

S2k-Leitlinie

Diagnostik und Therapie des kutanen Lupus erythematodes

AWMF-Register-Nr.: Registernummer 013 –
060, 2020

ICD-10 Code: L93.0 bis L93.2

Schlagworte: Lupus, Lupus erythematodes, subakut kutaner Lupus,
chronisch diskoider Lupus

Zitation der Leitlinie: S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des kutanen
Lupus erythematodes“ (AWMF-Registernummer 013-060), 2020

**30.11.2022: Gültigkeit der
Leitlinie nach inhaltlicher
Überprüfung durch das
Leitliniensekretariat
verlängert bis 24.3.2025**

Stand: 25/03/2020

Gültig bis: 24/03/2023

Leitlinienkoordination: Prof. Dr. Margitta Worm



Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	V
Abkürzungen	VI
1 Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick	1
2 Klinische Einleitung	3
3 Klassifikation, Pathophysiologie und Epidemiologie	3
3.1 Klassifikation	3
3.2 Pathophysiologie	5
3.3 Epidemiologie	5
4 Diagnostik	6
4.1 Diagnostik	6
4.2 Differentialdiagnostik	12
5 Prävention	13
6 Therapie	14
6.1 Topische Therapie	14
6.1.1 Topische Glukokortikoide	14
6.1.2 Topische Calcineurininhibitoren	14
6.1.3 Topische Retinoide und andere topische Wirkstoffe	15
6.1.4 UV-Therapie, Kryotherapie und Laser	15
6.2 Systemische Therapie	16
6.2.1 Antimalariamedikamente	16
6.2.2 Systemische Glukokortikoide	19
6.2.3 Methotrexat (MTX)	20
6.2.4 Retinoide	21
6.2.5 Dapson	22
6.2.6 Mycophenolat Mofetil (MMF)	23
6.2.7 Azathioprin, Cyclophosphamid und Ciclosporin	23
6.2.8 Thalidomid und Lenalidomid	24
6.2.9 Fumarsäureester	25
6.2.10 Antibiotika	25
6.2.11 Intravenöse Immunglobuline (IVIG)	25
6.2.12 Belimumab	26
6.2.13 Rituximab	26
6.2.14 Weitere Immunmodulatoren	27

6.2.15	Vitamin D3	28
6.3	Therapiealgorithmus	29
7	Risikofaktoren.....	30
7.1	Ultraviolettes (UV) Licht	30
7.2	Rauchen	30
7.3	Köbner-Phänomen	30
7.4	Medikamente	31
7.4.1	Drug-induced DLE, CHLE und LET	31
7.4.2	Drug-induced SCLE	31
7.5	Hormone.....	34
7.5.1	Schwangerschaft	34
7.5.2	Kontrazeption und Hormonersatztherapie	34
7.6	Impfungen und Infektion.....	34
7.7	Paraneoplasie	34
8	Einsatz von Aktivitätsscores	34
8.1	CLASI/ RCLASI	34
8.2	Quality of Life	35
9	Monitoring/ Therapiemanagement	35
10	Prognose.....	37
11	Spezielle Fragestellungen	37
11.1	Impfungen	37
11.2	Schwangerschaft	38
11.3	Hormonersatztherapie	42
12	Limitationen der Leitlinie	43
13	Forschungsbedarf.....	43
14	Informationen zu dieser Leitlinie	43
	Projektdaten.....	43
	Expertenkommission und Methodengruppe	44
	Hinweise zur Anwendung von Leitlinien	46
	Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie	46
	Beteiligung von Interessengruppen	47
	Finanzierung	47
	Umgang mit Interessenkonflikten	47
15	Methodik	48
	Literaturrecherche.....	48
	Auswahl und Bewertung der Evidenz.....	48

	Generierung von Empfehlungen / Konsensuskonferenz	48
	Begutachtung der Leitlinie	48
	Aktualisierung der Leitlinie.....	48
16	Literaturverzeichnis.....	49
17	Anhang.....	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et. al, 2014)	1
Tabelle 2: Düsseldorfer Klassifikation des Lupus erythematoses, modifiziert nach (1, 6, 7)	3
Tabelle 3: Chronisch kutaner Lupus erythematoses (CCLE) nach (1)	4
Tabelle 4: Intermittierender kutaner Lupus erythematoses (ICLE) nach (1)	5
Tabelle 5: Prominente histologische und immunhistologische Eigenschaften kutaner Lupus erythematoses-Läsionen (CLE), modifiziert nach (11)	6
Tabelle 6: Neue EULAR/ACR-Klassifikationskriterien für den SLE nach (35)	8
Tabelle 7: Empfohlene Blutuntersuchungen bei Patient*innen mit CLE und ihre Bedeutung.	10
Tabelle 8: Differenzialdiagnosen des CLE, nach (1)	12
Tabelle 9: Kasuistiken, bei den über eine mögliche Assoziation zwischen Medikamenteneinnahme und "Drug-induced" SCLE berichtet wurde, modifiziert nach (205)	32
Tabelle 10: Laboruntersuchungen vor einer Schwangerschaft bei kutanem Lupus erythematoses ...	40
Tabelle 11: Neonataler Lupus erythematoses (NLE), modifiziert nach (205)	40
Tabelle 12: Projektdaten - Übersicht	43
Tabelle 13: Mitglieder der Expertenkommission und Methodengruppe	44
Tabelle 14: LE-unspezifische Hautmanifestationen, häufiger mit SLE assoziiert als mit CLE, modifiziert nach (205)	63
Tabelle 15: Akut kutaner Lupus erythematoses (ACLE), modifiziert nach (205)	63
Tabelle 16: Subakut kutaner Lupus erythematoses (SCLE), modifiziert nach (205)	64

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapiealgorithmus zur Behandlung des kutanen Lupus erythematoses, adaptiert aus (112, 180)	29
---	----

Abkürzungen

ACLE	Akut kutaner Lupus erythematoses
ACR	American College of Rheumatology
ANA	Antinukleäre Antikörper
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CCL	Chronisch kutaner Lupus erythematoses
CHLE	Chilblain Lupus erythematoses
CK	Kreatinkinase
CLE	Kutaner Lupus erythematoses
CQ	Chloroquin
CRP	C-reaktives Protein
DIF	Direkte Immunfluoreszenz
DI-CLE	Medikamenteninduzierter kutaner Lupus erythematoses
DILE	Medikamenteninduzierter Lupus erythematoses
DI-SCLE	Medikamenteninduzierter subakut kutaner Lupus erythematoses
DLE	Diskoider Lupus erythematoses
EADV	European Academy of Dermatology and Allergology
ENA	Extrahierbare nukleäre Antigene
EULAR	European League Against Rheumatism
HLA	Human-Leukozyte-Antigen
HCQ	Hydroxychloroquin
ICLE	Intermittierend kutaner Lupus erythematoses
LBT	Lupusbandtest
LDH	Lactatdehydrogenase
LE	Lupus erythematoses
LEP	Lupus erythematoses profundus (Synonym: Lupus erythematoses panniculitis)
LET	Lupus erythematoses tumidus
NLE	Neonataler Lupus erythematoses
PLD	Polymorphe Lichtdermatose
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
SCLE	Subakut kutaner Lupus erythematoses
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
TNF	Tumornekrosefaktor
UV	Ultraviolett

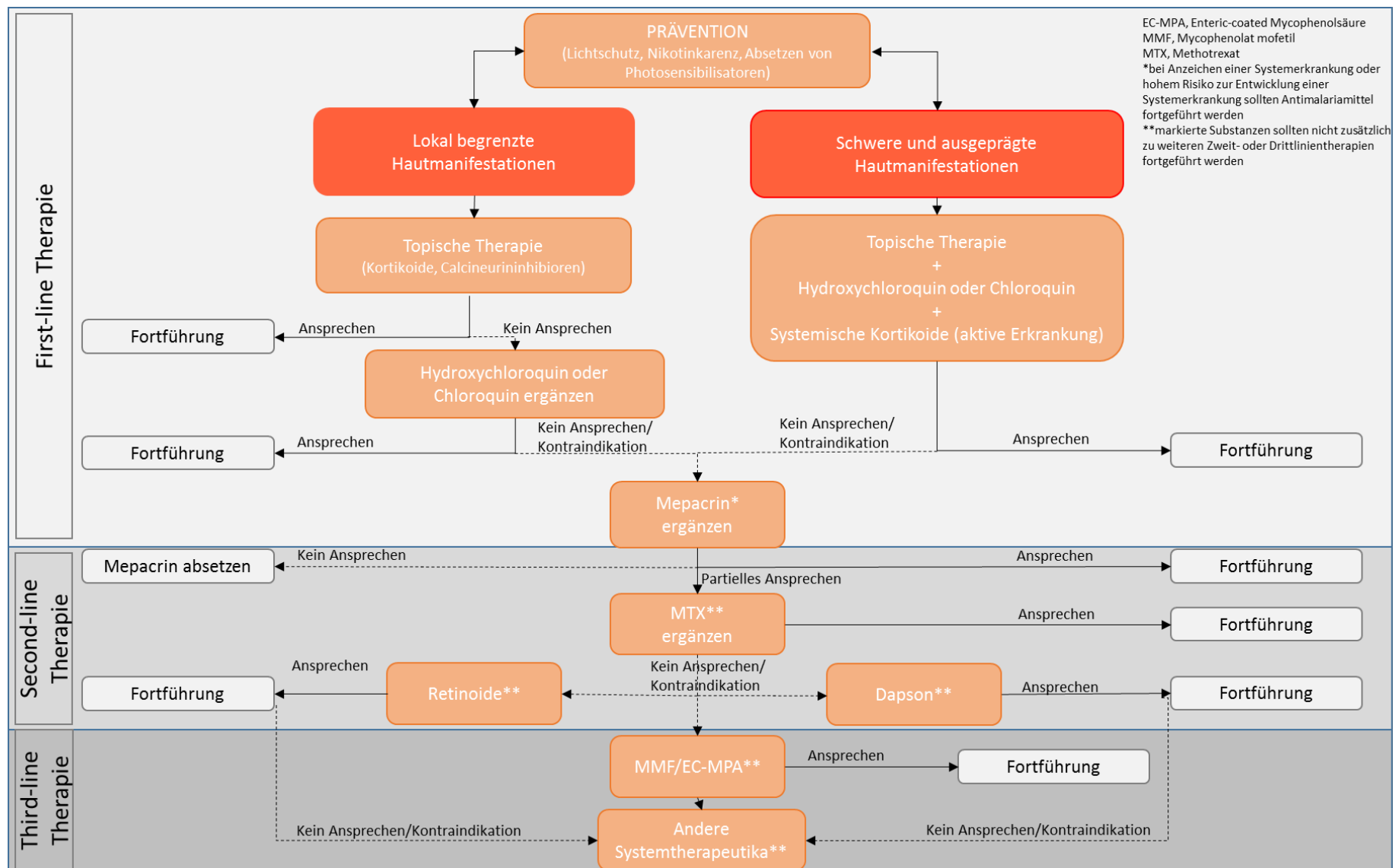
1 Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick

Zur standardisierten Darstellung der Empfehlungen wurden die in Tabelle 1 dargestellten folgenden Begrifflichkeiten und Symbole verwendet.

Tabelle 1: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et. al, 2014)

Empfehlungsstärke	Wortwahl	Symbol
<u>Starke</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	“ wird empfohlen “ entspricht „recommended“ im Englischen	↑↑
<u>Schwache</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	“ kann empfohlen werden “ entspricht „suggested“ im Englischen	↑
<u>Keine</u> Empfehlung bezüglich einer Vorgehensweise	“... kann erwogen werden ...“ „may be considered“ im Englischen	0
Empfehlung <u>gegen</u> eine Vorgehensweise	“ wird nicht empfohlen “ entspricht „not recommended/ not suggested“ im Englischen	↓

Die folgende Übersicht stellt die wichtigsten Empfehlungen dieser Leitlinie dar. Diese Darstellung beinhaltet keine umfassende Präsentation der Leitlinieninhalte und dient nur der orientierenden Übersicht. Ausführliche Empfehlungen unter Berücksichtigung verschiedener klinisch relevanter Situationen finden sich im Leitlinientext.



2 Klinische Einleitung

Der kutane Lupus erythematoses (CLE) ist eine seltene entzündliche Autoimmunerkrankung der Haut mit heterogenen klinischen Manifestationen. Derzeit gibt es keine spezifisch für diese Erkrankung zugelassenen Therapien. Topische und systemische Medikamente werden off label angewandt. Das Ziel der vorliegenden Leitlinie sind konsensbasierte Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie von Patienten mit CLE in Anlehnung an die bestehende deutsche S1-Leitlinie von 2009 (1) und europäische S2K-Leitlinie (2).

3 Klassifikation, Pathophysiologie und Epidemiologie

3.1 Klassifikation

Der Lupus erythematoses (LE) ist eine heterogene entzündliche Autoimmunerkrankung, die eine Vielzahl von Organen befallen und einen variablen Krankheitsverlauf aufweisen kann (3). Hierbei wird der systemische Lupus erythematoses (SLE) vom kutanen Lupus erythematoses (CLE) unterschieden.

In dieser Leitlinie wird ausschließlich auf das Krankheitsbild des CLE eingegangen, auch wenn in der Literatur der CLE nicht immer einheitlich von Hautveränderungen bei SLE abgegrenzt wird (4). Die Klassifikation der vielfältigen Hautveränderungen des CLE basiert ursprünglich auf der Einteilung nach James N. Gilliam, der aufgrund histologischer Kriterien LE-spezifische und LE-unspezifische kutane Manifestationen unterschieden hat (5). Die LE-spezifischen kutanen Manifestationen werden aufgrund klinischer, histopathologischer, serologischer und genetischer Befunde differenziert und als CLE bezeichnet, die in der „Düsseldorfer Klassifikation“ 2004 modifiziert und dargestellt wurden (Tabelle 2 und Tabelle 14 (6, 7)). Zu den LE-unspezifischen kutanen Manifestationen, die häufiger mit einem SLE assoziiert sind, zählen z. B. vaskuläre Hautveränderungen (z. B. periunguale Teleangiectasien, Livedo racemosa, Thrombophlebitis, Raynaud-Phänomen).

Tabelle 2: Düsseldorfer Klassifikation des Lupus erythematoses, modifiziert nach (1, 6, 7)

Akut kutaner Lupus erythematoses (ACLE)
Subakut kutaner Lupus erythematoses (SCLE)
Chronisch kutaner Lupus erythematoses (CCLE) <ul style="list-style-type: none">▪ Diskoider Lupus erythematoses (DLE)▪ Chilblain Lupus erythematoses (CHLE)▪ Lupus erythematoses profundus/panniculitis (LEP)
Intermittierend kutaner Lupus erythematoses (ICLE) <ul style="list-style-type: none">▪ Lupus erythematoses tumidus (LET)

Die verschiedenen Formen des CLE sind in Hinblick auf Klinik und besondere Kennzeichen in Tabelle 3 und 4 zusammenfassend dargestellt. Die klinischen Manifestationen und besonderen Kennzeichen von ACLE und SCLE befinden sich im Anhang.

Tabelle 3: Chronisch kutaner Lupus erythematoses (CCLE) nach (1)

5.1. Diskoider Lupus erythematoses (DLE)

Klinik

Lokalisierte Form (ca. 80 %)

- Gesicht und Kapillitium

Disseminierte Form (ca. 20 %, häufiger mit SLE assoziiert)

- Zusätzlich oberer Stamm und Extremitätenstreckseiten

DLE der Mundschleimhaut

- Wangenschleimhaut häufiger als Gaumen

Besondere Kennzeichen

- Häufigste Manifestationsform des CCLE
- Scheibenförmige (diskoide) erythematöse Plaques mit festhaftenden follikulären Hyperkeratosen und Hyperästhesie
- Manuelles Abheben der Keratosen ("Tapeziernagelphänomen") schmerzhaft
- Aktiver Randsaum mit Erythem und Hyperpigmentierung
- Vernarbung mit zentraler Atrophie und Hypopigmentierung, in behaarten Bereichen vernarbende Alopezie
- Diskoide Läsionen im Bereich des Lippenrots > Wangenschleimhaut
- Mutilationen im Bereich von Nase und Mund, vermikuläre Narbenbildung perioral
- Provokation durch irritative Stimuli ("Köbner-Phänomen") möglich
- In abgeheilten Narben selten Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms
- Hochtitrige ANA (in ca. 5 %), in der Regel keine anti-dsDNS Antikörper, selten Antikörper gegen Ro/SSA oder U1-RNP
- In 10% DLE erstes Krankheitszeichen eines SLE

5.2. Lupus erythematoses profundus (LEP; Synonym: LE panniculitis)

Klinik und besondere Kennzeichen

- Subkutane, knotige oder plattenartige, derbe Infiltrate, sekundär mit der darüber liegenden Haut verbacken
- Oberfläche der Läsionen: entzündlich gerötet, unverändert oder gleichzeitig DLE
- Prädilektionsstellen: Gluteal- und Hüftregion, Oberschenkel, Oberarme, Gesicht, Brust
- Selten periorbitales Ödem als Initialsymptom
- Ulzeration und Kalzifizierung möglich
- Bei Abheilung Vernarbung und tiefe Lipatrophie
- ANA bis zu 75% positiv; in der Regel keine anti-dsDNS-Antikörper, bei Auftreten von dsDNS-Antikörpern möglicher Übergang in SLE
- ACR-Kriterien in 35- 50% formal erfüllt, Assoziation mit SLE seltener

5.3. Chilblain Lupus erythematoses (CHLE)

Klinik und besondere Kennzeichen

- Druckdolente, lividrote Schwellungen und große, polsterartige Knoten z. T. mit zentraler Erosion und Ulzeration
- Prädilektionsstellen: symmetrische, kälteexponierte Areale der Akren (dorsale und marginale Bereiche der Finger, Zehenkuppen, Fersen, Ohren, Nase)
- Klinische und histologische Abgrenzung zu Perniones schwierig, Auftreten in der feuchtkalten Jahreszeit oder nach Temperaturabfall
- ANA, anti-Ro/SSA Antikörper und positiver Rheumafaktor variabel, in der Regel keine anti-dsDNS Antikörper
- Assoziation mit SLE in ca. 20%
- Familiärer "Chilblain Lupus": Erstbeschreibung einer monogen vererbbaeren Form des CLE

Tabelle 4: Intermittierender kutaner Lupus erythematoses (ICLE) nach (1)

Lupus erythematoses tumidus (LET)	
<u>Klinik</u>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sukkulente, indurierte, Urtikaria-ähnliche, erythematöse Plaques mit glatter Oberfläche ohne epidermale Beteiligung ○ Anordnung der Läsionen häufig anulär und z. T. halbmondförmig ○ Prädispositionsstellen: lichtexponierte Areale (v. a. Gesicht, oberer Stamm, Dekolleté, Streckseiten der Arme) ○ Narbenlose Abheilung ohne Pigmentverschiebung
<u>Besondere Kennzeichen</u>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hohe Photosensitivität (bei >70% positiver Photoprovokationstest mit UVA und/oder UVB) ○ ANA in 10 - 30% positiv, anti-Ro/SSA und anti-La/SSB Antikörper in ca. 5% ○ Wechselhafter Verlauf mit sehr guter Prognose; spontane Rückbildung möglich

3.2 Pathophysiologie

Der CLE ist eine kutane Autoimmunerkrankung die durch eine parallele Aktivierung des angeborenen („innate“) und erworbenem („adaptive“) Immunsystems charakterisiert ist (8, 9). Vor dem genetischen Hintergrund der individuellen Patient*innen und z. T. durch immunostimulatorische Auslöser (v. a. UV-Licht) kommt es zur Aktivierung einer gegen die eigene Epidermis gerichteten Immunantwort (10-12). Das Korrelat dieser spezifischen anti-epidermalen Entzündung ist die sog. „Interface-Dermatitis“, die durch eine Infiltration der basalen Epidermis mit zytotoxischen Lymphozyten und plasmazytoiden dendritischen Zellen, aber auch durch den Zelltod ortsständiger Keratinozyten charakterisiert ist. Je nach CLE-Subtyp und individuellen Patient*innen sind verschiedene Effektormechanismen des Immunsystems aktiv. Hierzu gehören Faktoren des adaptiven (v. a. Autoantikörper, T-Zellen) als auch des angeborenen Immunsystems mit Aktivierung von Zelltod-, Zytokin-, und DAMP-Signalwegen. Zentrale proinflammatorische Faktoren sind Typ I/III Interferone und assoziierte Zytokine (v. a. CXCL10), die von pDCs als auch von Keratinozyten exprimiert werden und die Rekrutierung CXCR3+ Effektorzellen bedingen (13). Ein zentraler Baustein zum Verständnis der Entwicklung von Hautmanifestationen des CLE ist die Beobachtung, dass hier Faktoren des (eigentlich nachgeschalteten) adaptiven Immunsystems Signalwege des angeborenen Immunsystems anschalten können und so zu einem „Kurzschluss mit Daueraktivierung“ führen (14).

3.3 Epidemiologie

Valide Daten zur Häufigkeit des CLE liegen aufgrund der verschiedenen Subtypen nur begrenzt vor. Der Übergang eines CLE in einen SLE wird bei 20 % der Betroffenen im Verlauf von drei bis fünf Jahren beschrieben (15-18). Bis zu 30 % aller Patient*innen mit CLE entwickeln mehr als einen Subtyp (17, 18). Der CLE manifestiert sich hauptsächlich im dritten bis vierten Lebensjahrzehnt mit deutlich niedrigerem Geschlechterverhältnis von Frauen zu Männern (3:1 bis 3:2) im Vergleich zum SLE (9:1) (19)(20).

Bei Dreiviertel aller Patient*innen mit SLE entwickeln sich Hautveränderungen im Verlauf der Erkrankung, bei einem Viertel ist die Haut Erstmanifestation. In einer schwedischen Arbeit wurde eine Inzidenz des CLE von 4.0 pro 100.000 Einwohner angegeben (21). Innerhalb der Gruppe des CCLE ist der DLE mit 80 % der häufigste Subtyp (21). Während der DLE vermehrt bei Afroamerikanern auftritt, findet sich der SCLE vornehmlich bei Kaukasiern und der Chilblain LE und LE tumidus vermehrt in Europa (22, 23)(24, 25).

4 Diagnostik

4.1 Diagnostik

Diagnostik

Die Diagnostik des CLE sollte auf Grundlage der klinischen und histologischen Befunde der Patient*innen erfolgen. Bei Patient*innen mit CLE ohne systemische Organbeteiligung lassen sich häufig keine Autoantikörper nachweisen, im positiven Fall kann die Autoantikörperdiagnostik aber helfen, die Diagnose zu stützen und eine Prognose besser einzuschätzen (4).

Histologie

Eine Sicherung der Diagnose durch eine Hautbiopsie sollte bei V. a. CLE immer erfolgen (Ausnahme ACLE bei bereits gesicherter Diagnose eines SLE), die idealerweise aus einer aktiven und nicht vortheraPIerten Läsion gewonnen werden sollte. Aktive Läsionen zeigen typischerweise eine Interface-Dermatitis mit einer anti-epidermalen lymphoidzelligen Infiltration, Vakuolisierung basaler Keratinozyten, und Kolloidkörperchen (26, 27). Je nach CLE-Subtyp variieren Akanthose, dermales Infiltrat und Muzinablagerungen (Tabelle 5).

Spezialfärbungen

Sonderfärbungen können helfen, die Diagnose eines CLE zu sichern, sind aber nicht zwingend notwendig: z. B. Alcian-Färbung (dermale Muzin-Ablagerungen), PAS-Färbung (Aufsplitterung der Basalmembran) (27), Nachweis plasmazytoider dendritischer Zellen (BDCA2, CD123) (28). Surrogat-Marker der IFN-Aktivierung (MxA) visualisieren die CLE-typische Aktivierung des angeborenen Immunsystems in der Läsion (29).

Direkte Immunfluoreszenz

Die direkte Immunfluoreszenz (DIF) kann beim CLE läSIONale granuläre Ablagerungen von C3 sowie IgG und IgM zeigen (Lupusband). Diese Untersuchung kann helfen, die Diagnose eines LE bei unklarer Situation zu sichern (26, 27, 30). Hierbei sollte beachtet werden, dass (insbesondere bei der Rosacea) in lichtexponierter Haut auch „falsch positive“ Befunde gesehen werden können (31). In nicht-belichteter, nicht-läsionaler Haut kann bei SLE-Patient*innen vermehrt eine positive DIF gesehen werden (30, 32). Dies reicht aber nach Meinung der Autorenschaft nicht aus, um die Diagnose „SLE“ zu sichern und sollte immer mit der Klinik korreliert werden.

Tabelle 5: Prominente histologische und immunhistologische Eigenschaften kutaner Lupus erythematoses-Läsionen (CLE), modifiziert nach (11)

Subtypen	Histologie/Immunhistologie
CLE	<ul style="list-style-type: none">• Interface-Dermatitis• Hydröpe Degeneration der basalen Epidermis• Lymphoide Infiltration (meistens plasmacytoide dendritische Zellen und T-Zellen)• Dermale Muzinablagerungen• Starke Expression von Interferon-regulierten Chemokinen (MxA, CXCL10)
ACLE	<ul style="list-style-type: none">• Diskrete Infiltrate mit moderate Interface-Dermatitis

	<ul style="list-style-type: none"> • Einzelne Neutrophile in Infiltraten und nukleärer Detritus
SCLE	<ul style="list-style-type: none"> • Zellarme Interface-Dermatitis mit kutanen, perivaskulären Infiltraten • Moderate Muzinablagerungen

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Um die klinische Diagnose eines CLE zu bestätigen, wird eine Biopsie aus der Läsion zur histologischen Sicherung empfohlen. Ausnahmen können beim Schmetterlingserythem und/oder mukosalen Läsionen gemacht werden.	↑↑	100 %
Sonderfärbungen und Immunhistologie können empfohlen werden, um die Diagnose zu sichern (z. B. PAS, Alcian, CD123, MxA).	↑	100 %
Die Durchführung einer direkten Immunfluoreszenz (DIF) kann in differentialdiagnostisch schwierigen Fällen empfohlen werden. Es wird empfohlen, diese idealerweise von Läsionen aus nicht-belichteter Haut zu entnehmen.	↑	100 %
Die Durchführung einer direkten Immunfluoreszenz (DIF) aus belichteter nicht-läsionaler Haut wird nicht empfohlen.	↓	100 %

Photoprovokation

Die Photoprovokation mit UV-Licht nach standardisiertem Protokoll ist geeignet, um u.a. photosensitive Subtypen eines CLE diagnostisch zu sichern (33). Spezifische CLE Läsionen treten nach UV-Exposition erst nach einer Latenz von im Mittel 8 +/- 4,6 Tagen auf und bestehen dann für längere Zeit. Diese Läsionen grenzen sich damit von anderen Photodermatosen wie der polymorphen Lichtdermatose (PLE) ab, die wesentlich früher nach UV-Exposition auftritt und sich dann wieder rückbildet. Zudem können diese UV-induzierten Läsionen bioptisch gesichert werden (33).

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Eine standardisierte Photoprovokation kann in besonderen Fällen (z. B. z. A. eines CLE, Unterscheidung zwischen einem CLE und polymorpher Lichtdermatose) durch Untersucher mit entsprechender Erfahrung mit der Technik empfohlen werden.	↑	100 %

Klassifikationskriterien des SLE

Von einer Gruppe der European League Against Rheumatism (EULAR) und des American College of Rheumatology (ACR) wurde ein gewichtetes Scoring-System zur Klassifikation des SLE erarbeitet (34, 35)(Tabelle 6), das die früheren ACR-Kriterien von 1982 (revidiert 1997) und die SCLICC-Kriterien ("Systemic Lupus Erythematosus Collaborating Clinics" Gruppe) von 2012 ablösen sollen (34), welche serologische wie klinische Kriterien immer gleich stark gewichtet haben. Bisher haben aber vier der elf Kriterien mukokutane Manifestationen beinhaltet (Schmetterlingserythem, diskoide Läsionen,

Lichtempfindlichkeit und orale Ulzerationen) und insbesondere die Definition der Lichtempfindlichkeit konnte leicht fehlinterpretiert werden, sodass dadurch sicher die Anzahl der Patient*innen mit einem SLE überschätzt wurden (4). Es wurde gezeigt, dass etwa 50 % der SCLE-Patient*innen, 10 % der DLE-Patient*innen und nahezu alle Patient*innen mit ACLE die Kriterien für einen SLE erfüllen, ohne zwangsläufig eine systemische (Organ-) Beteiligung haben zu müssen. Die neuen Kriterien sollten daher nun besser zwischen einem CLE und einem SLE differenzieren können (35).

Tabelle 6: Neue EULAR/ACR-Klassifikationskriterien für den SLE nach (35)

Voraussetzung:	ANA (HEp2-IFT) $\geq 1:80$ (kann je nach Normalwert des örtlichen Labors variieren)	
außerdem prinzipiell:	<ul style="list-style-type: none"> -Ein Kriterium wird bei anderer Ursache, wie Infektion, Neoplasie, Medikamenten oder anderen Erkrankungen nicht gewertet. -Mindestens ein Kriterium muss aktuell vorhanden sein. -Ein Kriterium ist erfüllt, wenn es zu irgendeiner Gelegenheit (dokumentiert) vorlag. -Kriterien müssen nicht gleichzeitig vorliegen. -Innerhalb jeder Domäne geht nur der höchste Score in den Gesamtscore ein. 	
Klinische Domänen und Kriterien:	Gewichtung	
Konstitutionell:	Fieber	2
Haut:	Nicht vernarbende Alopezie	2
	Orale Ulzera	2
	SCLE oder DLE	4
	ACLE	6
Arthritis:	Synovitis in ≥ 2 Gelenken oder Druckschmerz in ≥ 2 Gelenken mit Morgensteifigkeit ≥ 30 Minuten	6
Neurologie:	Delirium	2
	Psychose	3
	Krampanfälle	5
Serositis:	Pleura- oder Perikarderguss	5
	Akute Perikarditis	6
Hämatologie:	Leukopenie	3

	Thrombopenie	4
	Autoimmunhämolyse	4
Nieren:	Proteinurie > 0,5 g/24h	4
	Lupusnephritis (histol.) Typ II, V	8
	Lupusnephritis (histol.) Typ III, IV	10
Immunologische Kriterien:	Wichtung	
Antiphospholipid-AK	aCL>40 GPL oder aß2GPI>40 GPL oder LA +	2
Komplement	C3 oder C4 vermindert	3
	C3 <u>und</u> C4 vermindert	4
Hochspezifische Auto-AK	Anti-ds-DNA-AK	6
	Anti-Sm-AK	
Klassifikation SLE-Klassifikation: ≥ 10 Punkte		
EULAR/ACR-Kriterien: Sensitivität 98 %, Spezifität 97 %		

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Diagnose:		
Es wird empfohlen, die EULAR/ACR-Kriterien 2019 anzuwenden, um zwischen einem CLE und SLE mit Hautbeteiligung zu unterscheiden (Tabelle 6).	↑↑	100 %
Monitoring:		
Es kann bei jeder Person mit CLE einmal jährlich oder bei klinischer und/oder laborchemischer Veränderung eine Überprüfung der EULAR/ACR-Kriterien 2019 empfohlen werden.	↑	100 %

Laboruntersuchungen:

Bei Patient*innen mit ACLE, der am häufigsten mit einem SLE assoziiert ist und/oder einem SCLE (häufig assoziiert mit Arthritis oder anderen moderaten Organmanifestationen) sollte regelhaft eine Labordiagnostik zum Ausschluss bzw. Sicherung einer Organbeteiligung erfolgen. Laboranalysen sind aber nicht nur für die initiale Diagnostik, sondern auch für die Prognose- und Aktivitätsabschätzung sinnvoll. Auch sollen Nebenwirkungen von Medikamenten überwacht werden. Eine Empfehlung zur Häufigkeit der Laboranalysen bei Patient*innen mit CLE kann evidenzbasiert nicht ausgesprochen werden, diese hängt z. B. individuell von der Schwere und Aktivität der (Haut-) Erkrankung, der

Therapie, möglicher Komorbidität(en) und deren Behandlung sowie von Vorbefunden (z. B. ANA- oder ENA-Nachweis) bzw. Verläufen (z. B. für DNS-Ak oder Komplement) ab. Tabelle 7 zeigt empfohlene Blutuntersuchungen bei Patient*innen mit kutanem Lupus erythematodes mit deren Bedeutung.

Tabelle 7: Empfohlene Blutuntersuchungen bei Patient*innen mit CLE und ihre Bedeutung.

Wert	Anmerkungen:
Blutbild inkl. Differentialblut bild	<p>Hämatologische Veränderungen (Anämie, Leuko- und Lymphopenie sowie Thrombopenie) sind Bestandteil der SLE-Kriterien werden aber auch bei Patient*innen mit CLE (Anämie: 2 % - 27 %; Leukopenie: 0 % - 30 %; Thrombopenie: 2 % - 4 % der Patient*innen) beschrieben.</p> <p>Eine Veränderung (meist erniedrigt) kann sowohl Krankheitsaktivität aber auch u. a. eine medikamentös-toxische Nebenwirkung sein.</p>
BSG und CRP	<p>Die BSG ist typischerweise bei SLE-Patient*innen beschleunigt (u. a. durch eine Hypergammaglobulinämie) kann in 20 - 50 % auch bei CLE erhöht sein</p> <p>Eine CRP-Erhöhung ist bei CLE/SLE meist ein Zeichen eines Infektes, kann aber auch Hinweis auf eine Serositis oder Arthritis sein. Wenn durch Aktivität erklärbar (z. B. Arthritis) auch gut als Verlaufsparemeter geeignet.</p>
Kreatinin und eGFR	<p>Serum-Kreatinin ist in der frühen Phase der Lupusnephritis sehr wenig sensitiv. Ein Anstieg findet sich häufig erst bei einer stark eingeschränkten Nierenfunktion („blinder Bereich“).</p> <p>Der Wert ist außerdem abhängig von Alter und u. a. der Muskelmasse. Verlässlicher sind deshalb die errechnete GFR (eGFR) nach standardisierten Formeln oder (in Ausnahmen noch nötig) die Kreatinin-Clearance aus einem 24h-Sammelurin.</p> <p>Eine Kreatininerhöhung oder -anstieg muss Anlass für eine frühe internistische / nephrologische Mitbeurteilung sein.</p>
Urinstatus, Sediment und Proteinurie	<p>Ein U-Status sollte zum Screening einer renalen Beteiligung immer erfolgen. Ein auffälliger U-Status sollte kurzfristig wiederholt und eine Sedimentuntersuchung nach sich ziehen.</p> <p>Zum Screening und für die Verlaufsmessung einer Proteinurie eignet sich die Protein- oder Albumin/Kreatinin-Ratio im Morgenurin.</p> <p>Eine 24h-Sammelurinuntersuchung ist in den meisten Fällen entbehrlich.</p> <p>Reproduzierbare Auffälligkeiten im U-Status (z. B. Erythrozyturie oder Proteinurie) gibt Anlass für eine internistischen/nephrologische Mitbeurteilung!</p>
Leberwerte (LW): GOT, GPT, gGT und AP, ggf. Bilirubin	<p>Eine Lebermitbeteiligung i. S. eines Overlap-Syndroms mit einer Autoimmunhepatitis (AIH) ist bei einem CLE/SLE selten. LW-Erhöhung sind somit meist medikamentös-toxisch bedingt (s. g. DILI, „drug-induced liver injury“)</p> <p>Leberwerte sollten vor und unter laufender medikamentöser Therapie überwacht werden. Frühe internistische Mitbeurteilung und weitere Abklärung (u. a. Infektionen) bei Erhöhung wird empfohlen.</p>
CK und LDH	<p>Eine erhöhte CK kann Ausdruck einer (seltenen) Myositis bei SLE sein. Sehr selten kommt es unter HCQ zu einer Myopathie mit CK-Anstieg.</p> <p>Eine LDH kann Ausdruck einer Hämolyse sein. Dann Bestimmung von Haptoglobin.</p>
Elektrophorese	<p>Kann Abweichungen der Serumproteine erfassen: Erniedrigung von Albumin bei Lupusnephritis, 2 - 4 % der Patient*innen haben eine Monoklonale Gammopathie</p>

	(meist MGUS). Initial zum Ausschluss andere Erkrankungen (monoklonale Gammopathien, IgA-Defizienz, Hyper-IgE-Syndrom etc.)
Antinuclear antibodies (ANA) (HEp-2 Zell Test)	<p>ANA sind der Screening Test für Kollagenosen und sollten bei allen Patient*innen mit CLE durchgeführt werden. Normalerweise sind ANA bei CLE (wenn vorhanden) niedrig-titrig ($\leq 1:320$, CAVE: kann von Labor zu Labor variieren). Für die Diagnose eines SLE wird ein positiver ANA immer obligatorisch gefordert (siehe Tabelle 6).</p> <p>ANA werden heute nach der AC-Nomenklatur in ihrer Fluoreszenz beschrieben (36)</p> <p>Positive ANA sollten immer in einem ENA weiter spezifiziert werden. Die Frequenz von ANA und ENA variiert je nach klinischem LE-Subtyp: z. B. sind anti-Ro/SS-A (weniger anti-La/SS-B) charakteristisch für einen SCLE. Anti-Histon-Ak finden sich häufig beim medikamentös-induzierten LE, Ak gegen ds-DNA und/oder Sm sind häufig beim SLE nachweisbar (auch Bestandteil der neuen SLE-Kriterien) und nicht charakteristisch für einen CLE. dsDNS-AK eignen sich für eine Verlaufs- und Aktivitätsbestimmung</p>
Antiphospholipid-AK (APS-AK) und Lupus-Antikoagulanz	<p>Antiphospholipid-Antikörper (APS-AK, am häufigsten Cardiolipin, beta-2-Glycoprotein und das Lupus Antikoagulans) gehören zu EULAR bzw. ACR/SLICC Kriterien für den SLE.</p> <p>Sie sind serologische Marker für das Antiphospholipid-Antikörper Syndrom (APS). APS Antikörper finden sich bei verschiedenen CLE-Subtypen in sehr unterschiedlicher Frequenz (5,8 – 68 %). Der (signifikante) Nachweis von APS-Ak sollte eher an einen SLE als an einen CLE denken lassen.</p>
Complement C3 und C4	<p>C3 und/ oder C4 sind Bestandteil der EULAR und ACR/SLICC Kriterien für den SLE.</p> <p>Niedrige C3- und/oder C4- Level sind regelhaft beim SLE nachweisbar, sie sind normalerweise normwertig beim CLE. C3 und C4 eignen sich gut für eine Verlaufs- und Aktivitätsbestimmung, wenn erniedrigt. Erhöhung von C3 oder C4 finden sich u. a. bei Infekten (Akut-Phase-Protein)</p> <p>CH50, C1q und anti-C1q Ak sollten nur bei hohem V. a. einen Übergang in einen SLE bei CLE-Patient*innen bestimmt werden.</p>

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Wir empfehlen beim CLE im Rahmen der Diagnosestellung sowie im weiteren Verlauf zum Monitoring der Krankheitsaktivität und von medikamentös-toxischen Nebenwirkungen die in Tabelle 6 und 10 aufgeführten Blutuntersuchungen und Urinalysen.	↑↑	100 %

Organ-spezifische Diagnostik und interdisziplinäre Untersuchungen

Weitere diagnostische Schritte (u. a. Röntgen, MRT, Echokardiographie, Sonografie etc.) müssen bei laborchemischen oder urinalytischen Auffälligkeiten sowie bei klinischen Beschwerden initiiert werden. Insbesondere sollten das muskuloskelettale, hämatologische, renale, kardiopulmonale und neurologische System berücksichtigt werden. In Studien entwickelten 10-15 % der Patient*innen mit CLE innerhalb von 8 Jahren eine systemische Organbeteiligung. In verschiedenen Fallberichten wird der CLE als paraneoplastische Erkrankung beschrieben, wobei es sich dabei fast ausschließlich um einen SCLE handelt (1, 37-47).

Entsprechende Screening-Untersuchungen sollten den Patient*innen empfohlen und den Hausarzt*innen der Patient*innen entsprechend informiert werden.

Der SLE erhöht aufgrund verschiedener krankheitsspezifischer (Lupusnephritis, ständige Krankheitsaktivität und Glukokortikosteroide) und unspezifischer Risikofaktoren das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Hypertonie, Hyperlipoproteinämie) (48). Auch hier sollten entsprechende Screening-Untersuchungen empfohlen werden.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Basierend auf klinischen und/oder laborchemischen Ergebnissen wird eine Organ-spezifische Diagnostik oder die Überweisung an einen entsprechenden Spezialisten empfohlen.	↑↑	100 %
Es wird ein Monitoring von kardiovaskulären Risikofaktoren als Basisdiagnostik empfohlen.	↑↑	90,1%
Eine Teilnahme an den allgemein empfohlenen Krebsvorsorgeuntersuchungen (Haut, Darm, Gynäkologie, Prostata) wird Patient*innen mit CLE empfohlen.	↑↑	100 %

4.2 Differentialdiagnostik

Je nach Subtyp des CLE können zahlreiche Differenzialdiagnosen in Betracht gezogen werden, die in Tabelle 8 zusammengefasst sind. Insbesondere ist eine polymorphe Lichtdermatose (PLD) abzugrenzen, die jedoch auch im Verlauf bzw. vor oder nach Diagnosestellung in Assoziation häufig mit einem SCLE oder DLE beschrieben wird (49).

Tabelle 8: Differenzialdiagnosen des CLE, nach (1)

Subtyp	Differenzialdiagnosen
ACLE	
Lokalisierte Form:	Dermatomyositis, Rosazea, seborrhoisches Ekzem, Tinea faciei, Erysipel, periorale Dermatitis
Generalisierte Form:	Virus- und Arzneimittlexanthem, Erythema exsudativum multiforme, toxische epidermale Nekrolyse
SCLE	Tinea corporis, Psoriasis vulgaris, Mycosis fungoides, Erythema exsudativum multiforme/toxische epidermale Nekrolyse, Erythema anulare centrifugum, Erythema gyratum repens, Arzneimittlexanthem, nummuläres Ekzem, seborrhoisches Ekzem
DLE	Tinea faciei, aktinische Keratose, Lupus vulgaris, Sarkoidose

LEP	Verschiedene Pannikulitisformen, subkutane Sarkoidose, Panarteriitis nodosa, maligne Lymphome (insbesondere subkutanes pannikulitisartiges T-Zell Lymphom), Morphea profunda, subkutanes Granuloma anulare
CHLE	Perniones ("Frostbeulen"), Lupus pernio (chronische Form der Hautsarkoidose an den Akren), akrale Vaskulitis/Vaskulopathie
LET	Sog. Lymphozytäre Infiltration Jessner-Kanof/Erythema arciforme et palpabile, polymorphe Lichtdermatose, Pseudolymphom, B-Zell Lymphom, plaqueartige kutane Muzinose, Lichturtikaria

Abhängig vom CLE-Subtyp können mehrere Differenzialdiagnosen, insbesondere PLE, in Betracht gezogen werden und müssen von Dermatologen ausgewertet werden.

5 Prävention

Lichtschutzmaßnahmen

Eine hohe Lichtempfindlichkeit wurde bei Patient*innen mit CLE nachgewiesen, die mit einer UV-Induktion bzw. -Exazerbation der Erkrankung assoziiert ist; daher sind konsequente Lichtschutzmaßnahmen ein sehr wichtiger therapeutischer Baustein (50, 51). Eine Sonnenexposition sollte vor allem in den Mittagsstunden (11-15 Uhr) vermieden werden und auch von künstlicher UV-Strahlung (z. B. in Sonnenstudios) wird abgeraten. Patient*innen sollten auch darauf hingewiesen werden, dass Fensterglas (auch Autoscheiben) für UVA-Strahlung durchlässig ist (52, 53).

Neben dem textilen Lichtschutz (Tragen von lichtundurchlässiger Kleidung, breitkrempigen Hüten) ist die Anwendung von Sonnenschutzpräparaten mit chemischen und/oder physikalischen UVA- und UVB-Lichtschutzfiltern erforderlich. Diese sollten in ausreichender Menge (ca. 2 mg/cm²) 20-30 Minuten vor der Sonnenexposition aufgetragen werden (54, 55). In einer doppelblinden, intraindividuellen Vergleichsstudie konnte eines der drei getesteten Lichtschutzpräparate, das u. a. Mexoryl SX/XL enthielt, in 100% die Induktion von Hautläsionen bei 11 Patient*innen mit CLE verhindern, die in der Photoprovokation spezifische Läsionen entwickelt hatten (56). In einer retrospektiven Analyse konnten diese Ergebnisse bei 96 % der Patient*innen (47 CLE, 4 SLE) nach Applikation des gleichen Lichtschutzpräparates bestätigt werden (57). Eine weitere prospektive randomisierte, doppelblinde, intraindividuelle Vehikel-kontrollierte Studie hat gezeigt, dass durch die Anwendung eines breiten chemischen und physikalischen UVA- und UVB-Lichtfilters mit Vitamin E als Antioxidans die Induktion eines CLE in der Photoprovokationstestung bei 16 Patient*innen verhindert wurde (33). In den genannten Studien enthielten die Sonnenschutzpräparate als physikalischen Filter zusätzlich Titandioxid. Lichtschutzpräparate werden beim CLE wie auch bei anderen schweren Lichtdermatosen von den Krankenkassen nicht erstattet, obwohl durch diese präventive Maßnahme topische und systemische Medikamente eingespart werden können (58, 59). In Deutschland kann auf Lichtschutzmaßnahmen von Oktober bis März verzichtet werden.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Neben textilem Lichtschutz wird die konsequente Anwendung von Lichtschutzpräparaten an sonnenexponierten Stellen in jedem Stadium der Erkrankung empfohlen, unabhängig von der Ausdehnung und durchgeführten topischen oder systemischen Therapie.	↑↑	100 %

6 Therapie

6.1 Topische Therapie

6.1.1 Topische Glukokortikoide

Topische Glukokortikoide der Klasse 2 - 4 sind die Mittel der Wahl bei CLE. In einer randomisierten klinischen Studie wurde gezeigt, dass Fluocinonid 0,05 % wirksamer ist als Hydrokortison 1 % ((60)). An Capillitium, Handflächen/Fußsohlen bzw. hyperkeratotischen Herden sind topische Glukokortikoide Klasse 4, ggf. auch unter Folie/Hydrokolloidverband, indiziert. In Einzelfällen ist eine streng intraläsionale Injektion von Triamcinolonacetonid zu erwägen (ggf. Wiederholung nach 4-6 Wochen). Die Verwendung wird durch die Nebenwirkungen bei längerer Applikation limitiert, so dass hier kurzfristige Anwendungen über mehrere Wochen bzw. Intervalltherapien zu empfehlen sind.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Topische Glukokortikoide werden zur Behandlung umschriebener CLE-Läsionen empfohlen.	↑↑	91 %
Unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils und der Lokalisation der Hautveränderungen wird empfohlen die Anwendungsdauer topischer Glukokortikoide auf die kürzest mögliche Zeit zu begrenzen.	↑↑	100 %
Bei ausgedehnten Läsionen, Neigung zur Vernarbung oder unzureichendem Ansprechen wird eine Kombination mit einer Systemtherapie (Antimalariamittel) empfohlen.	↑↑	100 %

6.1.2 Topische Calcineurininhibitoren

In einer randomisierten kontrollierten Studie war Tacrolimus 0,1 % Salbe signifikant wirksamer als eine Placebocreme (61). Am besten wirkte Tacrolimus 0,1 % Salbe bei Patient*innen mit LET, gefolgt von SCLE Patient*innen. Läsionen im Gesicht, v. a. bei Bestandsdauer < 6 Monaten, sprachen besser an als Läsionen am Körper. Keine Wirkung wurde auf Schuppung, Hypertrophie und subjektive Beschwerden, wie Dysästhesie, erzielt. In einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie war Tacrolimus 0,1 % Salbe (1x tgl.) genauso wirksam wie Clobetasol 0,05 %, führte aber nicht zur Hautatrophie (62). In einem Seitenvergleich (Tacrolimus 0,1 % 2x tgl. gegen Clobetasol 0,05 % 1x tgl.) war Clobetasol nach 6 Wochen bei DLE am Stamm wirksamer (63). Bei labialem DLE wirkte Tacrolimus 0,03 % so gut wie Triamcinoloncreme 0,1 % ((64). In einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie zeigte sich bei Patient*innen mit DLE zwischen Pimecrolimus (2x tgl.) und Betamethasonvalerat 0,1 % kein Wirksamkeitsunterschied (65). Dies bestätigte die Befunde von Fallserien (66). Wegen des fehlenden Atrophie-Risikos sind topische Calcineurininhibitoren v. a. im Gesicht geeignet (Anwendung ggf. auch

unter Folie). Auch die aktuellen EULAR Empfehlungen sehen den Einsatz von topischen Calcineurininhibitoren als Erstlinientherapie bei kutaner Beteiligung von Patient*innen mit SLE vor (48).

Empfehlung Enthaltungen: Worm, Sticherling	Stärke	Zustimmung
Topische Calcineurininhibitoren werden v. a. zur Behandlung von Läsionen des Gesichts sowie als Alternative zu topischen Glukokortikoiden empfohlen.	↑↑	100 %
Bei ausgedehnten Läsionen, Neigung zur Vernarbung oder unzureichendem Ansprechen wird eine Kombination mit einer Systemtherapie (Antimalariamittel) empfohlen.	↑↑	100 %

6.1.3 Topische Retinoide und andere topische Wirkstoffe

Bei hypertrophen DLE-Herden wurden in Einzelfällen Tazaroten Gel 0,05 % (in Deutschland zurzeit nicht verfügbar), Tretinoin Gel 0,025 %, Tretinoin-Creme 0,05 % und Tocoretinat 0,25 % mit Erfolg eingesetzt (67-69). R-Salbutamol 0,5 % (2x tgl.) besserte beim DLE gegenüber Placebo signifikant Schuppung/Hypertrophie, Induration, Schmerz, Juckreiz und die Gesamtbeurteilung (70).

In Einzelfällen wurde über Therapieerfolge mit Imiquimod berichtet z. B. Gül 2006 (71), demgegenüber stehen Berichte über das Auftreten von LE-Herden nach Imiquimod Anwendung z. B. Chan und Zimarowski (72). Topisches Clindamycin war in einem Fallbericht wirksam (73).

Empfehlung Enthaltungen Imiquimod: Worm	Stärke	Zustimmung
Topische Retinoide können bei hypertrophen DLE Herden erwogen werden.	0	100 %
Imiquimod wird zur Behandlung eines kutanen LE nicht empfohlen.	↓	100 %

6.1.4 UV-Therapie, Kryotherapie und Laser

Die genannten physikalischen Verfahren wurden bei einzelnen Patient*innen mit therapierefraktären CLE eingesetzt. Randomisierte kontrollierte Studien fehlen, so dass der Stellenwert und die Differentialindikation für diese Verfahren derzeit nicht beurteilt werden kann.

Kryotherapie

Therapierefraktäre Herde wurden mit Kryotherapie erfolgreich behandelt (74, 75), jedoch ist das Nebenwirkungsspektrum und die Gefahr der Provokation von Läsionen bei DLE-Patient*innen („Köbner-Phänomen“) zu beachten.

Laser

Zur Verbesserung des optischen Bildes wurden bei einzelnen Patient*innen u. a. der gepulste Farbstofflaser (76), Blitzlampen (IPL) (77) und der 1,064-nm lang gepulste Nd:YAG Laser “erfolgreich” eingesetzt (78, 79). Definierte Parameter, Indikationen und Erfolgskriterien sowie kontrollierte Studien fehlen.

UV-Therapie

UVA1 Phototherapie wurde zur Behandlung des SLE erfolgreich eingesetzt (Evidenzlevel Ib, (80)). Beim DLE gibt es Fallberichte mit uneinheitlichem Ansprechen (81). In einer offenen, unkontrollierten Pilotstudie wurde versucht, die Lichttoleranz über ein UV-B Hardening zu verbessern, das bei 35/44 Patient*innen möglich war, bei 5 Patient*innen besserte sich der Hautbefund (82). Insgesamt ist aber von einer UV-Therapie abzuraten, da Hautläsionen häufig durch UV-Licht induziert werden können.

PDT

Kutane Läsionen sprachen bei einzelnen Patient*innen an, bei anderen wiederum nicht (83, 84).

Extrakorporale Photochemotherapie

Bezüglich des Einsatzes der extrakorporale Photochemotherapie liegen Berichte über drei erfolgreich behandelte Patient*innen vor (85).

Der Stellenwert der Behandlung eines CLE mit UVA1, PDT, extrakorporaler Photopherese, Kryotherapie kann derzeit nicht beurteilt werden.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Therapeutische UV-Bestrahlung zur Behandlung eines CLE wird nicht empfohlen.	↓	100 %
Kryotherapie kann in ausgewählten Fällen bei therapierefraktären Herden erwogen werden.	0	91 %
Gefäß-selektive Laser/IPL können in ausgewählten Fällen (teleangiektatische Läsionen) bei therapierefraktären Herden erwogen werden.	0	100 %

6.2 Systemische Therapie

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, über eine ausreichende Wirksamkeit einer Systemtherapie des CLE nach mindestens 3 und spätestens 6 Monaten zu entscheiden (Ausnahme: Glukokortikoide).	↑↑	100 %

Antimalariamittel sind die wichtigsten Basismedikamente zur Behandlung des CLE und auch in der Erstlinientherapie des SLE (48, 86). Beim SLE führen Antimalariamittel zu einer höheren Remissionsrate, weniger Schüben oder Organkomplikationen wie Lupusnephritis (87). Obwohl es hierzu keine randomisierten kontrollierten Studien gibt, wird dies inzwischen auch für pädiatrische Patient*innen empfohlen (88, 89).

6.2.1 Antimalariamedikamente

In Deutschland ist von den Antimalariamitteln Hydroxychloroquin (HCQ) und Chloroquin (CQ) derzeit nur HCQ verfügbar. Zwar ist die positive Wirkung der Antimalariamittel auf Hautläsionen bekannt, aber es gibt bisher nur wenige randomisierte, doppelblinde Studien bei CLE und/oder SLE. Zum Beispiel war

die Haut bei CLE-Patient*innen nach 16-wöchiger Therapie häufiger „improved/remarkably improved“ als unter Placebo (51 % zu 9 %) (90). Zudem konnte in einer randomisiert kontrollierten Multicenterstudie gezeigt werden, dass HCQ im Vergleich zu Acitretin die Hautläsionen bei 50 % der Patient*innen mit verschiedenen CLE-Subtypen (Acitretin bei 46 %, mehr Nebenwirkungen) verbesserte (91). Bei 33 Patient*innen mit SLE und aktiven Hautläsionen führte CQ bei 41 % und Clofazimin bei 19 % zur Remission, sowie bei 82 % (CQ) bzw. 72 % (Clofazimin) zur Teilremission (92). In der Analyse von Patient*innen in der EUSCLE Datenbank (93, 94) wurden HCQ und CQ bei 57 % bzw. 31 % der 1002 Patient*innen mit einem Ansprechen von 82 % bzw. 87 % bewertet. Auch beim SLE erwiesen sich HCQ und CQ als sehr wirksame, nebenwirkungsarme Medikamente. HCQ zeigte hierbei ein etwas sichereres Nebenwirkungsprofil als CQ (87) (48, 95).

Die klinisch wichtigste Nebenwirkung von HCQ und CQ ist die irreversible Retinopathie (95). Durch ein regelmäßiges Screening gilt es, beginnende, noch reversible Netzhautveränderungen (die sogenannte Prämakulopathie) zu erkennen und die Therapie rechtzeitig zu beenden. Die Intervalle und Untersuchungstechnik für das Screening sollten z. B. den Richtlinien der "American Academy of Ophthalmology" folgen (96). Diese kann weitgehend durch Beachtung einer maximalen Tagesdosis von 3,5 (- 4) mg/kg CQ Ideal-Körpergewicht bzw. tatsächlichem Gewicht (je nachdem was niedriger ist) bzw. 6 (- 6,5) mg/kg Ideal-Körpergewicht bzw. tatsächlichem Gewicht (je nachdem was niedriger ist) HCQ vermieden werden. Falls diese Maximaldosen beachtet werden, ist eine Retinopathie auch bei mehrjähriger Dauertherapie nicht zu befürchten (97-99). Eine vorbestehende Makulopathie, renale Insuffizienz (GFR<50ml/min), Tamoxifen-Begleittherapie oder Tagesdosen von >5mg/kg HCQ zeigen ein erhöhtes Risiko für eine AM-induzierte Retinopathie an. Diese Patient*innen sollen von Beginn an jährlich augenärztliche Kontrollen erhalten.

Vorsicht ist bei der Behandlung von Patient*innen mit einem tatsächlichen bzw. einem Ideal-Körpergewicht von unter 63 kg geboten. Für diese ist bereits eine Tablette der üblichen Tagesdosis von 250 mg CQ bzw. 400 mg HCQ (= Äquivalenzdosen) auf Dauer zu viel (99).

Bei Nicht-Ansprechen auf HCQ/CQ sollte die Adhärenz der Patient*innen überprüft werden bevor therapeutische Veränderungen in Betracht gezogen werden. Bei therapieresistenten Patient*innen kann erwogen werden, den HCQ- oder CQ-Blutspiegel zu bestimmen.

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Rauchen sowie ein ausgeprägter DLE mit einem reduzierten Ansprechen auf Antimalariamittel assoziiert sind (7, 100-104). Einschränkend bleibt zu erwähnen, dass die Literatur zu dem Zusammenhang von Rauchen und der Therapie mit Antimalariamitteln kontrovers ist. Klinische Beobachtungen haben passend zur Publikation von Khoo et al. gezeigt, dass Antimalariamittel sehr selten bis nie eine Hämolyse bei Patient*innen mit Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-(G6PD)-Mangel induzieren (105). Daher wird eine Bestimmung der G6PD-Aktivität aufgrund der aktuellen Datenlage routinemäßig nicht empfohlen. Bezüglich des Einsatzes von Antimalariamitteln vor und während einer Schwangerschaft sowie in der Stillzeit wird auf das entsprechende Kapitel 7.5.1 sowie die aktuellen Empfehlungen verwiesen.

Obwohl es hierzu keine kontrollierten Studien gibt, wird HCQ inzwischen auch für pädiatrische Patient*innen empfohlen. Fallserien zeigen, dass die gleichen Dosierungsempfehlungen wie bei Erwachsenen gelten (106, 107) Dies hat auch Eingang in die Europäischen Empfehlungen der Share-Initiative gefunden (88).

Mepacrin

Mepacrin (= Atabrin, Atebrin, Quinacrin) wurde im zweiten Weltkrieg als Antimalariamittel von mehr als 3 Millionen Soldaten bis zu 4 Jahre lang als Malaria-Prophylaxe eingenommen. Zwischen 1940 – 1961 wurden in Fallserien (> 750 Patient*innen mit CLE) durchschnittliche Besserungen von 73 %

erreicht. Heute wird Mepacrin meistens nur in der Kombination mit CQ/HCQ eingesetzt, da es synergistisch mit diesen wirkt und das Risiko einer Retinopathie nicht erhöht. In Ausnahmefällen, z. B. bei Unverträglichkeit von HCQ oder CQ, kann Mepacrin auch als Monotherapie verabreicht werden (108, 109). Auch die aktuellen EULAR Empfehlungen sehen den Einsatz von Mepacrin als Erstlinientherapie bei kutaner Beteiligung bei SLE vor (48, 108, 110-112).

Dosierung von Mepacrin

Eine Mepacrin-Tagesdosis von 100 mg/Tag sollte möglichst nicht überschritten werden, allenfalls kann eine Tagesdosis von 200 mg/Tag über kurze Zeit gegeben werden. Damit bessert sich der Hautbefund nach 3 bis 4 Wochen, die maximale Wirkung wird nach 6 bis 8 Wochen erreicht. Wenn nach 3 Monaten kein Effekt zu sehen ist, kann die Behandlung als unwirksam beendet werden. Bei Durchfällen oder anderen unerwünschten Wirkungen kann die Tagesdosis auf 25 bis 50 mg/Tag vermindert werden. Bei diesen niedrigen Dosen dauert es länger, bis das Medikament wirkt. Bei einem guten Ergebnis wird die Dosis nach 3 bis 6 Monaten langsam reduziert (1 Tablette weniger pro Woche alle 2 Monate) bis eine Erhaltungsdosis von 1 bis 3 Tabletten pro Woche erreicht ist. (111)

Nebenwirkungen von Mepacrin

Mepacrin hat keine ophthalmologischen Nebenwirkungen, kann aber bei etwa jeder dritten Patient*in unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen oder gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Anorexie, Nausea, Bauchkrämpfe) verursachen. Diese Nebenwirkungen sind milde und verschwinden meist spontan oder nach einer Dosisreduktion. Eine niedrige Dosierung kann psychologisch stimulierend wirken. Nach Absetzen einer höheren Dosierung wurden in den ersten 2 – 3 Wochen reversible Unruhe, Schlaflosigkeit oder psychotische Episoden beobachtet (111).

Mepacrin führt dosisabhängig zu einer reversiblen Gelbverfärbung der Haut und kann Hyperpigmentierungen an Haut, Schleimhaut und Nägel hervorrufen, die sich bei Dosisreduktion unter 50 mg/Tag zurückbilden oder deutlich nachlassen. Die wichtigste Nebenwirkung ist jedoch eine aplastische Anämie (bei Beachtung der genannten Empfehlung in ca. 1 : 500.000), die ebenfalls von der Dosierung und Dauer der Therapie abhängig ist. In den meisten Fällen geht der aplastischen Anämie ein Lichen planus-Exanthem voraus, als sehr seltene Nebenwirkung wurde auch über eine Rhabdomyolyse berichtet. Mepacrin passiert die Placentaschranke, so dass von einer Einnahme in Schwangerschaft/Stillzeit abgeraten wird, obwohl es Fallberichte über komplikationslose Schwangerschaften gibt (111).

Kontrollen

Vor Beginn der Therapie mit Mepacrin sollte ein Differentialblutbild untersucht werden, das dann alle 2 – 3 Monate, bei Dauerbehandlung alle 6 Monate kontrolliert werden sollte. Bei Abfall des Hämoglobins oder der Retikulozyten muss die Therapie beendet werden (111).

Bezug

Mepacrin ist in Deutschland nur über den Pharmavertrieb Heinze in Lörrach (<http://www.pharmavertrieb-heinze.de/>) erhältlich, der die Substanz aus England importiert (BCM Specials at <http://www.bcm-specials.co.uk/>).

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Antimalariamittel werden als Erstlinien- und Langzeittherapie bei allen CLE-Patient*innen mit schweren oder disseminierten Hautläsionen,	↑↑	100 %

insbesondere bei Patient*innen mit dem Risiko einer Narbenbildung, empfohlen.		
Für die Berechnung der Tagesdosis der Antimalariamittel wird empfohlen, das Idealgewicht ((Körpergröße - 100) - 10 % (Männer) bzw. - 15 % (Frauen)) zu verwenden. Falls das tatsächliche Gewicht geringer als das Idealgewicht ist, wird empfohlen, das tatsächliche Gewicht zu verwenden. Die Dosierungen liegen für CQ bei 3,5 – maximal 4) mg/kg bzw. 6 – maximal 6,5) mg/kg für HCQ.	↑↑	100 %
Die augenärztliche Untersuchung wird bei allen CLE-Patient*innen im ersten Therapiejahr mit Antimalariamitteln sowie im Verlauf nach 5 Jahren jährlich empfohlen. Bei vorbestehenden okulären Begleiterkrankungen wird eine augenärztliche Untersuchung vor Einleitung der Antimalariatherapie empfohlen. Bei Vorliegen von Risikofaktoren (insbesondere Niereninsuffizienz) wird generell eine jährliche ophthalmologische Kontrolluntersuchung empfohlen.	↑↑	100 %
Eine routinemäßige Bestimmung der G6PD-Aktivität wird aufgrund der aktuellen Datenlage nicht empfohlen.	↓	100 %
In therapierefraktären Fällen oder bei Unverträglichkeit bzw. bei einer Retinopathie kann eine Systemtherapie mit Mepacrin statt oder zusätzlich zu HCQ oder CQ empfohlen werden.	↑	100 %

6.2.2 Systemische Glukokortikoide

In einer prospektiven, multizentrischen Querschnittsstudie zeigten systemische Glukokortikoide die höchste Wirksamkeit im Vergleich zu allen anderen systemisch angewendeten Medikamenten, die für die Therapie des CLE verwendet wurden. Auf systemische Glukokortikoide sprachen 94 % der 413 behandelten Patient*innen an. Darüber hinaus wurden systemische Glukokortikoide am häufigsten (bei 58 %) und am erfolgreichsten (bei 97 %) bei ACLE eingesetzt (94). Die zumeist verwendete orale Dosis systemischer Glukokortikoide betrug 0,5 bis 1 mg Prednisolonäquivalent/kg Körpergewicht pro Tag für etwa 2 bis 4 Wochen, gefolgt von einer Reduktion der Dosis auf $\leq 7,5$ mg/Tag. Falls dies wegen der Krankheitsaktivität nicht gelingt, sollte die Behandlung mit anderen Medikamenten kombiniert werden (s. Therapie-Algorithmus). Bei Patient*innen mit persistierendem CLE, die auf eine konventionelle Therapie nicht ansprachen, wurde in Einzelfällen eine dreitägige intravenöse (i. v.) Pulsbehandlung mit 250mg bis 1 g Methylprednisolon/d erfolgreich eingesetzt (113). Auch die aktuellen EULAR Empfehlungen sehen den Einsatz von Glukokortikoiden als Erstlinientherapie bei kutaner Beteiligung bei SLE vor (48).

In Bezug auf den Einsatz von Glukokortikoiden vor und während einer Schwangerschaft sowie in der Stillzeit wird auf das entsprechende Kapitel verwiesen.

Glukokortikoide werden seit langem bei SLE im Kindesalter eingesetzt. Da diese Medikamente eine Reihe von bekannten Nebenwirkungen haben, sollte der Einsatz zeitlich begrenzt sein. Es gibt keinen Konsensus über die Dosierung von Glukokortikoiden bei CLE im Kindesalter bzw. über die Reduktion

der Glukokortikoide (114, 115). Es zeigt sich aber in einigen Studien, dass der restriktivere Einsatz von systemischen Glukokortikoiden kein Nachteil ist und weniger Nebenwirkungen hat (116).

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei schweren oder disseminierten aktiven CLE-Läsionen werden neben Antimalariamitteln auch systemische Glukokortikoide als Erstlinientherapie zeitlich begrenzt empfohlen. Es wird empfohlen, die systemischen Glukokortikoide so schnell wie möglich auszuschleichen.	↑↑	100 %

6.2.3 Methotrexat (MTX)

Methotrexat (MTX) wurde erfolgreich als Zweitlinienbehandlung bei Patient*innen mit therapierefraktärem SCL und DLE eingesetzt (117, 118). Eine retrospektive Studie untersuchte 43 Patient*innen mit verschiedenen Subtypen von CLE (119), die teilweise mit i. v. MTX behandelt wurden (15-25 mg einmal wöchentlich). 98 % der Patient*innen zeigten eine signifikante Verbesserung der Krankheitsaktivität. Die beste klinische Verbesserung wurde bei Patient*innen mit DLE und SCL beobachtet, jedoch beendeten 7 Patient*innen die Behandlung wegen Nebenwirkungen. In einer anschließenden Follow-up-Studie wechselten 15 der 43 Patient*innen mit CLE, die i. v. MTX erhalten hatten, die Behandlung auf eine subkutane (s. c.) Anwendung mit vergleichbarer Wirksamkeit. Bislang gibt es allerdings keine evidenzbasierte Studie, die untersucht hat, wie lange MTX bei Patient*innen mit CLE verabreicht werden kann bzw. sollte. Erfahrungen mit anderen dermatologischen Erkrankungen, wie z. B. Psoriasis, deuten aber darauf hin, dass MTX bei Patient*innen so lange eingesetzt werden kann, solange es wirksam und gut verträglich ist. Ab 15 mg Wochendosis ist die s. c.-Gabe in der Regel besser verträglich. Während der Therapie mit MTX sollte am Folgetag 5 mg Folsäure als Einmaldosis oral gegeben werden, um mögliche Nebenwirkungen zu reduzieren. MTX muss bei eingeschränkter Nierenfunktion reduziert werden und sollte ab einer GFR<40 ml/min nicht mehr bzw. nur unter enger nephrologischer Kontrolle gegeben werden. Das Risiko einer direkten und/oder irreversiblen Hepatotoxizität ist bei Standarddosierung einer MTX-Therapie sehr gering, ausschließlich durch MTX bedingte Leberwerterhöhungen bis zum 2-fachen der Norm sind auch über einen längeren Zeitraum tolerabel. Zusätzliche Risikofaktoren wie eine präexistente hepatische Erkrankung, einschließlich aller hepatischen und biliären Autoimmunerkrankungen, viral induzierten Hepatiden, einem überdurchschnittlichen Alkoholkonsum, Adipositas, Hämochromatose und Typ-2-Diabetes sowie der Einsatz begleitender hepatotoxischer Medikamente (einschließlich aller Arten von berichteten und bedarfsmäßig eingenommen Schmerzmedikamenten) müssen aber vor und während der Behandlung berücksichtigt und wiederholt erfragt werden. Bei einer Erhöhung der Transaminasen über das 2-fache der Norm muss MTX abgesetzt oder zumindest so lange pausiert werden, bis eine andere Ursache ausgeschlossen bzw. behandelt ist. Sollten sich die Werte nach Pausieren schnell normalisieren, kann MTX nochmals unter enger Überwachung in reduzierter Dosis (z. B. halbierte Dosis) begonnen werden. Bezüglich der sehr seltenen Nebenwirkungen (z. B. Pneumonitis, renale Toxizität) wird auf die Fachinformation verwiesen. MTX ist vor und während einer Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Zu MTX gibt es bei kutanem LE im Kindesalter keine kontrollierten Daten (120). Das Medikament wird insbesondere bei Arthritis und systemischem Lupus eingesetzt, wobei es in einer kleinen retrospektiven Analyse keinen langfristig steroidsparenden Effekt hatte (121). In dieser Studie wurden

auch Patient*innen mit kutanen Manifestationen untersucht. In einer mexikanischen Studie mit 10 Patient*innen mit SLE hatte es einen steroidsparenden Effekt (122). MTX wird seit langem in der pädiatrischen Rheumatologie verwendet, ist sicher und hat seine Wirksamkeit bei JIA und Dermatomyositis gezeigt (123, 124). MTX wird sowohl in oraler als auch in s. c. Applikation verwendet in einer Dosis von 10-15mg/m² KOF, zwischen beiden Applikationen gibt es keine klinischen Unterschiede. Bei Unverträglichkeit von MTX kann von der einen auf die andere Applikationsform gewechselt werden.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Als systemische Zweitlinienbehandlung wird MTX bis zu 25 mg pro Woche und möglichst zusätzlich zu Antimalariamitteln empfohlen.	↑↑	100 %

6.2.4 Retinoide

Retinoide wurden 1996 in den Richtlinien der American Academy of Dermatology als systemische Zweitlinientherapie vorgeschlagen. In einer doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Studie wurde Acitretin mit HCQ über einen Zeitraum von acht Wochen verglichen (91). Ein Ansprechen oder eine Remission wurde bei 13 (46 %) von 28 Patient*innen, die Acitretin verwendeten, und bei 15 (50 %) von 30 Patient*innen, die mit HCQ behandelt wurden, erzielt. Acitretin war besonders effektiv bei der Behandlung hyperkeratotisch-verruköser Formen eines DLE an Händen, Füßen und Beinen. Einzelfälle beschreiben eine Kombination von Acitretin mit CQ und Quinacrin mit vollständiger Remission eines DLE. Für Isotretinoin wurde bei SCLE eine bemerkenswerte Verbesserung innerhalb eines Monats beschrieben. Die Behandlung von DLE und SCLE mit Isotretinoin wurde bei etwa 50 Patient*innen in offenen Studien und in Fallberichten mit einer Erfolgsrate von etwa 87 % berichtet. Etretinat 50 mg täglich wurde in einer offenen prospektiven Studie (125) verwendet, darunter 19 Patient*innen mit lokalisertem und disseminiertem DLE, SCLE und bei einem Patient mit kutanen Manifestationen eines SLE. Bei 11 Patient*innen wurde eine vollständige oder fast vollständige Remission der CLE-Läsionen beobachtet; acht Patient*innen sprachen auf Etretinat nicht an.

Bei CLE beträgt die empfohlene Dosis für Acitretin und Isotretinoin 0,2-1,0 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Das Ansprechen auf die Retinoidtherapie ist in der Regel schnell und tritt innerhalb der ersten 2-6 Wochen nach der Behandlung auf. Rückfälle treten ebenfalls oft schnell auf, wenn die Medikation beendet wird. Alitretinoin, ein weiteres Vitamin A-Derivat, ist zur Behandlung von chronischem Handekzem bei Patient*innen zugelassen, die auf topische Glukokortikoide nicht ansprechen. Ein Fallbericht von drei Patient*innen, die oral Alitretinoin erhielten (126), beschrieb eine gute Wirksamkeit bei der Behandlung von Hautmanifestationen bei zwei Patient*innen mit CLE und einem Patient*innen mit SLE. Bezüglich des Einsatzes von Retinoiden vor und während einer Schwangerschaft sowie in der Stillzeit wird auf das entsprechende Kapitel verwiesen. Die aktuellen EULAR Empfehlungen sehen den Einsatz von Retinoiden als Reservetherapie bei SLE vor (48).

Systemische Retinoide sind bei Kindern und Jugendlichen mit CLE nicht zugelassen und nicht untersucht. Über eine off-Label Anwendung muss dezidiert aufgeklärt werden. Es gibt Empfehlungen zu systemischen Retinoiden bei kindlicher Psoriasis (127).

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Als systemische Zweitlinienbehandlung werden Retinoide bei hypertrophen Läsionen eines CLE empfohlen, vorzugsweise zusätzlich zu Antimalariamitteln.	↑↑	100 %
Als systemische Zweitlinientherapie können Retinoide bei allen anderen CLE-Formen empfohlen werden.	↑	100 %

6.2.5 Dapson

Die Wirksamkeit von Dapson wurde nur in Fallserien und Einzelberichten nachgewiesen. Lindskov und Reymann (128) behandelten 33 DLE-Patient*innen mit Dapson, welches bei acht (24 %) Patient*innen ausgezeichnete Ergebnisse zeigte, mäßige Effekte bei acht (24 %) Patient*innen und kein Ansprechen bei 17 (52 %) Patient*innen. Ujiie und Mitarbeiter (129) berichteten über einen weiteren Fall von LEP, der erfolgreich mit Dapson behandelt wurde, und überprüften 10 weitere japanische Fälle mit LEP. Eine retrospektive Analyse von 34 Patient*innen durch Klebes und Mitarbeitern (130) berichtete, dass Dapson mit oder ohne Antimalariamittel bei mehr als 50 % der Patient*innen mit CLE wirksam war. Zusammenfassend ergibt sich aus den publizierten Daten, dass Dapson bei SCLE, LEP, wirksam sein kann. Dapson war auch bei bullösem Lupus erythematosus (BLE) wirksam - nach initialer erfolgloser Behandlung mit HCQ und systemischen Glukokortikoiden. Auch die aktuellen EULAR Empfehlungen sehen den Einsatz von Dapson als Reservetherapie bei SLE vor (48). Bei sorgfältiger Überwachung können die Nebenwirkungen von Dapson kontrolliert werden, jedoch werden häufig neurologische Nebenwirkungen im Sinne von sensorischen und motorischen Neuropathien nach längerer Therapie berichtet. Bezüglich des Einsatzes von Dapson vor und während einer Schwangerschaft sowie in der Stillzeit wird auf das entsprechende Kapitel verwiesen.

Es gibt Einzelfallberichte zur erfolgreichen Behandlung von bullösem LE im Kindesalter mit Dapson (131). Aus Sicherheitsgründen soll bei Behandlung mit Dapson regelmäßig der Methämoglobingehalt im Blut bestimmt werden.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Dapson kann als Erstlinienbehandlung bei bullösem CLE empfohlen werden.	↑	100 %
Dapson kann als Zweitlinienbehandlung bei refraktärem CLE, vorzugsweise zusätzlich zu Antimalariamitteln, empfohlen werden.	↑	100 %
Es wird empfohlen, Dapson mit einer niedrig dosierten Behandlung (50 mg/d) zu beginnen und je nach klinischem Ansprechen und Nebenwirkungen auf maximal 1,5 mg/kg KG zu erhöhen. Die Bestimmung der G6PD-Aktivität wird vor Therapieeinleitung empfohlen.	↑↑	100 %

6.2.6 Mycophenolat Mofetil (MMF)

Mycophenolatmofetil (MMF) ist ein Standardmedikament in der Transplantationsmedizin und hat sich, obwohl es nur wenig kontrollierte Studien gibt, bei Autoimmunerkrankungen der Haut, der Lupusnephritis und bei verschiedenen Subtypen von CLE klinisch bewährt, ist aber nur für Transplantationspatient*innen zugelassen (132, 133). Aufgrund klinischer Daten hat der GBA die Erstattung für Mycophenolatmofetil und Mycophenolensäure als Induktions- und/oder Erhaltungstherapie bei Lupusnephritis der Klassen III-V ermöglicht (134). Bei refraktärem CLE hat sich MMF auch in Kombination mit HCQ und/oder systemischen Glukokortikoiden als wirksam erwiesen. Schwere Nebenwirkungen (gastrointestinale, zytopenische, hepatotoxische und allergische Reaktionen) sind selten und hauptsächlich dosisabhängig, ebenso die Infektionsrate unter Dauertherapie mit MMF. Die initial alle 2-3 Wochen, bei stabilem Verlauf auch später 3-monatliche Laborüberwachung bezüglich hämatologischer, hepatischer und renaler Parameter wird empfohlen. Mycophenolsäure (MPA), die magensaftresistente Form von MMF, ist als Monotherapie für SCLE wirksam. Auch die aktuellen EULAR Empfehlungen sehen den Einsatz von MMF als Zweitlinientherapie bei aktivem SLE vor (48). Zur Therapiedauer mit MMF liegen für den CLE keine kontrollierten Studien vor, nach Erreichen einer klinischen Remission sollte ein Auslassversuch, insbesondere bei Patient*innen ohne systemische Organbeteiligung, erwogen werden. Bezüglich des Einsatzes von Mycophenolat vor und während einer Schwangerschaft sowie in der Stillzeit wird auf das entsprechende Kapitel verwiesen.

Wie im Erwachsenenalter ist MMF im Kindesalter nur in der Transplantationsmedizin zugelassen, wird aber zunehmend bei schweren systemischen Manifestationsformen des kindlichen SLE (Grad IV Nephritis) eingesetzt und auch auf europäischer Ebene empfohlen (88, 135, 136).

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
MMF kann als Drittlinienbehandlung bei refraktären CLE-Läsionen, vorzugsweise zusätzlich zu Antimalariamitteln, empfohlen werden.	↑↑	100 %
Als initiale Dosis wird 2 x 500 mg MMF pro Tag mit folgender Dosissteigerung auf 2 g pro Tag empfohlen.	↑↑	100 %
MPA kann als alternative Behandlung für MMF empfohlen werden.	↑	100 %

6.2.7 Azathioprin, Cyclophosphamid und Ciclosporin

Azathioprin, Cyclophosphamid und Ciclosporin werden häufig für die Behandlung des SLE eingesetzt. (137, 138). Diese Medikamente werden jedoch nicht für CLE-Patient*innen ohne systemische Organbeteiligung empfohlen. Bezüglich des Einsatzes von Azathioprin, Cyclophosphamid und Ciclosporin vor und während einer Schwangerschaft sowie in der Stillzeit wird auf das entsprechende Kapitel verwiesen.

Azathioprin wird in der Pädiatrie als Therapie bei mittelschwerem kindlichem systemischem Lupus erythematodes oder als Dauertherapie bei schwerem SLE nach Erreichen einer Remission empfohlen(88). Daten zu cSLE gibt es im Kindesalter nicht. Cyclophosphamid wird aufgrund seiner schweren Nebenwirkungen für cSLE im Kindesalter nicht empfohlen. Ciclosporin wird neben der Indikation in der Transplantationsmedizin als off-Label Therapie bei schwerer atopischer Dermatitis im

Kindesalter eingesetzt, wobei die Dosierung niedriger als in der Transplantationsmedizin ist. Daten im Kindesalter zu cSLE und Ciclosporin gibt es nicht.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Azathioprin kann zur Behandlung eines CLE erwogen werden.	0	100 %
Ciclosporin kann zur Behandlung eines CLE erwogen werden.	0	100 %
Cyclophosphamid wird nicht zur Behandlung eines CLE empfohlen.	↓	100 %

6.2.8 Thalidomid und Lenalidomid

Thalidomid (alpha-N-phthalimido-glutarimid) hat eine starke entzündungshemmende Wirkung bei Erythema nodosum leprosum und CLE. Thalidomid hat ausgezeichnete Wirksamkeit bei schwerem CLE gezeigt, der Einsatz ist aber durch potenziell schwerwiegende und irreversible Nebenwirkungen eingeschränkt. Eine Metaanalyse (21 eingeschlossene Studien mit 548 Patient*innen) beschreibt Ansprechraten von bis zu 90 % und eine ähnliche Wirksamkeit bei verschiedenen CLE-Subtypen. Bei 24% (95% CI, 14-35) der Patient*innen wurde Thalidomid wegen Nebenwirkungen abgesetzt, einschließlich peripherer Neuropathie in 16% und thromboembolischer Ereignisse in 2%. Der Einsatz von Thalidomid sollte auf Patient*innen mit stark refraktärer CLE oder mit hohem Risiko für schwere Narbenbildung beschränkt werden. Eine sichere Kontrazeption ist bei Frauen im gebärfähigen Alter absolut notwendig (Schwangerschaftsprogramm) (139). Bei Lenalidomid, einem Strukturanalogon von Thalidomid, ist das Risiko einer Polyneuropathie geringer. In einem Fallbericht und zwei Open-Label-Studien sprach (140, 141) die Mehrheit der Patient*innen (> 80 %) mit therapierefraktärem SCLE-, CCLE- und anderen Subtypen bereits nach zwei Wochen mit 5-10 mg/d Lenalidomid oral an. Lenalidomid kann jedoch nicht nur eine systemische Erkrankung verhindern, sondern auch aus bisher nicht bekannten Gründen induzieren. Ein Einsatz in der Schwangerschaft ist absolut kontraindiziert. Thalidomid und Lenalidomid sind in Deutschland nur in einem speziellen Verfahren verordnungsfähig (T-Rezept).

Es wird empfohlen, die Anfangsdosis mit 100 mg pro Tag zu wählen und nach klinischem Ansprechen auf eine Mindestdosis zu reduzieren. Es wird empfohlen, die sedierenden und prothrombotischen Nebenwirkungen zu beachten. Aufgrund der hohen Inzidenz einer Polyneuropathie wird eine elektrophysiologische Untersuchung der peripheren Nerven vor der Anwendung und während der Behandlung je nach klinischen Symptomen empfohlen. Bei jedem Anzeichen einer Polyneuropathie wird eine Beendigung der Therapie empfohlen.

Daten zu Thalidomid gibt es in der Pädiatrie nicht. Sollte Thalidomid bei adoleszenten Mädchen erwogen werden, muss eine gesicherte Kontrazeption vorliegen.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Enthaltungen: Fischer-Betz, Sticherling		
Thalidomid kann bei ausgewählten refraktären CLE-Läsionen, vorzugsweise zusätzlich zu Antimalariamitteln, erwogen werden.	0	100 %

6.2.9 Fumarsäureester

Fumarsäureester werden seit mehr als zwei Jahrzehnten in der Therapie der Psoriasis in Deutschland eingesetzt und auch für die Behandlung der multiplen Sklerose eingeführt. Der therapeutische Wirkungsmechanismus der Fumarsäurederivate ist bis heute weitgehend unbekannt, auch wenn neuerdings Hinweise für eine Suppression sowohl der T- als auch der B-Lymphozyten sprechen. Auf dieser Basis wurde 2016 eine offene Phase II Pilotstudie mit 11 CLE Patient*innen (DLE, SCLE) über 24 Wochen durchgeführt, die eine signifikante Besserung im Aktivitätsscore des RCLASI beschrieben hat (142). In dieser Arbeit wurden Fumarsäurederivate daher als alternative und sichere Therapie in Patient*innen mit therapieresistentem CLE empfohlen, auch wenn randomisierte kontrollierte Studien bisher fehlen.

Nebenwirkungen einer Therapie mit Fumarsäurederivaten beinhalten insbesondere eine flushartige Symptomatik und Hitzegefühl sowie gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Diarrhöen und Magenkrämpfe. Diese Symptome lassen in der Regel mit Dauer der Therapie deutlich nach, führen aber in ungefähr 20 % zum Therapieabbruch.

Fumarsäurederivate können in Einzelfällen auch die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) begünstigen, wie vier Fallberichte im New England Journal of Medicine zeigten (143). Diese konnten jedoch nicht eindeutig in Zusammenhang mit Fumarsäurederivaten bestätigt werden.

6.2.10 Antibiotika

In der Literatur gibt es zu wenige Daten zu Antibiotika, um die Anwendung dieser Wirkstoffe bei CLE zu empfehlen.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Antibiotika werden zur Behandlung eines CLE nicht empfohlen.	↓	100 %

6.2.11 Intravenöse Immunglobuline (IVIG)

Intravenöse Immunglobuline (IVIG) werden aus gepooltem Plasma von in der Regel mehr als 10.000 Spendern gewonnen. Vor kurzem wurde ein dosisabhängiger Effekt auf die durch dendritische Zellen vermittelte Immunantwort berichtet. "Hochdosiertes" IVIG (2 g/kg Körpergewicht/Monat) wurde erfolgreich bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Mehrere Fallberichte und Fallserien zeigten positive Effekte bei refraktärem CLE (144-146), aber auch eine Verschlechterung der Hautläsionen bei SCLE und SLE. In einer Studie wurden 16 therapierefraktäre Patient*innen, mit IVIG 500 mg/kg/Tag an 4 aufeinanderfolgenden Tagen bis zu insgesamt 2 g/kg/Monat für 3 Monate behandelt und für weitere 6 Monate überwacht. Die kumulativen Ergebnisse zeigten eine allgemeine Verbesserung der Krankheitsaktivität. Der CLASI-A-Score fiel gegenüber dem Ausgangswert zunächst um 100 % ab und verblieb bis zum letzten Studientag bei ca. 70 %. Drei Patient*innen (19 %) zeigten ein vorübergehendes Auftreten von CLE-Symptomen, erholten sich aber innerhalb eines Monats (147). Zu den generellen Nebenwirkungen von IVIG gehören allergische Reaktionen, Kopfschmerzen, seltener ein akutes Nierenversagen und eine aseptische Meningitis (148).

IVIGs werden in einigen pädiatrischen Krankheitsbildern erfolgreich eingesetzt (z. B. Kawasaki-Syndrom, Immundefektsyndrome, Autoimmunthrombopenie)(149). Ihr Einsatz ist vergleichsweise sicher. Daten zu IVIG bei cSLE im Kindesalter gibt es nicht.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Enthaltungen: Worm, Günther		
IVIG können zur Behandlung eines CLE erwogen werden.	0	88,9 %

6.2.12 Belimumab

Belimumab ist seit 2012 für den aktiven SLE in Deutschland als Zweitlinientherapie zugelassen. Daten aus zwei Phase-III-Studien zeigen für Belimumab eine verbesserte SLE-Krankheitsaktivität für mukokutane und muskuloskelettale Parameter. Kutane Parameter wurden ebenfalls erfasst und zeigten auch bei einigen Patient*innen ein Ansprechen. Die Studien wurden jedoch nicht konzipiert oder durchgeführt, um die Wirksamkeit von Belimumab in einer bestimmten Organdomäne (einschließlich Haut) nachzuweisen. Die Zulassung erfolgte daher als Zusatztherapie bei Erwachsenen mit Antikörper-positivem systemischen Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen (150, 151). Im zugelassenen Schema wird Belimumab in Abständen von zwei Wochen für die ersten drei Dosen im Abstand von 10 mg/kg verabreicht und dann alle vier Wochen. Als subkutane Applikation wird eine Dosis von 200 mg/Woche eingesetzt (152-154). Auf den Rote Hand Brief bezüglich neuropsychiatrischer Nebenwirkungen wird verwiesen.

Belimumab ist im Kindesalter seit kurzem für Kinder ab 5 Jahren in einer Dosierung von 10mg/kgKG zugelassen. Daten zu CLE und Belimumab im Kindesalter existieren nicht.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Enthaltungen: Fischer-Betz, Iking-Konert, Müller-Ladner, Wenzel		
Belimumab kann zur Behandlung eines CLE erwogen werden.	0	100 %

6.2.13 Rituximab

Mehrere Fallberichte und Open-Label-Studien zeigten eine Wirksamkeit von Rituximab bei Patient*innen mit therapierefraktärem SLE (155-158). Auch die aktuellen EULAR Empfehlungen sehen den Einsatz von Rituximab als Reservetherapie bei therapieresistentem aktiven SLE vor (48). Prospektive Registerdaten zeigten eine kutane Verbesserung bei 70 % der mit Rituximab behandelten Patient*innen. Diese Ergebnisse wurden jedoch durch zwei multizentrische randomisierte kontrollierte Studien nicht bestätigt. Derzeit ist Rituximab in keinem Land für die Behandlung eines SLE zugelassen. Es wurden bisher nur wenige Fallberichte und klinische Studien (159) über die Anwendung bei CLE veröffentlicht (156, 160), hierunter eine monozentrische, retrospektive Kohortenstudie. Erwachsene Patient*innen mit CLE und mukokutaner Beteiligung, die mit Rituximab behandelt wurden, wurden aus einer prospektiven Datenbank von 709 Patient*innen mit SLE ausgewählt. Das klinische Ansprechen wurde 6 und 12 Monate nach der Behandlung des CLE und seinen Subtypen akuter CLE (ACLE), subakuter CLE (SCLE), chronischer CLE (CCLE) und nicht-spezifischer LE (NSLE)

untersucht. Von den eingeschlossenen 50 Patient*innen mit führendem CLE verbesserten 38 Patient*innen (76 %) nach 6 Monaten ihren mukokutanen Status, darunter 20 (40 %) mit einer Remission. 15 Patient*innen (30 %) benötigten innerhalb von 12 Monaten eine weitere Rituximab-Therapie aufgrund der Hautbeteiligung (156, 160-162).

Rituximab wird bei schwerem therapierefraktärem systemischen Lupus im Kindesalter eingesetzt. Daten zu cLE und Rituximab im Kindesalter existieren nicht.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Enthaltungen: Fischer-Betz, Iking-Konert, Wenzel, Kuhn, Müller-Ladner		
Rituximab kann zur Behandlung eines CLE erwogen werden.	0	83,3 %

6.2.14 Weitere Immunmodulatoren

Die Verwendung weiterer Immunmodulatoren, u. a. TNF-alpha-Antikörper, Interferon-Modulatoren und Leflunomid, zeigte divergierende Ergebnisse. Obwohl der Serum-TNF-alpha-Spiegel bei SLE erhöht ist und mit der Krankheitsaktivität korreliert, haben sich TNF-alpha-Blocker eher als Stimulatoren beim CLE erwiesen. Bei einzelnen mit IFN-alpha 2a behandelten CLE-Patient*innen wurde die Exazerbation von Hautläsionen, die Induktion eines SLE-ähnlichen Syndroms, aber auch Verbesserung der Hautläsionen berichtet. Leflunomid hat in offenen und placebokontrollierten Pilotstudien seine Wirksamkeit bei der Behandlung des SLE gezeigt, es gibt allerdings keine Empfehlung hierzu in den aktuellen EULAR Leitlinien (48). Es wurden jedoch eine Reihe von leflunomidbedingten Nebenwirkungen an der Haut, einschließlich einiger weniger Fälle von SCLE, berichtet. Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase-I-Studie untersuchte die Sicherheit und Pharmakokinetik mehrerer intravenöser Infusionen von Sirukumab (163), einem Anti-Interleukin (IL)-6-Antikörper, bei 31 Patient*innen mit CLE und 15 Patient*innen mit SLE. Bei Patient*innen mit CLE (CLASI-Rückgang von 6 auf 3 Punkte) und bei Patient*innen mit SLE (CLASI-Rückgang von 4 auf 1,5 Punkte), die Sirukumab erhielten, dennoch statistisch keine signifikanten Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten beobachtet. Über die Anwendung weiterer Biologika, wie beispielsweise Ustekinumab, einem Antikörper gegen Interleukin-12 und Interleukin-23, wurden bezüglich der Behandlung eines CLE und SLE einzelne Fallberichte veröffentlicht, jedoch kann die Blockade der IL12/23/17-Achse auch einen (kutanen) Lupus auslösen (164-171). Aufgrund der Ergebnisse einer Phase 2-Studie zeigt auch Apremiliast eine Wirksamkeit beim CLE (172). Zu den Janus Kinase-Hemmern gibt es bislang keine Empfehlung bzw. Kommentare in den aktuellen EULAR Leitlinien (48), obwohl es vielversprechende Ergebnisse zum Chilblain CLE und SLE bereits vorliegen (173-177).

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Die Gabe von Vitamin D3 bei CLE-Patient*innen kann erwogen werden.	0	100 %

Keine Empfehlung im Kindesalter.

6.2.15 Vitamin D3

Vitamin D3 werden immunmodulatorische Funktionen zugeschrieben. Ein Vitamin D3-Mangel wird auch als Risikofaktor für die Entstehung u. a. eines CLE oder SLE beschrieben. Der Ausgleich eines Vitamin D3-Mangels kann ggf. den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen. CLE-Patient*innen haben häufig erniedrigte Vitamin D3-Spiegel, da viele aufgrund einer erhöhten Lichtempfindlichkeit die Sonne meiden müssen (178).

Gemäß aktueller Empfehlungen sollte der Serum 25(OH)D-Spiegel mindestens bei > 30 ng/ml liegen. Es wird eine tägliche Einnahme von 1000-2000 IU Vitamin D (äquivalent 30-50 µg) empfohlen. Dies ist besonders relevant während der Einnahme von systemischen Glukokortikoiden (179).

6.3 Therapiealgorithmus

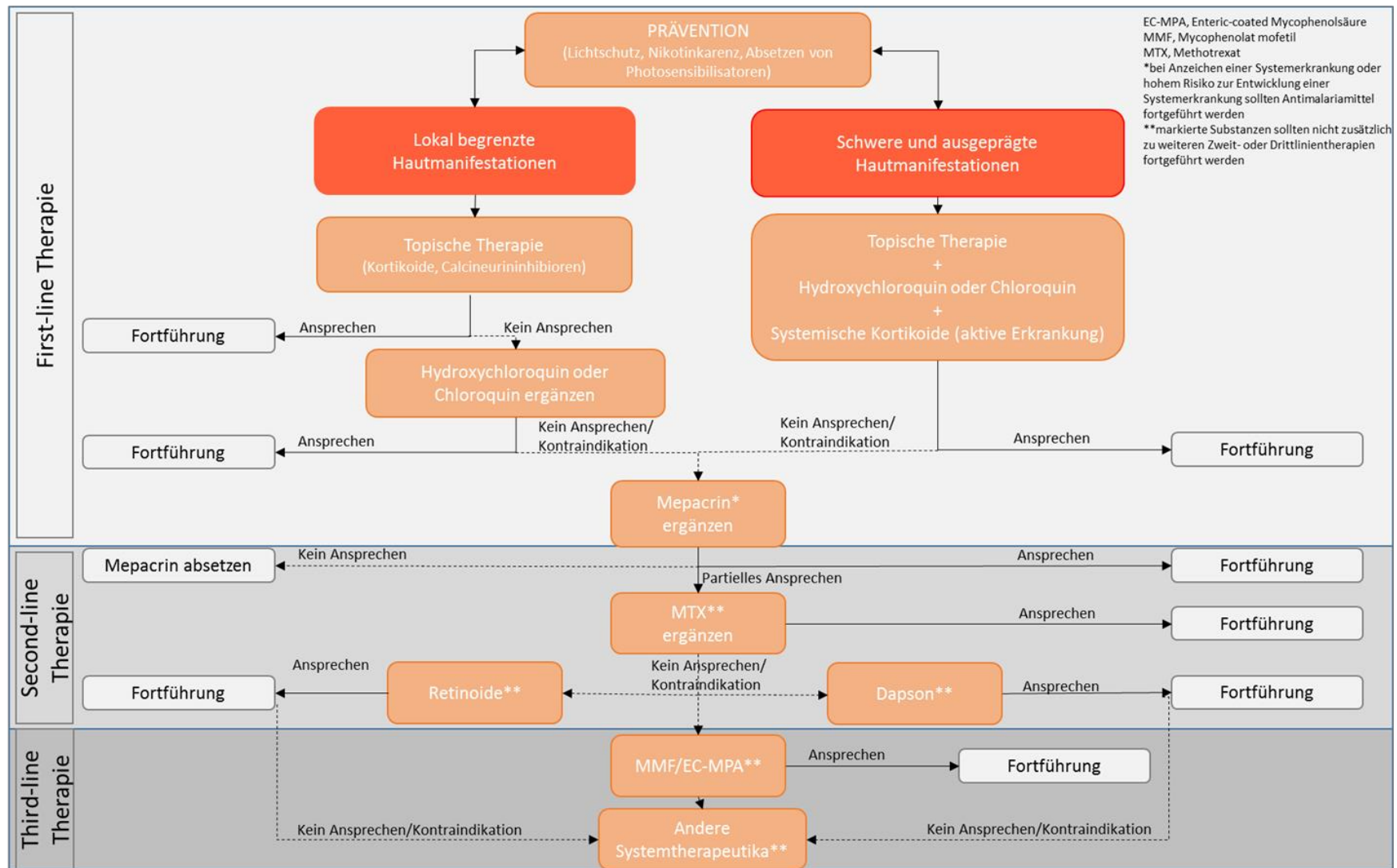


Abbildung 1: Therapiealgorithmus zur Behandlung des kutanen Lupus erythematoses, adaptiert aus (112, 180)

Für die Therapie des CLE ist bisher weder ein topisches noch ein systemisches Medikament zugelassen, auch basiert die Behandlung auf wenigen randomisierten kontrollierten Studien. Dennoch gibt es mittlerweile europäisch konsenterte Empfehlungen zur Behandlung von Patient*innen mit CLE (2), die sich auch in einem Algorithmus widerspiegeln (112). Dieser Algorithmus, der Therapien der 1., 2. und 3. Wahl umfasst, wurde im Rahmen dieser Leitlinie modifiziert, Mepacrin, das häufig nicht von den Krankenkassen erstattet wird, wird daher nur als Möglichkeit, die ggf. ergänzt werden kann, als Therapie der 1. Wahl aufgeführt.

7 Risikofaktoren

7.1 Ultraviolettes (UV) Licht

Seit vielen Jahrzehnten wird UV-Strahlung als einer der wichtigsten Triggerfaktoren des LE genannt (50). In Photoprovokationstestungen bei mehr als 400 Patient*innen mit CLE wurden LE-spezifische Hautläsionen durch UVA- und UVB-Strahlung induziert (51). In dieser retrospektiven Studie wurden am häufigsten (53 %) LE-spezifische Läsionen durch eine kombinierte UVA/UVB-Bestrahlung provoziert, gefolgt von 42 % nach alleiniger UVB- bzw. 34 % nach UVA-Bestrahlung. In weiteren Studien wurde bestätigt, dass sich die einzelnen Subtypen des CLE in unterschiedlicher Häufigkeit photoprovozieren lassen. Die anamnestische Angabe der Lichtempfindlichkeit wurde in die ACR-Kriterien zur Klassifikation des SLE aufgenommen, auch wenn diese nicht ausreichend definiert ist und ein relativ unspezifisches Kriterium darstellt (siehe

Tabelle 16) (59).

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, Patient*innen mit CLE darauf hinzuweisen, dass Sonnenexposition und künstliche UV-Quellen (z. B. in Sonnenstudios) zu einer Exazerbation bzw. Induktion von Hautveränderungen und in seltenen Fällen auch zum Auftreten einer systemischen Organmanifestation wie z. B. einer Lupusnephritis führen können.	↑↑	100 %

7.2 Rauchen

Rauchen ist ein Risikofaktor für den CLE. In zwei Fall-Kontroll-Studien konnte für den DLE gezeigt werden, dass die Hautbeteiligung ausgedehnter als bei Nichtrauchern war (181, 182).

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Patient*innen mit CLE wird ausdrücklich empfohlen, aktives und passives Rauchen zu vermeiden.	↑↑	100 %

7.3 Köbner-Phänomen

Unspezifische Reize (Kratzeffekte) oder Traumata (z. B. Wundverletzungen, Tätowierungen, Kontaktallergien oder Verbrennungen) können einen DLE provozieren (Köbner-Phänomen).

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
------------	--------	------------

Es wird empfohlen, Patient*innen mit CLE über die Möglichkeit eines Köbner-Phänomens aufzuklären.	↑↑	100 %
---	----	-------

7.4 Medikamente

Der klassische medikamenteninduzierte LE (Drug-induced LE, DILE) entspricht in seinem Erscheinungsbild einem milden ausgeprägten idiopathischen SLE mit Arthralgien, Myalgien, Serositis (vor allem Pleuritis) und Fieber. Eine Hautbeteiligung wie auch eine viszerale Beteiligung ist selten (183, 184). Typisch für einen DILE sind ANA mit homogenem Muster korrespondierend zu anti-Histon Antikörpern (bis 95 %), jedoch in der Regel ohne Antikörper gegen dsDNS und ENA (<5 %) (185). Hingegen weist der Drug-induced CLE immer die typischen Hautveränderungen des jeweiligen Subtyps auf. Die Berücksichtigung und Wertung der Literatur bezüglich DILE und DI-CLE ist durch ungenaue klinische Einordnung der Hautveränderungen und der histopathologischen Befunde limitiert.

7.4.1 Drug-induced DLE, CHLE und LET

Der DLE wird in der Regel nicht durch Medikamente induziert. Eine Ausnahme sind Berichte aus Japan, bei denen es nach Einnahme eines Fluoruracil-Präparates (Uracil-Tegafur, UFT) zu DLE-artigen Hautveränderungen in lichtexponierten Arealen kam. Diese umfassen 10 % aller Arzneimittelreaktionen an der Haut, die unter einer Therapie mit Fluorouracil-Präparaten auftreten. Ein medikamenten-induzierter CHLE oder LET wurde bisher extrem selten beschrieben, z. B. Pantoprazol und mehrere Berichte zu TNFalpha-Inhibitoren.

7.4.2 Drug-induced SCLE

Im Vergleich zu den anderen CLE-Subtypen wird der SCLE am häufigsten durch Medikamente ausgelöst. Die Entwicklung eines Drug-induced SCLE ist insbesondere bei Patient*innen mit prädisponierenden Vorerkrankungen wie z. B. einem Sjögren-Syndrom, entsprechender genetischer Veranlagung (z. B. HLA-B8, -DR3) und/oder Vorhandensein von anti-Ro/SSA Antikörpern möglich. Der medikamenteninduzierte SCLE (Drug-induced SCLE) wurde erstmals nach einer Hydrochlorothiazid-Therapie bei 5 Patient*innen beschrieben (186). Bei bekanntem SCLE sollte nach Möglichkeit auf diese Medikamente verzichtet werden. Der Drug-induced SCLE entspricht klinisch dem nicht-medikamentös ausgelöstem SCLE vom anulären oder papulosquamösem Typ in vergleichbarer lichtbetonter Verteilung, die Hautveränderungen können jedoch generalisierter sein und auch die unteren Extremitäten befallen (187). Es findet sich das typische Antikörper-Profil mit Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA), anti-Ro/SSA und anti-La/SSB Antikörpern. Anti-Histon Antikörper, die typisch für den klassischen DILE sind, werden nur teilweise beim Drug-induced SCLE nachgewiesen, wurden aber nicht immer untersucht. Nach Absetzen des auslösenden Medikamentes kommt es typischerweise zur Abheilung der Hautveränderungen. Im Allgemeinen fallen auch die ANA-Titer ab, und anti-Histon Antikörper werden negativ, während anti-Ro/SSA Antikörper in der Regel persistieren. Bei diesbezüglich untersuchten Patient*innen wurde eine Assoziation mit HLA-B8, -DR3 und/oder -DR2 festgestellt (187). Die Medikamente, die einen Drug-induced SCLE triggern können, unterscheiden sich von denen, die den klassischen DILE auslösen (siehe Übersichtsarbeiten: (186, 188-190)). Am häufigsten werden Hydrochlorothiazid und Terbinafin als Auslöser beschrieben. Neben dem Auftreten eines DILE unter Therapie mit Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha Antagonisten existieren Fallberichte über die Induktion verschiedener CLE-Subtypen (DLE, CHLE, LET). Einerseits wird über die Induktion

eines SCLE durch Etanercept berichtet (191), andererseits wird aber auch die Rückbildung eines SCLE unter Therapie mit Etanercept bei einem Patient*innen mit rheumatoider Arthritis beschrieben (192). In kürzlich publizierten Übersichtsarbeiten über den durch TNF-alpha Antagonisten induzierten DILE werden auch Hautveränderungen eines DLE oder SCLE aufgelistet (193, 194). Weiterhin wurde auch über einen Leflunomid-induzierten SCLE berichtet, obwohl dieses Medikament auch zur Therapie eines CLE eingesetzt wird (195-203). Auch Antiandrogene wie z. B. Flutamide können einen SCLE triggern (204).

Tabelle 9: Kasuistiken, bei den über eine mögliche Assoziation zwischen Medikamenteneinnahme und "Drug-induced" SCLE berichtet wurde, modifiziert nach (205)

Zahlreiche Berichte	
Medikament	Medikamentengruppe
Terbinafin	Antimykotika
Hydrochlorothiazid	Diuretika
Diltiazem Verapamil Nifedipin Nitrendipin	Calciumkanalblocker
Einzelfallberichte	
Medikament	Medikamentengruppe
Griseofluvin	Antimykotika
Spironolacton	Diuretika
Oxprenolol	Betablocker
Lansoprazol Pantoprazol Omeprazol	Protonenpumpeninhibitoren
Simvastatin Pravastatin	Statine
Captopril Enalapril Lisinopril Cilazapril	ACE-Hemmer
Cinnarizin (Piperazinderivat) Kombination: Cinnarizin + Thiethylperazin (Phenothiazin)	Histamin H1-Rezeptorantagonist und Calciumkanalblocker Neuroleptika
Docetaxel (Taxotere)	Chemotherapeutika
Interferon-beta 1a Interferon-alpha	Interferone

Carbamazepin Tamoxifen Penicillamin Acebutol Anatrozol Bupropion Fluoruracil Leuprorelin Naproxen Phenytoin Piroxicam Rifampicin Ticlopidin-Hydrochlorid	Verschiedene
Leflunomid	Immunsuppressiva
Etanercept Efalizumab Adalimumab Infliximab (akute Exzerbation eines vorbestehenden SCLE)	Biologika
Flutamide	Antiandrogene

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
<p>Bei Auftreten eines Drug-induced SCLE oder bei Verschlechterung eines vorbestehenden SCLE wird die Überprüfung der Medikamenteneinnahme empfohlen. Bei Einnahme eines Medikaments der Tabelle 9 wird empfohlen, das entsprechende Medikament abzusetzen. *</p> <p>*Falls Patient*innen mit SCLE jedoch bereits seit vielen Jahren eines der in der in Tabelle 9 genannten Medikamente erhalten, der SCLE unter Therapie mit z. B. Antimalariamitteln vollständig abheilt und auch nach deren Absetzen nicht rezidiert, kann das entsprechende Medikament weiter verabreicht werden. Daher wird empfohlen, die Medikation der Patient*innen initial bei Diagnosestellung und insbesondere bei Therapieresistenz zu überprüfen.</p>	↑↑	100 %

7.5 Hormone

7.5.1 Schwangerschaft

Siehe Kapitel „11.2 Schwangerschaft“.

7.5.2 Kontrazeption und Hormonersatztherapie

Siehe Kapitel „11.3 Hormonersatztherapie“.

7.6 Impfungen und Infektion

Siehe Kapitel „11.1 Impfungen“.

7.7 Paraneoplasie

In Einzelfällen wurde ein CLE als paraneoplastische Dermatose beschrieben (z. B. Lungen-Magen-Leber-Mamma-Prostata-Uterus-Karzinome und Hodgkin-Lymphome), fast immer handelt es sich um einen SCLE (1, 37-47).

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei therapierefraktärem SCLE, Spätmanifestation eines SCLE (über 60 Jahren) und Symptomen, die auf ein Karzinom hinweisen, wird eine Tumorsuche empfohlen.	↑↑	100 %

8 Einsatz von Aktivitätsscores

8.1 CLASI/ RCLASI

Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität beim SLE existieren verschiedene Instrumente wie ECLAM (European Consensus **Lupus** Activity Measurement), BILAG (British Isles **Lupus** Assessment Group), SLAM (Systemic **Lupus** Activity Measure) oder SELENA-SLEDAI (Systemic **Lupus** Erythematosus Disease Activity Index). Diese Scores erfassen ein breites Spektrum potenzieller Organ-beteiligungen beim SLE (einschließlich des Befalls der Haut), sind jedoch nicht dazu geeignet, das Spektrum kutaner Hautmanifestationen beim CLE oder SLE präzise zu beurteilen. 2005 wurde ein validierter klinischer Score (CLASI, "Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index") zur Beurteilung von Krankheitsaktivität und Schaden des CLE eingeführt. Anhand des CLASI kann auch eine Beurteilung der Krankheitsschwere erfolgen (milder Befall: CLASI Aktivitäts-Score 0 – 9, moderater Befall: 10 – 20, schwerer Befall: 21 - 70). Eine Reduktion des CLASI um 4 Punkte oder 20 % kann als Therapieansprechen gewertet werden. Die überarbeitete Form des CLASI (der RCLASI, "revised" CLASI) berücksichtigt zusätzliche klinische Kriterien (z. B. Ödem/Infiltration oder subkutane Knoten/Plaques) der unterschiedlichen CLE-Typen. Validität und Anwendbarkeit des RCLASI wurden in einer Zuverlässigkeitsanalyse bestätigt neben der Beurteilung von Therapieansprechen und Therapiemonitoring ist er hilfreich in der primären Diagnosestellung verschiedener CLE Subtypen (16, 206-210, 211, 212).

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Diagnosestellung:		
Zur Beurteilung von Krankheitsaktivität und Krankheitsschaden des CLE kann empfohlen werden, den CLASI oder RCLASI zu verwenden (siehe Hintergrundtext).	↑	100 %
Monitoring:		
Zur Überwachung des Therapieansprechens kann empfohlen werden, den CLASI oder RCLASI zu verwenden.	↑	100 %

8.2 Quality of Life

Der Hautbefall im Rahmen des CLE kann zu erheblicher Beeinträchtigung (z. B. entstellende, vernarbende, schmerzhaftes CDLE-Herde, Schleimhautbefall, Alopezie) führen und hat daher einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität. Bisher existiert noch kein krankheitsspezifisches Messinstrument zur Evaluation der Lebensqualität bei Patient*innen mit CLE, es kann aber der Einsatz allgemeiner dermatologischer Scores zur Beurteilung der Lebensqualität wie DLQI (Dermatology Life Quality Index) oder "skindex 29" empfohlen werden. Beim Therapiemonitoring sollte auch berücksichtigt werden, dass kosmetische Aspekte die Lebensqualität entscheidend beeinflussen, insbesondere vernarbende Läsionen des Gesichtes und der Kopfhaut.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Diagnose und Monitoring:		
Es kann empfohlen werden, als Messinstrument zur Evaluation der Lebensqualität bei CLE-Patient*innen den DLQI oder "skindex 29" (hautspezifische Messinstrumente) zu verwenden.	↑	100 %

9 Monitoring/ Therapiemanagement

Jede eingeleitete medikamentöse Therapie sollte hinsichtlich ihrer Wirkungen und Nebenwirkungen regelmäßig überprüft werden.

Im Allgemeinen sind Antimalariamittel gut verträglich und müssen selten wegen einer Nebenwirkung abgesetzt werden. Es können zwei Typen von Nebenwirkungen auftreten:

1. gastrointestinale oder neurologische Intoleranz, Juckreiz und andere Hautmanifestationen, die sich in der Regel durch Dosisreduktion auflösen und selten einen Behandlungsabbruch erfordern.
2. retinale und ausnahmsweise neuromuskuläre und kardiale Beeinträchtigungen.

Speziell für die Netzhautschädigung steht keine geeignete Therapie zur Verfügung. Sie manifestiert sich initial als Depigmentierung des Netzhautepithels in der Nähe der Fovea centralis. Im Endstadium der häufig vorliegenden Ringstruktur wird diese Schädigung als „bulls eye“-Makulopathie bezeichnet. Es ist sehr wichtig, eine sich entwickelnde Retinopathie in einem frühen präklinischen Stadium zu erkennen (siehe auch Leitlinien der Ophthalmologie (213)).

Die entsprechenden Zeitintervalle können für die erwünschten Wirkungen durch ein „treat to target“-Konzept individuell festgelegt werden. Für die unerwünschten Wirkungen lassen sich die Überwachungsintervalle nur per Konsens vereinbaren. Ein solcher Konsens liegt für die meisten hier verwendeten Medikamente in Form der Therapieüberwachungsbögen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) vor (<https://dgrh.de/Start/Versorgung/Therapie%C3%BCberwachung/Therapie%C3%BCberwachungsb%C3%B6gen.html>). Dort sind auch die notwendigen Blutkontrollen empfohlen.

Sprechen Patient*innen nicht oder nur unzureichend auf eine Antimalariatherapie an, kann ein Grund sein, dass die Patient*innen ihr verordnetes Medikament nicht und nur unregelmäßig einnehmen. In diesen Fällen kann eine Überprüfung der Therapieadhärenz erfolgen.

Die Kardiotoxizität umfasst sowohl Herzleitungsstörungen als auch kongestive Herzinsuffizienz. Diese kardialen toxischen Effekte wurden bei CQ und seltener bei alleiniger Verwendung von HCQ berichtet.

Laborkontrollen unter Therapie

Chloroquin/Hydroxychloroquin

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Für das Monitoring einer Therapie mit Chloroquin/HCQ werden keine über das übliche Maß der Patient*innenüberwachung hinausgehenden Laboruntersuchungen empfohlen.	↑↑	100 %
Für das Monitoring der weiteren genannten Therapien wird eine Patient*innenüberwachung entsprechend der Empfehlungen der LL bullöse Dermatosen/Psoriasisleitlinien.	↑↑	100 %

Beendigung der Therapie

Studien zum Ausschleichen/Beenden einer effektiven medikamentösen Therapie bei CLE fehlen. Eine andere zeitliche Befristung ergibt sich aus den potentiellen Toxizitäten der eingesetzten Substanzen: Aufgrund der bekannten Nebenwirkungen (z. B. Atrophie, Teleangiectasien, steroidinduzierte Rosacea-ähnliche Dermatitis) sollten topische Glukokortikoide zeitlich begrenzt (siehe Empfehlung im Kapitel topische Glukokortikoide unter 6.1.1) und vorzugsweise intermittierend eingesetzt werden. Systemische Glukokortikoide sollten von Beginn an zeitlich begrenzt und in möglichst geringer Dosierung verordnet werden; ein komplettes Absetzen sollte immer angestrebt werden. Für alle anderen Substanzen gilt, dass ein Therapieziel mit einem erwarteten Zeitpunkt zu Beginn festgelegt wird. Für die meisten Substanzen sollte das nach 3-6 Monaten möglich sein.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Monitoring:		
Es wird empfohlen, die systemische Behandlung bei Patient*innen ohne immunologische Auffälligkeiten und ohne systemische Organmanifestationen bis zu einem Jahr nach Abklingen der Hautsymptome fortzusetzen.	↑↑	100 %
Bei allen anderen Patient*innen wird empfohlen, individuell über ein Fortsetzen der Therapie zu entscheiden.	↑↑	100 %

10 Prognose

Die einzelnen Subtypen des CLE können im Verlauf in unterschiedlicher Häufigkeit systemische Organmanifestationen entwickeln und somit in einen SLE übergehen (214). In einer Studie mit 28 männlichen und 111 weiblichen Patient*innen wurde deutlich, dass disseminierte Hautveränderungen beim DLE signifikant häufiger bei Männern als bei Frauen vorkommen (212). Während Übergänge in einen SLE beim DLE als häufigstem Subtyp des chronisch kutanen LE (CCLE) in < 5 % beobachtet werden, kommt es beim SCLE in ca. 10 % bis 15 % zum Auftreten von systemischen Organmanifestationen mit meistens eher milden Verläufen. Falls auch Minimalsymptome der Erkrankung erfasst werden, beträgt der Anteil von Patient*innen mit extrakutanen Manifestationen beim DLE 14 % bis 27 % und beim SCLE 60 % bis 70 %; am häufigsten bestehen Arthralgien/Arthritiden und eine Proteinurie (214). Beim SCLE ist das Vorhandensein einer akrolokalisierten Vaskulitis häufig mit einer Gelenkbeteiligung assoziiert (215). Patient*innen mit disseminiertem DLE entwickeln eher extrakutane Manifestationen und haben somit ein höheres Risiko, einen SLE zu entwickeln als Patient*innen mit lokalisertem DLE des Gesichts und Kapillitiums (216). In einer prospektiven multizentrischen Studie wurden diese Ergebnisse bei 296 LE-Patient*innen (245 DLE/SCLE, 51 SLE) bestätigt (23).

Eine ausgedehnte Hautbeteiligung eines CLE kann als prognostischer Marker zur Vorhersage für den Krankheitsverlauf gesehen werden. Ein disseminierter DLE besitzt ein höheres Risiko für einen SLE als ein lokalisierter DLE. Ein deutlich erhöhter ANA-Titer, Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA), z. B. anti-Sm Antikörper, neu auftretende anti-ds-DNS-Antikörper, eine erhöhte BSG, Proteinurie, Hämaturie sowie eine Arthritis gelten als Indikatoren für einen Übergang in einen SLE, insbesondere, wenn sie gemeinsam auftreten (217).

11 Spezielle Fragestellungen

11.1 Impfungen

Bei Kollagenosen treten sowohl virale als auch bakterielle Infektionen gehäuft auf und sind eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität bei SLE. Gründe dafür sind eine primäre immunologische Fehlregulation und die häufig notwendige medikamentöse Immunsuppression.

Zur Häufigkeit von Infektionen bei Patient*innen mit CLE ist wenig bekannt. Glukokortikoide (vor allem in Dosen von > 10 mg/Tag bzw. 0.2mg/kg Prednisolonäquivalent im Kindesalter) und Immunsuppressiva erhöhen das Infektionsrisiko variabel. Vorzugsweise werden Patient*innen während einer stabilen Erkrankung und vor der geplanten Immunsuppression geimpft.

Inaktivierte Impfstoffe (Totimpfstoffe) sind unter immunsuppressiver Therapie sicher, während die Verabreichung von Lebendimpfstoffen unter Immunsuppression vermieden werden sollte bzw. kontraindiziert ist (z.B. BCG) (218, 219). Eine Impfung gegen Influenza und Pneumokokken wird bei immunsupprimierten Patient*innen empfohlen. Die ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt die Herpes Zoster-Totimpfstoff-Vakzination bei Personen mit einer Immunschwäche ab einem Alter von 50 Jahren (Indikationsimpfung).

Obwohl einige Fallberichte eine Assoziation zwischen Impfung und Induktion oder Exazerbation eines SLE nahelegen, konnte dieses nicht in größeren prospektiven oder in sorgfältigen Fall-Kontroll-Studien bestätigt werden. Die Triggerung eines CLE nach einer Hepatitis-B-Impfung ist in Einzelfallberichten beschrieben worden (220-222).

Impfstudien zum CLE wurden bisher nicht durchgeführt, daher können die Empfehlungen für Kollagenosen (einschließlich SLE) nur eingeschränkt übernommen werden, dürften aber klinisch äquivalent gelten. Aktuell hierfür gültig sind die neu überarbeiteten Empfehlungen der EULAR und der STIKO 2019 (218, 219, 223, 224)

Totimpfungen können bei Kindern mit CLE ohne Einschränkung eingesetzt werden, wobei der Impferfolg bei relevanter Immunsuppression eingeschränkt sein kann (mehr als 0.2mg Prednisolonäquivalent im Kindesalter). Bei begleitender systemischer immunsuppressiver Therapie sollte der Impferfolg dokumentiert werden. Lebendimpfungen (MMR, Varizellen) sollten bei unzureichendem Impfschutz vor Beginn einer systemischen immunsuppressiven Therapie aufgefrischt werden (224).

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, Patient*innen entsprechend der aktuellen Empfehlungen der STIKO und der EULAR vor und während immunsuppressiver/immunmodulierender Therapie zu evaluieren, zu impfen und zu überwachen.	↑↑	100 %
Jährliche Impfungen mit Influenza-Vakzine werden empfohlen.	↑↑	100 %

Link zum Impfkalendar der STIKO (225):

<https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Aktuelles/Impfkalendar.pdf>

Link zum Bundesgesundheitsblatt, Impfen bei Immundefizienz:

<https://doi.org/10.1007/s00103-019-02905-1>

Link zu den Impfempfehlungen der EULAR:

https://www.eular.org/recommendations_management.cfm

11.2 Schwangerschaft

CLE-Patientinnen in reproduktivem Alter sollen zum Thema Familienplanung relevanten Informationen zeitnah zur Diagnose in verständlicher und ausreichender Form erhalten. Das Risiko einer Exazerbation in der Schwangerschaft scheint bei Frauen mit CLE geringer als bei Frauen mit SLE zu sein (226, 227). In Schwangerschaften bei Patientinnen mit CLE ohne Organbeteiligung, negativen Antiphospholipid-Antikörpern (aPI) und negativen Anti-Ro/SS-A- und/oder Anti-La/SS-B-Antikörpern wurde im Vergleich zu Frauen ohne CLE kein erhöhtes Risiko für geburtshilfliche Komplikationen beschrieben (228).

Aborte oder Thrombosen in der Anamnese, eine falsch reaktive Syphilisserologie (VDRL) und eine verlängerte partielle Thromboplastinzeit (PTT) können hinweisend auf das Vorhandensein von aPI beim CLE sein (229).

Durch plazentar übertragene Auto-AK ist bei Kindern von Müttern mit Antikörpern gegen SS-A(Ro), bzw. SS-B(La) ein neonataler Lupus erythematoses (NLE) möglich (Tabelle 11; (228, 230). Man unterscheidet im Wesentlichen den kutanen neonatalen LE und den kardialen neonatalen LE mit der Hauptmanifestation eines kongenitalen Herzblocks (CHB).

Retrospektive Untersuchungen zeigen eine Reduktion des Risikos eines kutanen NLE und eine Halbierung des Rezidiv-Risikos eines CHB unter mütterlicher Therapie mit HCQ (231-233).

Die EULAR Empfehlungen zur Familienplanung bei Patientinnen mit SLE und/oder einem Antiphospholipidsyndrom (234) raten bei Frauen mit einem zuvor betroffenen Kind zu seriellen fetalen Echokardiogrammen ab der 16. Schwangerschaftswoche. In Anbetracht des geringen Risikos für einen kongenitalen Herzblock bei Frauen ohne vorherige betroffene Schwangerschaft wird ein engmaschiges Screening jedoch nicht generell für alle Anti-Ro/SS-A-oder Anti-La/SS-B-positive Frauen empfohlen.

Bei Kinderwunsch und in der Schwangerschaft und Stillzeit sind eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiken einer CLE-Therapie notwendig. EULAR-Empfehlungen zur antirheumatischen Therapie in der Schwangerschaft und Stillzeit wurden publiziert (235, 236). Die Sicherheit und der positive Effekt von Antimalariamitteln auf die Krankheitsaktivität und die Verhinderung von Schüben während der Schwangerschaft wurde bei Frauen mit SLE in kontrollierten Studien gezeigt (237-239). Langzeituntersuchungen exponierter Kinder beobachteten keine toxischen ophthalmologischen Effekte (240). Quinacrin sollte aufgrund der geringen Datenlage in der Schwangerschaft vermieden werden. Stillen ist unter Therapie mit HCQ möglich. Der Einsatz von Dapson gilt als kompatibel mit Schwangerschaft und Stillzeit bei insgesamt begrenzter Datenlage (241). Zu den fetalen Risiken gehören eine hämolytische Anämie und neonatale Hyperbilirubinämie. Die G6PD-Aktivität muss vor der Therapie bestimmt werden.

Eine systematische Übersichtsarbeit fand keine Zusammenhänge zwischen einer topischen Glukokortikoidtherapie in der Schwangerschaft und kindlichen Fehlbildungen oder Frühgeburten (242). Ein möglicherweise gering erhöhtes Risiko für Gaumenspalten nach Gabe von Glukokortikoiden im 1. Trimenon (wie im Tierversuch beschrieben) konnte in neueren epidemiologischen Studien nicht bestätigt werden (243). Nicht fluorierte Glukokortikoide (Prednison und Prednisolon) haben eine begrenzte (< 15 %) transplazentare Passage. Sie sind zur Behandlung schwangerer Frauen in allen Abschnitten der Schwangerschaft geeignet, doch sollte eine regelmäßige Dosis von 5 – 7,5 mg/Tag möglichst nicht überschritten werden, da höhere Dosen das Risiko für Nebenwirkungen bei Mutter und Fetus erhöhen (244). Eine Osteoporoseprophylaxe mit Vitamin D Substitution sollte erwogen werden.

Unkontrollierte Studien deuten auf ein akzeptables Nutzen-Risiko-Verhältnis von Azathioprin und Calcineurininhibitoren während der Schwangerschaft und Stillzeit hin (235). Die verfügbaren Daten reichen nicht aus, um das Risiko der Verwendung von Belimumab und Rituximab in der Schwangerschaft und Stillzeit zu bewerten. Mycophenolsäure, Methotrexat, Retinoide, Thalidomid und Lenalidomid sind teratogen, eine sichere Kontrazeption ist bei Frauen im gebärfähigen Alter unbedingt erforderlich (236). Diese Therapeutika werden auch in der Stillzeit nicht empfohlen. Eine fruchtschädigende Wirkung retinoidhaltiger Topika ist nicht belegt, die Anwendung während der Schwangerschaft wird aber nicht empfohlen (245).

Bei Männern mit CLE und Kinderwunsch sollte ein möglicher Einfluss der immunsuppressiven Therapie auf die Fertilität berücksichtigt und ggf. entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden (246).

Tabelle 10: Laboruntersuchungen vor einer Schwangerschaft bei kutanem Lupus erythematoses

Empfehlenswerte Untersuchungen vor einer Schwangerschaft bei Frauen mit CLE:
Anamnese: Frage nach Symptomen und Anzeichen von aktivem SLE (z. B. Fieber, Gelenkschmerzen, Hautausschlag, Schleimhautveränderungen, Alopezie, pleuritische Brustschmerzen)
Laboruntersuchungen:
Antinukleäre Antikörper (ANA), ENA (insbesondere anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B), Anti-ds-DNA
Komplement (C3, C4)
Antiphospholipid-Antikörper (Antikardiolipin-Antikörper, Anti-beta2-Glycoprotein I IgG/IgM; Lupusantikoagulans (Wiederholung innerhalb von 12 Wochen bei Positivität)
Blutbild
Leberwerte
Kreatinin im Serum/Kreatininclearance
Urinstatus, ggf. Eiweißausscheidung (Protein/Kreatinin-Ratio)

Tabelle 11: Neonataler Lupus erythematoses (NLE), modifiziert nach (205)

Klinik und besondere Kennzeichen des Neonatalen Lupus erythematoses (NLE):
-diaplazentare Übertragung maternalen anti-Ro/SSA und/oder anti-La/SSB Antikörper auf den Feten
-Mütter oft asymptomatisch (!) oder SCLE, SLE, Sjögren-Syndrom oder undifferenzierte Kollagenose
-Kutaner Neonataler Lupus (reversibel):
Inzidenz bei Kindern von SS-A-AK/SS-B-AK positiven Frauen: 5%-16%
Erythematöse Maculae, Papeln und anuläre Plaques wie beim SCLE, insbesondere an lichtexponierten Arealen (Gesicht, Kapillitium) sowie an Stamm und Extremitäten
Auftreten bereits bei Geburt oder in den ersten Lebenswochen
Selten postinflammatorische Hyperpigmentierungen, Teleangiektasien oder Narbenbildung
Rückbildung innerhalb von 6 Monaten parallel zum Verschwinden der Antikörper
Möglich sind hämatologische und hepatobiliäre Veränderungen (meist reversibel)
-Kongenitaler Herzblock (CHB) (meist irreversibel):
Inzidenz bei Kindern von SS-A-AK/SS-B-AK positiven Frauen ohne Vorgeschichte eines CHB: 1-2 %, Rezidivrisiko: 15-20 % (230)
Diagnose meist zwischen der 20. und 24. Schwangerschaftswoche (überwiegend irreversibel)
Gesamtmortalität etwa 20 % (davon ca. 25 % intrauterin und ca. 50 % in den ersten drei Lebensmonaten); ca. 75 % der Kinder mit komplettem CHB benötigen eine Schrittmacher-Behandlung. Die kumulative 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt bei ca. 85 % (228).
Empfehlung: Information der betroffenen Frauen über das Risiko und den positiven Effekt von HCQ. Serielle fetale Echokardiographien ab der 16. Schwangerschaftswoche werden nur bei anti-Ro/SSA und/oder anti-La/SSB Antikörper positiven Frauen mit vorangegangener CHB-Schwangerschaft empfohlen (234).

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Ein Schwangerschaftstest wird als Teil der Basisuntersuchung nicht empfohlen.	↓	100 %
Es wird empfohlen, Frauen mit CLE im gebärfähigen Alter vorsorglich auf die möglichen Probleme im Rahmen einer Schwangerschaft hinzuweisen und entsprechend zu beraten.	↑↑	100 %
Bei Frauen mit CLE wird im Fall einer (geplanten) Schwangerschaft empfohlen, eine Anpassung der Therapie zu prüfen sowie Laborkontrollen entsprechend Tabelle 10 durchzuführen und mit Gynäkologen zusammenzuarbeiten.	↑↑	100 %
Es wird empfohlen, bei Männern mit CLE und Kinderwunsch den Einfluss der immunsuppressiven Therapie auf die Fertilität zu berücksichtigen und ggf. entsprechende Maßnahmen einzuleiten (246).	↑↑	100 %

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Serielle fetale Echokardiographien ab der 16. Schwangerschaftswoche werden bei anti-Ro/SSA und/oder anti-La/SSB Antikörper positiven Frauen mit vorangegangener CHB-Schwangerschaft empfohlen.	↑↑	100 %

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei aktiver Erkrankung während der Schwangerschaft oder Stillzeit wird HCQ in der Erstlinientherapie des CLE empfohlen.	↑↑	100 %
Es wird empfohlen, eine bestehende HCQ Therapie in der Schwangerschaft fortzuführen.	↑↑	100 %
Bei aktiver Erkrankung oder Schüben kann bei HCQ/-refraktären CLE-Patientinnen Dapson als alternative Behandlung während der Schwangerschaft oder in der Stillzeit empfohlen werden.	↑	100 %
In der Schwangerschaft wird empfohlen, systemische Glukokortikoide in niedrigster effektiver Dosis und möglichst nicht in einer regelmäßigen Dosis von über 7,5 mg/Tag einzusetzen.	↑↑	100 %
Bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne wirksame Verhütung wird eine Therapie mit Methotrexat, Mycophenolatmofetil oder Mycophenolsäure, Retinoiden, Thalidomid oder Lenalidomid nicht empfohlen.	↓	100 %

11.3 Hormonersatztherapie

Systemische Lupusformen treten häufiger bei Frauen auf, weshalb eine Hormonersatztherapie mit weiblichen Geschlechtshormonen als möglicher Triggerfaktor der Erkrankung diskutiert wurde. Allerdings scheinen vor allem geschlechtsspezifische genetische Variationen und weniger die natürliche Hormonausschüttung für das häufige Auftreten der Erkrankung bei Frauen verantwortlich zu sein (247). Die Daten zum kutanen LE sind sehr limitiert (226).

Orale Kontrazeption

Zwei randomisierte klinische Studien zeigten, dass die orale Kontrazeption mit einem Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparat bzw. einem reinen Gestagen das Risiko eines Schubes bei Frauen mit inaktivem oder stabilem SLE nicht erhöht (248-250). In diesen Studien wurden Frauen mit hoher SLE-Aktivität und Frauen mit Nachweis von aPI ausgeschlossen. Östrogene sollten bei dieser Konstellation und bei Risikofaktoren für eine Thrombose (z. B. Rauchen, Übergewicht oder Bluthochdruck) vermieden werden (250). Gestagene erhöhen das Thromboserisiko wahrscheinlich nicht, es liegen allerdings keine Studien zu Hochrisikopatientinnen vor. Ihr Einsatz sollte daher bei Frauen mit aPI sorgfältig abgewogen werden (251).

Für alle Patientinnen ohne spezifische gynäkologische Kontraindikationen und ohne schwere Thrombopenie können Intrauterinspiralen empfohlen werden. Bei Menorrhagie im Zusammenhang mit oraler Antikoagulation kann der Einsatz von Levonorgestrel freisetzenden Intrauterinpressaren die Dauer und das Ausmaß der Menstruationsblutung positiv beeinflussen (252).

Menopause und Hormonersatztherapie

Mehrere randomisierte und kontrollierte Studien untersuchten die Effekte und die Sicherheit einer Hormonersatztherapie (Östrogen plus Gestagen) (250, 253, 254). Dabei wurde ein leicht erhöhtes relatives Risiko für milde Lupusschübe während einer 12-monatigen Hormonersatztherapie beschrieben (255). Schwere Schübe oder kardiovaskuläre Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet (256). Die Häufigkeit von Thrombosen war leicht erhöht (257). Die Effektivität der Therapie insbesondere für vasomotorische Beschwerden in der Menopause war aber auch bei Lupuspatientinnen gegeben (258). Die EULAR empfiehlt eine Hormonersatztherapie nur bei ausgeprägten vasomotorischen Beschwerden bei Frauen mit stabilem SLE ohne zusätzliche Thromboserisikofaktoren (insbesondere ohne Phospholipidantikörper) einzusetzen (234). Die Therapieentscheidung sollte frühzeitig getroffen werden, um zusätzlich eine Knochenprotektion zu erreichen (234, 259). Da die optimale Dauer der Hormonersatztherapie beim Lupus nicht bekannt ist, sollten möglichst die kürzesten Zeiträume, also ca. 1-2 Jahre gewählt werden (234, 250). Kontrollierte Daten zur Hormonersatztherapie bei rein kutanen Lupusformen liegen nicht vor.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Die Datenlage zum Einfluss einer Kontrazeption auf einen CLE ist sehr eingeschränkt.	Statement	
In Anlehnung an den SLE kann eine Bevorzugung nicht-hormoneller Kontrazeption sowie alternativ Gestagene empfohlen werden.	↑	100 %
In Anlehnung an den SLE kann eine orale Kontrazeption mit einer Östrogen-Gestagen-Kombination bei Frauen mit inaktivem oder stabilem Lupus erythematodes ohne Phospholipidantikörper erwogen werden.	0	100 %

In Anlehnung an den SLE kann eine kurzfristige und frühe Hormonersatztherapie bei Frauen mit vasomotorischen Beschwerden und stabilem LE ohne zusätzliche Thromboserisikofaktoren und ohne Phospholipidantikörper erwogen werden.	0	100 %
---	---	-------

12 Limitationen der Leitlinie

Für die vorliegende Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung des CLE erfolgte aufbauend auf der Leitlinie von Kuhn et al (1) sowie einer unsystematischen Literaturrecherche durch die jeweils verantwortlichen Leitliniengruppenmitglieder der entsprechenden Kapitel. Die Pflegenden wurden nicht aktiv an der Leitlinienerstellung beteiligt.

13 Forschungsbedarf

In Bezug auf die Ätiologie und Pathophysiologie des CLE sowie hinsichtlich Prävention und Langzeitmanagement bestehen viele offene Fragen, die mittels weiterer Grundlagenforschung bzw. klinischer Studien beantwortet werden sollten.

14 Informationen zu dieser Leitlinie

Projektdaten

Tabelle 12: Projektdaten - Übersicht

Titel der Leitlinie:	Diagnostik und Therapie des kutanen Lupus erythematoses
Art der Anmeldung:	Update und Upgrade von AWMF-Register-Nr.: Nr. 013/060
Geplante Klasse:	S2k
Anmeldedatum:	17.01.2020
Geplante Fertigstellung (Monat/Jahr):	30.06.2020
Gründe für die Themenwahl:	Da es zum Thema „Kutaner Lupus erythematoses“ bisher nur begrenzt randomisierte kontrollierte Studien gibt, liegen evidenzbasierte Daten zu Diagnose als auch zu Behandlungsstrategien nur eingeschränkt vor.
Zielorientierung der Leitlinie:	Die S2k-Leitlinie des kutanen Lupus erythematoses (CLE) hat das Ziel, diese komplexe Erkrankung einheitlich zu klassifizieren, die diagnostischen Kriterien der verschiedenen Subtypen zu definieren und die therapeutischen Möglichkeiten aufzuzeigen.
Verbindung zu vorhandenen Leitlinien:	Systemischer Lupus erythematoses
Anmelder (Person):	Prof. Dr. Margitta Worm
Anmeldende Fachgesellschaft(en):	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften:	Gesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh) Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie e.V. (GKJR)
Beteiligung weiterer Fachgesellschaften oder Organisationen:	Lupus Erythematoses Selbsthilfegemeinschaft e.V.

Ansprechpartner (Leitliniensekretariat):	Martin Dittmann (gm@derma.de) Lars Rudolf (sekretariat-worm@charite.de)
Leitlinienkoordination (Name):	Prof. Dr. Margitta Worm
Versorgungsbereich	- ambulant/stationär/teilstationär - Prävention, Früherkennung, Diagnostik, Therapie - primärärztliche/spezialisierte Versorgung
Patient*innenzielgruppe	Säuglinge/ Kleinkinder/ Kinder/ Jugendliche/ Erwachsene/ Schwangere/ ältere Personen/ Männer/ Frauen
Adressaten der Leitlinie (Anwenderzielgruppe):	Dermatologen, Rheumatologen und Kinderrheumatologen in Klinik und Praxis und zur Information für Gynäkologen und Geburtsmediziner
Geplante Methodik (Art der <i>evidence</i> - Basierung, Art der Konsensusfindung):	Nominaler Gruppenprozess, Konsensuskonferenz mit neutraler Moderation
Ergänzende Informationen zum Projekt	Leitliniensekretariat: Martin Dittmann Charité-Universitätsmedizin Berlin dEBM (Prof. Nast) Luisenstraße 2 10117 Berlin

Expertenkommission und Methodengruppe

Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über die an der Erstellung und Entwicklung der vorliegenden S2k-Leitlinie beteiligten Expertinnen und Experten¹, der benennenden Fachgesellschaft und der Fachrichtung bzw. Institution. Interessenkonflikterklärungen der Leitlinienmitglieder sind im Anhang aufgeführt.

Tabelle 13: Mitglieder der Expertenkommission und Methodengruppe

Vertreter	Funktion, Institut und Ort	Fachgesellschaft (*stimmberechtigt)
Expertenkommission		
PD Dr. Rebecca Fischer	Fachärztin für Innere Medizin und Rheumatologie, Stellvertretende Leiterin der Klinik für Rheumatologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, Leitung der Schwangerschaftsambulanz; Düsseldorf	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh)*
Dr. Ivan Foeldvari	Facharzt für Kinderrheumatologie, Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg	Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie e.V. (GKJR)*

¹ Allgemeine Personenbezeichnungen werden im folgenden Text aus Gründen der besseren Lesbarkeit bevorzugt in geschlechtsneutraler Form verwendet.

Prof. Dr. Claudia Günther	Fachärztin für Dermatologie, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*
PD Dr. Christof Iking-Konert	Facharzt für Innere Medizin und Rheumatologie, Leiter Rheumatologie des Zentrums für Innere Medizin der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, Hamburg	DGRh*
Prof. Dr. Alexander Kreuter	Facharzt für Dermatologie, Chefarzt Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Helios St. Elisabeth Klinik Oberhausen, Oberhausen	DDG*
Prof. Dr. Annegret Kuhn	Fachärztin für Dermatologie, Leiterin der Stabsstelle des Vorstands Unternehmensentwicklung und Strategische Koordination des Universitätsklinikums Münster, Münster	DDG*
Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner	Facharzt für Innere Medizin und Rheumatologie, Ärztlicher Direktor, Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Kerckhoff-Klinik GmbH, Bad Nauheim	DGRh*
Prof. Dr. Matthias Schneider	Facharzt für Innere Medizin und Rheumatologie, Direktor der Poliklinik und des Funktionsbereichs für Rheumatologie am Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf	DGRh*
Prof. Dr. Michael Sticherling	Facharzt für Dermatologie, Stellvertretender Direktor und Leitender Oberarzt der Hautklinik des Universitätsklinikums Erlangen, Erlangen	DDG*
Prof. Dr. Klaus Tenbrock	Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderreumatologe, Oberarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen	GKJR*
Prof. Dr. Falk Ochsendorf	Facharzt für Dermatologie, Leitender Oberarzt der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Frankfurt, Frankfurt am Main	DDG*
Prof. Dr. Jörg Wenzel	Facharzt für Dermatologie, Leitender Oberarzt der Dermatologischen Klinik des Universitätsklinikums Bonn, Bonn	DDG*
Prof. Dr. Margitta Worm	Fachärztin für Dermatologie, Leiterin Allergologie und Immunologie der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Berlin	DDG*
Patient*innenvertreter		

Frau Borgi Winkler-Rohlfing	Ehrenvorsitzende der Lupus Erythematoses Selbsthilfe-gemeinschaft e.V.	Lupus Erythematoses Selbsthilfegemeinschaft e. V.*
Methodiker		
Prof. Dr. Alexander Nast	Projektkoordination, Arbeitsgruppenleiter der dEBM und Leitender Oberarzt Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Berlin	
Dr. Lisa Eisert	Projektkoordination, Assistenzärztin der Dermatologie, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Berlin	
Miriam Zidane	Projektkoordination, Assistenzärztin der Dermatologie, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Berlin	
Martin Dittmann	Leitliniensekretariat, dEBM (Prof. Nast), Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Berlin	

Hinweise zur Anwendung von Leitlinien

Leitlinien stellen systematisch entwickelte Hilfen für klinisch relevante Beratungs- und Entscheidungssituationen dar. Während der Entwicklung einer Leitlinie kann nur eine beschränkte Auswahl standardisierter klinischer Situationen berücksichtigt werden. Empfehlungen klinischer Leitlinien haben keinen rechtlich verbindlichen Charakter; in spezifischen Situationen kann und muss unter Umständen von den hierin enthaltenen Empfehlungen abgewichen werden. Die Umsetzung von Empfehlungen einer Leitlinie in spezifischen klinischen Situationen muss stets unter Berücksichtigung sämtlicher individueller patientenrelevanter Gegebenheiten (z.B. Komorbiditäten, Komedikation, Kontraindikationen) geprüft werden.

Die Medizin ist als Wissenschaft ständigen Entwicklungen unterworfen. Nutzer der Leitlinie werden aufgefordert, sich über neue Erkenntnisse nach Veröffentlichung der Leitlinie zu informieren. Anwender dieser Leitlinie sind zudem angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Angaben sowie unter Berücksichtigung der Produktinformationen der Hersteller zu überprüfen, ob die gegebenen Empfehlungen bezüglich der Art der Durchführung der Interventionen, zu berücksichtigender Kontraindikationen, Arzneimittelinteraktionen etc. sowie hinsichtlich der Zulassungs- und Erstattungssituation vollständig und aktuell sind.

Die in der Arbeit verwandten Personen- und Berufsbezeichnungen sind gleichwertig für beide Geschlechter gemeint, auch wenn sie nur in einer Form genannt werden.

Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie

Diese S2k-Leitlinie richtet sich an Dermatologen in Klinik und Praxis sowie Rheumatologen und Pädiater, die an der Behandlung des CLE beteiligt sind. Darüber hinaus soll die Leitlinie Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern zur Orientierung dienen. Ziel der Leitlinie ist es, Entscheidungshilfe zur Behandlung des komplexen Krankheitsbildes zu sein.

Beteiligung von Interessengruppen

An der Erstellung der S2k-Leitlinie waren führende Experten der Dermatologie, der Rheumatologie, der Kinderrheumatologie sowie der Pädiatrie beteiligt. Eine Patient*innenvertreterin wurde zur Vertretung der Patientenschaft beteiligt. Die Teilnehmer wurden durch die Fachgesellschaften Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und Lupus Erythematodes Selbsthilfegemeinschaft e. V. mandatiert.

Finanzierung

Die Finanzierung der Aktualisierung dieser S2k-Leitlinie erfolgte durch Mittel der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG).

Umgang mit Interessenkonflikten

Die Interessenskonflikte wurden von jedem Mitglied der Leitliniengruppe über das standardisierte Formular der AWMF zur Deklaration der Interessenkonflikte (2018) angegeben. Die Bewertung erfolgte nach den Regeln der AWMF. Für die mandatierten Experten der Leitliniengruppe wurden die angegebenen Interessenkonflikte durch Herrn Prof. Nast und Frau Dr. Eisert in keine, geringe, moderate oder hohe Interessenkonflikte klassifiziert. Bei bestehenden moderaten Interessenkonflikten enthielten sich die betroffenen Experten von entsprechenden Abstimmungen.

Bei bestehenden Interessenkonflikten mit multiplen Herstellern/Generika ergab sich bei unwahrscheinlicher Relevanz keine Konsequenz für die Abstimmung. Dies war bei Azathioprin, Ciclosporin, systemischen Glukokortikoiden, Antimalariamittel (Hydroxychloroquin, Chloroquin), Impfstoffe, Interferon, MMF, NSAR und MTX der Fall. Das Vorhandensein eines Biosimilars wird nicht identische mit dem Vorhandensein von Generika gewertet.

Direkte persönliche Honorare mit Themenbezug oder weitreichende Drittmittelbezüge mit Themenbezug mit Angaben mit Relevanz für Stimmhaltung ergaben sich für folgende Präparate: Bei topischen Calcineurininhibitoren enthielten sich aufgrund relevanter Interessenkonflikte Frau Prof. Worm und Herr Prof. Sticherling. Bei Abstimmungen bezüglich Imiquimod enthielt sich Frau Prof. Worm. Bei Abstimmungen zu intravenösen Immunglobulinen stimmten Frau Prof. Worm und Frau Prof. Günther nicht mit ab. Aufgrund relevanter Interessenkonflikte bezüglich Belimumab enthielten sich bei diesen Abstimmungen Frau PD Dr. Fischer-Betz, Herr PD Dr. Iking-Konert, Herr Prof. Müller-Ladner und Herr Prof. Wenzel. Bei Rituximab stimmten aufgrund relevanter Interessenkonflikte Frau PD. Dr. Fischer-Betz, Herr PD Dr. Iking-Konert, Herr Prof. Wenzel und Frau Prof. Kuhn nicht mit ab. Bei TNFalpha-Inhibitoren, Ustekinumab und Sirukumab enthielten sich aus o. g. Gründen Frau PD Dr. Fischer-Betz, Herr PD Dr. Iking-Konert und Herr Prof. Sticherling.

Drittmittel von geringer bis mittlerer Höhe wurden als gering relevant gewertet und es war keine Stimmhaltung erforderlich. Ggf. kam es zu Einschränkungen auf Leitungsebene der Hintergrundtexte.

Die vollständige Darstellung der Interessenkonflikterklärungen aller Teilnehmer erfolgt im Anhang.

Für aktuelle AWMF-Regeln siehe auch:

http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/20180117_AWMF-Regel_Interessenkonflikte_V2.4.docx

15 Methodik

Literaturrecherche

Entsprechend der gewählten Entwicklungsstufe als S2k-Leitlinie erfolgte eine nicht systematische Literaturrecherche durch die Expertengruppe selbst.

Auswahl und Bewertung der Evidenz

Entsprechend der gewählten Entwicklungsstufe erfolgte keine systematische Bewertung der Qualität der Evidenz.

Generierung von Empfehlungen / Konsensuskonferenz

Im Rahmen einer Konsensuskonferenz am 20.03.2019 in Berlin wurden die Vorschläge der Empfehlungen und Kernaussagen unter Verwendung eines nominalen Gruppenprozesses konsentiert. Der strukturierte Konsensfindungsprozess wurde durch Prof. Dr. med. Alexander Nast (AWMF-Leitlinienberater) moderiert. Nach Präsentation der zu konsentierenden Empfehlungen wurde der Entwurf von jedem Gruppenmitglied kommentiert. Abweichende Vorschläge wurden notiert. Es folgten die Schritte Reihendiskussion, Vorherabstimmung, Debattieren/Diskutieren sowie die endgültige Abstimmung. Jedes Mitglied der Expertengruppe hatte jeweils eine Stimme. Es wurde generell ein starker Konsens (> 95% Zustimmung) angestrebt. Wenn dieser auch nach Diskussion nicht erreicht werden konnte, erfolgte eine Verabschiedung mit Konsens (> 75% Zustimmung). Bis auf 5 Empfehlungen, die durch die Mandatsträger mit „Konsens“ verabschiedet wurden, konnten alle Empfehlungen mit „starkem Konsens“ verabschiedet werden. Die entsprechenden Konsensstärken wurden dokumentiert. Da aus zeitlichen Gründen im Rahmen der Konsensuskonferenz am 20.03.2019 nicht alle Empfehlungen abgestimmt werden konnten, schloss sich eine Online-Konsensuskonferenz am 29.04.2019 an, in welcher die verbliebenen Empfehlungen abgestimmt wurden.

Begutachtung der Leitlinie

Nach Erstellung der Leitlinie durch die mandatierte Expertengruppe wurde ein internes Review durchgeführt. Nach Beendigung erfolgte die Freigabe der Leitlinie zum externen Review.

Am 02.06.2020 wurde das Leitlinienmanuskript nach Prüfung durch die 2+2-Kommission der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen final angenommen. Die Annahme durch die anderen beteiligten Fachgesellschaften (DGRh, GKJR) erfolgte bis zum 30.04.2020.

Aktualisierung der Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 25.03.2023. Ansprechpartnerin für eine Aktualisierung der Leitlinie ist die Koordinatorin Frau Prof. Dr. Margitta Worm (sekretariat-worm@charite.de).

Unter Berücksichtigung der bis zu diesem Zeitpunkt neu erschienenen Literatur wird im Vorfeld eine Aktualisierung vorbereitet. Über die Notwendigkeit der Neubearbeitung der einzelnen Kapitel im Rahmen eines Updates der Literatur entscheidet die Expertengruppe. Entscheidende Kriterien hierzu sind: 1) Vorliegen von neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen, die eine Revision der Empfehlungen erfordern 2) Vorliegen neuer gesetzlicher Vorschriften, die eine Revision der Empfehlungen erfordern.

16 Literaturverzeichnis

1. AWMF-S1-Leitlinie. Kutaner Lupus Erythematodes (013-060): Kuhn et al.; 2013 [25.02.2020]. Available from: [https://www.ukbonn.de/42256BC8002B7FC1/vwLookupDownloads/AWMF-Leitlinie_kutaner_Lupus_Erythematodes.pdf/\\$FILE/AWMF-Leitlinie_kutaner_Lupus_Erythematodes.pdf](https://www.ukbonn.de/42256BC8002B7FC1/vwLookupDownloads/AWMF-Leitlinie_kutaner_Lupus_Erythematodes.pdf/$FILE/AWMF-Leitlinie_kutaner_Lupus_Erythematodes.pdf).
2. Kuhn A, Aberer E, Bata-Csorgo Z, Caproni M, Dreher A, Frances C, et al. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2017;31(3):389-404.
3. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Deutsches Arzteblatt international*. 2015;112(25):423-32.
4. Biazar C, Sigges J, Patsinakidis N, Ruland V, Amler S, Bonsmann G, et al. Cutaneous lupus erythematosus: first multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). *Autoimmunity reviews*. 2013;12(3):444-54.
5. Gilliam JN. The cutaneous signs of lupus erythematosus. *Cont Educ Fam Phys*. 1977;6:34-70.
6. Kuhn A, Ruzicka T. Classification of Cutaneous Lupus Erythematosus. In: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, editors. *Cutaneous Lupus Erythematosus*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2005. p. 53-7.
7. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *Journal of autoimmunity*. 2014;48-49:14-9.
8. Scholtissek B, Ferring-Schmitt S, Maier J, Wenzel J. Expression of the autoantigen TRIM33/TIF1gamma in skin and muscle of patients with dermatomyositis is upregulated, together with markers of cellular stress. *Clinical and experimental dermatology*. 2017;42(6):659-62.
9. Dey-Rao R, Sinha AA. Genome-wide transcriptional profiling data from skin of chronic cutaneous lupus erythematosus (CCLE) patients. *Data in brief*. 2015;4:47-9.
10. Kunz M, Konig IR, Schillert A, Kruppa J, Ziegler A, Grallert H, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for cutaneous lupus erythematosus. *Experimental dermatology*. 2015;24(7):510-5.
11. Kuhn A, Wenzel J, Bijl M. Lupus erythematosus revisited. *Seminars in immunopathology*. 2016;38(1):97-112.
12. Achtman JC, Werth VP. Pathophysiology of cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis research & therapy*. 2015;17:182.
13. Kuhn A, Wenzel J, Weyd H. Photosensitivity, apoptosis, and cytokines in the pathogenesis of lupus erythematosus: a critical review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2014;47(2):148-62.
14. Liu Z, Davidson A. Taming lupus-a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. *Nature medicine*. 2012;18(6):871-82.
15. Elman SA, Joyce C, Costenbader KH, Merola JF. Time to progression from discoid lupus erythematosus to systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *Clinical and experimental dermatology*. 2020;45(1):89-91.
16. Ker KJ, Teske NM, Feng R, Chong BF, Werth VP. Natural history of disease activity and damage in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;79(6):1053-60.e3.
17. Petersen MP, Moller S, Bygum A, Voss A, Bliddal M. Epidemiology of cutaneous lupus erythematosus and the associated risk of systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study in Denmark. *Lupus*. 2018;27(9):1424-30.
18. Verdelli A, Coi A, Marzano AV, Antiga E, Cozzani E, Quaglini P, et al. Autoantibody profile and clinical patterns in 619 Italian patients with cutaneous lupus erythematosus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2019;33(4):742-52.

19. Popovic K, Nyberg F, Wahren-Herlenius M, Nyberg F. A serology-based approach combined with clinical examination of 125 Ro/SSA-positive patients to define incidence and prevalence of subacute cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;56(1):255-64.
20. 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. *Autoimmunity reviews.* 2005;4(5):253-63.
21. Gronhagen CM, Fored CM, Granath F, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort of 1088 patients in Sweden. *The British journal of dermatology.* 2011;164(6):1335-41.
22. Kuhn A, Richter-Hintz D, Oslislo C, Ruzicka T, Megahed M, Lehmann P. Lupus erythematosus tumidus--a neglected subset of cutaneous Lupus erythematosus: report of 40 cases. *Archives of dermatology.* 2000;136(8):1033-41.
23. Tebbe B, Orfanos CE. Epidemiology and socioeconomic impact of skin disease in lupus erythematosus. *Lupus.* 1997;6(2):96-104.
24. Jimenez S, Cervera R, Ingelmo M, Font J. The epidemiology of cutaneous lupus erythematosus. In: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, editors. *Cutaneous Lupus Erythematosus.* Berlin: Springer-Verlag; 2004. p. 45-52.
25. Costner MI, Sontheimer RD, Provost TT. Lupus erythematosus. In: Sontheimer RD, Provost TT, editors. *Cutaneous manifestations of rheumatic diseases.* Philadelphia: Williams & Wilkins; 2003. p. 15-64.
26. Hung T, Ian Crawford R, Martinka M. Degree of histologic inflammation in lupus erythematosus and direct immunofluorescence results: red and inflamed lesions do not increase the chances of getting a bright band. *Journal of cutaneous medicine and surgery.* 2013;17(1):22-6.
27. Obermoser G, Sontheimer RD, Zelger B. Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates. *Lupus.* 2010;19(9):1050-70.
28. Tomasini D, Mentzel T, Hantschke M, Cerri A, Paredes B, Rutten A, et al. Plasmacytoid dendritic cells: an overview of their presence and distribution in different inflammatory skin diseases, with special emphasis on Jessner's lymphocytic infiltrate of the skin and cutaneous lupus erythematosus. *Journal of cutaneous pathology.* 2010;37(11):1132-9.
29. Wenzel J, Uerlich M, Worrenkamper E, Freutel S, Bieber T, Tuting T. Scarring skin lesions of discoid lupus erythematosus are characterized by high numbers of skin-homing cytotoxic lymphocytes associated with strong expression of the type I interferon-induced protein MxA. *The British journal of dermatology.* 2005;153(5):1011-5.
30. Cardinali C, Caproni M, Fabbri P. The composition of the lupus band test (LBT) on the sun-protected non-lesional (SPNL) skin in patients with cutaneous lupus erythematosus (CLE). *Lupus.* 1999;8(9):755-60.
31. Lazaridou E, Apalla Z, Sotiraki S, Ziakas NG, Fotiadou C, Ioannides D. Clinical and laboratory study of rosacea in northern Greece. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV.* 2010;24(4):410-4.
32. Zecevic RD, Pavlovic MD, Stefanovic D. Lupus band test and disease activity in systemic lupus erythematosus: does it still matter? *Clinical and experimental dermatology.* 2006;31(3):358-60.
33. Kuhn A, Gensch K, Haust M, Meuth AM, Boyer F, Dupuy P, et al. Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2011;64(1):37-48.
34. Aringer M, Dornier T. [Systemic Lupus Erythematosus (SLE) - New Classification Criteria]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946).* 2018;143(11):811-4.
35. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1151-9.

36. Chan EK, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, de Melo Cruvinel W, Francescantonio PL, et al. Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody HEp-2 Cell Patterns 2014-2015. *Frontiers in immunology*. 2015;6:412.
37. Gantzer A, Regnier S, Cosnes A, Ortonne N, Wolkenstein P, Bagot M, et al. [Subacute cutaneous lupus erythematosus and cancer: two cases and literature review]. *Annales de dermatologie et de venerologie*. 2011;138(5):409-17.
38. Gonzalez Santiago TM, Wetter DA, Lowe GC, Sciallis GF. Generalized Discoid Lupus Erythematosus as the Presenting Sign of Small Cell Lung Carcinoma. *Skinmed*. 2017;15(3):218-20.
39. Hirner J. Subacute cutaneous lupus erythematosus with a possible paraneoplastic association with melanoma. *BMJ case reports*. 2019;12(11).
40. Jenkins D, McPherson T. Paraneoplastic subacute cutaneous lupus erythematosus associated with cholangiocarcinoma. *The Australasian journal of dermatology*. 2016;57(1):e5-7.
41. Koritala T, Tworek J, Schapiro B, Zolotarevsky E. Paraneoplastic cutaneous lupus secondary to esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2015;6(3):E61-5.
42. Marovt M, Marko PB. Subacute cutaneous lupus erythematosus - paraneoplastic to gastric adenocarcinoma? *Wiener klinische Wochenschrift*. 2017;129(11-12):444-5.
43. Michel M, Comoz F, Ollivier Y, Bienvenu B. First case of paraneoplastic subacute cutaneous lupus erythematosus associated with colon cancer. *Joint bone spine*. 2017;84(5):631-3.
44. Murad A, O'Donnell B, Rowley H, Mulligan N. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a paraneoplastic phenomenon in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clinical and experimental dermatology*. 2015;40(3):335-7.
45. Renner R, Sticherling M. Incidental cases of subacute cutaneous lupus erythematosus in association with malignancy. *European journal of dermatology : EJD*. 2008;18(6):700-4.
46. Shaheen B, Milne G, Shaffrali F. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with breast carcinoma. *Clinical and experimental dermatology*. 2009;34(7):e480-1.
47. Xie F, Frewen J, Divekar P. Three cases of subacute cutaneous lupus erythematosus associated with malignancy: a late paraneoplastic phenomenon. *Clinical and experimental dermatology*. 2020.
48. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019.
49. Millard TP, Kondeatis E, Vaughan RW, Lewis CM, Khamashta MA, Hughes GR, et al. Polymorphic light eruption and the HLA DRB1*0301 extended haplotype are independent risk factors for cutaneous lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10(7):473-9.
50. Kuhn A, Beissert S. Photosensitivity in lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2005;38(7):519-29.
51. Kuhn A, Sonntag M, Richter-Hintz D, Oslislo C, Megahed M, Ruzicka T, et al. Phototesting in lupus erythematosus: a 15-year experience. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45(1):86-95.
52. Hampton PJ, Farr PM, Diffey BL, Lloyd JJ. Implication for photosensitive patients of ultraviolet A exposure in vehicles. *The British journal of dermatology*. 2004;151(4):873-6.
53. Johnson JA, Fusaro RM. Broad-spectrum photoprotection: the roles of tinted auto windows, sunscreens and browning agents in the diagnosis and treatment of photosensitivity. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1992;185(4):237-41.
54. Faurschou A, Wulf HC. The relation between sun protection factor and amount of sunscreen applied in vivo. *The British journal of dermatology*. 2007;156(4):716-9.
55. Ilchyshyn L, Hawk JL, Millard TP. Photoprotection: does it work? *Lupus*. 2008;17(8):705-7.
56. Stege H, Budde MA, Grether-Beck S, Krutmann J. Evaluation of the capacity of sunscreens to photoprotect lupus erythematosus patients by employing the photoprovocation test. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2000;16(6):256-9.
57. Herzinger T, Plewig G, Rocken M. Use of sunscreens to protect against ultraviolet-induced lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004;50(9):3045-6.

58. Zahn S, Graef M, Patsinakidis N, Landmann A, Surber C, Wenzel J, et al. Ultraviolet light protection by a sunscreen prevents interferon-driven skin inflammation in cutaneous lupus erythematosus. *Experimental dermatology*. 2014;23(7):516-8.
59. Ruland V, Haust M, Stilling RM, Metze D, Amler S, Ruzicka T, et al. Updated analysis of standardized photoprovocation in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(5):767-76.
60. Roenigk HH, Jr., Martin JS, Eichorn P, Gilliam JN. Discoid lupus erythematosus. Diagnostic features and evaluation of topical corticosteroid therapy. *Cutis*. 1980;25(3):281-5.
61. Kuhn A, Gensch K, Haust M, Schneider SW, Bonsmann G, Gaebele-Wissing N, et al. Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(1):54-64, .e1-2.
62. Tzung TY, Liu YS, Chang HW. Tacrolimus vs. clobetasol propionate in the treatment of facial cutaneous lupus erythematosus: a randomized, double-blind, bilateral comparison study. *The British journal of dermatology*. 2007;156(1):191-2.
63. Pothinamthong P, Janjumsang P. A comparative study in efficacy and safety of 0.1% tacrolimus and 0.05% clobetasol propionate ointment in discoid lupus erythematosus by modified cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangkaet*. 2012;95(7):933-40.
64. Wang X, Zhang L, Luo J, Wu Z, Mei Y, Wang Y, et al. Tacrolimus 0.03% ointment in labial discoid lupus erythematosus: A randomized, controlled clinical trial. *Journal of clinical pharmacology*. 2015;55(11):1221-8.
65. Barikbin B, Givrad S, Yousefi M, Eskandari F. Pimecrolimus 1% cream versus betamethasone 17-valerate 0.1% cream in the treatment of facial discoid lupus erythematosus: a double-blind, randomized pilot study. *Clinical and experimental dermatology*. 2009;34(7):776-80.
66. Sardy M, Ruzicka T, Kuhn A. Topical calcineurin inhibitors in cutaneous lupus erythematosus. *Archives of dermatological research*. 2009;301(1):93-8.
67. Edwards KR, Burke WA. Treatment of localized discoid lupus erythematosus with tazarotene. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;41(6):1049-50.
68. Seiger E, Roland S, Goldman S. Cutaneous lupus treated with topical tretinoin: a case report. *Cutis*. 1991;47(5):351-5.
69. Terao M, Matsui S, Katayama I. Two cases of refractory discoid lupus erythematosus successfully treated with topical tocotretenate. *Dermatology online journal*. 2011;17(4):15.
70. Jemec GB, Ullman S, Goodfield M, Bygum A, Olesen AB, Berth-Jones J, et al. A randomized controlled trial of R-salbutamol for topical treatment of discoid lupus erythematosus. *The British journal of dermatology*. 2009;161(6):1365-70.
71. Gul U, Gonul M, Cakmak SK, Kilic A, Demiriz M. A case of generalized discoid lupus erythematosus: successful treatment with imiquimod cream 5%. *Advances in therapy*. 2006;23(5):787-92.
72. Chan MP, Zimarowski MJ. Lupus erythematosus-like reaction in imiquimod-treated skin: a report of 2 cases. *The American Journal of dermatopathology*. 2011;33(5):523-7.
73. Newman AJ, Schneider A, Blumetti B, Barr J. Chronic cutaneous lupus erythematosus and topical clindamycin. *BMJ case reports*. 2018;2018.
74. Koch M, Horwath-Winter J, Aberer E, Salmhofer W, Klein A. [Cryotherapy in discoid lupus erythematosus (DLE)]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 2008;105(4):381-3.
75. Molin L, Tarstedt M. Discoid lupus erythematosus treated with cryotherapy. *The Journal of dermatological treatment*. 2003;14(3):182-3.
76. Truchuelo MT, Boixeda P, Alcantara J, Moreno C, de las Heras E, Olasolo PJ. Pulsed dye laser as an excellent choice of treatment for lupus tumidus: a prospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2012;26(10):1272-9.

77. Ekback MP, Troilius A. Laser therapy for refractory discoid lupus erythematosus when everything else has failed. *Journal of cosmetic and laser therapy : official publication of the European Society for Laser Dermatology*. 2013;15(5):260-5.
78. Byun YS, Son JH, Cho YS, Chung BY, Cho HJ, Park CW, et al. Intense Pulsed Light and Q-Switched 1,064-nm Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser Treatment for the Scarring Lesion of Discoid Lupus Erythematosus. *Annals of dermatology*. 2017;29(3):331-3.
79. Brauer JA, Gordon Spratt EA, Geronemus RG. Laser therapy in the treatment of connective tissue diseases: a review. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2014;40(1):1-13.
80. Gordon Spratt EA, Gorcey LV, Soter NA, Brauer JA. Phototherapy, photodynamic therapy and photophoresis in the treatment of connective-tissue diseases: a review. *The British journal of dermatology*. 2015;173(1):19-30.
81. Mitra A, Yung A, Goulden V, Goodfield MD. A trial of low-dose UVA1 phototherapy for two patients with recalcitrant discoid lupus erythematosus. *Clinical and experimental dermatology*. 2006;31(2):299-300.
82. Sanders CJ, Lam HY, Bruijnzeel-Koomen CA, Sigurdsson V, van Weelden H. UV hardening therapy: a novel intervention in patients with photosensitive cutaneous lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;54(3):479-86.
83. Debu A, Girard C, Bessis D. Discoid lupus erythematosus successfully treated by photodynamic therapy. *The British journal of dermatology*. 2015;172(3):821-2.
84. Romero-Mate A, Castano-Suarez E, Garcia-Donoso C, Martinez-Moran C, Meseguer-Yebra C, Borbujo J. Unsuccessful treatment of recalcitrant cutaneous discoid lupus erythematosus with photodynamic therapy. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2010;26(3):156-8.
85. Wollina U, Looks A. Extracorporeal photochemotherapy in cutaneous lupus erythematosus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 1999;13(2):127-30.
86. Fairley JL, Oon S, Saracino AM, Nikpour M. Management of cutaneous manifestations of lupus erythematosus: A systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2020;50(1):95-127.
87. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):20-8.
88. Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Brogan P, Dolezalova P, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1788-96.
89. Groot N, de Graeff N, Marks SD, Brogan P, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1965-73.
90. Yokogawa N, Eto H, Tanikawa A, Ikeda T, Yamamoto K, Takahashi T, et al. Effects of Hydroxychloroquine in Patients With Cutaneous Lupus Erythematosus: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Trial. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2017;69(4):791-9.
91. Ruzicka T, Sommerburg C, Goerz G, Kind P, Mensing H. Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitretin and hydroxychloroquine. *The British journal of dermatology*. 1992;127(5):513-8.
92. Bezerra EL, Vilar MJ, da Trindade Neto PB, Sato EI. Double-blind, randomized, controlled clinical trial of clofazimine compared with chloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3073-8.
93. Kuhn A, Sigges J, Biazar C, Ruland V, Patsinakidis N, Landmann A, et al. Influence of smoking on disease severity and antimalarial therapy in cutaneous lupus erythematosus: analysis of 1002 patients from the EUSCLE database. *The British journal of dermatology*. 2014;171(3):571-9.
94. Sigges J, Biazar C, Landmann A, Ruland V, Patsinakidis N, Amler S, et al. Therapeutic strategies evaluated by the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE) Core Set Questionnaire in more than 1000 patients with cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews*. 2013;12(7):694-702.

95. Ugarte A, Danza A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Current opinion in rheumatology*. 2018;30(5):482-9.
96. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386-94.
97. Maksymowych W, Russell AS. Antimalarials in rheumatology: efficacy and safety. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1987;16(3):206-21.
98. Ochsendorf FR, Runne U, Goerz G, Zrenner E. [Chloroquine retinopathy: avoidable by individualized daily dosing]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946). 1993;118(51-52):1895-8.
99. Ochsendorf FR. Use of antimalarials in dermatology. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2010;8(10):829-44; quiz 45.
100. Chasset F, Frances C, Barete S, Amoura Z, Arnaud L. Influence of smoking on the efficacy of antimalarials in cutaneous lupus: a meta-analysis of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(4):634-9.
101. Hugel R, Schwarz T, Glaser R. Resistance to hydroxychloroquine due to smoking in a patient with lupus erythematosus tumidus. *The British journal of dermatology*. 2007;157(5):1081-3.
102. Jewell ML, McCauliffe DP. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;42(6):983-7.
103. Parisi D, Bernier C, Chasset F, Arnaud L. Impact of tobacco smoking upon disease risk, activity and therapeutic response in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews*. 2019;18(11):102393.
104. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Smoking interferes with efficacy of antimalarial therapy in cutaneous lupus. *The Journal of rheumatology*. 1998;25(9):1716-9.
105. Khoo KK. The treatment of malaria in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patients in Sabah. *Annals of tropical medicine and parasitology*. 1981;75(6):591-5.
106. Laaksonen AL, Koskiahde V, Juva K. Dosage of antimalarial drugs for children with juvenile rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. A clinical study with determination of serum concentrations of chloroquine and hydroxychloroquine. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1974;3(2):103-8.
107. Rodriguez-Smith J, Brunner HI. Update on the treatment and outcome of systemic lupus erythematosus in children. *Current opinion in rheumatology*. 2019;31(5):464-70.
108. Chasset F, Bouaziz JD, Costedoat-Chalumeau N, Frances C, Arnaud L. Efficacy and comparison of antimalarials in cutaneous lupus erythematosus subtypes: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of dermatology*. 2017;177(1):188-96.
109. Dubois EL. Antimalarials in the management of discoid and systemic lupus erythematosus. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1978;8(1):33-51.
110. Ugarte A, Porta S, Rios R, Martinez-Zapico A, Ortego-Centeno N, Agesta N, et al. Combined mepacrine-hydroxychloroquine treatment in patients with systemic lupus erythematosus and refractory cutaneous and articular activity. *Lupus*. 2018;27(10):1718-22.
111. Wallace DJ. The use of quinacrine (Atabrine) in rheumatic diseases: a reexamination. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1989;18(4):282-96.
112. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part II. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(6):e195-213.
113. Goldberg JW, Lidsky MD. Pulse methylprednisolone therapy for persistent subacute cutaneous lupus. *Arthritis Rheum*. 1984;27(7):837-8.
114. Cooper JC, Rouster-Stevens K, Wright TB, Hsu JJ, Klein-Gitelman MS, Ardoin SP, et al. Pilot study comparing the childhood arthritis and rheumatology research alliance consensus treatment plans for induction therapy of juvenile proliferative lupus nephritis. *Pediatric rheumatology online journal*. 2018;16(1):65.
115. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Saint-Pastou Terrier C, Lazaro E, Iza A, Couzi L, et al. Repeated pulses of methyl-prednisolone with reduced doses of prednisone improve the outcome of class III, IV and V

lupus nephritis: An observational comparative study of the Lupus-Cruces and lupus-Bordeaux cohorts. *Autoimmunity reviews*. 2017;16(8):826-32.

116. Ruiz-Arruza I, Lozano J, Cabezas-Rodriguez I, Medina JA, Ugarte A, Erdozain JG, et al. Restrictive Use of Oral Glucocorticoids in Systemic Lupus Erythematosus and Prevention of Damage Without Worsening Long-Term Disease Control: An Observational Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(4):582-91.

117. Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus*. 2014;23(3):225-35.

118. Wenzel J, Brahler S, Bauer R, Bieber T, Tuting T. Efficacy and safety of methotrexate in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus: results of a retrospective study in 43 patients. *The British journal of dermatology*. 2005;153(1):157-62.

119. Islam MN, Hossain M, Haq SA, Alam MN, Ten Klooster PM, Rasker JJ. Efficacy and safety of methotrexate in articular and cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *International journal of rheumatic diseases*. 2012;15(1):62-8.

120. Thorbinson C, Oni L, Smith E, Midgley A, Beresford MW. Pharmacological Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Paediatric drugs*. 2016;18(3):181-95.

121. Ravelli A, Ballardini G, Viola S, Villa I, Ruperto N, Martini A. Methotrexate therapy in refractory pediatric onset systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 1998;25(3):572-5.

122. Abud-Mendoza C, Sturbaum AK, Vazquez-Compean R, Gonzalez-Amaro R. Methotrexate therapy in childhood systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 1993;20(4):731-3.

123. Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, Wittkowski H, Frosch M, Gerss J, et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial. *Jama*. 2010;303(13):1266-73.

124. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F, Cuttica R, Ravelli A, et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10019):671-8.

125. Ruzicka T, Meurer M, Braun-Falco O. Treatment of cutaneous lupus erythematosus with etretinate. *Acta dermato-venereologica*. 1985;65(4):324-9.

126. Kuhn A, Patsinakidis N, Luger T. Alitretinoin for cutaneous lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(3):e123-6.

127. Fortina AB, Bardazzi F, Berti S, Carnevale C, Di Lernia V, El Hachem M, et al. Treatment of severe psoriasis in children: recommendations of an Italian expert group. *European journal of pediatrics*. 2017;176(10):1339-54.

128. Lindskov R, Reymann F. Dapsone in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Dermatologica*. 1986;172(4):214-7.

129. Ujiie H, Shimizu T, Ito M, Arita K, Shimizu H. Lupus erythematosus profundus successfully treated with dapsone: review of the literature. *Archives of dermatology*. 2006;142(3):399-401.

130. Klebes M, Wutte N, Aberer E. Dapsone as Second-Line Treatment for Cutaneous Lupus Erythematosus? A Retrospective Analysis of 34 Patients and a Review of the Literature. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2016;232(1):91-6.

131. Lourenco DM, Gomes RC, Aikawa NE, Campos LM, Romiti R, Silva CA. Childhood-onset bullous systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23(13):1422-5.

132. Kamanamool N, Ingsathit A, Rattanasiri S, Ngamjanyaporn P, Kasitanont N, Chawanasuntorapoj R, et al. Comparison of disease activity between tacrolimus and mycophenolate mofetil in lupus nephritis: a randomized controlled trial. *Lupus*. 2018;27(4):647-56.

133. Ordi-Ros J, Saez-Comet L, Perez-Conesa M, Vidal X, Mitjavila F, Castro Salomo A, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1575-82.

134. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Tofacitinib (2017).

135. Gammon B, Hansen C, Costner MI. Efficacy of mycophenolate mofetil in antimalarial-resistant cutaneous lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(4):717-21.e2.
136. Kreuter A, Tomi NS, Weiner SM, Huger M, Altmeyer P, Gambichler T. Mycophenolate sodium for subacute cutaneous lupus erythematosus resistant to standard therapy. *The British journal of dermatology*. 2007;156(6):1321-7.
137. Callen JP, Spencer LV, Burruss JB, Holtman J. Azathioprine. An effective, corticosteroid-sparing therapy for patients with recalcitrant cutaneous lupus erythematosus or with recalcitrant cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Archives of dermatology*. 1991;127(4):515-22.
138. Kuhn A, Landmann A, Wenzel J. Advances in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25(8):830-7.
139. Chasset F, Tounsi T, Cesbron E, Barbaud A, Frances C, Arnaud L. Efficacy and tolerance profile of thalidomide in cutaneous lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(2):342-50.e4.
140. Okon L, Rosenbach M, Krathen M, Rose M, Propert K, Okawa J, et al. Lenalidomide in treatment-refractory cutaneous lupus erythematosus: Efficacy and safety in a 52-week trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(3):583-4.
141. Ordi-Ros J, Cortes F, Cucurull E, Mauri M, Bujan S, Vilardell M. Thalidomide in the treatment of cutaneous lupus refractory to conventional therapy. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(6):1429-33.
142. Kuhn A, Landmann A, Patsinakidis N, Ruland V, Nozinic S, Perusquia Ortiz AM, et al. Fumaric acid ester treatment in cutaneous lupus erythematosus (CLE): a prospective, open-label, phase II pilot study. *Lupus*. 2016;25(12):1357-64.
143. Ermis U, Weis J, Schulz JB. PML in a patient treated with fumaric acid. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1657-8.
144. Penha MA, Liborio RDS, Miot HA. Rituximab in the treatment of extensive and refractory subacute cutaneous lupus erythematosus. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2018;93(3):467-9.
145. Goodfield M, Davison K, Bowden K. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for therapy-resistant cutaneous lupus erythematosus (LE). *The Journal of dermatological treatment*. 2004;15(1):46-50.
146. Kreuter A, Hyun J, Altmeyer P, Gambichler T. Intravenous immunoglobulin for recalcitrant subacute cutaneous lupus erythematosus. *Acta dermato-venereologica*. 2005;85(6):545-7.
147. Ky C, Swasdibutra B, Khademi S, Desai S, Laquer V, Grando SA. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Monotherapy in Patients with Cutaneous Lupus Erythematosus: Results of Proof-of-Concept Study. *Dermatology reports*. 2015;7(1):5804.
148. Tenti S, Fabbroni M, Mancini V, Russo F, Galeazzi M, Fioravanti A. Intravenous Immunoglobulins as a new opportunity to treat discoid lupus erythematosus: A case report and review of the literature. *Autoimmunity reviews*. 2018;17(8):791-5.
149. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):e927-e99.
150. Iaccarino L, Bettio S, Reggia R, Zen M, Frassi M, Andreoli L, et al. Effects of Belimumab on Flare Rate and Expected Damage Progression in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(1):115-23.
151. Strand V, Levy RA, Cervera R, Petri MA, Birch H, Freimuth WW, et al. Improvements in health-related quality of life with belimumab, a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor, in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomised controlled BLISS trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):838-44.
152. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1833-8.

153. Iaccarino L, Andreoli L, Bocci EB, Bortoluzzi A, Ceccarelli F, Conti F, et al. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *Journal of autoimmunity*. 2018;86:1-8.
154. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1343-9.
155. Cieza-Diaz DE, Aviles-Izquierdo JA, Ceballos-Rodriguez C, Suarez-Fernandez R. [Refractory subacute cutaneous lupus erythematosus treated with rituximab]. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2012;103(6):555-7.
156. Cobo-Ibanez T, Loza-Santamaria E, Pego-Reigosa JM, Marques AO, Rua-Figueroa I, Fernandez-Nebro A, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2014;44(2):175-85.
157. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):222-33.
158. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1215-26.
159. Quelhas da Costa R, Aguirre-Alastuey ME, Isenberg DA, Saracino AM. Assessment of Response to B-Cell Depletion Using Rituximab in Cutaneous Lupus Erythematosus. *JAMA dermatology*. 2018;154(12):1432-40.
160. Vital EM, Wittmann M, Edward S, Md Yusof MY, MacIver H, Pease CT, et al. Brief report: responses to rituximab suggest B cell-independent inflammation in cutaneous systemic lupus erythematosus. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2015;67(6):1586-91.
161. Md Yusof MY, Shaw D, El-Sherbiny YM, Dunn E, Rawstron AC, Emery P, et al. Predicting and managing primary and secondary non-response to rituximab using B-cell biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1829-36.
162. Fernandez-Nebro A, de la Fuente JL, Carreno L, Izquierdo MG, Tomero E, Rua-Figueroa I, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. *Lupus*. 2012;21(10):1063-76.
163. Szepletowski JC, Nilganuwong S, Wozniacka A, Kuhn A, Nyberg F, van Vollenhoven RF, et al. Phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple intravenous, dose-ascending study of sirukumab in cutaneous or systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2661-71.
164. Dahl C, Johansen C, Kragballe K, Olesen AB. Ustekinumab in the treatment of refractory chronic cutaneous lupus erythematosus: a case report. *Acta dermato-venereologica*. 2013;93(3):368-9.
165. De Souza A, Ali-Shaw T, Strober BE, Franks AG, Jr. Successful treatment of subacute lupus erythematosus with ustekinumab. *Archives of dermatology*. 2011;147(8):896-8.
166. Guarneri C, Lentini M, Polimeni G, Giuffrida R, Cannavo SP. Ustekinumab-induced drug eruption resembling lymphocytic infiltration (of Jessner-Kanof) and lupus erythematosus tumidus. *British journal of clinical pharmacology*. 2016;81(4):792-4.
167. Romero-Mate A, Garcia-Donoso C, Hernandez-Nunez A, Martinez-Moran C, Moreno-Torres A, Borbujo-Martinez J. Successful treatment of recalcitrant discoid lupus erythematosus with ustekinumab. *Dermatology online journal*. 2017;23(1).
168. Wehrmann C, Sondermann W, Korber A. [Secukinumab-induced subacute-cutaneous lupus erythematosus]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2018;69(1):64-6.
169. van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, Wagner CL, Lipsky P, Touma Z, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10155):1330-9.

170. Moretta G, Caldarola G, Potenza A, Peris K, De Simone C. A case of chronic disseminated lupus erythematosus in a psoriatic patient receiving ustekinumab. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*. 2018.
171. Tierney E, Kirthi S, Ramsay B, Ahmad K. Ustekinumab-induced subacute cutaneous lupus. *JAAD case reports*. 2019;5(3):271-3.
172. De Souza A, Strober BE, Merola JF, Oliver S, Franks AG, Jr. Apremilast for discoid lupus erythematosus: results of a phase 2, open-label, single-arm, pilot study. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2012;11(10):1224-6.
173. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, Kalunian KC, Mosca M, Petri MA, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10143):222-31.
174. Mucke J, Schneider M. Baricitinib for systemic lupus erythematosus. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10143):190-2.
175. Kubo S, Nakayamada S, Tanaka Y. Baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a 2019 update. *Expert review of clinical immunology*. 2019:1-8.
176. Zimmermann N, Wolf C, Schwenke R, Luth A, Schmidt F, Engel K, et al. Assessment of Clinical Response to Janus Kinase Inhibition in Patients With Familial Chilblain Lupus and TREX1 Mutation. *JAMA dermatology*. 2019.
177. Yuan K, Huang G, Sang X, Xu A. Baricitinib for systemic lupus erythematosus. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10170):402.
178. Heine G, Lahl A, Muller C, Worm M. Vitamin D deficiency in patients with cutaneous lupus erythematosus is prevalent throughout the year. *The British journal of dermatology*. 2010;163(4):863-5.
179. Lupus International. 2019. Available from: <http://www.lupusinternational.com>.
180. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part I. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(6):e179-93.
181. Miot HA, Bartoli Miot LD, Haddad GR. Association between discoid lupus erythematosus and cigarette smoking. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2005;211(2):118-22.
182. Gallego H, Crutchfield CE, 3rd, Lewis EJ, Gallego HJ. Report of an association between discoid lupus erythematosus and smoking. *Cutis*. 1999;63(4):231-4.
183. Hess E. Drug-related lupus. *N Engl J Med*. 1988;318(22):1460-2.
184. Mongey AB, Hess EV. Drug insight: autoimmune effects of medications-what's new? *Nature clinical practice Rheumatology*. 2008;4(3):136-44.
185. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus. *Archives of dermatological research*. 2009;301(1):99-105.
186. Reed BR, Huff JC, Jones SK, Orton PW, Lee LA, Norris DA. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with hydrochlorothiazide therapy. *Ann Intern Med*. 1985;103(1):49-51.
187. Bonsmann G, Schiller M, Luger TA, Stander S. Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;44(6):925-31.
188. Antonov D, Kazandjieva J, Etugov D, Gospodinov D, Tsankov N. Drug-induced lupus erythematosus. *Clinics in dermatology*. 2004;22(2):157-66.
189. Noel B. Lupus erythematosus and other autoimmune diseases related to statin therapy: a systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2007;21(1):17-24.
190. Srivastava M, Rencic A, Diglio G, Santana H, Bonitz P, Watson R, et al. Drug-induced, Ro/SSA-positive cutaneous lupus erythematosus. *Archives of dermatology*. 2003;139(1):45-9.
191. Bleumink GS, ter Borg EJ, Ramselaar CG, Stricker BH. Etanercept-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2001;40(11):1317-9.
192. Fautrel B, Foltz V, Frances C, Bourgeois P, Rozenberg S. Regression of subacute cutaneous lupus erythematosus in a patient with rheumatoid arthritis treated with a biologic tumor necrosis factor alpha-blocking agent: comment on the article by Pisetsky and the letter from Aringer et al. *Arthritis Rheum*. 2002;46(5):1408-9; author reply 9.

193. Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2008;37(6):381-7.
194. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine*. 2007;86(4):242-51.
195. Suess A, Sticherling M. Leflunomide in subacute cutaneous lupus erythematosus - two sides of a coin. *International journal of dermatology*. 2008;47(1):83-6.
196. Prenner A, Blum R, Beltraminelli H, Stirnimann G, Borradori L. Subacute cutaneous lupus erythematosus triggered by an antiviral treatment combination for hepatitis C virus infection. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2018.
197. Ben Zvi M, Vaknine H, Menczer J, Peled O, Ben Shem E, Schreiber L, et al. Gemcitabine-Induced Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus: A Case Report. *Chemotherapy*. 2016;61(5):236-9.
198. Casado-Verrier B, Perez-Santos S, Delgado-Mucientes C, Beato-Merino M. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by the new multikinase inhibitor pazopanib. *The British journal of dermatology*. 2014;171(6):1559-61.
199. Lamond NW, Younis T, Purdy K, Dorreen MS. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus associated with nab-paclitaxel therapy. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2013;20(5):e484-7.
200. Wiznia LE, Subtil A, Choi JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by chemotherapy: gemcitabine as a causative agent. *JAMA dermatology*. 2013;149(9):1071-5.
201. Chen JK, Chen TS, Lim P, Iqbal M. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus associated with doxorubicin. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;67(6):e273-5.
202. Sifuentes Giraldo WA, Ahijon Lana M, Garcia Villanueva MJ, Gonzalez Garcia C, Vazquez Diaz M. Chilblain lupus induced by TNF-alpha antagonists: a case report and literature review. *Clinical rheumatology*. 2012;31(3):563-8.
203. Cabanillas M, Suarez-Amor O, Ramirez-Santos A, Gonzalez-Vilas D, Nunez-Acevedo B, Monteagudo B, et al. Lamotrigine induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Dermatology online journal*. 2012;18(8):12.
204. Reid MB, Glode LM. Flutamide induced lupus. *The Journal of urology*. 1998;159(6):2098.
205. Kuhn A, Aberer E, Barde C, Foeldvari I, Haust M, Iking-Konert C. Leitlinien Kutaner Lupus Erythematosus (Entwicklungsstufe 1). In: Korting H, Callies R, Reusch M, Schlaeger M, Sterry W, editors. *Dermatologische Qualitätssicherung: Leitlinien und Empfehlungen Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH* 2009. p. 214-57.
206. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, Dulay S, Ang G, Fakharzadeh S, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *The Journal of investigative dermatology*. 2005;125(5):889-94.
207. Bonilla-Martinez ZL, Albrecht J, Troxel AB, Taylor L, Okawa J, Dulay S, et al. The cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index: a responsive instrument to measure activity and damage in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Archives of dermatology*. 2008;144(2):173-80.
208. Krathen MS, Dunham J, Gaines E, Junkins-Hopkins J, Kim E, Kolasinski SL, et al. The Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index: expansion for rheumatology and dermatology. *Arthritis Rheum*. 2008;59(3):338-44.
209. Kuhn A, Meuth AM, Bein D, Amler S, Beissert S, Bohm M, et al. Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (RCLASI): a modified outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *The British journal of dermatology*. 2010;163(1):83-92.
210. Bein D, Kuehn E, Meuth AM, Amler S, Haust M, Nyberg F, et al. Evaluation of disease activity and damage in different subtypes of cutaneous lupus erythematosus using the CLASI. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2011;25(6):652-9.
211. Kushner CJ, Tarazi M, Gaffney RG, Feng R, Ardalán K, Brandling-Bennett HA, et al. Evaluation of the reliability and validity of the Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI) in paediatric cutaneous lupus among paediatric dermatologists and rheumatologists. *The British journal of dermatology*. 2019;180(1):165-71.

212. Kanda N, Tsuchida T, Watanabe T, Tamaki K. Clinical features of systemic lupus erythematosus in men. Characteristics of the cutaneous manifestations. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1996;193(1):6-10.
213. (RCOphth) TRCoO. Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy: Recommendations on Monitoring. 2020.
214. Tebbe B, Orfanos CE. Prognosis of Cutaneous Lupus Erythematosus. In: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, editors. *Cutaneous Lupus Erythematosus*. Berlin: Springer-Verlag; 2004. p. 187-202.
215. Tebbe B, Hoffmann S, Orfanos CE. [Course and prognosis of subacute cutaneous lupus erythematosus. A prospective study of 34 patients]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 1994;45(10):690-5.
216. Tebbe B, Orfanos CE. [Lupus erythematosus of the skin. An analysis of 97 patients]. *Zeitschrift für Hautkrankheiten*. 1987;62(22):1563-72, 77-8, 83-4.
217. Wieczorek IT, Probert KJ, Okawa J, Werth VP. Systemic symptoms in the progression of cutaneous to systemic lupus erythematosus. *JAMA dermatology*. 2014;150(3):291-6.
218. Grezard P, Chefai M, Philippot V, Perrot H, Faisant M. [Cutaneous lupus erythematosus and buccal aphthosis after hepatitis B vaccination in a 6-year-old child]. *Annales de dermatologie et de venerologie*. 1996;123(10):657-9.
219. Bockle BC, Baltaci M, Ratzinger G, Graziadei I, Vogel W, Sepp NT. Hepatitis C and autoimmunity: a therapeutic challenge. *Journal of internal medicine*. 2012;271(1):104-6.
220. Weisser M. [Vaccination in immunocompromised patients]. *Praxis (Bern 1994)*. 2007;96:457-61.
221. Holvast A, Huckriede A, Wilschut J, Horst G, De Vries JJ, Benne CA, et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(7):913-8.
222. Del Porto F, Lagana B, Biselli R, Donatelli I, Campitelli L, Nisini R, et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. *Vaccine*. 2006;24(16):3217-23.
223. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):414-22.
224. Wagner N, Assmus F, Arendt G, Baum E, Baumann U, Bogdan C, et al. Impfen bei Immundefizienz - Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (IV) Impfen bei Autoimmunkrankheiten, bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2019;62(4):494-515.
225. Wagner N, Assmus F, Arendt G, Baum E, Baumann U, Bogdan C, et al. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2019;62(4):494-515.
226. Yell JA, Burge SM. The effect of hormonal changes on cutaneous disease in lupus erythematosus. *The British journal of dermatology*. 1993;129(1):18-22.
227. Hamed HO, Ahmed SR, Alzolibani A, Kamal MM, Mostafa MS, Gamal RM, et al. Does cutaneous lupus erythematosus have more favorable pregnancy outcomes than systemic disease? A two-center study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2013;92(8):934-42.
228. Levesque K, Morel N, Maltret A, Baron G, Masseau A, Orquevaux P, et al. Description of 214 cases of autoimmune congenital heart block: Results of the French neonatal lupus syndrome. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(12):1154-60.
229. Kriseman YL, Nash JW, Hsu S. Criteria for the diagnosis of antiphospholipid syndrome in patients presenting with dermatologic symptoms. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;57(1):112-5.
230. Brito-Zeron P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nature reviews Rheumatology*. 2015;11(5):301-12.

231. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, 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(1):76-82.
232. Barsalou J, Costedoat-Chalumeau N, Berhanu A, Fors-Nieves C, Shah U, Brown P, et al. Effect of in utero hydroxychloroquine exposure on the development of cutaneous neonatal lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1742-9.
233. Izmirly PK, M.; Costedoat-Chalumeau, N.; Friedman, D.; Saxena, A.; Copel, J.; Cohen, R.; Masson, M.; Middleton, T.; Robins, K.; Clancy, R.; Buyon, J. The Prospective Open Label Preventive Approach to Congenital Heart Block with Hydroxychloroquine (PATCH) Study Demonstrates a Reduction in the Recurrence Rate of Advanced Block [abstract]. . *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (suppl 10).
234. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):476-85.
235. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795-810.
236. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHRP guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016;55(9):1693-7.
237. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3640-7.
238. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*. 2001;10(6):401-4.
239. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, Sebbough D, Wechsler B, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3207-11.
240. Osadchy A, Ratnapalan T, Koren G. Ocular toxicity in children exposed in utero to antimalarial drugs: review of the literature. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(12):2504-8.
241. Brabin BJ, Eggelte TA, Parise M, Verhoeff F. Dapsone therapy for malaria during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Drug safety*. 2004;27(9):633-48.
242. Chi CC, Wang SH, Wojnarowska F, Kirtschig G, Davies E, Bennett C. Safety of topical corticosteroids in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(10):Cd007346.
243. Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, Chambers CD. A Review of Systemic Corticosteroid Use in Pregnancy and the Risk of Select Pregnancy and Birth Outcomes. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2017;43(3):489-502.
244. Østensen M, Hoeltzenbein M. Medikamente in der Schwangerschaft und Stillzeit. In: Fischer-Betz R, Østensen M, editors. *Rheumatische Erkrankungen in der Schwangerschaft*. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH; 2017.
245. Kaplan YC, Ozsarfaty J, Etwel F, Nickel C, Nulman I, Koren G. Pregnancy outcomes following first-trimester exposure to topical retinoids: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of dermatology*. 2015;173(5):1132-41.
246. Grunewald S, Paasch U. [Drug treatment of dermatological disorders. Aspects to consider from an andrological perspective]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2015;66(12):913-8.
247. Christou EAA, Banos A, Kosmara D, Bertias GK, Boumpas DT. Sexual dimorphism in SLE: above and beyond sex hormones. *Lupus*. 2018;961203318815768.
248. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353(24):2550-8.

249. Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jimenez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005;353(24):2539-49.
250. Vagelli R, Tani C, Mosca M. Pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. Practical messages from the EULAR guidelines. *Pol Arch Intern Med*. 2017;127(2):115-21.
251. Culwell KR, Curtis KM. Contraception for women with systemic lupus erythematosus. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2013;39(1):9-11.
252. Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hunt BJ. Treatment of menorrhagia associated with oral anticoagulation: efficacy and safety of the levonorgestrel releasing intrauterine device (Mirena coil). *Lupus*. 2006;15(12):877-80.
253. Rojas-Villarraga A, Torres-Gonzalez JV, Ruiz-Sternberg AM. Safety of hormonal replacement therapy and oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(8):e104303.
254. Khafagy AM, Stewart KI, Christianson MS, Tao Y, Blanck JF, Shen W. Effect of menopause hormone therapy on disease progression in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Maturitas*. 2015;81(2):276-81.
255. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(12 Pt 1):953-62.
256. Hochman J, Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. Hormone replacement therapy in women with systemic lupus erythematosus and risk of cardiovascular disease. *Lupus*. 2009;18(4):313-7.
257. Sanchez-Guerrero J, Gonzalez-Perez M, Durand-Carbajal M, Lara-Reyes P, Jimenez-Santana L, Romero-Diaz J, et al. Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):3070-9.
258. Cravioto MD, Durand-Carbajal M, Jimenez-Santana L, Lara-Reyes P, Seuc AH, Sanchez-Guerrero J. Efficacy of estrogen plus progestin on menopausal symptoms in women with systemic lupus erythematosus: a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(12):1654-63.
259. Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, Szegedi G, Kiss E. The effect of 1-year transdermal estrogen replacement therapy on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in osteopenic postmenopausal systemic lupus erythematosus patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int*. 2004;15(5):396-404.

17 Anhang

Tabelle 14: LE-unspezifische Hautmanifestationen, häufiger mit SLE assoziiert als mit CLE, modifiziert nach (205)

Leukozytoklastische Vaskulitis
<ul style="list-style-type: none"> • palpable Purpura • urtikarielle Vaskulitis
Livedo racemosa
Thrombophlebitis
Okklusive Vaskulopathie
Raynaud-Syndrom
Periunguale Teleangiektasien
Nicht vernarbende Alopezie ("Lupus-Haar")
Calcinosis cutis
Muzinosis papulosa
Erythema exsudativum multiforme

Tabelle 15: Akut kutaner Lupus erythematoses (ACLE), modifiziert nach (205)

<p><u>Klinik</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lokalisierte Form <ul style="list-style-type: none"> ○ "Schmetterlingserythem": scharf und regelmäßig begrenztes Erythem, i. d. R. symmetrisch an Wangen und Nasenrücken, Aussparung der Nasolabialfalten (zentrofazial) ○ Vorkommen in 20 - 60% bei SLE, in 15% bei SCLE • Generalisierte Form <ul style="list-style-type: none"> ○ Exanthem (symmetrisch): morbilliform oder maculopapulös an lichtbetonten Arealen oder am gesamten Integument (Simulation eines Arzneimittlexanthems), Palmae/Plantae und Fingerstreckseiten interphalangeal, Erythem der Nagelfalz und Teleangiektasien, rote Lunula ○ Selten Übergang in Bild einer toxisch epidermalen Nekrolyse (TEN), auch als "Acute Syndrome of Apoptotic Panepidermolysis" (ASAP) beschrieben ○ Enanthem: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erytheme, Erosionen, oberflächliche Ulzerationen in 7% bis 45% bei akutem Krankheitsschub ▪ Lokalisation: harter Gaumen>Gingiva und Wangenschleimhaut, auch Nasenschleimhaut ▪ Histologie: LE-spezifisch ("Interface-Mukositis") oder LE-unspezifisch ○ Erosiv-krustöse Cheilitis <p><u>Besondere Kennzeichen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hohe Photosensitivität • Abheilung ohne Narbenbildung • Passagere postinflammatorische Hyperpigmentierung • Diffuse Ausdünnung der Haare ("Lupus-Haar") • Assoziation mit hoher Krankheitsaktivität von SLE • In 40 - 90% Antikörper gegen dsDNA und in 10 - 30% gegen Sm
--

Tabelle 16: Subakut kutaner Lupus erythematoses (SCLE), modifiziert nach (205)

<u>Klinik</u>
<p>Anuläre Form</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ringförmige oder ovale, erythematöse Plaques mit nach innen gerichteter Schuppenkrause und zentraler Abblassung <p>Papulosquamöse Form</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Papulosquamöse Plaques, Übergang in psoriasiformes Bild möglich, Kombination beider Formen möglich
<u>Besondere Kennzeichen</u>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Hohe Photosensitivität ○ Prädispositionsstellen: symmetrischer Befall lichtexponierter Areale (V-Areal von Dekolleté und Rücken, Streckseiten der Arme, seitlicher Hals und Nacken, seltener Gesicht) ○ Polyzyklische Konfluenz der Einzelläsionen, selten im Randbereich bullös ○ Selten TEN-ähnliches Bild ○ Narbenlose Abheilung, Hyperpigmentierungen oder häufiger vitiligoartige Depigmentierungen ○ Geringe systemische Begleitsymptomatik (Arthralgien, Myalgien) Übergang in eine milde Verlaufsform des SLE in 10 - 15% ("ACR-Kriterien" in 50% formal erfüllt) ○ ANA in 60 - 80% ○ Anti-Ro/SSA Antikörper in 70 - 90%; anti-La/SSB Antikörper in 30 - 50% ○ Rheumafaktor positiv (>30%) ○ Charakteristisches immungenetisches Profil: HLA-A1, -B8, -DR2, -DR3, -DQ2, -DRW52 ○ Assoziierte Krankheitsbilder: Sjögren-Syndrom, Autoimmunthyreoiditis