

S2k-Leitlinie

Diagnostik und Therapie der zirkumskripten Sklerodermie

AWMF-Register-Nr.: 013-066, 2023

ICD-10 Code: L94.0

Schlagworte: Zirkumskripte Sklerodermie, Morphea, Scleroderma circumscripta

Zitation der Leitlinie: S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der zirkumskripten Sklerodermie“ (AWMF-Registernr. 013-066). 2023

Stand: 12/10/2023

Gültig bis: 11/10/2028

Leitlinienkoordination: Prof. Dr. Alexander Kreuter

Prof. Dr. Nicolas Hunzelmann

S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der zirkumskripten Sklerodermie

Autor*innen:

Alexander Kreuter^{1,2}, Pia Moinzadeh³, Maria Kinberger⁴, Gerd Horneff⁵, Margitta Worm⁶, Ricardo N. Werner⁴, Andreas Hammacher⁷, Thomas Krieg³, Jörg Wenzel⁸, Michael Oeschger⁹, Lisa Weibel¹⁰, Robert Müllegger¹¹, Nicolas Hunzelmann³

Affiliationen:

¹Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Helios St. Elisabeth Hospital Oberhausen, Deutschland.

²Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Helios St. Johannes Hospital Duisburg, Deutschland.

³Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Uniklinik Köln, Deutschland.

⁴Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Berlin, Deutschland.

⁵Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Asklepios Klinik St. Augustin, Deutschland

⁶Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Berlin, Deutschland.

⁷Helios Klinik Duisburg Homberg

⁸Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Universität Bonn, Deutschland.

⁹Sklerodermie Selbsthilfe e.V., Deutschland.

¹⁰Universitäts-Kinderspital Zürich, Schweiz.

¹¹Abteilung für Dermatologie und Venerologie am Landesklinikum Wiener Neustadt, Österreich.

1 Inhalt

I. Tabellenverzeichnis	5
II. Abbildungsverzeichnis	6
III. Abkürzungen	7
IV. Vorbemerkungen	8
V. Was ist neu?	8
VI. Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick	9
1. Definition	10
2. Epidemiologie und Klassifikation	10
2.1 Limitierte Form der zirkumskripten Sklerodermie	12
2.2 Generalisierte Form der zirkumskripten Sklerodermie	12
2.3 Lineare Form der zirkumskripten Sklerodermie	13
2.4 Gemischte Form der zirkumskripten Sklerodermie	14
3. Assoziation zu anderen Autoimmunerkrankungen	15
4. Pathogenese	16
5. Laborparameter	18
6. Histologie	21
7. Klinische Scores und apparative Diagnostik	23
7.1 Radiologische Untersuchungstechniken	23
7.2 Interdisziplinäre Diagnostik	24
7.3 3-dimensionale Stereophotographie	24
7.4 Klinische Haut-Scores	24
7.5 Apparative Techniken zur Verlaufsbeurteilung der Hautbeteiligung	25
Computerized Skin Score	25
20-MHz-Sonographie	26
Cutometer	26
Durometer	27
Thermographie	27
Laser-Doppler-Messungen	28
8. Differentialdiagnose – Abgrenzung zu anderen fibrotischen Erkrankungen	29
9. Besonderheiten im Kindesalter	32
10. Therapie der zirkumskripten Sklerodermie	35
10.1 Topische Therapie	36
10.2 Phototherapie	39
10.3 Laser Therapie	42
10.4 Systemische Therapie	44

Systemische Glukokortikosteroide.....	45
Methotrexat	45
Mycophenolat-Mofetil	45
Abatacept	46
Janus-Kinase Inhibitoren	46
Tocilizumab	47
Verschiedenes	47
Nicht mehr empfohlene systemische Therapien	47
10.5 Chirurgische Therapie.....	49
10.6 Autologe Fettstammzell-Transplantation.....	51
10.7 Physiotherapie	52
VII. Limitationen der Leitlinie	53
VIII. Forschungsbedarf.....	53
IX. Informationen zu dieser Leitlinie	54
Projektdaten.....	54
Expertenkommission und Methodengruppe	55
Hinweise zur Anwendung von Leitlinien	56
Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie	57
Beteiligung von Interessengruppen	57
Finanzierung	57
Umgang mit Interessenkonflikten.....	57
X. Methodik	59
Literaturrecherche	59
Auswahl und Bewertung der Evidenz.....	59
Generierung von Empfehlungen / Konsensuskonferenz	59
Empfehlungsstärken, Wording und Symbolik	59
Begutachtung der Leitlinie	60
Pilotierung, Evaluierung und Implementierung	60
Aktualisierung der Leitlinie.....	61
Verwertungsrechte	61
XI. Referenzen	62
XII. Vollständige Darstellung der Interessenkonflikterklärungen aller Beteiligten	73

I. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Projektdaten - Übersicht	54
Tabelle 2: Mitglieder der Expert*innenkommission und Methodengruppe	55
Tabelle 3: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation	60

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapiealgorithmus.....	9
Abbildung 2: Klassifikation der zirkumskripten Sklerodermie	11
Abbildung 3: Basislabor und Speziallabor bei der zirkumskripten Sklerodermie	20
Abbildung 4: Differentialdiagnosen der zirkumskripten Sklerodermie.....	31

III. Abkürzungen

AFT	autologe Fettstammzell-Transplantation
ANA	antinukleäre Antikörper
AP	alkalische Phosphatase
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CCP	zyklisches citrulliniertes Peptid
CK	Kreatinkinase
CRP	C-reaktives Protein
CSS	Computerized Skin Score
CTGF	connective tissue growth factor
ECS	en coup de sabre
ENA	Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HEp-2	Human Epithelial Type 2
i.v.	intravenös
Ig	Immunglobulin
JAK	Januskinase
KG	Körpergewicht
LDH	Laktatdehydrogenase
LDI	Laser Doppler Bildgebung
LoSAI	Localized Scleroderma Skin Activity Index
LoSCAT	Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool
LoSDI	Localized Scleroderma Skin Damage Index
LoSSI	Localized Scleroderma Skin Severity Index
mLoSSI	modified Localized Scleroderma Skin Severity Index
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPA	Mycophenolsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
MxA	Myxovirus A
PDGF	platelet derived growth factor
PDL	Gepulster Farbstofflaser
PGA-A	Physician's Global Assessment Aktivität
PGA-D	Physician Global Assessment of Disease Damage
PRS	Parry Romberg Syndrom
PUVA	Psoralen plus UV-A
ssDNA	Einzelstrang-Desoxyribonukleinsäure
STAT	Signal transducer and activator of transcription
TFG- β	transforming growth factor beta
Th	T-Helfer-Zelle
UV-	
Therapie	Therapie mit ultraviolettem Licht
ZNS	zentrales Nervensystem
ZS	zirkumskripte Sklerodermie
γ GT	Gamma-Glutamyl-Transferase

IV. Vorbemerkungen

Die Leitlinie ist eine Aktualisierung, einige Textabschnitte sind aus der Vorversion der Leitlinie aus dem Jahre 2014 übernommen worden.¹

V. Was ist neu?

Die aktualisierte Leitlinie zur zirkumskripten Sklerodermie (ZS) bringt mehrere bedeutende Neuerungen mit sich. Eine wesentliche Veränderung betrifft die Klassifikation der Erkrankung, bei der nun die Differenzierung in vier Hauptformen vorgeschlagen wird: die limitierte, generalisierte, lineare und gemischte Form der ZS.

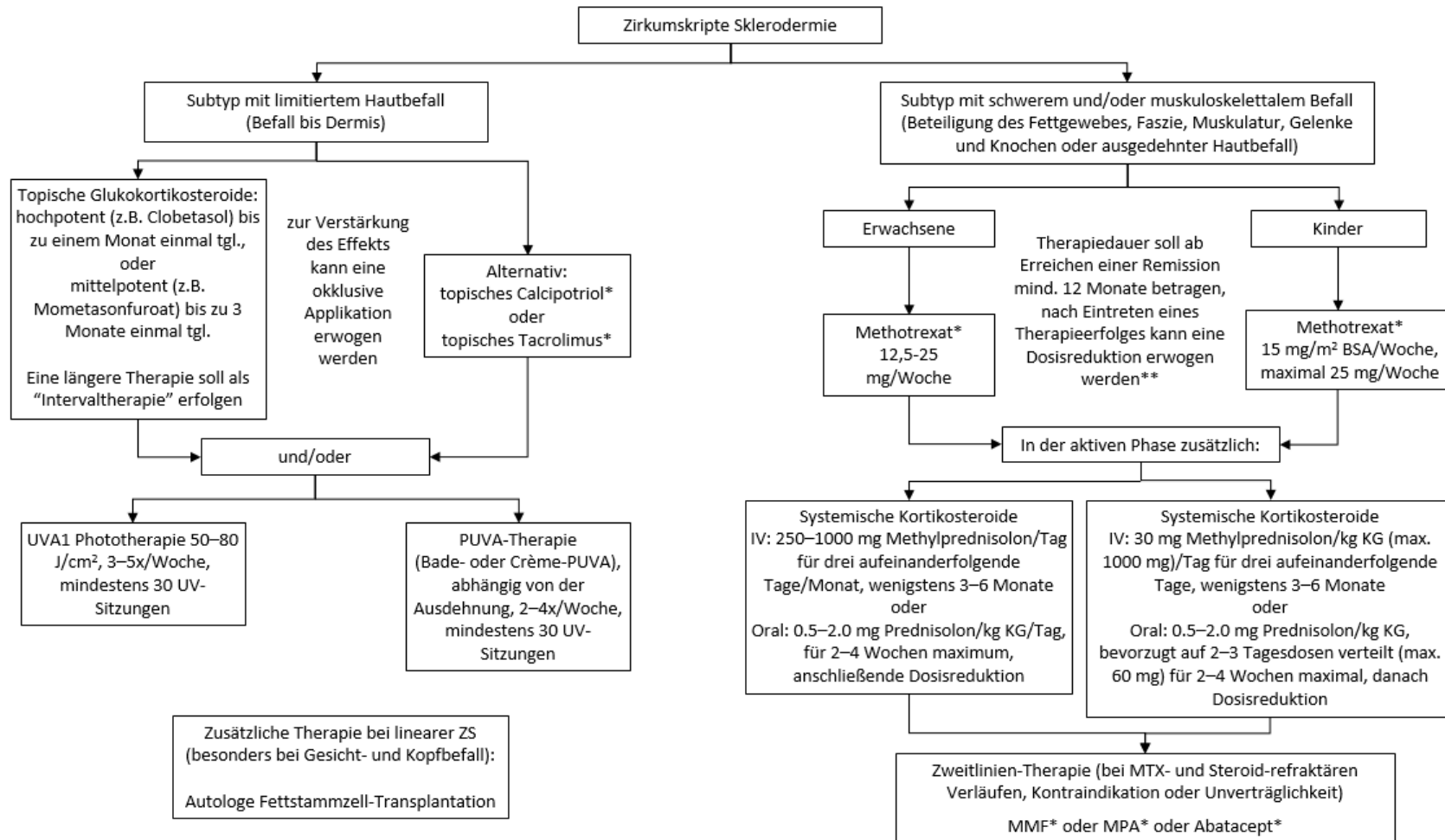
Darüber hinaus wurden in den Therapiekapiteln wichtige Änderungen und Neuerungen vorgenommen. Im Bereich der Phototherapie ist neben der UVA1-Therapie und der PUVA-Therapie nun auch die Nb-UVB-Phototherapie, welche im klinischen Alltag häufig die einzig verfügbare Phototherapie ist, in die Leitlinie integriert worden.

Bei der systemischen Therapie bleibt Methotrexat das Medikament der ersten Wahl. In der aktiven Phase der ZS können zusätzlich systemische Glukokortikosteroide eingesetzt werden. Bei MTX- und Steroid-refraktären Verläufen kann neben Mycophenolat-Mofetil (off-label) oder Mycophenolsäure (off-label) nun auch das rekombinante Fusionsproteins Abatacept (off-label) als Systemtherapie der zweiten Wahl eingesetzt werden.

Die Leitlinie beinhaltet außerdem neue Kapitel und Empfehlungen zu innovativen Therapieoptionen wie der autologen Fettstammzelltransplantation sowie der Lasertherapie.

Nicht zuletzt wurde der Therapiealgorithmus aktualisiert, um die neuen Empfehlungen angemessen zu berücksichtigen. Dieser überarbeitete Algorithmus dient als wertvolles Werkzeug für medizinische Fachkräfte, um eine effektive und zeitgemäße Behandlungsstrategie für Patient*innen mit ZS zu gewährleisten. Die Leitlinie wird somit zu einem wertvollen Instrument zur Verbesserung der Versorgung von Patient*innen mit dieser Erkrankung und ermöglicht eine fortschrittlichere und maßgeschneiderte Therapiegestaltung.

VI. Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick



modifiziert nach der EDF-Leitlinie "European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin"

Bei ZS Subtypen mit auf die Dermis beschränktem Befall, die nicht adäquat auf topische oder Phototherapie ansprechen, kann eine systemische Therapie erwogen werden.

MMF, Mycophenolat-Mofetil. MPA, Mycophenol-Säure.

*, off-label Therapie. **, siehe Hintergrundtext des Therapie-Kapitels

Abbildung 1: Therapiealgorithmus

1. Definition

Empfehlung (im Update 2023 modifiziert)	Stärke	Zustimmung
Diagnostik und Therapie der ZS sollen in Kooperation mit im Bereich der ZS erfahrenen Expert*innen (z.B. Dermatolog*innen, Kinderdermatolog*innen, Kinderrheumatolog*innen und/oder Rheumatolog*innen) erfolgen.	↑↑	100% (8/8) Starker Konsens

Bei der zirkumskripten Sklerodermie (ZS), im Englischen „localized scleroderma“ oder „morphea“ genannt, handelt es sich um ein Spektrum von sklerotischen Erkrankungen der Haut mit je nach Subtyp und Lokalisation möglicher Beteiligung von hautnahen Strukturen wie Fettgewebe, Muskulatur, Gelenke und Knochen. Ein Befall innerer Organe wie z.B. Herz, Lunge, Niere oder Gastrointestinal-Trakt tritt bei der ZS ebenso wenig wie ein Übergang in eine systemische Sklerodermie auf.

2. Epidemiologie und Klassifikation

Empfehlung (im Update 2023 modifiziert)	Stärke	Zustimmung
Die Einteilung der ZS soll in die 4 Hauptformen „limitiert, generalisiert, linear oder gemischt“ erfolgen. Teilweise existieren weitere Unterformen (Abbildung 2).	↑↑	100% (8/8) Starker Konsens

Klassifikation der zirkumskripten Sklerodermie		100% (8/8) Starker Konsens
Limitierte Form		
<ul style="list-style-type: none"> • Morphea (Plaque-Typ) • Morphea guttata (Sonderform der Morphea) • Atrophoderma Pierini-Pasini (Sonderform der Morphea) • Tiefe Form der Morphea¹ 		
Generalisierte Form		
<ul style="list-style-type: none"> • Generalisierte zirkumskripte Sklerodermie (Befall mindestens dreier anatomischer Areale) • Disabling pansclerotic morphea (schwer verlaufende Sonderform) 		
Lineare Form		

- Lineare zirkumskripte Sklerodermie (meist Befall der Extremitäten)
- Lineare zirkumskripte Sklerodermie vom Typ „en coup de sabre“
- Progressive faziale Hemiatrophie (Synonym: Parry Romberg Syndrom)
- Eosinophile Faszitis (Sonderform mit führendem Befall der Faszie)²

Gemischte Form

Anmerkungen:

Zu den limitierten Subtypen mit ausschließlichem Hautbefall gehören der Plaque-Typ (klassische Morphea), die Morphea guttata und die Atrophoderma Pierini-Pasini.

Zu den Subtypen mit extrakutanem Befall gehören die lineare ZS mit den Unterformen lineare ZS von Typ „en coup de sabre“ und progressive faziale Hemiatrophie, sowie die eosinophile Faszitis, die generalisierte Form mit der Unterform „disabling pansclerotic morphea“

¹synonymer Begriff: „deep morphea“

²nach Meinung der Autor*innen handelt es sich bei der eosinophilen Faszitis um eine Sonderform der ZS, die am besten in der linearen Form eingeordnet werden kann

Abbildung 2: Klassifikation der zirkumskripten Sklerodermie

Die Inzidenz der ZS wird mit ca. 27 pro 1 Mio. Einwohner*innen angegeben.^{2,3} In einer in England und Irland durchgeführten Erhebung wurde eine Inzidenzrate der juvenilen ZS von 3,4 Fälle pro 1 Million Kinder/Jahr beschrieben.⁴ Die ZS tritt mit einer Häufigkeit von 2,6- 6 zu 1 häufiger bei Frauen als bei Männern auf.² Das breite klinische Spektrum der ZS führte zur Entwicklung einer Reihe verschiedener Klassifikationen.⁵⁻⁷ Für diese Leitlinie wird eine Klassifikation vorgeschlagen, die das Ausmaß, die Ausbreitung und die Tiefe des fibrotischen Prozesses berücksichtigt. Hieraus resultiert eine Einteilung in die vier Hauptformen „limitiert, generalisiert, linear, und gemischt“ (**Abbildung 2**). Vorteil dieser einfachen Klassifikation ist der eindeutige Bezug zu den therapeutischen Empfehlungen dieser Leitlinie.

Diese Einteilung reflektiert teilweise auch den unterschiedlichen klinischen Verlauf der einzelnen Untergruppen. So wird für die limitierte Variante eine Rückbildung bei ca. 50 % der Patient*innen nach ca. 2,5 Jahren beschrieben.^{3,8} Hingegen wird für die generalisierte und lineare Form eine längere durchschnittliche Erkrankungsdauer mit ca. 5,5 Jahren beschrieben. Hierbei handelt es sich allerdings nur um Durchschnittswerte, denn sekundäre Veränderungen wie Hyper-, Depigmentierung, Kontrakturen und atrophische Veränderungen zeigen in der Regel nur eine sehr geringe und langsame Rückbildungstendenz. Die Häufigkeitsmuster für die verschiedenen Subtypen sind altersabhängig. So tritt die lineare Form im Kindesalter deutlich häufiger auf.⁹ Vorwiegend im Kindesalter können Patient*innen von mehreren Formen betroffen sein, z.B. einer linearen Form in Kombination mit einer limitierten Form.

2.1 Limitierte Form der zirkumskripten Sklerodermie

Die häufigste Form der ZS ist die Plaque-Form (Morphea). Charakteristische Prädilektionsstellen sind der Rumpf, insbesondere die Submammärregion und der Übergang von der Hüftregion in die Inguinalregion. Die häufig ovalen Herde können in den frühen Phasen erythematös imponieren und werden dann zentral zunehmend hart, von weißlicher Farbe bzw. nehmen ein elfenbeinartiges Kolorit an. Aktive Herde sind durch einen den fibrosierenden Anteil umgebenden lilafarbenen Halo, den sog. „lilac ring“, charakterisiert. Im Krankheitsverlauf werden die sklerotischen Herde häufig wieder weicher, zum Teil auch atrophisch, hypo- oder hyperpigmentiert. Abhängig von der Lokalisation der Fibrose geht die Erkrankung in dem betroffenen Areal auch mit dem Verlust von Haaren und Hautanhangsgebilden einher.

Die Guttata-Form der ZS (Morphea guttata) ist gekennzeichnet durch eine rumpfbetonte Aussaat von gelblich-weißlichen, oberflächlich glänzenden, sklerotischen kleinen Herden (<1 cm mit Randbegrenzung bei klinischer Aktivität durch einen „lilac ring“). Initial können diese Herde ebenfalls zunächst nur als erythematöse Makulae imponieren. Bei der Atrophodermia Pierini-Pasini handelt es sich möglicherweise um eine frühe abortive Form der Guttata-Form. Das klinische Bild dieser Form, die sich häufig im Kindesalter manifestiert, ist charakterisiert durch symmetrisch am Rumpf auftretende, kleiner als 1 cm durchmessende, teils erythematöse Herde, die durch einen Verlust an Bindegewebe zu einer kahnartigen Einsenkung unter das Hautniveau führen können. Die Histologie entspricht hier den späten atrophischen Formen der ZS.¹⁰

Die mit Abstand seltenste Variante der limitierten Form der ZS ist die tiefe Form (<1 % der Fälle). Hier entwickelt sich der fibrotische Prozess vornehmlich in den tieferen Anteilen des Bindegewebes, d.h. dem Fettgewebe, der Faszie oder darunterliegenden Muskelstrukturen. Die typischen Läsionen manifestieren sich einseitig oder symmetrisch vornehmlich an den Extremitäten. Die tiefe Form der ZS („deep Morphea“) kann schon im Kindesalter auftreten und sich teilweise auch ohne eine vorangehende entzündliche Reaktion manifestieren.

2.2 Generalisierte Form der zirkumskripten Sklerodermie

Diese Form liegt vor, wenn mindestens drei anatomische Lokalisationen betroffen sind. Die häufigsten Lokalisationen sind der Rumpf, die Oberschenkel und die Lumbosakralregion. Die Plaques treten oft symmetrisch auf und können zu größeren Arealen konfluieren. Häufig befinden sich die Plaques in verschiedenen Stadien der Erkrankung.

Als besondere, sehr seltene Variante der generalisierten Form der ZS ist die „disabling pansclerotic morphea“ einzuordnen. Hier handelt es sich um eine seltene, schwere Variante durch die

Kombination von linearer und disseminierter ZS mit großflächigem Hautbefall und nur geringer Regressionstendenz der Fibrose sowie mit obligatem Befall extrakutaner Strukturen. Hieraus resultieren häufig schwere Kontrakturen und Wundheilungsstörungen mit schlecht heilenden, teils großflächigen Ulzera.

2.3 Lineare Form der zirkumskripten Sklerodermie

Die lineare ZS ist charakterisiert durch lineare, bandförmige oder auch systematisiert auftretende Herde. Diese können bei milde verlaufenden Formen vornehmlich mit Hyperpigmentierungen abheilen oder als derbe sklerosierende Streifen über Gelenke hinweg ziehen und dementsprechend zu erheblichen Bewegungseinschränkungen führen. Begleitend kann in den betroffenen Hautbereichen auch eine darunterliegende Muskel- oder Knochenatrophie beobachtet werden. Die bekannteste lineare Form ist die sogenannte lineare ZS von Typ „en coup de sabre“, die sich frontoparietal meist paramedian von den Augenbrauen bis in die behaarte Kopfhaut hinein erstreckt und dort zu einer narbigen Alopezie führt. Nicht selten besteht eine Beteiligung des darunterliegenden ZNS.

Eine mit der linearen ZS verwandte Erkrankung ist die sogenannte progressive faziale Hemiatrophie (Synonym: Hemiatrophia faciei oder Parry Romberg Syndrom, PRS). Diese sehr seltene Erkrankung ist charakterisiert durch eine primär atrophische Umwandlung des betroffenen subkutanen Gewebes, Muskels und Knochens, teilweise begleitet von einer Hyperpigmentierung der darüber liegenden Haut. Eine Fibrose wird nicht oder nur selten beobachtet. Diese Erkrankung beginnt häufig im Jugend- und Kindesalter im Kopfbereich (siehe Abschnitt „Besonderheiten im Kindesalter“) und betrifft dann zunehmend Wangenmuskulatur, Knochen und auch die Zunge.¹¹⁻¹³ Dadurch entsteht eine zum Teil ausgeprägte Asymmetrie des Gesichtes. Relativ häufig wird das gleichzeitige Auftreten einer linearen ZS vom Typ „en coup de sabre“ und der progressiven fazialen Hemiatrophie beschrieben, mit einer Koinzidenz von bis zu 40 %.¹⁴ Nicht selten wird eine Beteiligung des zentralen Nervensystems beobachtet (siehe Abschnitt „Apparative Diagnostik“). Antinukleäre Antikörper werden in dieser Unterform in bis zu 50 % der Patient*innen nachgewiesen.

Die eosinophile Fasziitis (Shulman-Syndrom) wird von vielen Expert*innen als eine Sonderform der ZS angesehen und kann unserer Meinung nach am ehesten in das Spektrum der linearen Formen eingeordnet werden. Klinisch imponieren hierbei eine zunehmende Fibrose der proximalen und/oder distalen Extremitäten mit wechselnden Hauteinziehungen (negatives Venenzeichen und Matratzenphänomen), die durch den tiefergelegenen Fibrosierungsprozess im Bereich der Faszie

und Subkutansepten hervorgerufen werden. Das Krankheitsbild tritt oftmals nach Traumata auf und ist im Anfangsstadium durch Blut- und Gewebseosinophilie gekennzeichnet.

2.4 Gemischte Form der zirkumskripten Sklerodermie

Bei einem geringen Anteil von Patient*innen kommt es zu Hautveränderungen, die mehreren Subtypen der ZS zugeteilt werden können. Dies betrifft vor allen Dingen die ZS im Kindesalter. Klinisch besteht hier am häufigsten eine lineare Form in Kombination mit einer Morphea (Plaque-Typ) oder eine lineare Form gemeinsam mit einer generalisierten Form.

3. Assoziation zu anderen Autoimmunerkrankungen

Das gehäufte Auftreten von anderen Autoimmunerkrankungen bei der ZS ist seit vielen Jahren bekannt.¹⁵ In einer 2009 veröffentlichten Untersuchung an 245 Patient*innen mit ZS zeigten sich in 17.6 % der Fälle (4-fach höher als in der Allgemeinbevölkerung) gleichzeitig bestehende andere rheumatische Erkrankungen bzw. Autoimmunerkrankungen.¹⁶ Diese traten bei Erwachsenen signifikant häufiger auf als bei Kindern. Patient*innen mit generalisierter ZS hatten signifikant häufiger (45.9 %; 12-fach höher als in der Allgemeinbevölkerung) assoziierte Autoimmunerkrankungen als Patient*innen mit anderen Formen (9.6 %). Zu den häufigsten assoziierten Autoimmunerkrankungen gehörte die Psoriasis vulgaris, der systemische Lupus erythematodes, die multiple Sklerose und die Vitiligo. Insgesamt hatten 16.3 % eine positive Familienanamnese für Autoimmunerkrankungen, wobei jedoch hier Kinder (23.8 %) häufiger betroffen waren als Erwachsene (10.6 %). In einer retrospektiven Studie an 472 Patient*innen mit ZS zeigten sich in 8.1 % assoziierte Autoimmunerkrankungen wie Hashimoto- Thyreoiditis, rheumatoide Arthritis, Alopecia areata und Diabetes mellitus.¹⁷

Die Koexistenz von ZS und Lichen sclerosus wurde bis dato hauptsächlich in Kasuistiken und kleineren Fallserien beschrieben, wobei überwiegend Überlappungen mit einem extragenitalen Lichen sclerosus vorherrschten.^{18,19} Im Rahmen einer 2012 veröffentlichten prospektiven Studie aus Frankreich an 76 Patient*innen mit ZS zeigte sich bei 38 % auch ein genitaler Lichen sclerosus.²⁰ Betroffen waren überwiegend Patient*innen mit Morphea (Plaque-Typ) und generalisierter ZS. In einer darauf hin initiierten retrospektiven Studie aus Deutschland konnte diese hohe Prävalenz des genitalen Lichen sclerosus bei ZS bestätigt werden.¹⁷

4. Pathogenese

Bei allen unterschiedlichen Formen der ZS kommt es zu einer chronisch fibrosierenden Bindegewebsreaktion. Frühe Veränderungen sind dabei ein sehr dichtes, vorwiegend lymphozytäres, entzündliches Infiltrat der oberflächlichen, aber je nach Krankheitstyp auch der tiefen Gefäße. Bei einigen Formen, z.B. der eosinophilen Faszitis, geht die fibrosierende Reaktion von den Faszien aus. Gerade zu Beginn dieser Erkrankung findet man häufig sowohl im peripheren Blut eine Eosinophilie als auch in den entzündlichen Infiltraten vermehrt Eosinophile, Plasmazellen und Lymphozyten. Wie bei den systemischen Formen der Sklerodermie geht man davon aus, dass auch bei der ZS durch die entzündlichen Infiltrate Zytokine freigesetzt werden, die dann zu einer Aktivierung von mesenchymalen Zellen führen. Auch hier werden im wesentlichen Zytokine wie transforming growth factor beta (TFG- β), platelet derived growth factor (PDGF), sowie connective tissue growth factor (CTGF) verantwortlich gemacht.^{21,22} Unklar ist bis heute, ob diese Zytokine zu einer Aktivierung bereits vorhandener Fibroblasten im Bereich der Infiltrate führen oder aber zur Differenzierung von mesenchymalen Vorläuferzellen aus dem Gewebe bzw. deren Zirkulation beitragen.

In späteren Phasen der Erkrankung werden die Entzündungszellen reduziert, es kommt zu einer massiven Ablagerung von Bindegewebsstrukturen, die auf elektronenmikroskopischer Ebene mit einer Veränderung des Fibrillendurchmessers der Kollagene sowie einer erhöhten Variationsbreite ihrer Dicke einhergehen.²³ Wahrscheinlich unterscheiden sich auch die Quervernetzungen dieser Kollagenmoleküle von denen der normalen Dermis. Die elastischen Fasern bleiben in der Regel erhalten. Histologisch fallen dann homogenisierte, verbreiterte Kollagenfaserbündel auf, die Adnexstrukturen werden eingemauert und verschwinden im Verlauf der Erkrankung fast gänzlich. Die Ähnlichkeit vieler dieser Veränderungen mit der chronischen, sklerodermiformen Graft-versus-Host Reaktion hat eine Reihe von Arbeiten initiiert, die sich mit der Differenzierung von T-Zellen und insbesondere der Regulierung des Th1- und Th2- Phänotyps beschäftigen.²⁴ So wurde z.B. in mehreren in vitro Systemen beschrieben, dass das Th2-Zytokin Interleukin-4 Fibroblasten stimuliert, vermehrt Kollagen zu produzieren. Dieses Zytokin ist auch in der Lage, die Vermehrung der Eosinophilen in den initialen Stadien der Erkrankung zu erklären.

Weitere Arbeiten konzentrieren sich auf die molekularen Mechanismen, durch die die Fibroblasten aktiviert werden. Hierzu sind insbesondere maßgebliche Arbeiten zu der Bedeutung von TFG- β , die Regulation seiner Aktivität durch die Expression von TGF- β -Rezeptoren und seiner Signaltransduktionswege publiziert worden.

Zusammenfassend deutet vieles darauf hin, dass es nach einer initialen Aktivierung der mesenchymalen Zellen über einen autokrinen Mechanismus zu einer lang anhaltenden Stimulierung dieser Zellen kommt.

Während somit über die Kontrolle der entzündlichen Phase sowie über die molekularen Mechanismen, die bei der Ausbildung der fibroblastischen Reaktion beteiligt sind, bereits viele Informationen vorliegen, ist wenig über die initialen Auslöser der Erkrankung bekannt.

5. Laborparameter

Empfehlung (im Update 2023 modifiziert)	Stärke	Zustimmung
Bei allen Formen der ZS soll eine Blutabnahme zur Bestimmung des Basislabors (Differentialblutbild und klinische Chemie) und der antinukleären Antikörper (ANA) erfolgen (siehe Abbildung 3).	↑↑	100% (8/8) Starker Konsens
Ein Screening auf Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA) soll nur bei Verdacht auf Vorliegen einer anderen Autoimmunerkrankung erfolgen.	↑↑	100% (8/8) Starker Konsens
Eine Borrelien-Diagnostik soll bei ZS ohne klinische Hinweise auf das Bestehen einer Borrelieninfektion nicht durchgeführt werden.	↓↓	100% (8/8) Starker Konsens
Bei arthritischen Beschwerden sollten Rheumafaktor bzw. CCP-Antikörper bestimmt werden.	↑	88% (7/8) Konsens

Serologische Auffälligkeiten und diagnostisches Vorgehen

Im Gegensatz zur systemischen Sklerodermie, bei der häufig hochspezifische Antikörper im Rahmen der diffusen (anti-Scl-70 oder anti-Topoisomerase-1 Antikörper) und limitierten (anti-Centromer Antikörper) Form der Erkrankung vorhanden sind, existieren keine charakteristischen serologischen Parameter bei der ZS. Nach Meinung der Autor*innen sollte neben einem Basislabor (Differentialblutbild, klinische Chemie, antinukleäre Antikörper) nur bei Verdacht bzw. Ausschluss anderer Erkrankungen auch ein Speziallabor (bei Verdacht bzw. zum Ausschluss einer systemischen Sklerodermie auch die Bestimmung von anti-Scl-70 oder anti-Centromer Antikörpern) erfolgen (Abbildung 3). Je nach klinischer Ausprägung sind nicht immer alle Laborparameter bei allen Patient*innen erforderlich.

Verlaufskontrollen von Krankheitsaktivitätsindikatoren können erwogen werden. Hierzu gehören bei der eosinophilen Fasziitis die Eosinophilen im Differentialblutbild, ansonsten sind bislang keine spezifischen Krankheitsaktivitätsindikatoren für die ZS bekannt, so dass die Beurteilung der Aktivität ausschließlich klinisch erfolgt. Eine aktuelle Untersuchung zeigt, dass Erhöhungen der CK und Aldolase bei der juvenilen ZS eine Krankheitsaktivität anzeigen können, so dass diese Parameter im Einzelfall hilfreich sein können.²⁵

Bei der limitierten und tiefen ZS sind häufig keinerlei serologische Auffälligkeiten zu finden. Im Gegensatz dazu sind bei der linearen ZS, insbesondere im Kindesalter und in der aktiven Krankheitsphase, häufig antinukleäre Antikörper, anti-Histon Antikörper, eine Hypergammaglobulinämie oder eine Eosinophilie nachweisbar. Nach Meinung der Autor*innen handelt es sich bei nachweisbaren Antikörpern im Rahmen ZS um ein Epiphänomen bei unklarer pathogenetischer Relevanz. Bei Gelenkbeteiligung im Rahmen einer linearen ZS der Extremitäten kann ein erhöhter Rheumafaktor nachweisbar sein und sollte bei klinischer Relevanz eine weiterführende Diagnostik der betroffenen Gelenke nach sich ziehen.^{9,26-28} Für die eosinophile Fasziitis sind in der aktiven Frühphase der Erkrankung eine Eosinophilie im peripheren Blut sowie eine zum Teil stark erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit charakteristisch.

Borrelia burgdorferi hat für die Pathogenese bei der ZS keine Bedeutung. Aufgrund des Fehlens eines sicheren Hinweises für einen direkten pathogenetischen Zusammenhang wird die routinemäßige Durchführung einer Borrelien-Serologie nicht empfohlen. Bei Patient*innen mit assoziierten Gelenkbeschwerden, sollte insbesondere bei der linearen Form der ZS eine assoziiert auftretende rheumatoide Arthritis berücksichtigt werden.

Serologische Verlaufsparemeter

Serologische Parameter sind im klinischen Alltag bisher nicht zur Beurteilung der Krankheitsaktivität bzw. als Verlaufsparemeter etabliert.

Basislabor und Speziallabor bei der zirkumskripten Sklerodermie*

Basislabor

- Differentialblutbild
(insbesondere wichtig bei linearen Formen und der eosinophilen Fasziitis, d.h. Eosinophilie)
- Klinische Chemie
Transaminasen (GOT, GPT)
Cholestaseparameter (γGT und AP)
Lactatdehydrogenase (LDH)
Kreatinin
Kreatininkinase (CK) (insbesondere bei Verdacht auf eine begleitende Myositis)
BSG und/oder CRP
- Antinukleäre Antikörper (HEp-2 Zellen)

Weiterführende Diagnostik

Screening auf Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene, nur bei Verdacht auf Vorliegen einer anderen Autoimmunerkrankung (anti-Scl- 70 oder anti-Centromer Antikörper; anti-Histon Antikörper sind oft nachweisbar bei linearen Formen der Extremitäten im Kindesalter)

- Rheumafaktoren bzw. CCP bei arthritischen Beschwerden

*Je nach klinischer Ausprägung sind nicht immer alle Laborparameter bei allen Patient*innen erforderlich

Abbildung 3: Basislabor und Speziallabor bei der zirkumskripten Sklerodermie

6. Histologie

Empfehlung (im Update 2023 modifiziert)	Stärke	Zustimmung
Bei nicht eindeutigen klinischen Befunden der ZS soll eine Biopsie zur histologischen Sicherung der Diagnose erfolgen (Standardfixierung in Formalin ist ausreichend).	↑↑	100% (8/8) Starker Konsens
Wird bei klinischem Verdacht auf eine tiefe, generalisierte und/oder lineare Form eine Biopsie entnommen, soll aufgrund der Beteiligung tiefer liegender Strukturen eine Exzisionsbiopsie unter Mitnahme von Subkutis und Fettgewebe durchgeführt werden.	↑↑	100% (8/8) Starker Konsens
Wird bei klinischem Verdacht auf eine eosinophile Fasziitis eine Biopsie entnommen, soll eine tiefe Exzisionsbiopsie unter Einschluss der Faszie erfolgen.	↑↑	100% (8/8) Starker Konsens

Materialentnahme und Fixation

Bei der Entnahme einer diagnostischen Probe ist auf eine ausreichende Tiefe der Exzision zu achten, da die ZS je nach klinischem Subtyp eine Ausdehnung bis in die Subkutis, ggf. auch noch mit Einschluss von Faszie und Muskel, zeigen kann. In der Regel ist eine Standardfixation des Gewebes in Formalin ausreichend.

Histologie der zirkumskripten Sklerodermie

Grundsätzlich kann bei der ZS eine entzündliche (auch als Frühphase bezeichnet) von einer sklerotischen Phase (Spätphase) unterschieden werden. Die charakteristische Plaque-Läsion zeigt beispielsweise zentral eine Sklerose, wohingegen der „lilac-ring“ die entzündlichen Veränderungen der Frühphase widerspiegelt. Eine histologische Differenzierung der verschiedenen klinischen Subtypen, die über eine Klassifikation in Bezug auf die Tiefenausdehnung hinausgeht, ist nicht möglich. Zudem kann die ZS ein zur systemischen Sklerodermie sehr ähnliches histologisches Bild zeigen und lässt sich somit mikroskopisch nicht eindeutig abgrenzen. Auch ist zu beachten, dass bei der sogenannten „gemischten Form“ der Morphea klinisch ganz verschiedene Manifestationen parallel auftreten können, die sich naturgemäß in einer einzelnen Hautprobe nicht widerspiegeln können. Daher sollte die Histologie der Läsionen immer im Kontext mit dem klinischen Bild beurteilt werden.^{29,30} Typischerweise werden in der Frühphase im Bereich der retikulären Dermis dichte perivaskuläre und

periadnexielle entzündliche Infiltrate gesehen, die je nach Fall bis in die Subkutis nachweisbar sind. Diese werden von Lymphozyten dominiert, häufig finden sich auch Plasmazellen und Histiozyten, eosinophile Granulozyten können beigemischt sein. Histopathologisch konnte bei der juvenilen Form ein Fehlen dermalen CD34+ dendritischer Zellen und eine erhöhte Anzahl an Faktor XIIIa1+ dermalen Dendrozyten in Fibrosearealen gefunden werden.³¹ Das dermale Bindegewebe zeigt häufig etwas verdickte Kollagenfaserbündel mit Oberflächenparallelisierung sowie ein Ödem im oberen Korium. Die Morphea-Läsionen zeigen, im Gegensatz zu Keloiden, immunhistochemisch eine signifikant erhöhte Expression des Typ I/III Interferon-induzierbaren Proteins MxA in Epidermis, retikulärer Dermis und Subkutis.³²

In der Spätphase zeigt sich eine sklerosierte Dermis mit deutlicher Rarefizierung der Hautadnexe. Die ekkrinen Schweißdrüsen sind atroph und von neu gebildetem Kollagen „eingemauert“. Sie liegen aufgrund einer Verdickung des Koriums und der Einbeziehung des subkutanen Fettgewebes höher in der Dermis. Eine verdickte Wandstruktur kleiner Blutgefäße wird beobachtet. Die entzündlichen Infiltrate sind meist nur noch gering ausgeprägt, die Kollagenfasern liegen dicht gepackt und sind kräftig eosinophil.

Histologie der eosinophilen Faszitis

In der frühen Phase der Erkrankung sind charakteristischerweise dichte interstitielle Entzündungsinfiltrate von Monozyten, Plasmazellen, und Eosinophilen vorhanden. Diese Infiltrate können vom tiefen Korium über das subkutane Fettgewebe bis in die Faszie und die darunter liegende Muskulatur ziehen. Die Entzündungsreaktion führt zu einer deutlichen Verbreiterung der Faszie. Ähnlich wie oben beschrieben zeigt die Spätphase wenig entzündliches Infiltrat und eine zellarme Fibrose mit führendem Befall der Faszie. Eosinophile Granulozyten sind im Spätstadium wenig bis gar nicht vorhanden.

7. Klinische Scores und apparative Diagnostik

Empfehlung (im Update 2023 modifiziert)	Stärke	Zustimmung
Bei der linearen ZS vom Typ „en coup de sabre“ und der progressiven fazialen Hemiatrophie soll zum Ausschluss einer ZNS-Beteiligung eine MRT des Schädels erfolgen.	↑↑	100% (8/8) Starker Konsens

Empfehlung (im Update 2023 modifiziert)	Stärke	Zustimmung
Für wissenschaftliche Untersuchungen soll der validierte LoSCAT zur Quantifizierung der Krankheitsaktivität und der krankheitsbedingten Schädigung eingesetzt werden.	↑↑	75% (6/8) Mehrheitliche Zustimmung

Empfehlung (übernommen)	Stärke	Zustimmung
Als mögliche Techniken zur Verlaufsbeurteilung der ZS können neben der 20-MHz-Sonographie der Computerized Skin Score, Cutometer, Durometer, Thermographie und Laser-Doppler-Messungen erwogen werden .	0	100% (8/8) Starker Konsens

7.1 Radiologische Untersuchungstechniken

Da bei linearen Formen der ZS, z.B. dem Subtyp „en coup de sabre“ und dem nahe verwandten PRS, neurologische Symptome wie Migräne, Hemiparese und Epilepsie beobachtet werden, soll eine neurologische Untersuchung und zum Ausschluss einer ZNS-Beteiligung eine MRT des Schädels erfolgen.^{11,33-38} Subkortikale Verkalkungen und Hirnatrophie wurden häufig beschrieben. Oft sind die Patient*innen aber trotz vorliegender zentralnervöser Affektion klinisch völlig asymptomatisch, jedoch können sie auch Ursache der oben genannten neurologischen Symptome sein. Da Kinder oftmals keine eindeutigen Angaben bzgl. möglicher neurologischer, arthralgischer und/oder okulärer Beschwerden machen können, sollte hier gemeinsam mit den behandelnden Ärzt*innen und den Eltern über den Einsatz radiologischer Kontrolluntersuchungen entschieden werden.

Darüber hinaus sind MRT-Untersuchungen auch zur Operationsplanung (z.B. bei dem Subtyp „en coup de sabre“) oder zur Abklärung von muskuloskeletalen/ossären und subkutanen Manifestationen, beispielsweise im Rahmen einer linearen ZS, notwendig^{11,35,38-40} und auch zum Therapiemonitoring hilfreich.^{41,42} Auch bei der tiefen Form der ZS oder der eosinophilen Faszitis,

bei der die Aktivität im tieferen Gewebe klinisch oft schwer zu beurteilen ist, wird das MRT zunehmend zur Erweiterung/Ergänzung der diagnostischen Möglichkeiten eingesetzt.^{42,43 44}

7.2 Interdisziplinäre Diagnostik

Zusätzlich sollte eine mögliche okuläre Beteiligung durch Ophthalmolog*innen, eine mukokutane Beteiligung durch Dermatolog*innen/Zahnarzt*innen, eine temporomandibulare Gelenkbeteiligung durch Kieferorthopäd*innen/Rheumatolog*innen und neurologische Beschwerden durch Neurolog*innen bei Patient*innen mit linearer ZS (Subtypen „en coup de sabre“ und PRS) abgeklärt werden.^{38,45-49} Zudem sollte ein Hüftschiefstand durch Längendifferenz der unteren Extremitäten bei einer linearen ZS durch Orthopäd*innen beurteilt und ausgeglichen werden, um Spätschäden zu vermeiden.

7.3 3-dimensionale Stereophotographie

Auch die 3-dimensionale Stereophotographie, die eigentlich in der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie zum Einsatz kommt, kann auch beim PRS und der ECS eine nützliche Ergänzung zur klinischen Untersuchung sein. Hierbei handelt es sich um eine nicht-invasive Technik, mit der man die Gesichtskonturen beurteilen, vergleichen und Asymmetrien erkennen kann. Zusätzlich kann es helfen im Verlauf das Fortschreiten der Erkrankung und das Therapieansprechen besser zu beurteilen.^{50,51}

7.4 Klinische Haut-Scores

Der „Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool“ (LoSCAT) ist der bislang einzige validierte klinische Score, der die Entwicklung der Hautläsionen im Laufe der Zeit berücksichtigt. Diese kombinierte Methode ermöglicht dem Untersucher, sowohl aktive als auch ausgebrannte Herde separat beurteilen zu können. Es stellt ein klinisches Instrument dar, das die Krankheitsaktivität der Hautläsionen und die Schädigung separat quantifiziert und dabei den Aktivitätsindex (LoSSI/LoSAI), den LoSDI/LoSDA und den Physician's Global Assessment für die Aktivität (PGA-A) und die Schädigung (PGA-D) inkludiert.⁵²

Der „modified Localized Scleroderma Skin Severity Index“ (mLoSSI) beurteilt an 18 unterschiedlichen anatomischen Regionen auf einer Skala von 0-3 das bestehende Hauterythem, die Hautverdickung sowie das Neuauftreten von Haut-Läsionen bzw. die Ausdehnung bestehender

Haut-Läsionen und kann sowohl bei Erwachsenen, als auch bei Kindern angewendet werden.^{38,53-55}

Um nicht nur aktiv-entzündliche Herde, sondern auch den therapeutischen Effekt beurteilen zu können, wurde ein zusätzlicher Index entwickelt, der „Localized Scleroderma Skin Damage Index“ (LoSDA). Dieser beurteilt den bestehenden Hautschaden an 18 unterschiedlichen anatomischen Arealen auf einer Skala von 0-3 mit Beurteilung der dermalen und subkutanen Atrophie sowie dem Ausmaß der Dyspigmentierung und zentralen Hautverdickung.⁵⁴ Bei dem „Physician Global Assessment of Disease Activity“-Score (PGA-A) und dem „Physician Global Assessment of Disease Damage“-Score PGA-D werden 100-mm-Analogskalen genutzt, deren Skala von 0 (keine Aktivität/Schädigung) bis 100 (hohe Aktivität/Schädigung) geht. Durch den PGA-D werden sowohl kutane als auch extrakutane Schäden berücksichtigt (körperliche Beeinträchtigung, Gelenkkontrakturen, Knochen- oder Skelettmuskelatrophie, okuläre und ZNS Manifestationen).^{52,54}

Auch bei der juvenilen ZS wurde die Anwendung des LoSCAT, insbesondere mit dem mLoSSI, positiv beurteilt⁵⁵, sodass der validierte LoSCAT zur Verlaufskontrolle sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern empfohlen werden kann. Die Übereinstimmung der verschiedenen Beurteiler*innen war beim mLoSSI exzellent für Erythem und Hautverdickung, während eine nur mäßige Korrelation zwischen dem mLoSSI und dem PGA bestand, aber trotzdem beide sehr gut Therapieansprechen dokumentierten.⁵³ Der LoSDA dagegen, zusammen mit dem PGA, zeigten eine exzellente Reliabilität und sehr gute Validität. Demnach scheint zum aktuellen Zeitpunkt der LoSCAT eine sehr vielversprechende Methode zu sein, ZS-Herde einfach und ohne großen technischen Aufwand und mit guter inter- und intraindividuellem Zuverlässigkeit auf Seiten des Untersuchers messen zu können.^{54,56}

7.5 Apparative Techniken zur Verlaufsbeurteilung der Hautbeteiligung

Als mögliche Techniken zur Verlaufsbeurteilung der ZS können neben der 20-MHz- Sonographie der Computerized Skin Score, Cutometer, Durometer, Thermographie und Laser-Doppler-Messungen erwogen werden. Diese Verfahren sind bisher überwiegend zur Beurteilung des Therapieverlaufes innerhalb klinischer Studien verwendet worden.

Computerized Skin Score

Eine weitere computer-gestützte Methode, der „Computerized Skin Score“ (CSS), ermöglicht durch die Beurteilung unterschiedlicher Markierungen die Ausbreitung von aktiven und sklerotisch-indurierten Arealen bei Patient*innen mit ZS. Dafür wird ein transparenter Filmverband auf die zu

beurteilende Läsion aufgelegt und die aktiven Bereiche und verhärteten Areale in unterschiedlicher Farbe markiert. Ein spezielles Softwareprogramm erkennt die unterschiedlichen Markierungen und berechnet die Ausbreitung der gesamten Läsion sowie gleichzeitig auch die Größe des entzündlichen Randsaums und des sklerotischen Zentrums.⁵⁷ Dieses Programm kann, bei Angabe von Körpergröße und -gewicht, neben der Körperoberfläche auch die Größe der ZS-Läsion im Verhältnis zur Körperoberfläche kalkulieren. Zwar handelt es sich um eine sehr einfache, schnell durchführbare, nicht- invasive Messtechnik, jedoch existieren zur Zeit noch keine Studien, die beweisen, ob im Verlauf Therapieeffekte mittels dieser Technik erfasst werden können, da üblicherweise ZS-Läsionen sich nicht unbedingt verkleinern, wenn sie sich zurückbilden.⁵⁶

20-MHz-Sonographie

Bei der ZS sind bisher vorwiegend Ultraschalltechniken im Frequenzbereich von 10- bis 25-MHz eingesetzt worden; am besten scheint aber die Studienlage für die 20-MHz-Sonographie zu sein.⁵⁸ Höhere Mittelfrequenzen z.B. im Bereich von 100-MHz bieten eine deutlich höhere Auflösung, wobei die Eindringtiefe nur noch bei etwa 1.5 mm liegt. Bei der 20-MHz- Sonographie sieht man sowohl im entzündlichen Stadium einer ZS als auch in der frühen Verlaufsphase der systemischen Sklerodermie ein im Vergleich zur normalen Haut verbreitertes und echovermindertes Korium. Bei Zunahme der Sklerose und Abnahme der Entzündungsinfiltrate und des Ödems kommt es in der Regel zu einem Anstieg der Echogenität.⁵⁹⁻⁶¹ Bei atrophen Haut-Läsionen dominiert eine hyperechogene Dermis und eine verwaschene Grenze zwischen Dermis und subkutanem Fettgewebe.⁶¹ Auch bei der juvenilen Form konnte ein eindeutiger Unterschied zu gesunder Haut und eine Verbesserung nach eingeleiteter Therapie bestätigt werden.^{62,63} Das hohe Maß an Validität, Reliabilität und Reproduzierbarkeit der 20-MHz-Sonographie bei der Evaluation sklerotischer Hauterkrankungen wurde in mehreren Studien belegt.^{56,64-66}

Cutometer

Durch die bei der ZS bestehenden Fibrosierung wird die Hautelastizität signifikant beeinflusst. Ein beschriebenes Verfahren zur Quantifizierung der Hautelastizität beruht auf der Verwendung einer Vakuumpumpe (z.B. Cutometer SEM 474, Courage & Khazaka Electronic GmbH, Köln), die senkrecht zur Hautoberfläche aufgesetzt wird. Hierbei wird die Verformung der Haut in einem 8 mm durchmessenden Testareal gemessen. Zu beachten ist jedoch, dass die Cutometer-Messungen leicht beeinflussbar sind durch die untersuchte Region, Hautalter, Geschlecht und weitere lokalen Veränderungen wie z.B. ödematöse Haut.⁵⁶ Insgesamt wird sie in vielen Studien angewendet und

scheint ein reproduzierbares Verfahren zur Quantifizierung der Elastizität von sklerotischen Hautveränderungen zu sein, wenngleich die Studienlage nicht so umfangreich wie bei der 20-MHz-Sonographie ist⁶⁷⁻⁶⁹ und Studien zur Validierung der Methode bisher nicht existieren.⁵⁶

Durometer

Das Durometer misst im Gegensatz zum Cutometer nicht die Elastizität der Haut, sondern die Festigkeit. Auch hier handelt es sich um ein einfach anwendbares Handgerät, das auf die zu untersuchende Haut senkrecht gesetzt wird und übertragen durch einen kleinen Stift, der der Haut locker aufsitzt, die Hauthärte in spezifischen Durometer-Units angibt. Eine aktuell veröffentlichte Studie wendete die Durometer-Messung bei Kindern an und konnte einen klaren Unterschied zwischen betroffener und nicht betroffener Haut erfassen, jedoch werden auch hier weitere Studien zur Validierung der Methode benötigt.⁷⁰ Obwohl die Variabilität zwischen gleichen und unterschiedlichen Untersuchern niedrig ausfiel, bestand jedoch nur eine schlechte bis mäßige Korrelation zu anderen Hautscoring-Methoden. Zusätzlich existieren zum aktuellen Zeitpunkt keine Daten zur Sensitivität, insbesondere in Bezug auf Verlaufsbeurteilungen.⁵⁶

Thermographie

Entzündliche Läsionen, wie sie bei der aktiven ZS gefunden werden, gehen mit Veränderungen der Mikrozirkulation einher und können indirekt mittels thermographischer Verfahren dargestellt werden. Die Infrarotthermographie wird zur Messung der Hautoberflächentemperatur verwendet. Mit dieser Methode ist es möglich, absolute Temperaturwerte punktuell, gemittelt über eine ganze Fläche oder auch Temperaturverteilungen zu bestimmen. Anhand von Temperaturdifferenzen zwischen befallenen und unbefallenen Hautarealen lassen sich indirekt Aussagen über die Mikrozirkulation und somit über die Entzündungsaktivität machen.⁷¹ Die Infrarotthermographie ist eine validierte und reproduzierbare Methode zur Beurteilung der Erkrankungsaktivität der ZS und wurde als zuverlässig bei der Überwachung von Läsionen im Zeitverlauf beschrieben.⁷²⁻⁷⁶ Die Sensitivitätsrate für die Erkennung der Krankheitsaktivität liegt bei der Infrarotthermographie zwischen 0.79 und 0.92.⁷³ In älteren oder ausgebrannten Läsionen steigt paradoxerweise die Rate an falsch-positiven Befunden.⁷⁵ Deshalb sollte die Methode nicht bei ausgeprägter Atrophie der Dermis und Subcutis angewendet werden.

Laser-Doppler-Messungen

Bei der Laser-Doppler-Flowmetrie wird die Haut mit monochromatischem Laserlicht (Wellenlänge 810 nm) bestrahlt. Durch die sich bewegenden Erythrozyten in den Gefäßen des Gewebes kommt es zum Doppler-Effekt, der mit der Krankheitsaktivität korrelieren soll.^{77,78} Größere prospektive Studien bei sklerotischen Hauterkrankungen stehen noch aus.

Eine etwas abgewandelte Methode stellt die Laser Doppler Bildgebung (LDI) dar, die mit Hilfe eines Lasers in einer horizontalen Linie über die Hautoberfläche fährt. Das sich bewegende Blut verursacht Abweichungen des Laserlichtes, was wiederum umgerechnet ein farbcodiertes Bild ergibt. Im Rahmen einer Studie konnte gezeigt werden, dass 11 von 15 Patient*innen, die mittels LDI als aktiv beurteilt wurden, klinisch im Verlauf einen Progress zeigten, während 16 von 17 Patient*innen mit inaktivem LDI keinen Progress im Verlauf zeigten.⁷⁹ Eine weitere Pilotstudie untersuchte die Aussagekraft einer Laser-Doppler-Messung unter Verwendung dualer Wellenlängen (rote und grüne). Diese Methode ermöglichte es, in unterschiedlichen Tiefen der Dermis sowohl die Durchblutung größerer, thermoregulierter Gefäßen (rote Wellenlänge) als auch die Durchblutung kleinerer, nutritiver/versorgender Kapillaren (grüne Wellenlänge) zu messen.⁸⁰ Die tiefere Durchblutung war auch in einer weiteren Studie in den betroffenen Herden höher als in nicht betroffenen Arealen.⁸¹ Für alle Laser-basierten Untersuchungstechniken stehen größere prospektive Studien noch aus.

8. Differentialdiagnose – Abgrenzung zu anderen fibrotischen Erkrankungen

Empfehlung (im Update 2023 modifiziert)	Stärke	Zustimmung
Bei Vorliegen einer ZS soll eine gezielte Anamneseerhebung und eine körperliche Untersuchung bezüglich anderer Autoimmunerkrankungen und rheumatischer Erkrankungen erfolgen.	↑↑	100% (8/8) Starker Konsens
Bei Hinweisen auf Autoimmunerkrankungen und rheumatische Erkrankungen sollen weiterführende Untersuchungen erfolgen.	↑↑	100% (8/8) Starker Konsens
Zum Ausschluss eines genitalen Lichen sclerosus soll eine klinische Untersuchung der Genitoanalregion, insbesondere bei Patient*innen mit Morphea (Plaque-Typ) und generalisierter ZS, durchgeführt werden.	↑↑	100% (8/8) Starker Konsens

Die Differentialdiagnosen der ZS sind vielseitig, da insbesondere in den verschiedenen Phasen der Erkrankung bzw. aufgrund der verschiedenen klinischen Ausprägungen unterschiedliche Differentialdiagnosen in Betracht zu ziehen sind.⁸² In der frühen inflammatorischen Phase der limitierten Form vom Plaquetyp (Morphea), die mit einer fleckförmigen, sich langsam ausdehnenden, mäßigen entzündlichen Rötung beginnt, sind z.B. das frühe Stadium eines extragenitalen Lichen sclerosus, ein Erythema chronicum migrans, eine kutane Mastozytose, ein Granuloma anulare, eine Bestrahlungsdermatitis, eine Mycosis fungoides sowie auch Arzneimittelreaktionen differentialdiagnostisch zu erwägen. Bei Pigmentierung der Morphea umfassen die Differentialdiagnosen z.B. auch eine postinflammatorische Hyperpigmentierung, einen Lichen planus actinicus sowie Café-au-lait-Flecken. Nach längerem Bestand der Morphea kann sich unter Verlust von Haaren und Talgdrüsen eine Atrophie ausbilden, so dass neben einer Acrodermatitis chronica atrophicans auch eine Lipodystrophie, ein Lichen sclerosus und eine Narbe als Differentialdiagnosen aufzuführen sind. Weiterhin sollten in der späten sklerotischen Phase der Morphea am Unterschenkel auch eine Necrobiosis lipoidica und ein prätibiales Myxödem in Betracht gezogen werden. Die Differentialdiagnosen bei der generalisierten ZS umfassen z.B. folgende Krankheitsbilder: systemische Sklerodermie, Pseudosklerodermien, Scleroderma adultorum Buschke, Skleromyxödem, sklerodermieforme Graft-versus-host disease, Mischkollagenose und nephrogene systemische Fibrose. Differentialdiagnosen der linearen ZS vom Typ en coup de sabre oder der progressiven fazialen Hemiatrophie sind u.a. Pannikulitiden, eine progressive partielle Lipodystrophie, eine fokale dermale Hypoplasie, eine Steroidatrophie, und ein

Lupus erythematoses profundus. Eine Übersicht über alle relevanten Differentialdiagnosen ist in Abbildung 4 dargestellt.

Differentialdiagnosen der zirkumskripten Sklerodermie

Frühe entzündliche Phase der limitierten ZS (Morphea)

- Lichen sclerosus
- Erythema chronicum migrans
- Kutane Mastozytose
- Granuloma anulare
- Bestrahlungsdermatitis
- Mycosis fungoides
- Arzneimittelreaktionen

Spätes Stadium der limitierten ZS (Morphea) mit führender Hyperpigmentierung

- Postinflammatorische Hyperpigmentierung
- Lichen planus actinicus
- Café-au-lait-Flecken
- Erythema dyschromicum perstans

Spätes Stadium der limitierten ZS (Morphea) mit führender Atrophie

- Acrodermatitis chronica atrophicans
- Lipodystrophie
- Lichen sclerosus
- Narbe

Spätes Stadium der limitierten ZS (Morphea) mit führender Sklerose

- Necrobiosis lipoidica
- Prätibiales Myxödem

Generalisierte ZS

- Systemische Sklerodermie
- Pseudosklerodermien
- Scleroderma adultorum Buschke
- Skleromyxödem

- Sklerodermi(e)forme Graft-versus-host disease
- Mischkollagenose
- Nephrogene systemische Fibrose

Lineare ZS vom Typ en coup de sabre

- Pannikulitiden
- Progressive partielle Lipodystrophie
- Fokale dermale Hypoplasie
- Steroidatrophie
- Lupus erythematodes profundus

Abbildung 4: Differentialdiagnosen der zirkumskripten Sklerodermie

9. Besonderheiten im Kindesalter

Während die limitierte Form der ZS hauptsächlich im Erwachsenenalter auftritt, überwiegen lineare Formen im Kindesalter. Als Entstehungsursachen werden Traumata, Infektionen, genetische Faktoren und embryonale Entwicklungsstörungen vermutet. Jüngste Untersuchungen an 65 Kindern zeigten, dass die lineare ZS scheinbar bevorzugt entlang der Blaschko-Linien auftritt und somit eine Mosaikkonstellation von embryonalen Zellverbänden vorliegen könnte.⁸³ In der bisher größten Untersuchung an insgesamt 750 Kindern konnte gezeigt werden, dass die lineare Form an den Extremitäten mit 65 % am häufigsten vorkommt, gefolgt von der limitierten Form (Plaque-Typ) mit 26 %, der generalisierten Form mit 7 % und der tiefen Form mit 2 %. 23 % der Patient*innen hatten eine ZS im Bereich des Kopfes (lineare ZS vom Typ „en coup de sabre“ und die progressive faziale Hemiatrophie). In 12 % der Fälle bestand eine positive Familienanamnese bezüglich rheumatischer und autoimmunologischer Erkrankungen.⁹ Sehr ähnliche Resultate zeigten sich in einer Auswertung von insgesamt 552 Kindern mit zirkumskripter und systemischer Sklerodermie.⁸⁴ Damit ist die lineare Form der ZS klar die häufigste Form im Kindesalter. Die Koexistenz verschiedener Subtypen ist im Kindesalter nicht selten (siehe Abschnitt Epidemiologie und Klassifikation).

Generell ist die juvenile lineare ZS an den Extremitäten durch einen schwereren Verlauf als bei Erwachsenen gekennzeichnet und kann zu beträchtlicher Haut- und Muskelatrophie, Kontrakturen, Extremitätenverkürzungen und Umfangsminderungen führen. Daraus resultieren oftmals erhebliche funktionelle bis mutilierende, kosmetische und auch psychische Einschränkungen bei den betroffenen Patient*innen. Bei 30-50 % der Patient*innen finden sich osteoartikuläre Komplikationen wie Arthralgien und Arthritiden der betroffenen Extremität.⁸⁵⁻⁸⁷ Die lineare ZS vom Typ „en coup de sabre“ und die progressive faziale Hemiatrophie treten fast ausschließlich im frühen Kindesalter auf. Wahrscheinlich handelt es sich um ein Krankheitsspektrum mit teilweise überlappenden Verläufen. Im Gegensatz zu den anderen Subtypen der ZS ist der Verlauf langsam schleichend und die aktive Phase der Erkrankung ist in der Regel deutlich länger (siehe Abschnitt Epidemiologie und Klassifikation). Neurologische Symptome sind häufig und können in Form von epileptischen Anfällen, neuropsychiatrischen Symptomen, Kopfschmerzen, Verhaltensstörungen und Lernschwächen auftreten.^{12,88,89} In Hirnbiopsien wurden ipsilaterale Glioseareale und perivaskuläre Entzündungsinfiltrate gefunden.⁹⁰ Je nach Ausmaß und Schwere kann sich der Befall auch auf die Wange, Nase und Oberlippen erstrecken und auch andere Gesichtsbereiche wie die Kinnregion befallen. Ophthalmologische Veränderungen sind vielfältig und können mit einer Uveitis, einer Augenmuskeldysfunktion, einem Verlust der Augenbrauen oder Veränderungen der Augenlider einhergehen.⁴⁶

Die „disabling pansclerotic morphea“, eine sehr seltene Sonderform der generalisierten ZS, manifestiert sich meist vor dem 14. Lebensjahr und zeichnet sich durch einen rapiden Krankheitsverlauf mit obligatem Befall extrakutaner Strukturen (subkutanes Fettgewebe, Muskeln und Knochen) aus. Oft kommt es zu schwerer Wachstumsretardierung und Kachexie.

Die limitierte Form (meist Plaque-Typ), die tiefe Form (deep Morphea) und die eosinophile Faszitis verlaufen ähnlich wie bei Erwachsenen und können ebenso mit anderen Formen der ZS assoziiert sein.

Besonderheiten in Serologie und Diagnostik der zirkumskripten Sklerodermie im Kindesalter

Wie bereits im Abschnitt „Laborparameter“ beschrieben sind bei der ZS im Kindesalter oftmals serologische Veränderungen nachweisbar. Bei der generalisierten Form kann im aktiven Stadium eine Eosinophilie, wie es für die aktive eosinophile Faszitis typisch ist, vorliegen. Die häufigsten Auffälligkeiten im Labor zeigen sich bei den linearen Formen. In der aktiven Phase der Erkrankung können ein erhöhter Rheumafaktor, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, und eine Hypergammaglobulinämie (erhöhtes IgA und IgM bei aktiver Erkrankung und erhöhtes IgG bei schwerer Erkrankung mit Kontrakturen) vorliegen. Antinukleäre Antikörper zeigen bei den linearen Formen oftmals ein homogenes Muster. Erhöhte anti-Histon- und ssDNA-Antikörper können bei ausgedehnten linearen Formen mit Gelenkbefall nachweisbar sein.⁹¹ Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene sind in der Regel nicht nachweisbar.

Da bei der linearen ZS der Extremitäten häufig eine Gelenkbeteiligung vorliegt, sollte sowohl bei der Diagnose als auch bei der Nachsorge eine sorgfältige Untersuchung der Gelenke einschließlich des Kiefergelenks erfolgen und in Abhängigkeit der Befunde eine weiterführende radiologische Diagnostik (Sonographie, Kernspintomographie, ggf. Röntgen) erfolgen.⁹²

Ophthalmologische Eingangs- und gegebenenfalls Follow-up-Untersuchungen, einschließlich eines Screenings auf Uveitis, wird bei der Diagnose für Patient*innen mit ZS empfohlen, insbesondere bei Patient*innen mit Hautläsionen im Gesicht und auf der Kopfhaut.

Bei neurologischer/ophthalmologischer Symptomatik im Rahmen der ZS vom Typ „en coup de sabre“ und der progressiven fazialen Hemiatrophie sollte eine MRT erfolgen (siehe Abschnitt „apparative Diagnostik“).

In einer multinationalen Studie wurde über Organbefall (Lunge: 2.6 %, Herz: 1 %, Niere: 1 %) bei 750 Patient*innen mit juveniler ZS berichtet.⁹ Die Autor*innen dieser Leitlinie haben bisher in keinem Fall oben beschriebene Organbeteiligungen beobachtet, so dass eine routinemäßige

apparative Durchuntersuchung (wie bei der systemischen Sklerodermie) bei der juvenilen ZS nach Meinung der Autor*innen nicht notwendig ist.

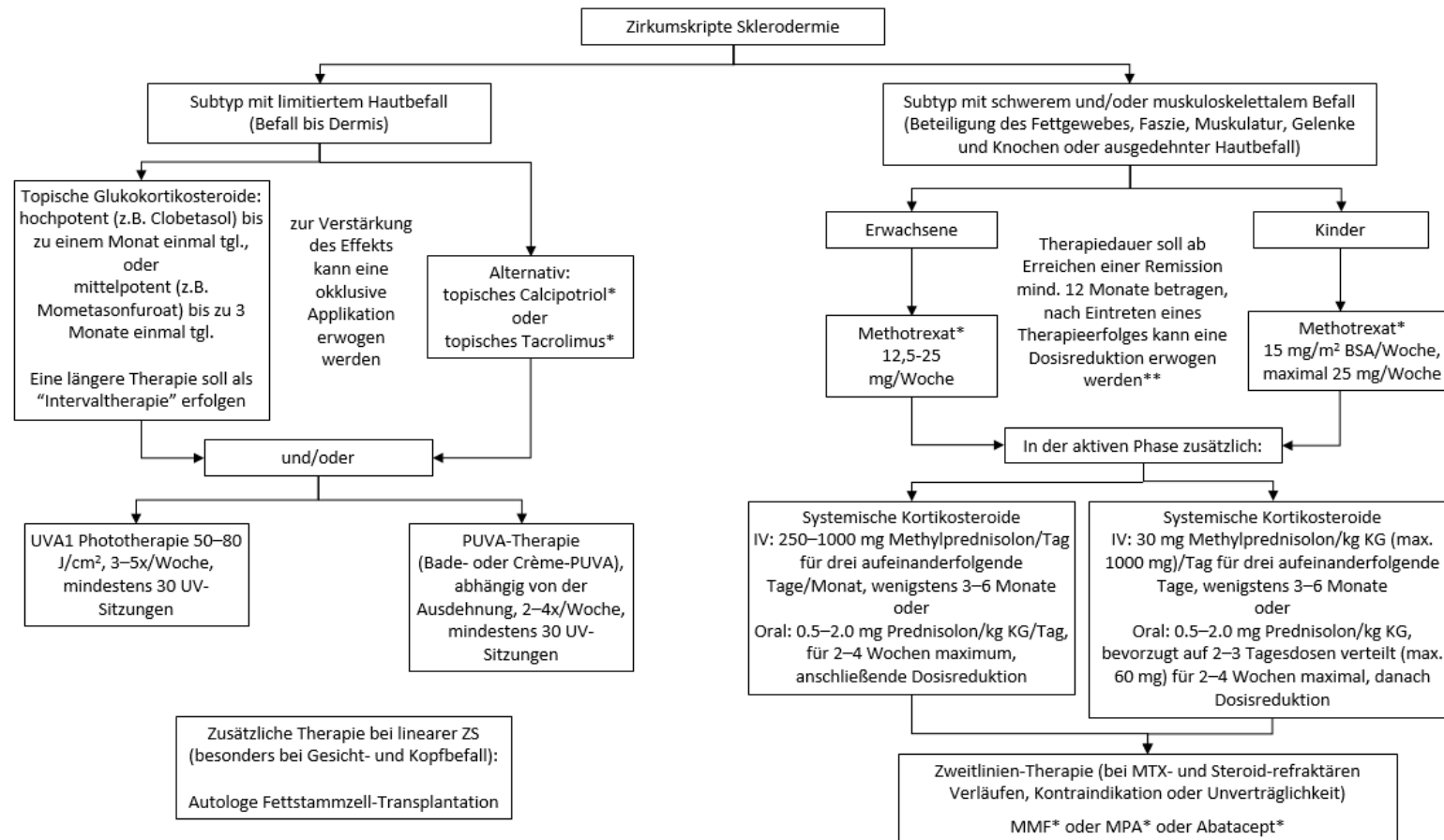
Besonderheiten in der Therapie der zirkumskripten Sklerodermie im Kindesalter

Nach Meinung der Autor*innen kann eine alleinige topische Behandlung angemessen sein

- bei Patient*innen mit klein-zirkumskripten, oberflächlicher, nicht progressiver Morphea
- die nicht über ein Gelenk verlaufen
- die in nicht kosmetisch empfindlichen Bereichen auftreten

Dagegen soll in allen anderen Fällen und bei aktiven linearen Formen im Kindesalter eine potente Systemtherapie zum frühestmöglichen Zeitpunkt eingeleitet werden um mögliche Spätschäden (Kontrakturen, Wachstumsstörungen, Extremitätenfehlstellungen usw.) zu vermeiden. Eine längere Krankheitsdauer bis zu Therapiebeginn ist mit einem häufigeren Therapieversagen assoziiert.⁹³ Wie auch im Erwachsenenalter sollte dem Subtyp und Befallsmuster entsprechend behandelt werden (Abbildung 1). Dabei ist es wichtig, dass begleitend eine Physiotherapie (Kränkengymnastik, manuelle Lymphdrainage, siehe Abschnitt „Therapie“) erfolgt. Orthopädische Interventionen (z.B. operative Korrekturen wie Achillessehnenverlängerung oder die Epiphysiodese am gesunden Bein zum Angleichen einer Beinlängendifferenz) sollten nur im länger bestehenden inaktiven Stadium der Erkrankung vorgenommen werden.⁸⁶ Gleiches gilt für kosmetisch-ästhetische Eingriffe bei der linearen ZS vom Subtyp „en coup de sabre“ und bei der progressiven fazialen Hemiatrophie.

10. Therapie der zirkumskripten Sklerodermie



modifiziert nach der EDF-Leitlinie "European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin"

Bei ZS Subtypen mit auf die Dermis beschränktem Befall, die nicht adäquat auf topische oder Phototherapie ansprechen, kann eine systemische Therapie erwogen werden.

MMF, Mycophenolat-Mofetil. MPA, Mycophenol-Säure.

*, off-label Therapie. **, siehe Hintergrundtext des Therapie-Kapitels

Abbildung 5: Therapiealgorithmus

Eine kausale Therapie der ZS besteht (bisher) nicht, es existieren jedoch effektive Behandlungsansätze insbesondere in der aktiven Phase der Erkrankung. Der vorgeschlagene Therapiealgorithmus berücksichtigt die Ausdehnung, die Schwere der Erkrankung und den Subtyp (Abbildung 1). Dies ist wichtig, da bestimmte Formen des limitierten Typs der ZS oftmals keine subjektiven Beschwerden verursachen und lediglich kosmetisch stören. Andererseits können jedoch ausgeprägte Formen der linearen ZS zu schwerer und anhaltender physischer und psychischer Beeinträchtigung führen und sollten daher in der frühen Phase systemisch behandelt werden. Nach Abklingen der Inflammation soll in diesen Fällen die systemische Therapie über mindestens 12 weitere Monate fortgeführt werden. Bei klinischer Besserung des Befundes kann eine Dosisreduktion erwogen werden. In der Beurteilung der Wirksamkeit des gewählten therapeutischen Konzeptes sollte bedacht werden, dass die Reduktion der Sklerose in den meisten Fällen frühestens nach 8 bis 12 Wochen eintritt.

10.1 Topische Therapie

Empfehlung (im Update 2023 modifiziert)	Stärke	Zustimmung
Die topische Therapie der ZS mit limitiertem Hautbefall soll in der aktiven Phase mit mittel- bis hochpotenten Glukokortikosteroiden (hochpotente bis 4 Wochen, mittelpotente bis 12 Wochen) einmal täglich erfolgen.	↑↑	100% (5/5)* Starker Konsens
Zur Verstärkung der Wirkung kann eine Applikation der Glukokortikosteroide unter Okklusion erwogen werden .	0	100% (5/5)** Starker Konsens
Eine längere Glukokortikosteroidtherapie soll als Intervalltherapie erfolgen.	↑↑	100% (5/5)* Starker Konsens
*ohne COI 5/5; Stimmungsbild aller Expert*innen 8/8 **ohne COI 5/5; Stimmungsbild aller Expert*innen 7/8		

Empfehlung (im Update 2023 modifiziert)	Stärke	Zustimmung
Alternativ zur topischen Monotherapie mit Glukokortikosteroiden sollte topisches Calcipotriol (off-label) als Monotherapie oder in Kombination mit topischen Glukokortikosteroiden zur Therapie der ZS angewandt werden.	↑	67% (4/6)* Mehrheitliche Zustimmung

*ohne COI 6/6; Stimmungsbild aller Expert*innen 6/9

Empfehlung (im Update 2023 modifiziert)	Stärke	Zustimmung
Alternativ zur topischen Therapie mit Glukokortikosteroiden sollte topisches Tacrolimus (off-label) zur Therapie der ZS angewandt werden .	↑	100% (6/6)* Starker Konsens
*ohne COI 6/6; Stimmungsbild aller Expert*innen 8/9		

Topische / intraläsional-applizierte Glukokortikosteroide

Glukokortikosteroide werden im klinischen Alltag als erste Wahl unter den topischen Therapien verwendet, obwohl wie bei vielen anderen chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen auch bisher keine Studien zur Effektivität topischer Steroide bei der ZS existieren. Insbesondere in der aktiven Phase oberflächlich lokalisierter Subtypen, z.B. der Morphea, sind topische Steroide nach Erfahrung der Autor*innen wirksam. In der Regel sollte über eine Zeitspanne von einem Monat mit hochpotenten bzw. über drei Monate mit mittelpotenten topischen Steroiden einmal täglich behandelt werden. Zur Verstärkung der Wirkung kann eine Applikation unter Okklusion erwogen werden. Eine längere Kortikosteroidtherapie sollte als Intervalltherapie erfolgen. Intraläsionale Steroidapplikationen werden meist nur bei dem seltenen linearen Subtyp „en coup de sabre“ im aktiven Randbereich durchgeführt. Am häufigsten wird Triamcinolonacetonid 10-40 mg pur oder mit Lidocain 1:2 - 1:4 verdünnt injiziert. Auch zu diesem oft angewendeten Behandlungsansatz sind keine Studien in der internationalen Literatur vorhanden.

Topisches Calcipotriol

Bisher existieren (neben kasuistischen Berichten) zwei Therapiestudien mit insgesamt 31 Patient*innen zum erfolgreichen Einsatz von topischem Calcipotriol 0.005 % bei der ZS, wobei in einer Studie Calcipotriol 0.005% mit low-dose UVA1-Phototherapie kombiniert wurde.^{64,94} In beiden Studien wurde zweimal täglich behandelt, wobei in der Monotherapie-Studie Calcipotriol 0.005 % okklusiv appliziert wurde. Nach Meinung der Autor*innen ist Calcipotriol 0.005 % insbesondere bei oberflächlichen Formen der ZS vom Plaque-Typ geeignet und kann auch mit topischen Glukokortikosteroiden kombiniert werden.

Topische Calcineurin-Inhibitoren

Im Gegensatz zu topischen Glukokortikosteroiden existieren neben Fallberichten eine doppelblinde, randomisierte Studie zum Einsatz von Tacrolimus 0.1 % Salbe bei 10 Patient*innen sowie eine „open-label-Studie“ zu Tacrolimus 0.1% unter Okklusion bei 7 Patient*innen mit Morphea.^{95,96} In letzter Studie wurden einige klinische Herde als Kontroll-Läsionen mit Vaseline behandelt.⁹⁶ In einer weiteren Studie an 13 Patient*innen mit Tacrolimus 0.1% (mit oder ohne Okklusion) und einem langen Nachbeobachtungs-Zeitraum von 4 Jahren zeigten 9 Patient*innen ein deutliches Ansprechen.⁹⁷ Somit zeigte sich in allen bisherigen Studien ein klarer Therapieerfolg unter Tacrolimus. Aufgrund der Effektivität bei der ZS kann Tacrolimus 0.1 % nach Meinung der Autor*innen als Behandlungsalternative zu topischen Glukokortikosteroiden in der aktiven Phase der Erkrankung in Erwägung gezogen werden. Studien zum Einsatz von topischem Pimecrolimus sind bis dato bei der ZS noch nicht durchgeführt worden bzw. es existieren nur Fallberichte.⁹⁸

Imiquimod

Imiquimod, ein topischer „immune response modifier“, führt über eine Induktion von Interferon- γ zur Hemmung von TGF- β und entfaltet somit anti-fibrotische Effekte. Dies ist die Rationale zum Einsatz von Imiquimod bei der ZS. Neben Fallberichten und kleinen Fallserien⁹⁹⁻¹⁰¹ existiert auch eine prospektive, multizentrische, Vehikel-kontrollierte Studie zu 25 Patient*innen mit ZS.¹⁰² In dieser Studie zeigte sich unter Imiquimod eine signifikante klinische Besserung, jedoch keine Unterschiede in der Sonographie. Der Einsatz von Imiquimod könnte aufgrund der derzeitigen Datenlage als mögliche Alternative zur Therapie der ZS (bei Erwachsenen und Kindern) in Betracht gezogen werden.

Intraläsionales Interferon- γ

In einer doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studie konnte keine Wirksamkeit von intraläsionalem Interferon- γ bei der ZS gezeigt werden und wird somit nicht zur Behandlung der Erkrankung empfohlen.¹⁰³

10.2 Phototherapie

Empfehlung (im Update 2023 modifiziert)	Stärke	Zustimmung
Als Phototherapie der ersten Wahl soll bei limitierten Subtypen der ZS die medium- dose UVA1-Therapie erfolgen.	↑↑	88% (7/8) Konsens
Als alternative Phototherapie sollte bei ZS eine Bade- bzw. Creme-PUVA Therapie erfolgen. ¹ ¹ gilt nicht für pädiatrische Patient*innen	↑	88% (7/8) Konsens
Auch eine nb-UVB-Phototherapie kann bei ZS erwogen werden .	0	75% (6/8) Mehrheitliche Zustimmung

Die Therapie mit ultravioletten (UV) Strahlen gehört zu den effektivsten Behandlungsmodalitäten sklerotischer Hauterkrankungen.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ Zugrunde liegend ist die Beobachtung, dass UVB in vitro die interstitielle Kollagenase (Matrix- Metalloproteinase-1) induzieren kann.¹⁰⁸ Angeregt durch diese Erkenntnis wurde nachfolgend gesunde Haut mit langwelligem UVA-Licht bestrahlt und auch hier eine Induktion der interstitiellen Kollagenase nachgewiesen.¹⁰⁹ UV-Therapie hat sowohl anti-inflammatorische als auch anti-fibrotische Effekte. So kommt es unter UV zur Apoptose dermalen T-Zellen, Depletion von Langerhanszellen und Modulation zahlreicher pro-inflammatorischer Zytokine.¹⁰⁶ Die anti-fibrotische Wirkung ergibt sich, wie oben beschrieben, durch die Induktion verschiedener Matrix-Metalloproteinasen und einer daraus resultierenden Inhibition der Kollagenproduktion.¹⁰⁹⁻¹¹² Zudem kommt es zur Abnahme der bei der ZS vermehrt vorkommenden Kollagen-Quervernetzungen, was ebenfalls mit einer Reduktion der Hautsklerose einhergeht.²³ . Langwellige UV-Strahlung gelangt bis in die tiefen Anteile der Dermis. Sie stellt daher nach Meinung der Autor*innen die Therapie der ersten Wahl bei der limitierten Form der ZS dar. Im Gegensatz dazu ist UV-Strahlung bei Formen mit Beteiligung tieferliegender Strukturen (Fettgewebe, Faszien, Muskulatur, Knochen) nicht geeignet (**Abbildung 1**).

PUVA Phototherapie

Aufgrund der fehlenden gastrointestinalen Nebenwirkungen einer oralen Therapie mit 8-Methoxypsoralen wurde bei der ZS überwiegend Bade PUVA Phototherapie eingesetzt. Neben mehreren Fallberichten existieren aktuell zwei retrospektive Fallsammlungen.^{113,114} In die größere, 2013

veröffentlichte Studie wurden 28 Patient*innen (PUVA dreimal wöchentlich) inkludiert. In 39 % der Fälle zeigte sich eine komplette Abheilung, in 50% eine klinische Besserung und in 10 % kein Ansprechen¹¹⁴

Ähnlich gute Erfolge wurden für die Creme PUVA Phototherapie bei ZS berichtet.¹¹⁵ Kontrollierte Studien wurden bisher nicht durchgeführt, eine kürzlich veröffentlichte retrospektive Studie zeigte jedoch keine statistischen Unterschiede in der Effektivität von PUVA und UVA1.¹¹⁶ Nach Meinung der Autor*innen dieser Leitlinie sollte die Bade PUVA Phototherapie insbesondere in der frühen entzündlichen Phase der limitierten ZS eingesetzt werden. Dabei sollte ein Behandlungszyklus insgesamt etwa 30 Einzelbestrahlungen 2 – 4mal wöchentlich umfassen.

Zu der in Deutschland im klinischen Alltag oft bei der Psoriasis eingesetzten Balneophototherapie (Sole-Photo-Therapie) existieren bisher keine Daten zur ZS.

Breitband UVA Phototherapie

Bisher wurden drei prospektive Studien zum Einsatz von Breitband UVA (320 – 400 nm) bei ZS veröffentlicht, wobei in der größten Studie insgesamt 63 Patient*innen bestrahlt wurden.¹¹⁷ Kontrollierte Studien zur Breitband UVA Phototherapie und Vergleiche mit anderen UV- Modalitäten existieren bisher nicht. Nach persönlicher Erfahrung der Autor*innen dieser Leitlinie ist Breitband UVA weniger effektiv als PUVA oder UVA1 und sollte demzufolge nur eingesetzt werden, wenn PUVA oder UVA1 Phototherapie nicht vorhanden sind.

UVA1 Phototherapie

Die Entwicklung einer Bestrahlungslampe mit einer Emission von 340 – 400 nm war 1981 der Grundstein für die heutige UVA1 Phototherapie.¹¹⁸ In der Regel werden Lampen mit einem Emissionspeak bei etwa 370 nm verwendet.^{119,120} Drei verschiedene Dosierungen werden unterschieden: low-dose UVA1 (10 – 20 J/cm²), medium-dose UVA1 (30 – 50 J/cm²), und high-dose UVA1 (130 J/cm²). Zur Therapie der ZS wurden alle drei Dosierungsregime verwendet. In der ersten prospektiven Studie zur UVA1 Phototherapie erwies sich high-dose UVA1 als hocheffektiv bei der ZS, keine wesentlichen Effekte zeigten sich im Gegensatz dazu unter low-dose UVA1.¹¹⁹ In mehreren in den folgenden Jahren durchgeführten prospektiven Studien zeigten sich jedoch sowohl low-dose als auch medium-dose UVA1 als wirksam, wobei in den Studien jedoch überwiegend medium-dose UVA1 verwendet wurde.^{64,69,116,120-131} In der bisher einzigen randomisierten kontrollierten Studie zur UVA1 Phototherapie bei der ZS erwies sich medium-dose UVA1 als wirksamer als low-dose UVA1.¹³² Ob Patient*innen mit dunklerem Hauttyp schlechter auf die UVA1 Phototherapie ansprechen ist bis dato noch unklar.^{133,134} Bei bis zu 50 % aller mit UVA1 behandelten Patient*innen kommt es innerhalb von 3 Jahren zu einem Rezidiv.¹³⁵ In diesen Fällen sollte ein erneuter

UV-Zyklus in Erwägung gezogen werden. Nach Meinung der Autoren der Leitlinie sollte bevorzugt medium-dose UVA1 3- bis 5-mal wöchentlich für insgesamt 30 Sitzungen eingesetzt werden.

Schmalband (narrow-band) UVB Phototherapie

Schmalband UVB (Peak bei 311 nm) ist eine wirksame und breit verfügbare Phototherapie, die überwiegend zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt wird. Zur Wirksamkeit von Schmalband UVB bei der ZS existieren neben einzelnen Fallberichten auch Daten aus einer kontrollierten Studie, in der 19 Patient*innen mit Schmalband UVB (Startdosis war 0.1 J/cm² für Hauttyp II und 0.2 J/cm² für Hauttyp III, dann Steigerung wie bei Psoriasis) mit jeweils low-dose und medium dose UVA1 verglichen wurden.¹³² In allen drei Armen der Studie zeigte sich eine signifikante Besserung des klinischen Scores, Schmalband UVB war jedoch medium-dose UVA1 bzgl. der Wirksamkeit unterlegen. Nach Meinung der Autor*innen kann Schmalband UVB zur Therapie der ZS erwogen werden, wenn UVA1 nicht verfügbar ist. Eine UV Therapie ist im GKV Leistungskatalog bei der ZS leider nicht abgebildet.

10.3 Laser Therapie

Empfehlung (neu)	Stärke	Zustimmung
Gepulste Farbstofflaser (PDL) und fraktionierte Laser (CO ₂ -Laser) können zur Behandlung der ZS bei Formen mit limitiertem Hautbefall erwogen werden , wenn gängige UV- und topische Therapien kontraindiziert sind oder nicht effektiv waren.	0	100% (8/8) Starker Konsens

Unterschiedliche Verfahren der Lasertherapie wurden zur Behandlung der ZS beschrieben. Dabei handelt es sich um gepulste Farbstofflaser (PDL), Excimer Laser, fraktionierte Laser wie CO₂-Laser und Erbium-YAG-Laser, Alexandrit-Laser und Neodym YAG-Laser.¹³⁶

Gepulste Farbstofflaser/PDL

Über den erfolgreichen Einsatz von PDL bei ZS wurde erstmalig bereits vor über 20 Jahren berichtet.

Hierbei zeigte der Einsatz von PDL (585nm, 5 J/cm² zweimal pro Monat) basierend auf den Erfahrungen bei hypertrophen Narben nach 4 Sitzungen bei einem Patienten mit Morphea (Plaque-Typ) eine deutliche klinische Besserung.¹³⁷ Bis zum heutigen Zeitpunkt sind insgesamt 8 Berichte zum Einsatz von PDL verfügbar, wobei neben einzelnen Fallberichten auch eine Fallserie mit 26 Patient*innen und 10 gesunden Kontroll-Patient*innen existiert.¹³⁸ Hierbei zeigten 50% der Patient*innen einen kompletten Rückgang der Hautindurationen sowie 27% eine geringgradige Verbesserung. Parallel zur klinischen Verbesserung zeigte sich auch ein histologischer Rückgang der Kollagenfaser-Dicke, was durch die Autor*innen als PDL-induzierte Schrumpfung der Kollagenbündel gewertet wird. Zudem konnte eine signifikante Zunahme CD34+ dermaler dendritischer Zellen nach PDL beobachtet werden. Es sollte jedoch kritisch angemerkt werden, dass in einigen weiteren Fallberichten faziale Formen der ZS initial als Gefäßmale fehlgedeutet und mittels PDL behandelt wurden, worunter sich ein Rückgang des Erythems zeigte, die sich anschließend entwickelnde Sklerosierung jedoch nicht verhindert werden konnte.¹³⁶

Fraktionierte Laser (CO₂-Laser und Erbium-YAG-Laser)

Fraktionierte CO₂ Laser basieren auf der Resorption der Wellenlänge durch Wasser, wobei die durch die Laservaporisation induzierten mikroskopisch kleinen Löcher in der Hautoberfläche zur Re-

Epithelisation und Wundheilung anregen. Bei der ZS wird die Kollagen-Neusynthese sowie Induktion von Matrix-Metalloproteinasen und Wachstumsfaktoren als zentrales Wirkprinzip angesehen. In der bis dato vorhandenen Literatur existieren 24 Fälle von ZS, die erfolgreich mittels fraktionierter Lasertherapie behandelt wurden. Neben Fallberichten wurde in einer Studie zu 17 Patient*innen der Einsatz des CO₂-Lasers mit low-dose UVA1 verglichen, wobei klinisch, histopathologisch/immunhistochemisch und sonographisch für CO₂ bessere Resultate beobachtet wurden.¹³⁹ Zudem zeigte sich unter CO₂-Laser eine höhere Patientenzufriedenheit sowie geringere Rate an postinflammatorischen Hyperpigmentierungen, die Schmerzrate innerhalb der ersten 24 Stunden war jedoch höher als bei UVA1.

Zum Einsatz des Erbium-YAG-Lasers, der noch oberflächlicher als der CO₂ Laser wirkt, existieren nur wenige Fallberichte (zwei Patient*innen mit Morphea-Herden im Bereich der Beine sowie ein Fall von Parry-Romberg Syndrom), wobei langanhaltende Remissionen bzw. deutliche klinische Verbesserungen beschrieben wurden.¹⁴⁰

Weitere Lasermodalitäten:

Beim Excimer Laser handelt es sich um einen Gaslaser, der elektromagnetische Strahlung im UV-Wellenlängenbereich (308nm) erzeugt und für eine Vielzahl oberflächlicher entzündlicher Dermatosen und Hypopigmentierungen eingesetzt werden kann.¹⁴¹ Bei der ZS wurde der Einsatz des Excimer Lasers bis dato nur in kleinen Fallserien (n=5) und einzelnen Fallberichten beschrieben.^{142,143}

Beim Alexandrit Laser handelt es sich um ein gepulstes Lasersystem, das entweder kurzgepulst (Q-switched) oder langgepulst arbeitet. Der Einsatz erfolgt überwiegend bei Pigment-Läsionen, aber auch zur Enthaarung sowie zur Entfernung von Tätowierungen. Bis dato wurde der erfolgreiche Einsatz des Alexandrit Lasers (755nm) nur in einem Fall einer superfiziellen Morphea vom Typ Pasini und Pierini beschrieben.¹⁴⁴

Der Neodym YAG Laser gehört zu den am häufigsten in der Dermatologie verwendeten nicht-ablativen Lasern (1064nm). Ein besonderer Vorteil des Neodym YAG Lasers ist sein sicherer Einsatz auf dunkler Haut, die häufig zu postinflammatorischen Hyperpigmentierungen neigt. Die durch den Laser entstehende Wärmeentwicklung scheint zur Regeneration von Kollagenfasern und elastischen Fasern zu führen.¹⁴⁵ Ähnlich wie beim Alexandrit Laser existiert jedoch bisher nun ein Fallbericht zum erfolgreichen Einsatz des Neodym YAG Lasers bei linearer ZS.¹⁴⁶

10.4 Systemische Therapie

Empfehlung (im Update 2023 modifiziert)	Stärke	Zustimmung
Bei ZS mit schwerem Haut- und/oder muskuloskelettalem** Befall soll Methotrexat (off-label) als Systemtherapie der ersten Wahl eingesetzt werden.	↑↑	100% (6/6)* Starker Konsens
Die Therapiedauer mit Methotrexat soll ab Erreichen einer Remission mindestens 12 Monate betragen.	↑↑	100% (6/6)* Starker Konsens
Nach Eintreten eines Therapieerfolges kann eine Dosisreduktion erwogen werden .	0	100% (6/6)* Starker Konsens
*ohne COI 6/6; Stimmungsbild aller Expert*innen 8/8		
** Arthritis, Myositis, Osteitis oder je nach Ausprägung muskuloskelettale, auf die ZS rückzuführende, Schmerzsymptomatik		

Empfehlung (im Update 2023 modifiziert)	Stärke	Zustimmung
In der aktiven Phase der ZS sollte ergänzend zur Systemtherapie mit MTX eine Therapie mit systemischen Glukokortikosteroiden erwogen werden .	↑	100% (6/6)* Starker Konsens
*ohne COI 6/6; Stimmungsbild aller Expert*innen 8/8		

Empfehlung (im Update 2023 modifiziert)	Stärke	Zustimmung
Bei MTX- und Steroid-refraktären Verläufen der ZS, Kontraindikation oder Unverträglichkeit sollten Mycophenolat-Mofetil, Mycophenolsäure oder Abatacept als Systemtherapie der zweiten Wahl eingesetzt werden (off-label).	↑	100% (6/6)* Starker Konsens
*ohne COI 6/6; Stimmungsbild aller Expert*innen 8/8		

Systemische Glukokortikosteroide

Die Effektivität systemischer Steroide in der akuten Phase der Erkrankung wurde in mehreren Studien sowohl als Mono- und Kombinationstherapie beschrieben.¹⁴⁷ Dabei erfolgte ihr Einsatz nur in schwereren Fällen, d.h. bei progredienter generalisierter oder linearer ZS einschließlich des Subtyps „en coup de sabre“. In der Regel spricht die Eosinophile Fasziitis sehr gut auf Steroide an, und in einem Großteil der Patient*innen mit diesem Subtyp ist eine alleinige Therapie mit systemischen Glukokortikosteroiden ausreichend.¹⁴⁸ Weitere Studien zum Einsatz systemischer Steroide bei ZS erfolgten in Kombination mit Methotrexat (siehe folgender Abschnitt). Nach Meinung der Autor*innen sollten daher systemische Steroide aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils als alleinige Therapie nur kurzzeitig in der frühen akuten Phase schwerer Formen der ZS eingesetzt werden.

Methotrexat

Zu den Systemtherapeutika bei ZS besteht weiterhin die beste Datenlage für Methotrexat (MTX). Neben einer Vielzahl retrospektiver^{74,149-152} und nicht-kontrollierter prospektiver Studien^{65,153,154} existiert auch eine Placebo-kontrollierte Multicenter-Studie.¹⁵⁵ In bis zu 28 % der mit MTX behandelten Patient*innen kam es in einer Studie nach Therapieende zu einem Rezidiv, beginnend nach durchschnittlich 1,7 Jahren.¹⁵⁶

Dosierungs-Schemata der MTX-Steroid-Kombinationstherapie:

In den oben beschriebenen Studien wurden größtenteils unterschiedliche Dosierungen für MTX und Glukokortikosteroide verwendet. Im Rahmen der CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) wurden 2012 erstmals drei unterschiedliche „Therapiepfade“ zur Behandlung der ZS in Kindesalter erstellt:

1. MTX-Monotherapie,
2. MTX-Steroidstoßtherapie mit Methylprednisolon intravenös,
3. MTX-Steroidstoßtherapie mit MTX und Prednison oral.¹⁵⁷

Diese unterschiedlichen Dosierungsschemata sind in den Behandlungsvorschlag dieser Leitlinie integriert (**Abbildung 1**).

Mycophenolat-Mofetil

Mycophenolat-Mofetil (MMF) inhibiert die Lymphozytenproliferation sowie unterschiedliche mesenchymale Zellen (z.B. Muskelzellen und Fibroblasten).¹⁵¹ Im Jahr 2009 wurde MMF erstmalig

als Behandlungsalternative bei MTX- und Steroid-refraktären Fällen von ZS beschrieben.¹⁵⁸ Bei allen im Rahmen der ersten Studie beschriebenen Patient*innen kam es zur klinischen Besserung (Rückgang der Randrötung, Reduktion der Sklerose), und die begleitende Steroiddosis konnte zum Teil deutlich reduziert werden. Seither wurde die Wirksamkeit von MMF in zahlreichen unkontrollierten Studien beschrieben.¹⁵⁹⁻¹⁶¹ Aufgrund der derzeitigen Datenlage wird MMF als Zweitlinientherapie in der systemischen Behandlung der ZS angesehen wenn MTX ineffektiv ist oder Kontraindikationen gegen MTX bestehen.

Abatacept

Abatacept ist ein rekombinates Fusionsprotein mit Zulassung in Kombination mit MTX für die rheumatoide Arthritis, Juvenile idiopathische Arthritis und Psoriasis-Arthritis. Die Wirksamkeit von Abatacept wurde sowohl bei aktiver Haut- als auch muskuloskelettaler Beteiligung bei der ZS beschrieben.¹⁶² Eine kürzlich veröffentlichte Multicenterstudie zu Abatacept bei der therapierefraktären ZS zeigte ein Ansprechen von insgesamt 83%, wobei in 61% der Fälle das Ansprechen über mehr als 18 Monate andauerte.¹⁶³ Zudem wurde die Wirksamkeit von Abatacept auch bei schwerer pansklerotischer ZS berichtet.¹⁶⁴ Die Autor*innen dieser Leitlinie empfehlen den Einsatz von Abatacept als Zweitlinientherapie, entweder als Monosubstanz oder in Kombination mit MTX, MMF oder Glukokortikosteroiden.

Janus-Kinase Inhibitoren

Das Einsatzspektrum der Januskinase (JAK)-Inhibitoren wird neben den vielen Indikationen in der Rheumatologie auch zunehmend in der Dermatologie (z.B. atopisches Ekzem, Alopezia areata) stetig erweitert. JAK ist in das durch TGF-beta vermittelte Signalling involviert, und die Aktivierung der JAK/STAT-Kaskade führt zur Induktion von Fibrose.^{165,166} Zudem führen JAK zur Phosphorylierung von STAT-Proteinen, was wiederum zur Transkription profibrotischer und proinflammatorischer Gene führt.¹⁶⁷ Dies macht JAK-Inhibitoren zu einem interessanten Ansatz im Management sklerosierender Hauterkrankungen. Im Rahmen eines kürzlich veröffentlichten Review-Artikels wurden alle bisherigen Fallberichte zu JAK-Inhibitoren bei ZS zusammengestellt.¹⁶⁸ Dabei zeigte sich sowohl unter Tofacitinib, Ruxolitinib und Baricitinib ein zum Teil besseres Ansprechen als auf die bisherigen Standardtherapeutika in allem Kompartimenten (z.B. Erythem, Sklerose, Ulzerationen). Obwohl prospektive und kontrollierte Studien bisher noch fehlen sind die Autor*innen dieser Leitlinie der Meinung, dass JAK-Inhibitoren im Einzelfall nach Abwägung aller bisher bekannten Risiken bei der therapierefraktären ZS nach Einsatz von MTX, MMF oder Abatacept erwogen werden können.

Tocilizumab

Tocilizumab ist ein gegen den löslichen Interleukin 6 (IL-6) Rezeptor gerichteter monoklonaler Antikörper mit primärer Zulassung für die chronische Polyarthrit. Die Substanz hat auch bei der systemischen Sklerodermie deutliche Effekte bei der Hautbeteiligung gezeigt.¹⁶⁹ Da im Serum von Patient*innen mit ZS erhöhte IL-6 Spiegel nachweisbar waren wurde Tocilizumab auch für diese Indikation verwendet. Die bisher in der Literatur beschriebenen Fallserien und Einzelfallbeschreibungen (ca. 20 Fälle insgesamt) sprechen für die Wirksamkeit von Tocilizumab bei ZS.¹⁷⁰⁻¹⁷⁶ Der Einsatz von Tocilizumab sollte nach Meinung der Autor*innen in erster Linie Patient*innen mit begleitendem oder führendem extrakutanem Befall (z.B. Arthritis) angeboten werden wenn andere Standardtherapien versagt haben oder kontraindiziert sind.

Verschiedenes

In Fallberichten wurde über den erfolgreichen Einsatz von Ciclosporin A, Apremilast¹⁷⁷ Azathioprin, Chloroquin und Hydroxychloroquin, Phenytoin, Colchizin, Retinoiden, extrakorporaler Photopherese, Plasmapherese, intravenösen Immunglobulinen, Infliximab, Rituximab, Imatinib und anderen Therapieansätzen berichtet.¹⁷⁸⁻¹⁸¹ Dabei handelt es sich um Behandlungsverfahren, die nur nach sorgfältiger Abwägung im Einzelfall erwogen werden können.

Nicht mehr empfohlene systemische Therapien

Calcitriol

In einer der wenigen doppel-blinden, plazebo-kontrollierten Studien zur ZS konnte gezeigt werden, dass eine 9-monatige Therapie mit oralem Calcitriol keine signifikante Verbesserung im Vergleich zum Plazebo bewirkt.¹⁸² Nach Meinung der Autor*innen kann daher orales Calcitriol nicht zur Therapie der ZS empfohlen werden.

D-Penicillamin

D-Penicillamin wurde über Jahrzehnte zur Therapie der systemischen Sklerodermie eingesetzt und gilt mittlerweile als obsolet. In kleineren Fallserien wurde über Therapieerfolge unter D-Penicillamin (2-5 mg/kg KG täglich) bei der ZS berichtet, kontrollierte Studien existieren jedoch nicht.¹⁸³ Es wurde jedoch auch über das Neuauftreten einer ZS unter D-Penicillamin berichtet.

Zusammenfassend kann D-Penicillamin von den Autor*innen aufgrund der fraglichen Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils nicht zur Therapie der ZS empfohlen werden.

Penicillin

Da sich eine ZS nach Borrelien-Infektionen manifestieren kann, wird seit Jahrzehnten Penicillin (i.v. 14 - 21 Tage) und z. T auch Cephalosporine wie z.B. Ceftriaxon (i.v.) zu deren Therapie eingesetzt. Obwohl Penicillin anti-inflammatorisch wirkt, konnten bisher keine direkten anti-fibrotischen Effekte gezeigt werden. Nach Erfahrung der Autor*innen ist die Wirksamkeit von Penicillin trotz einer Reihe von positiven Fallberichten und breiter Anwendung bei der ZS bisher nicht belegt und kann somit nicht zur Therapie der ZS empfohlen werden.

10.5 Chirurgische Therapie

Empfehlung (übernommen)	Stärke	Zustimmung
Funktionell notwendige chirurgische Interventionen bei der linearen Form der ZS sollten hauptsächlich in der inaktiven Phase erfolgen.	↑	88% (7/8) Konsens

Empfehlung (übernommen)	Stärke	Zustimmung
Plastisch-chirurgische Interventionen können bei der linearen ZS vom Typ „en coup de sabre“ oder der progressiven fazialen Hemiatrophie in der inaktiven Phase erwogen werden .	0	100% (8/8) Starker Konsens

Orthopädisch-chirurgische Interventionen (z.B. operative Korrektur zur Achillessehnenverlängerung, Ausgleich plastisch-ästhetischer Defizite im Gesichtsbereich) sind nur bei linearer ZS indiziert.

Es muss jedoch darauf geachtet werden, dass nur im inaktiven Stadium der Erkrankung, am besten mehrere Jahre nach Ende der Krankheitsaktivität, operativ therapiert wird, um das Risiko für Schübe niedrig zu halten. Bei Verdacht auf Aktivität der Erkrankung sollte perioperativ eine immunsuppressive Systemtherapie in Erwägung gezogen werden.

Eine Epiphysiodese am gesunden Bein zum Angleichen einer Beinlängendifferenz muss in der Wachstumsphase des Kindes, z.B. im präpubertären Wachstumsspur, durch einen hierin erfahrenen Kinderorthopäden durchgeführt und gesteuert werden.

Autologe Fetttransplantationen, plastisch chirurgische Interventionen und Implantation von „defektausgleichenden“ Substanzen (z.B. Filler) können aus kosmetischen Gründen bei der linearen ZS vom Typ „en coup de sabre“ oder der progressiven fazialen Hemiatrophie eingesetzt werden.

Ein besonders differenziertes Vorgehen ist bei der Behandlung von Asymmetrien im Gesichtsbereich notwendig. Bei diesen Patient*innen besteht teils ein sehr hoher Leidensdruck durch die ästhetisch auffallenden Asymmetrien und die damit verbundene Stigmatisierung. Es finden sich dabei neben den narbigen Veränderungen im Hautbereich in vielen Fällen auch Abweichungen der skelettalen Symmetrie. Zur Korrektur der Asymmetrien hat sich eine Kombination aus etablierten Verfahren im Bereich der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie bewährt. Nach klinischer Verifizierung der knöchernen Asymmetrie erfolgt eine dreidimensionale Bildgebung (Computertomografie 1 mm-

Schichten), in welcher die klinische Verdachtsdiagnose bestätigt werden kann. Mit dem Datensatz kann nun im Rahmen einer 3D Planung das knöcherne Defizit durch Spiegelung der gesunden auf die erkrankte Seite genau berechnet werden. Im nächsten Schritt wird ein patientenspezifisches Implantat aus biokompatiblen Werkstoffen (z.B. Bioverit II, PEEK) gefertigt.

Implantate dieser Art werden seit vielen Jahren im Bereich der Neurochirurgie und Mund-, Kiefer-Gesichtschirurgie zum Ausgleich traumatischer und angeborener Knochendefizite im Bereich des Schädels eingesetzt und haben sich im klinischen Alltag sehr bewährt.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶

Nach erfolgter Einheilung kann bei Bedarf nun in einem weiteren Schritt ein Symmetrienausgleich im Bereich des Weichgewebes erfolgen. Diese Augmentation des Weichgewebes empfiehlt sich auch in Fällen, bei denen primär kein knöchernes Defizit besteht. Hier können ausgedünnte atrophe Hautareale durch Unterspritzung an das Niveau der umliegenden Dermis angeglichen werden.

10.6 Autologe Fettstammzell-Transplantation

Empfehlung (neu)	Stärke	Zustimmung
Zur Korrektur von Weichteildefekten bei linearer ZS im Kopfbereich sollte eine autologe Fettstammzelltransplantation erwogen werden .	↑	88% (7/8) Konsens
Diese Prozedur kann in inaktiver oder in aktiver Phase der ZS sowie unter systemischer Therapie erfolgen.	Statement	88% (7/8) Konsens

Die autologe Fettstammzell-Transplantation (AFT) kommt insbesondere bei linearen Formen der ZS im Kopfbereich zum Einsatz. Gute Erfahrung bestehen hier insbesondere durch die Applikation von Mikrofett.¹⁸⁷⁻¹⁸⁹ Dieses zeichnet sich neben der geringen Resorptionsrate im Vergleich zu konventionellen Fetttransplantaten auch durch eine gezieltere Applikationsmöglichkeit und durch einen höheren Anteil an Fettstammzellen aus. Neben der ästhetischen Verbesserung führt die AFT auch zu immunmodulatorischen und angiogenetischen Effekten. Zudem konnten auch anti-fibrotische Effekte durch Herabregulation extrazellulärer Matrixproteine und verstärkte Induktion von Kollagenase-Aktivität nachgewiesen werden.^{187,189-191} Die AFT kann zusätzlich zu einer laufenden systemischen Therapie oder als anschließende Therapie bei ZS zum Einsatz kommen.

Auch wenn das erwünschte Ergebnis bei dieser Art der Weichteilkorrektur bei ausgeprägteren Formen nur durch mehrfache Sitzungen (in der Regel 2-3 Sitzungen) erreicht werden kann, bietet es deutliche Vorteile durch die positive Beeinflussung der Hautbeschaffenheit und die langfristige Sicherung des Augmentationsergebnisses im Gegensatz zu konventionellen Weichteilaugmentationen der Haut durch Hyaluroninjektionen, die in der Regel nach 3-6 Monaten vollständig resorbiert werden.¹⁹²

Obwohl weitere Studien zur optimalen Dosierung und Zeitfolge wünschenswert wären kann nach Meinung der Leitlinien-Autor*innen die AFT als zusätzliche Behandlungsoption bei linearer ZS im Kopfbereich in Erwägung gezogen werden.

10.7 Physiotherapie

Empfehlung (im Update 2023 modifiziert)	Stärke	Zustimmung
Die Indikation zur Krankengymnastik und manuellen Therapie soll bei allen Subtypen der ZS mit Bewegungseinschränkung (z.B. bei Gelenkkontraktur, Muskelungleichgewicht (Atrophie/ Hypotrophie)) und zur Prophylaxe einer Gelenkkontraktur bei gelenküberspannendem Hautbefall ergänzend zur Lokal- bzw. Systemtherapie geprüft und die Therapien bei Bedarf verordnet werden.	↑↑	100% (8/8) Starker Konsens

Empfehlung (im Update 2023 modifiziert)	Stärke	Zustimmung
Bindegewebsmassage und manuelle Lymphdrainage sollen im sklerotischen Stadium begleitend oder im Anschluss an eine Therapie erfolgen.	↑↑	100% (8/8) Starker Konsens

Die Physiotherapie ist ein wichtiger Bestandteil in der multimodalen Behandlung der Erkrankung und wird im klinischen Alltag häufig eingesetzt. Insbesondere die lineare, generalisierte, tiefe und gemischte Form ZS sollte physiotherapeutisch behandelt werden, wobei nur in der akuten entzündlichen Phase keine Physiotherapie erfolgen sollte. Bindegewebsmassage und manuelle Lymphdrainage sollten im sklerotischen Stadium begleitend zur Systemtherapie oder im Anschluss an eine Systemtherapie durchgeführt werden. Die Autor*innen empfehlen ein- bis zweimal wöchentliche Therapiezyklen für eine Zeitspanne von mindestens drei Monaten. Krankengymnastische Übungen und Muskelaufbau sind bei linearen Formen mit Befall der Extremitäten, die zu Kontrakturen und Bewegungseinschränkung führen, notwendig.

VII. Limitationen der Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie zur ZS ist aufbauend auf der Leitlinie von Kreuter et al.¹ sowie einer unsystematischen Literaturrecherche durch die jeweils verantwortlichen Leitliniengruppenmitglieder der entsprechenden Kapitel. Die Pflegenden wurden nicht aktiv an der Leitlinienerstellung beteiligt.

VIII. Forschungsbedarf

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