen Subtypen des CLE. Die Dosierung sollte sich nach dem Ideal-Körpergewicht richten.

### Methotrexat (MTX)

Der Einsatz von MTX bietet sich insbesondere zur Behandlung therapierefraktärer Manifestationen im Rahmen des SCLE oder des lokalisierten DLE an, auch in Kombination mit Antimalariamitteln [67]. In der Literatur wird eine Therapie mit MTX beim CLE in einer Dosierung von 7,5–25 mg (0,2 mg/kg Körpergewicht) einmal pro Woche entweder oral, intravenös (i.v.) oder subkutan (s.c.) angegeben, zu Beginn wird eine Testdosis von 7,5 mg empfohlen. Da die orale Applikation großen interindividuellen Schwankungen unterliegt und von den Patienten zum Teil nicht gut vertragen wird, wird die subkutane Applikation vorgezogen. Eine therapiebegleitende, niedrig dosierte Folsäure-Substitution mit 5 mg (nicht



am Tag der Methotrexat-Gabe) kann gastrointestinale Beschwerden mildern [14]. Als Nebenwirkungen sind insbesondere eine Hepatotoxizität sowie die knochenmarktoxische Potenz von MTX zu beachten, die regelmäßige Laborkontrollen und eine Sonografie bzw. Elastografie der Leber erfordern. Bei langfristiger Anwendung von MTX kann sich eine Leberfibrose/-zirrhose entwickeln. Gelegentlich findet sich auch das Bild einer Mukositis, sehr selten kann als Hypersensitivitätsreaktion eine MTX-Pneumonitis auftreten. Die Dosis von Methotrexat sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend der Kreatininclearance angepasst werden. Da auch niedrige MTX-Dosen zu intrauterinem Tod, Chromosomenanomalien und Fehlbildungen führen können, sollte eine Therapie mit MTX in der Schwangerschaft unterbleiben und eine sichere Kontrazeption betrieben werden. Kürzlich wurde über die erfolgreiche Behandlung von 2 Patienten mit therapierefraktärem SCLC, die eine Kombinationstherapie von MTX und Cyclosporin erhalten hatten, berichtet [68].

MTX eignet sich zur Behandlung therapierefraktärer Hautläsionen des SCLC oder des lokalisierten DLE. Die subkutane Applikation wird der oralen Gabe von MTX vorgezogen.

### Retinoide

Bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit von Antimalariamitteln können Retinoide wie z. B. Isotretinoin und Acitretin beim DLE (insbesondere bei der hyperkeratotisch-verrukösen/hypertrophen Variante) und beim SCLC eingesetzt werden [3, 69]. Aufgrund der Teratogenität dürfen Retinoide bei Frauen nur unter strenger Kontrazeption verwendet werden, die auch nach der Therapie zu beachten ist (Acitretin: 2 Jahre; Isotretinoin: 1 Monat). Eine der wenigen randomisierten, doppelblinden Studien zeigte bei 58 Patienten mit DLE oder SCLC eine vergleichbare Wirksamkeit von Acitretin und Hydroxychloroquin [70]. In weiteren offenen Studien und Fallberichten bei ca. 85 Patienten insbesondere mit DLE und SCLC wurden Retinoide eingesetzt und zeigten bei 60–83% der Patienten gute Behandlungsergebnisse [14]. Nach den Richtlinien der „American Academy of Dermatology“ wird Isotretinoin in einer Dosis von 1 mg/kg KG/Tag und Acitretin in einer Dosis von 0,2–1 mg/kg KG/Tag empfohlen. Nahezu obligat ist das Auftreten der Trockenheit von Haut und Schleimhäuten, weitere mögliche Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden und Erhöhung der Leberwerte und Blutfette, Störungen des Knochenstoffwechsels sowie Muskel- und Gelenkschmerzen [71]. Ein kürzlicher Fallbericht dokumentiert 3 therapierefraktäre Patienten mit verschiedenen Subtypen des CLE, die mit Alitretinoin (10–30 mg/Tag) behandelt worden sind und nach kurzzeitiger Therapie eine jeweilige Rückbildung

der Hautläsionen (SCLC, DLE bei SLE, hypertropher DLE) zeigten [72].

Eine Therapie mit systemischen Retinoiden kann beim hyperthrophen DLE wirksam sein. Die Gabe von neuen Retinoiden bei anderen Formen des CLE ist vielversprechend, aber die Durchführung von klinischen Studien muss abgewartet werden.

### Dapson

Insbesondere der BLE ist eine Indikation für die Therapie mit Dapson [3, 73]. Weiterhin wird dieses Medikament bei mukokutanen Manifestationen eingesetzt, die mit einem CLE assoziiert sind, z. B. bei oralen Ulzerationen sowie bei der urtikariellen Vaskulitis [71]. Nur bei weniger als 30% der ca. 50 Patienten mit DLE, die insgesamt in der Literatur beschrieben worden sind, ist jedoch ein gutes Ergebnis mit Dapson zu erzielen, insbesondere der DDLE zeigt eine geringe Ansprechrate [74]. In Japan wurde Dapson bei 10 Patienten mit LEP erfolgreich eingesetzt [75]. Dapson wird in einer Dosierung von 50–200 mg/Tag und aufgrund der dosisabhängigen Hämolyse bzw. Bildung von Methämoglobin zusammen mit Vitamin C (seltener Vitamin E oder Cimetidin) verabreicht [14]. Weitere Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Schlafstörungen und selten periphere Neuropathien; sehr selten kommt es zum Auftreten eines Hypersensitivitätssyndroms (Synonym: „Dapson-Syndrom“) mit Fieber, Exanthem, Hepatitis und Lymphknotenschwellungen. Prätherapeutisch muss ein Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel ausgeschlossen werden, und während der Therapie mit Dapson sollte eine regelmäßige Kontrolle von Blutbild, Leber-, Nierenwerten und LDH erfolgen.

Dapson ist insbesondere beim BLE und mukokutanen Manifestationen wirksam und wurde auch erfolgreich beim LEP eingesetzt; bei Patienten mit DLE ist eine geringe Ansprechrate zu beobachten.

### Mycophenolatmofetil (MMF)/Mycophenolatsodium (MP-S)

MMF wird sehr erfolgreich bei der Lupusnephritis im Rahmen des SLE eingesetzt [76]. Beim CLE existieren in der Literatur lediglich Fallberichte und retrospektive Fallsammlungen zum Einsatz von MMF sowie eine prospektive Pilotstudie zum Einsatz von MP-S. Im Jahr 2001 wurde ein nahezu komplettes Abheilen eines CHLE unter MMF berichtet [77], im selben Jahr wurde eine deutliche Verbesserung eines palmoplantaren DLE bei 2 Patienten beschrieben [78]. Zwei weitere Patienten mit SCLC zeigten unter MMF eine komplette Abheilung [79]. 2002 berichtete eine andere Gruppe bei 5 Patienten mit SLE und gleichzeitig bestehender kutaner Beteiligung (2 SCLC, 1 DLE, 1 LEP und 1 LET) eine vollständige Abheilung





bzw. deutliche Verbesserung ihrer Hautmanifestationen unter MMF [80]. Im Gegensatz dazu wurde 2005 eine retrospektive Fallsammlung von 7 Patienten mit SLE und therapieresistenter kutaner Beteiligung (ACLE, SCLE, DLE, CHLE, Vasculitis und „urticarial rash“) publiziert [81]; die Hautläsionen von 6 Patienten zeigten unter einer Therapie mit MMF kein Ansprechen. Das Nebenwirkungsspektrum bei 2000 mg MMF pro Tag ist im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva gering. Die bisher bei Patienten mit CLE verwendete Tagesdosis reicht von 1000–3000 mg MMF pro Tag (äquivalent 720–2160 mg MP-S pro Tag). In einer prospektiven Pilotstudie wurde der Einsatz von MP-S bei 10 Patienten mit SCLE untersucht, die vorab auf topische und systemische Standardtherapien nicht angesprochen hatten [82]. Alle Patienten zeigten eine signifikante Reduktion des klinischen Scores (CLASI), der läsionalen Hautdicke (20 MHz) und des Erythems (Colorimetrie), und bei 3 Patienten kam es zu einer vollständigen Abheilung [3]. Das niedrigere Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen spricht für den bevorzugten Einsatz von MP-S. Vor Beginn und während der Behandlung mit MMF sowie bis 6 Wochen nach Beendigung der Behandlung muss eine wirksame Kontrazeption durchgeführt werden, eine Therapie mit MMF sollte erst dann erfolgen, wenn ein negativer Schwangerschaftstest vorliegt. Da bisher keine kontrollierten Studien existieren, sollten MMF und MP-S nur als „Second-line“-Substanz beim CLE (insbesondere SCLE) nach Therapieresistenz auf Antimalariamittel und MTX eingesetzt werden [14].

MMF und MP-S werden erfolgreich bei der Lupusnephritis eingesetzt, können aber beim CLE nur als „Second-line“-Substanz empfohlen werden.

### Andere Therapieoptionen

Es existiert eine große Anzahl von weiteren Medikamenten, deren Effektivität bei Patienten mit CLE in offenen Studien oder retrospektiven Analysen bewertet wurde. Eine der effektivsten Therapieoptionen – insbesondere zur Behandlung des DLE ist Thalidomid –, das aber aufgrund der bekannten teratogenen Nebenwirkungen und der hohen Inzidenz irreversibler peripherer Neuropathien nur begrenzten Einsatz finden sollte [14]. In früheren Studien erwies sich dieses Medikament unter teilweise sehr hoher Dosierung (>200 mg/Tag) bei therapierefraktärem DLE als äußerst wirksam [6]. Aber auch bei niedriger Dosierung von 50–100 mg/Tag kommt es zum Auftreten von Polyneuropathien, sodass Thalidomid nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in Einzelfällen bei therapierefraktärem CLE in niedriger Dosis in Frage kommt [83]. Neben hochwirksamen kontrazeptiven Maßnahmen sind therapiebegleitende neurologische Kontrollen (inkl. EMG, Messung der Nervenleitgeschwindigkeit)

keit) zwingend erforderlich. Auch ist aufgrund der Bekanntmachung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in Deutschland eine umfangreiche Dokumentation bei Anwendung von Thalidomid erforderlich [14].

Thalidomid kann aufgrund der hohen Inzidenz von irreversiblen Polyneuropathien nicht zur Therapie des CLE empfohlen werden.

Lenalidomid, ein strukturelles Derivat von Thalidomid, wird seit 2004 beim multiplen Myelom eingesetzt; in 2 kürzlich durchgeführten Studien wurde Lenalidomid bei 7 Patienten mit CLE eingesetzt, wobei bei 5 Patienten eine Verbesserung der Hautläsionen beobachtet werden konnte [84, 85]. Die Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien sind jedoch abzuwarten, um die Wirkung und Nebenwirkungen von Lenalidomid bei Patienten mit CLE zu beurteilen.

Intravenöse Immunglobuline sollten bei therapieresistenter CLE erst nach Versagen der Standardtherapien bzw. bei therapielimitierenden Kontraindikationen in Betracht gezogen werden [3, 14]. Neben der fehlenden Zulassung sind die hohen Kosten zu berücksichtigen. Clofazimin, Phenytoin und Azathioprin sollten nur als eine der letzten Alternativen bei Versagen der Standardtherapie zur Anwendung kommen. Cyclophosphamid, Ciclosporin, Antibiotika, wie z. B. Cefuroxim, Gold, Cytarabin, anti-CD4-Antikörper, Interferon-alpha und Leflunomid werden laut der S1-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) nicht empfohlen [14]. Durch die Einführung der Biologicals wurde zwar das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten bei Autoimmunerkrankungen bereichert, aber bislang gibt es damit für Patienten mit CLE keine ausreichenden Erfahrungen bzw. kontrollierte randomisierte Studien [86]. Inwieweit der kürzlich für die Therapie des SLE zugelassene vollhumane monoklonale Antikörper Belimumab, der gegen das B-Zell-aktivierende Protein B-LYSS gerichtet ist, auch den CLE beeinflusst, müssen weitere Studien zeigen [87].

### Prognose

Die einzelnen Subtypen des CLE können im Verlauf in unterschiedlicher Häufigkeit systemische Organmanifestationen entwickeln und somit in einen SLE übergehen [88]. Disseminierte Hautveränderungen kommen beim DLE signifikant häufiger bei Männern als bei Frauen vor, was in einer Studie mit 28 männlichen und 111 weiblichen Patienten deutlich wurde [13]. Beim DLE, dem häufigsten Subtyp des CLE, wurden Übergänge in einen SLE in weniger als 5% der Fälle beobachtet; bei Patienten mit DDLE besteht ein höheres Risiko eines Übergangs in einen SLE. Patienten mit DDLE entwickeln eher extrakutane



Manifestationen als Patienten mit lokalisiertem DLE des Gesichts und Kapillitiums [14]. Bei Patienten mit SCLE kommt es in ca. 10–15% zum Auftreten von systemischen Organmanifestationen mit meistens eher milden Verläufen. Beim SCLE ist das Vorhandensein einer akrolokalisierten Vaskulitis oftmals mit einer Gelenkbeteiligung assoziiert [9]. Falls auch Minimalsymptome der Erkrankung erfasst werden, beträgt der Anteil von Patienten mit extrakutanen Manifestationen beim DLE 14–27% und beim SCLE 60–70%; am häufigsten treten Arthralgien/Arthritiden und eine Proteinurie auf [88]. Diese Ergebnisse wurden bei 296 Patienten in einer prospektiven multizentrischen Studie aus Deutschland und Österreich (245 DLE/SCLE, 51 SLE) bestätigt [12].

### Lebensqualität

In einer kürzlich durchgeführten Studie [89], die 157 Patienten mit CLE und SLE umfasst und diese insbesondere hinsichtlich ihrer Lebensqualität befragte, wurde deutlich, dass zwischen der Lebensqualität eines Patienten mit CLE und der eines Patienten mit einer anderen dermatologischen Erkrankung, wie z.B. Dermatomykose oder Psoriasis, große Unterschiede bestehen. Dies liegt vor allem daran, dass Patienten mit CLE einer höheren emotionalen Belastung ausgesetzt sind, da sich auch systemische Manifestationen ausbilden können bzw. die Angst besteht, einen SLE zu entwickeln. Patienten mit CLE sind daher häufig langfristig auf die Einnahme von Medikamenten mit erforderlichen ärztlichen Kontrolluntersuchungen angewiesen. Dazu sind präventive Maßnahmen durchzuführen, sodass die Freizeitaktivitäten eingeschränkt werden müssen. Auch die Sorge um den Verlust der Haare, das Entstehen von Narben und um die mögliche Verschlechterung bestehender Symptome führt ebenfalls zu einer Beeinflussung der Lebensqualität.

### Zusammenfassung

Der CLE ist eine entzündliche Autoimmunerkrankung, die sich durch eine klinische Heterogenität und variable Verläufe auszeichnet. Neben einer genetischen Prädisposition können verschiedene Umweltfaktoren wie Rauchen, Medikamente, Hormone, Infektionen und vor allem das ultraviolette (UV) Licht zu einer Erstmanifestation oder Verschlechterung der Erkrankung führen. Die Therapie des CLE ähnelt sich bei den verschiedenen Subtypen, sollte aber bei jedem Patienten individuell und abhängig von der Krankheitsaktivität und der Ausprägung der Hautläsionen erfolgen. Zusätzlich zu den topischen Therapieoptionen, die z.B. Glukokortikosteroide und Calcineurininhibitoren umfassen, sind Antimalariamittel wegen ihrer guten Wirksamkeit und der relativ

geringen Nebenwirkungen weiterhin die systemische Therapie der ersten Wahl. Um Hautläsionen oder eine Verschlechterung bestehender kutaner Manifestationen bei Patienten mit CLE zu vermeiden, sind neben Nikotinkarenz textiler Lichtschutz und die konsequente Anwendung von Sonnenschutzmitteln mit hohem Lichtschutzfaktor zu empfehlen.

### Danksagung

Die klinischen Abbildungen wurden freundlicherweise vom Fotolabor der Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster (mit Dank an Frau J. Bückmann, Herrn P. Wissel und Herrn Prof. Dr. T. A. Luger), überlassen. Die histologischen Abbildungen wurden freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. D. Metze, Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster, zur Verfügung gestellt.

### Anmerkung

Da in der Zeitschrift „Aktuelle Dermatologie“ die Anzahl der Referenzen begrenzt ist, sind hier vorwiegend Übersichtsartikel angegeben. Falls Interesse an den Originalartikeln besteht, bitten wir darum, diese in den zitierten Übersichtsartikeln nachzuschlagen.

### Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) besteht.

### Literatur

- 1 Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011; 365: 2110–2121
- 2 Patel P, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatol Clin* 2002; 20: 373–385
- 3 Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Hautmanifestationen des Lupus erythematoses: Klinik und Therapie. *Z Rheumatol* 2011; 70: 213–226
- 4 Tebbe B, Orfanos CE. Prognosis of Cutaneous Lupus Erythematosus. In: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, eds. *Cutaneous Lupus Erythematosus*. Berlin: Springer; 2004: 187–204
- 5 Gronhagen CM, Fored CM, Granath F et al. Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort of 1088 patients in Sweden. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1335–1341
- 6 Kuhn A, Haust M, Bonsmann G. Klinik und Therapie von SLE Hautmanifestationen. In: Aringer M, Aufricht C, Berger SP. *Aktuelle Therapieoptionen beim systemischen Lupus erythematoses*. Bremen: Uni-Med Verlag; 2011: 56–63
- 7 Gilliam JN. The cutaneous signs of lupus erythematosus. *Cont Educ Fam Phys* 1977; 6: 34–70
- 8 Popovic K, Nyberg F, Wahren-Herlenius M. A serology-based approach combined with clinical examination of 125 Ro/SSA-positive patients to define incidence and pre-





- valence of subacute cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 255–264
- 9 *Sontheimer RD*. Subacute cutaneous lupus erythematosus: 25-year evolution of a prototypic subset (subphenotype) of lupus erythematosus defined by characteristic cutaneous, pathological, immunological, and genetic findings. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 253–263
  - 10 *Sontheimer RD, Kovalchick P*. Cutaneous manifestations of rheumatic diseases: lupus erythematosus, dermatomyositis, scleroderma. *Dermatol Nurs* 1998; 10: 81–95
  - 11 *Kuhn A, Bein D, Bonsmann G*. The 100th anniversary of lupus erythematosus tumidus. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 441–448
  - 12 *Tebbe B, Orfanos CE*. Epidemiology and socioeconomic impact of skin disease in lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6: 96–104
  - 13 *Kanda N, Tsuchida T, Watanabe T et al*. Clinical features of systemic lupus erythematosus in men. Characteristics of the cutaneous manifestations. *Dermatology* 1996; 193: 6–10
  - 14 *Kuhn A, Aberer E, Barde C et al*. Leitlinien Kutaner Lupus Erythematoses (Entwicklungsstufe 1). In: Korting HC, Callies R, Reusch M, Schlaeger M, Sterry W, Hrsg. *Dermatologische Qualitätssicherung: Leitlinien und Empfehlungen*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2009: 214–257
  - 15 *Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G*. Photosensitivity, phototesting, and photoprotection in cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 19: 1036–1046
  - 16 *Kuhn A, Sonntag M, Richter-Hintz D et al*. Phototesting in lupus erythematosus: a 15-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 86–95
  - 17 *Callen JP*. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 19: 1107–1111
  - 18 *Gallego H, Crutchfield CE 3rd, Lewis EJ et al*. Report of an association between discoid lupus erythematosus and smoking. *Cutis* 1999; 63: 231–234
  - 19 *Jewell ML, McCauliffe DP*. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 983–987
  - 20 *Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB*. Smoking interferes with efficacy of antimalarial therapy in cutaneous lupus. *J Rheumatol* 1998; 25: 1716–1719
  - 21 *Piette EW, Foering KP, Chang AY et al*. Impact of smoking in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2011; 148: 317–322
  - 22 *Kreuter A, Gaifullina R, Tigges C et al*. Lupus erythematosus tumidus: response to antimalarial treatment in 36 patients with emphasis on smoking. *Arch Dermatol* 2009; 145: 244–248
  - 23 *Ueki H*. Koebner phenomenon in lupus erythematosus with special consideration of clinical findings. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 219–223
  - 24 *Kuhn A, Böhm M, Luger TA*. Tissue injury and the skin. In: Lahita R, Tsokos G, Koike T, eds. *Systemic Lupus Erythematosus*. New York: Elsevier; 2010: 475–490
  - 25 *Lee-Kirsch MA, Gong M, Schulz H et al*. Familial chilblain lupus, a monogenic form of cutaneous lupus erythematosus, maps to chromosome 3p. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 731–737
  - 26 *Racila DM, Sontheimer CJ, Sheffield A et al*. Homozygous single nucleotide polymorphism of the complement C1QA gene is associated with decreased levels of C1q in patients with subacute cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12: 124–132
  - 27 *Trendelenburg M, Schifferli JA*. Apoptosis and C1q: possible explanations for the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Z Rheumatol* 2000; 59: 172–175
  - 28 *Kuhn A, Ruzicka T*. Classification of Cutaneous Lupus Erythematosus. In: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, eds. *Cutaneous Lupus Erythematosus*. Berlin: Springer; 2004: 53–58
  - 29 *Kuhn A, Gensch K, Stander S et al*. Kutaner Lupus erythematoses. Teil 1: Klinik und Klassifikation. *Hautarzt* 2006; 57: 251–267
  - 30 *Kuhn A, Sticherling M, Bonsmann G*. Klinische Manifestationen des kutanen Lupus erythematoses: Teil 1. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 1124–1137
  - 31 *Ting W, Stone MS, Racila D et al*. Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous lupus erythematosus and the spectrum of the acute syndrome of apoptotic pan-epidermolysis (ASAP): a case report, concept review and proposal for new classification of lupus erythematosus vesiculobullous skin lesions. *Lupus* 2004; 13: 941–950
  - 32 *Aydogan K, Karadogan S, Balaban Adim S et al*. Lupus erythematosus associated with erythema multiforme: report of two cases and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 621–627
  - 33 *Kuhn A, Richter-Hintz D, Oslislo C et al*. Lupus erythematosus tumidus – a neglected subset of cutaneous lupus erythematosus: report of 40 cases. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1033–1041
  - 34 *Schmitt V, Meuth AM, Amler S et al*. Lupus erythematosus tumidus is a separate subtype of cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2010; 162: 64–73
  - 35 *Kuhn A, Sonntag M, Richter-Hintz D et al*. Phototesting in lupus erythematosus tumidus-review of 60 patients. *Photochem Photobiol* 2001; 73: 532–536
  - 36 *Vassileva S*. Bullous systemic lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 2004; 22: 129–138
  - 37 *Lee LA*. Transient autoimmunity related to maternal autoantibodies: neonatal lupus. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 207–213
  - 38 *Kuhn A, Gensch K, Stander S et al*. Kutaner Lupus erythematoses. Teil 2: Diagnostik und Therapie. *Hautarzt* 2006; 57: 345–348
  - 39 *David-Bajar KM, Davis BM*. Pathology, immunopathology, and immunohistochemistry in cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6: 145–157
  - 40 *Baltaci M, Fritsch P*. Histologic features of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 467–473
  - 41 *Kuhn A, Sonntag M, Ruzicka T et al*. Histopathologic findings in lupus erythematosus tumidus: review of 80 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 901–908
  - 42 *Jerdan MS, Hood AF, Moore GW et al*. Histopathologic comparison of the subsets of lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1990; 126: 52–55
  - 43 *Kuhn A, Sontheimer RD*. Cutaneous lupus erythematosus: molecular and cellular basis of clinical findings. *Curr Dir Autoimmun* 2008; 10: 119–140
  - 44 *Albrecht J, Taylor L, Berlin JA et al*. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 889–894
  - 45 *Kuhn A, Meuth AM, Bein D et al*. Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (RCLASI): a modified outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2010; 163: 83–92
  - 46 *Wahie S, McCall E, Reynolds NJ et al*. Measuring disease activity and damage in discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2010; 162: 1030–1037
  - 47 *Abdel-Aziz K, Goodfield M*. Evaluation of the Cutaneous Lupus Activity and Severity Score in the assessment of lupus erythematosus skin disease. *Br J Dermatol* 2008; 158: 181–182
  - 48 *Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al*. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271–1277
  - 49 *Albrecht J, Berlin JA, Braverman IM et al*. Dermatology position paper on the revision of the 1982 ACR criteria for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 839–849
  - 50 *Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G*. Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options Part I. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: e179–193



- 51 Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options Part II. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: e195–213
- 52 Hampton PJ, Farr PM, Diffey BL et al. Implication for photosensitive patients of ultraviolet A exposure in vehicles. *Br J Dermatol* 2004; 151: 873–876
- 53 Faurischou A, Wulf HC. The relation between sun protection factor and amount of sunscreen applied in vivo. *Br J Dermatol* 2007; 156: 716–719
- 54 Kuhn A, Gensch K, Haust M et al. Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 37–48
- 55 Lowe G, Henderson CL, Grau RH et al. A systematic review of drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2011; 164: 465–472
- 56 Jessop S, Whitelaw DA, Delamere FM. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD002954
- 57 Sardy M, Ruzicka T, Kuhn A. Topical calcineurin inhibitors in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res* 2009; 301: 93–98
- 58 Kuhn A, Gensch K, Haust M et al. Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 54–64
- 59 Avgerinou G, Papafragkaki DK, Nasiopoulou A et al. Effectiveness of topical calcineurin inhibitors as monotherapy or in combination with hydroxychloroquine in cutaneous lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 762–767
- 60 Wulf HC, Ullman S. Discoid and subacute lupus erythematosus treated with 0.5% R-salbutamol cream. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1589–1590
- 61 Jemec GB, Ullman S, Goodfield M et al. A randomized controlled trial of R-salbutamol for topical treatment of discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1365–1370
- 62 Kuhn A, Becker-Wegerich PM, Ruzicka T et al. Successful treatment of discoid lupus erythematosus with argon laser. *Dermatology* 2000; 201: 175–177
- 63 Wenzel J, Bieber T, Uerlich M et al. Systemische Therapie des kutanen Lupus erythematoses. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003; 1: 694–704
- 64 Ochsendorf FR. Einsatz von Antimalariamitteln in der Dermatologie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 829–844
- 65 Polet H. The effects of lysosomotropic amines on protein degradation, migration of nonhistone proteins to the nucleus, and cathepsin D in lymphocytes. *J Cell Physiol* 1985; 122: 415–423
- 66 Vazquez-Del MM, Munoz-Valle JF, Santos A et al. Evaluation of lipid profile, macular toxicity and clinical manifestations according to APO E genotype in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients treated with chloroquine. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 32–37
- 67 Wenzel J, Brahler S, Bauer R et al. Efficacy and safety of methotrexate in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus: results of a retrospective study in 43 patients. *Br J Dermatol* 2005; 153: 157–162
- 68 Klein A, Vogt T, Wenzel SM et al. Cyclosporin combined with methotrexate in two patients with recalcitrant subacute cutaneous lupus erythematosus. *Australas J Dermatol* 2011; 52: 43–47
- 69 Al-Mutairi N, Rijhwani M, Nur-Eldin O. Hypertrophic lupus erythematosus treated successfully with acitretin as monotherapy. *J Dermatol* 2005; 32: 482–486
- 70 Ruzicka T, Sommerburg C, Goerz G et al. Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitretin and hydroxychloroquine. *Br J Dermatol* 1992; 127: 513–518
- 71 Bacman D, Kuhn A, Ruzicka T. Dapsone and Retinoids. In: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, eds. *Cutaneous Lupus Erythematosus*. Berlin: Springer; 2004: 373–390
- 72 Kuhn A, Patsinakidis N, Luger TA. Alitretinoin for cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: e123–126
- 73 Hall RP, Lawley TJ, Smith HR et al. Bullous eruption of systemic lupus erythematosus. Dramatic response to dapsone therapy. *Ann Intern Med* 1982; 97: 165–170
- 74 Lindskov R, Reymann F. Dapsone in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Dermatologica* 1986; 172: 214–217
- 75 Ujiie H, Shimizu T, Ito M et al. Lupus erythematosus profundus successfully treated with dapsone: review of the literature. *Arch Dermatol* 2006; 142: 399–401
- 76 Walsh M, James M, Jayne D et al. Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 968–975
- 77 Boehm I, Bieber T. Chilblain lupus erythematosus Hutchinson: successful treatment with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2001; 137: 235–236
- 78 Goyal S, Noursari HC. Treatment of resistant discoid lupus erythematosus of the palms and soles with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 142–144
- 79 Schanz S, Ulmer A, Rassner G et al. Successful treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2002; 147: 174–178
- 80 Hanjani NM, Noursari CH. Mycophenolate mofetil for the treatment of cutaneous lupus erythematosus with smoldering systemic involvement. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1616–1618
- 81 Pisoni CN, Obermoser G, Cuadrado MJ et al. Skin manifestations of systemic lupus erythematosus refractory to multiple treatment modalities: poor results with mycophenolate mofetil. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 393–396
- 82 Kreuter A, Tomi NS, Weiner SM et al. Mycophenolate sodium for subacute cutaneous lupus erythematosus resistant to standard therapy. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1321–1377
- 83 Cortes-Hernandez J, Torres-Salido M, Castro-Marrero J et al. Thalidomide in the treatment of refractory cutaneous lupus: prognostic factors of clinical outcome. *Br J Dermatol* 2012; 166: 616–623
- 84 Braunstein I, Goodman NG, Rosenbach M et al. Lenalidomide therapy in treatment-refractory cutaneous lupus erythematosus: Histologic and circulating leukocyte profile and potential risk of a systemic lupus flare. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 571–582
- 85 Shah A, Albrecht J, Bonilla-Martinez Z et al. Lenalidomide for the treatment of resistant discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2009; 145: 303–306
- 86 Graves JE, Nunley K, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept (part 2 of 2). *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: e55–79
- 87 Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 721–731
- 88 Tebbe B, Orfanos CE. Prognosis of Cutaneous Lupus Erythematosus. In: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, eds. *Cutaneous Lupus Erythematosus*. Berlin: Springer; 2004: 187–202
- 89 Klein R, Moghadam-Kia S, Taylor L et al. Quality of life in cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 849–858
- 90 Kuhn A, Sticherling M. Lupus erythematoses. In: Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, Ruzicka D. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. 6. Aufl.; Heidelberg: Springer; 2012: 866–882
- 91 Izmirly PM et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012; 126: 76–82
- 92 Petri M, Orbai AM, Alarcon GS et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677–2686





## CME-Fragen **Kutaner Lupus erythematodes**

### 1 Welche Aussage trifft beim ACLE nicht zu?

- A An der Mundschleimhaut kann es zu Erosionen und Ulzerationen kommen.
- B Photosensitivität ist ein charakteristisches Kriterium.
- C Die Hautläsionen können das gesamte Integument befallen.
- D Typischerweise ist die Haut über den Fingerknöcheln befallen.
- E Am Kapillitium kann es zu einer diffusen Alopezie oder zum sogenannten „Lupus-Haar“ kommen.

### 2 Welche Aussage zum SCLE trifft nicht zu?

- A Der SCLE kann gleichzeitig anulär und papulosquamös/psoriasiform auftreten.
- B Der SCLE zeigt einen chronischen Krankheitsverlauf.
- C Der SCLE hat ein charakteristisches immunogenetisches Profil.
- D Beim SCLE kommt es häufig zum Auftreten von Arthralgien.
- E Der SCLE erfüllt häufig 4 oder mehr ACR-Kriterien.

### 3 Welche Aussage zur systemischen Therapie des CLE trifft zu?

- A Antimalariamittel sind für den CLE zugelassen.
- B Retinoide sind für den CLE zugelassen.
- C Für den CLE sind keine systemisch zu verabreichenden Medikamente zugelassen.
- D Azathioprin ist für den CLE zugelassen.
- E Hydroxychloroquin und Chloroquin werden nach dem tatsächlichen Körpergewicht dosiert.

### 4 Welche Aussage über die Photoprovokationstestung beim CLE trifft nicht zu?

- A Die Hautläsionen lassen sich auch durch UVA-Strahlung induzieren.
- B Die Ablesung ist bereits 72 h nach der Bestrahlung beendet.
- C Die UV-induzierten Läsionen können über mehrere Wochen bestehen bleiben.
- D Die Photoprovokationstestung unterstützt die Beratung des Patienten bzgl. Sonnenschutz und Photosensitivität.
- E Eine histologische Untersuchung der UV-induzierten Läsionen ist zu empfehlen..

### 5 Welches Medikament ist Mittel der 1. Wahl beim CLE?

- A Hydroxychloroquin
- B Dapson
- C Acitretin
- D Thalidomid
- E Methotrexat

### 6 Welcher Subtyp des CLE heilt mit Narbenbildung ab?

- A ACLE
- B SCLE (anulärer Typ)
- C SCLE (psoriasiformer Typ)
- D DLE
- E LET

### 7 Welches der folgenden topischen Präparate ist am wenigsten durch klinische Studien als erfolgreiche Therapie des CLE belegt?

- A Glukokortikosteroide
- B Tacrolimus 0,1%-Salbe
- C 0,5% R-Salbutamol-Creme
- D Vitamin-A-Derivate
- E Pimecrolimus 1%-Creme

### 8 Welche Aussage trifft zu?

- A Der LEP tritt meistens am Kapillitium auf.
- B Hautläsionen des NLE entsprechen denen des SCLE.
- C Beim Schmetterlingserythem sind die Nasolabialfalten befallen.
- D Die Hautläsionen des LET können nicht durch Photoprovokationstestung induziert werden.
- E Charakteristisch für den SCLE sind Hyperpigmentierungen.

### 9 Welche Aussage zur direkten Immunfluoreszenz-Untersuchung beim CLE trifft zu?

- A Es werden zirkulierende Antikörper gegen nukleäre Antigene nachgewiesen.
- B Ein negatives Ergebnis schließt einen CLE aus.
- C Epidermal zeigt sich ein netzförmiges Immunfluoreszenzmuster.
- D Im Bereich der Basalmembranzzone lassen sich Ablagerungen von IgE nachweisen.
- E In läsionaler Haut zeigen sich bandförmige Ablagerungen von IgG und Komplementfaktoren.

### 10 Welche Aussage ist falsch?

- A Das Tapeziernagelphänomen ist charakteristisch für den DLE.
- B Wurmstichartige Narben können beim LET im Gesicht entstehen.
- C Der DLE kann zu Mutilationen führen.
- D Der SCLE ist durch eine ausgeprägte Photosensitivität gekennzeichnet.
- E Beim BLE tritt typischerweise eine subepidermale Blasenbildung auf.