

Diplomarbeit

Lichttherapie bei Granuloma anulare
Eine retrospektive Analyse der Phototherapie-Ambulanz Daten
der Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie Graz

eingereicht von

Ines Katharina Himmelstoss

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

ao.Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Angelika Hofer,
ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Franz Legat

Graz, 16.11.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 16.11.2022

Ines Katharina Himmelstoss eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich zunächst ganz herzlich bei meiner Diplomarbeitbetreuerin Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Angelika Hofer bedanken, die mir immer mit wertvollen Ratschlägen zur Seite stand und mich bei der Erhebung der Daten unterstützte. Ihre Begeisterung für die Photodermatologie hat auch bei mir großes Interesse geweckt und es war sehr lehrreich für mich einen Einblick in dieses Fachgebiet zu erlangen. Vielen Dank für die großartige Zusammenarbeit. Weiters möchte ich mich beim gesamten Team der Phototherapieambulanz des LKH-Univ. Klinikums für Dermatologie und Venerologie Graz bedanken. Auch sie haben mich bei der Datenerhebung unterstützt und sind mir bei Fragen stets zur Seite gestanden. Bedanken möchte ich mich auch bei meinem Zweitbetreuer Univ.-Prof. Dr. med. univ. Franz Legat.

Besonders möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die mich während meiner gesamten Studienzeit unterstützt, inspiriert und motiviert haben.

Ein besonderer Dank geht an meinen Freund Moritz, der mir seit Beginn meines Studiums zur Seite steht und mich sowohl in guten als auch in schwierigen Zeiten unterstützt.

Ein großes Dankeschön möchte ich an meine Familie aussprechen, insbesondere meinen Eltern, die mir diesen Berufsweg ermöglicht haben. Vielen Dank für eure bedingungslose Unterstützung und Liebe!

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	1
Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Zusammenfassung	8
Abstract	10
1. Einleitung	12
1.1 <i>Definition</i>	12
1.2 <i>Epidemiologie</i>	12
1.3 <i>Ätiologie</i>	13
1.4 <i>Pathogenese</i>	14
1.4.1 Theorie der späten immunvermittelten Hypersensitivitätsreaktion	14
1.4.2 Vaskulitiden und ihr Einfluss auf die Pathogenese von Granuloma anulare	15
1.5 <i>Klinik</i>	15
1.6 <i>Klassifikation</i>	16
1.6.1 Lokalisiertes Granuloma anulare	16
1.6.2 Generalisiertes Granuloma anulare	16
1.6.3 Subkutanes Granuloma anulare	17
1.6.4 Perforierendes Granuloma anulare	17
1.6.5 weitere Formen	18
1.7 <i>Assoziierte Erkrankungen</i>	19
1.7.1 Diabetes mellitus und Granuloma anulare	19
1.7.2 Autoimmunthyreoiditis und Granuloma anulare.....	20
1.7.3. Maligne Tumore und Granuloma anulare	20
1.7.4. Systeminfektionen und Granuloma anulare	21
1.7.5 Dyslipidämie und Granuloma anulare	21
1.8 <i>Diagnostik</i>	22
1.8.1 Anamnese	22
1.8.2 Körperliche Untersuchung	22
1.8.3 Dermatoskopie.....	23
1.8.4 Labordiagnostik.....	23
1.8.5 Histopathologie.....	24
1.8.6 Bildgebende Verfahren	25
1.9 <i>Differentialdiagnosen</i>	26
1.10 <i>Therapie</i>	28
1.10.1 Lokalthherapie	28
1.10.2 systemische Therapie.....	29
1.10.3 Phototherapie	33
2 Material und Methoden	36
2.1 <i>Studiendesign</i>	36
2.2 <i>PatientInnenkollektiv</i>	36

2.3 Erhebung der Daten.....	36
2.4 Analyse der Daten.....	37
2.5 Datenschutz	37
3. Ergebnisse.....	38
3.1 Allgemeine Informationen zum PatientInnenkollektiv.....	38
3.2 Epidemiologische Daten des PatientInnenkollektivs.....	39
3.2.1 Krankheitsdauer und Alter bei Therapiebeginn.....	39
3.2.2 Vorerkrankungen und Dauermedikation	41
3.2.3 Vortherapien.....	42
3.2.4 Ausdehnung und Lokalisation der Hautläsionen	43
3.3 Therapiedaten.....	45
3.3.1 Bestrahlungsdosis und Therapiezahl	45
3.3.2 Nebenwirkungen und Therapieabbrüche	48
3.3.3 Wirkung der Therapieformen	50
3.3.4 Korrelationen von PatientInnenmerkmalen und Therapieansprechen	52
4 Diskussion	54
Literaturverzeichnis	61

Abkürzungsverzeichnis

HLA = Humanes Leukozytenantigen

TNF- α = Tumor Nekrose Faktor α

TH-1 Zellen = Typ-1-T-Helferzelle

TH-2 Zellen = Typ-2-T-Helferzelle

INF- γ = Interferon γ

MMP = Matrix-Metalloproteasen

JAK3 = Januskinase 3

IgM = Immunglobulin M

LGA = lokalisiertes Granuloma anulare

GGA = generalisiertes Granuloma anulare

PGA = perforierendes Granuloma anulare

LPGA = lokalisiertes perforierendes Granuloma anulare

GPGA = generalisiertes perforierendes Granuloma anulare

HBV = Hepatitis-B-Virus

HCV = Hepatitis-C-Virus

HIV = human immunodeficiency virus

AIDS = acquired immune deficiency syndrome

LDL = Low Density Lipoprotein

HbA1c = Hämoglobin A1c

TSH = Thyreotropin

fT4 = freies Thyroxin

ANA = Antinukleäre Antikörper

CT = Computertomographie

PGM1 = Phosphoglucomutase 1 Antikörper

IL-2 = Interleukin-2

per os = Peroral

PUVA = Psoralen plus UV-A

UVA = Ultraviolet A Licht

8-MOP = 8-Methoxypsoralen

NB-UVB = Narrowband Ultraviolet B Licht

PDT = Photodynamische Therapie

CR = Complete Response

PR = Partial Response

JAK-Inhibitor = Januskinaseinhibitor

PLD = Polymorphe Lichtdermatose

DM = Diabetes mellitus Typ I und II

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1. Flussdiagramm zur Darstellung der durchgeführten UV-Lichttherapien an der Ambulanz für Phototherapie; Nachkontrollen: PatientInnen, die mehr als 10 Einzeltherapiesitzungen erhalten haben; n: Anzahl der PatientInnen _____ 38
- Abbildung 2. Krankheitsdauer der PatientInnen bei Erstvorstellung in der Phototherapieambulanz _____ 41
- Abbildung 3. Vorerkrankungen der Granuloma anulare PatientInnen _____ 41
- Abbildung 4. Verteilung der Hautläsionen; die Angabe der Lokalisation ist immer auf den Befall von mindestens einer Extremität bezogen (i.e., mindestens eine untere Extremität; mindestens eine obere Extremität; mindestens eine untere und eine obere Extremität; Stamm plus mindestens eine untere oder obere Extremität) _ 43
- Abbildung 5. Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen dem Alter der PatientInnen (in Jahren) und dem Hautbefall (in Prozent) bei Therapiebeginn __ 44
- Abbildung 6. Auftreten von Nebenwirkungen unter den UV-Lichttherapieformen und Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen _____ 48
- Abbildung 7. Anzahl aller Therapieabbrüche pro UV-Lichttherapieform _____ 50
- Abbildung 8. Anteile der Wirkung der einzelnen UV-Lichttherapieformen in Prozent; aufgrund der oft multiplen Auswirkung der UV-Lichttherapieformen auf die Hautläsionen, kann eine Therapieform i.e. ein Abblässen und eine Abflachung gleichzeitig bewirken. _____ 51

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1. Geschlechterverteilung der Granuloma anulare PatientInnen</i>	39
<i>Tabelle 2. Krankheitsdauer (in Jahren) und Alter bei Therapiebeginn (in Jahren) im gesamten PatientInnenkollektiv und getrennt bei Frauen und Männern</i>	40
<i>Tabelle 3. Häufigkeiten von Vorerkrankungen im PatientInnenkollektiv</i>	42
<i>Tabelle 4. Vortherapien vor der ersten UV-Lichttherapie</i>	42
<i>Tabelle 5. Eckdaten der einzelnen UV-Lichttherapieformen</i>	47
<i>Tabelle 6. Arten von Nebenwirkungen unter den UV-Lichttherapieformen und Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen</i>	49
<i>Tabelle 7. Vergleich der Wirkung einzelner Therapieformen anhand des Fischers Exakt Tests</i>	52
<i>Tabelle 8. Korrelationen von Ausmaß des Hautbefalls (in %), Krankheitsdauer (in Jahren), Vorerkrankungen und Alter der PatientInnen bei Therapiebeginn (in Jahren) und der Wirkung (CR oder PR) aller UV-Lichttherapieformen zusammengefasst; Einteilung des Hautbefalls in $\leq 5\%$ oder $>5\%$; Einteilung der Krankheitsdauer in ≤ 24 Monate oder >24 Monate; Einteilung des Alters in <60 Jahre oder ≥ 60 Jahre</i>	53

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Granuloma anulare ist eine chronische, gutartige Erkrankung der Haut, welche sich klinisch durch ringförmige, erhabene, scharf begrenzte, papulöse Effloreszenzen präsentiert. Mit Hilfe dieser Studie sollte der Stellenwert der UV-Lichttherapie bei der Behandlung des Granuloma anulare genauer analysiert und mögliche Wirkunterschiede der einzelnen UV-Lichttherapieformen identifiziert werden.

PatientInnen und Methoden

Es wurden die Daten von insgesamt 58 Granuloma anulare PatientInnen, die im Zeitraum von 2011 bis 2021 eine UV-Lichttherapie am LKH-Univ. Klinikum für Dermatologie und Venerologie Graz erhalten haben, analysiert. Einige PatientInnen erhielten mehrere Lichttherapiezyklen. Die Wirkung der UV-Lichttherapien wurde bei jenen PatientInnen erhoben, die mehr als 10 Einzeltherapiesitzungen erhalten haben und zur Nachkontrolle an die Phototherapieambulanz gekommen sind. Insgesamt konnten von 83 begonnenen UV-Lichttherapien 73 Therapien (17 UVA-1 Therapien, 35 orale-PUVA Therapien, 16 Bade-PUVA Therapien, 3 Gel-PUVA Therapien und 2 UVB-311nm Therapien; PUVA= Psoralen plus UVA) evaluiert werden.

Der Therapieerfolg wurde anhand von Fotos, die sowohl vor als auch nach stattgehabter UV-Lichttherapie angefertigt wurden, sowie anhand der Dokumentation in den Arztbriefen, beurteilt. Zusätzlich wurden PatientInnen Daten wie Krankheitsdauer, Alter, Vorerkrankungen, Dauermedikation, Vortherapien sowie Lokalisation und Ausdehnung der Hautläsionen erhoben.

Ergebnisse

Insgesamt konnte bei einem Drittel (33,33% - 37,50%) aller durchgeführten Bade-PUVA, oralen-PUVA und UVA-1 Therapien eine Abheilung erzielt werden. Unter 22 oralen-PUVA Therapiezyklen (62,86%), 8 Bade-PUVA Therapiezyklen (50%) und 7 UVA-1 Therapiezyklen (41,18%) wurde eine *partial response* beschrieben. Bei insgesamt 13 von 73 UV-Lichttherapien (9,49%) konnte keine Wirkung erreicht werden. Zwischen den verschiedenen UV-Lichttherapiearten konnten keine signifikanten Unterschiede im Therapieansprechen festgestellt werden. Die orale-PUVA Therapie war mit 82,5% (33 von 40 Therapien), die UV-Lichttherapie mit der

größten Anzahl von Nebenwirkungen (Rötung, Übelkeit, Polymorphe Lichtdermatose).

Mit 23,8% (5 von 21 Therapien) verzeichnet die UVA-1 Therapie den geringsten Anteil von Nebenwirkungen. Eine signifikante Korrelation konnte zwischen dem Alter der PatientInnen und dem Hautbefall, jeweils bei Therapiebeginn, festgestellt werden ($p = 0,001$).

Schlussfolgerung

Unsere Daten zeigen, dass sowohl Bade-PUVA und orale-PUVA, als auch die UVA-1 Therapie bei über zwei Drittel der PatientInnen zu einer Verbesserung der Hautläsionen führten. Zwischen den einzelnen UV-Lichttherapiearten konnten hinsichtlich Therapieansprechen (Abflachung, Abblassung und Verkleinerung der befallenen Fläche) keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Abstract

Introduction

Granuloma anulare is a chronic, benign disease of the skin, which presents as ring-shaped, raised, sharply demarcated, papular efflorescences. The purpose of this study was to analyze the role of UV light therapy as treatment of granuloma anulare and to identify possible differences in therapy response between different UV light therapy modalities.

Patients/Methods

The study included data from a total of 58 granuloma anulare patients who received UV light therapy at the Clinic of Dermatology, Medical University of Graz, Austria between 2011 and 2021. Some patients received multiple light therapy cycles. Therapy outcome was analyzed in those patients who received more than 10 single therapy sessions and came to the phototherapy outpatient clinic for follow-up. In total, 73 therapy cycles (17 UVA-1 therapies, 35 oral-PUVA therapies, 16 bathing-PUVA therapies, 3 gel-PUVA therapies and 2 UVB-311nm therapies; PUVA= psoralen plus UVA) out of 83 started UV light therapy cycles could be evaluated. Therapy outcome was assessed by comparing photographs taken before and after treatment as well as evaluating data of the patient information system. Patient-specific data such as duration of disease, age, previous diseases, long-term medication, previous therapies, localization and extension of the lesions were analyzed.

Results

One-third (33.33%-37.50%) of all therapy modalities performed (bathing-PUVA, oral-PUVA, and UVA-1) achieved complete response. In 22 oral-PUVA therapy cycles (62.86%), 8 bath-PUVA therapy cycles (50%), and 7 UVA-1 therapy cycles (41.18%), a partial response was described. No significant differences in treatment response were observed between the different types of UV light therapy. Oral PUVA therapy was the treatment modality with the most side effects (33 of 40 therapies; 82,5%), while UVA-1 therapy showed the fewest side effects (5 of 21 therapies; 23,8%). A significant correlation could be found between the age of the patients and the skin involvement ($p = 0.001$).

Conclusion

Our data show that bath-PUVA, oral-PUVA, and UVA-1 therapy resulted in improvement of skin lesions in more than two-thirds of patients. No significant differences were found between the different UV light therapies, regarding response to therapy (flattening, fading and reduction of the affected area).

1. Einleitung

1.1 Definition

Das Granuloma anulare ist eine chronisch verlaufende, benigne Erkrankung der Haut, die auf granulomatöse und entzündliche Prozesse zurückzuführen ist. Es zählt zum Formenkreis der granulomatösen Dermatosen und ist gekennzeichnet durch einen asymptomatischen, selbstlimitierenden Verlauf. (1) Histopathologisch kommt es zu einer knotigen Ansammlung von Lymphozyten und Makrophagen, wodurch gerötete dermale Papeln in anulärer Anordnung entstehen. (2) Die Hautveränderungen wurden 1895 erstmals von Thomas Colcott Fox als „ringed eruption“ beschrieben. 1902 wurde der Begriff Granuloma anulare dann zum ersten Mal von Radcliffe Crocker erwähnt. (6)

1.2 Epidemiologie

Beim Granuloma anulare handelt es sich um die häufigste nichtinfektiöse Granulomatöse Dermatose. Die Prävalenz beträgt 0,1% - 0,4%, die Inzidenz wird ebenfalls auf 0,1%-0,4% geschätzt. (3)

Der häufigste Subtyp ist das lokalisierte Granuloma anulare, mit einem Vorkommen von 75% aller Fälle. Bei 50% der Patienten mit der lokalisierten Form kommt es innerhalb von 2 Jahren zu einer spontanen Remission, wobei 40% dieser Patienten ein Rezidiv erleiden. Die generalisierte Form tritt bei 15% der Patienten auf und ist somit der zweithäufigste Subtyp. (4) Die häufigsten Lokalisationen von Granuloma anulare befinden sich an der oberen und unteren Extremität.(5)

Prinzipiell erkranken Frauen doppelt so häufig an Granuloma anulare wie Männer. Die generalisierte Form kommt beim männlichen Geschlecht häufiger vor und das lokalisierte Granuloma anulare betrifft häufiger das weibliche Geschlecht. (4)

Granuloma anulare kann in jedem Alter auftreten, wobei mehr als zwei Drittel der Patienten bei Krankheitsbeginn 30 Jahre oder jünger sind. (3) Die lokalisierte Form betrifft meistens Personen im jungen Erwachsenenalter. Beim generalisierten Granuloma anulare wird eine zweigipflige Altersverteilung beschrieben, mit einem Krankheitsbeginn entweder vor dem 10. Lebensjahr oder jenseits des 40. Lebensjahrs. Die subkutane Form tritt meist bei Kindern unter 5 Jahren auf. Das

perforierende Granuloma anulare betrifft in 50% der Fälle junge Erwachsene unter 30 Jahren. (4)

1.3 Ätiologie

Granuloma anulare ist eine granulomatöse Entzündung der Haut, deren Ätiologie und Pathophysiologie noch nicht vollständig geklärt werden konnte. (1, 6) Einerseits können bakterielle und virale Infektionen, Impfungen, Stress oder die Einnahme von Medikamenten eine Hypersensitivitätsreaktion des Immunsystems triggern und somit die Bildung von Granulomen initiieren. (6) Andererseits weist eine positive Familienanamnese bei Patienten mit Granuloma anulare auf eine genetische Prädisposition der Erkrankung hin. In einer Studie mit an Granuloma anulare erkrankten, monozygoten Zwillingen wurde herausgefunden, dass beide Träger des Haplotyps HLA - AH8.1 waren. Dieser ist mit einer erhöhten Produktion von Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) durch mononukleäre Zellen des peripheren Blutes assoziiert. (7) Außerdem konnte nach diversen Impfungen ein gehäuftes Auftreten von Granuloma anulare Läsionen verzeichnet werden. Am häufigsten wurde hierbei die Impfung mit dem Tuberkuloseimpfstoff Bacillus Calmette-Guérin genannt. Weiters sind Hautläsionen nach Impfungen gegen Hepatitis B und Influenza beschrieben. Vereinzelt gab es auch Fälle nach Tetanus und Diphtherie-Tetanus, sowie Pneumokokken Impfungen. Das Auftreten von Granuloma anulare nach Impfungen wurde beim weiblichen Geschlecht (61,54%) häufiger beobachtet als bei Männern (38,46%). Dabei ist das generalisierte Granuloma anulare mit 76,92% die häufigste Form nach Impfungen, gefolgt von der lokalisierten Form mit 23,08%. Es konnte festgestellt werden, dass die Latenzzeit zwischen der Impfung und dem Auftreten erster Hautläsionen 5 Tage bis 2 Monate beträgt. (8) Studer et al. berichten, dass auch emotionaler Stress eine Rolle in der Entstehung von Granuloma anulare spielen könnte. 15% der untersuchten Patienten haben angegeben, dass Stress zur Ausbildung oder zum Rezidivieren der Erkrankung führte. (9)

Auch bestimmte Medikamente werden als mögliche Auslöser für das Entstehen von Granuloma anulare in Betracht gezogen. Zu diesen zählen TNF- α Hemmer, intranasales Calcitonin, Allopurinol oder Topiramal. (10) Außerdem wurde nach der Therapie von Tuberkulose mit dem Vitamin-D-Präparat Vigantol ein vermehrtes

Auftreten von Granuloma anulare Läsionen beobachtet. Diese Form wird als Granuloma anulare vernalis bezeichnet. (11)

1.4 Pathogenese

In der Vergangenheit wurden einige Theorien zur Pathophysiologie des Granuloma anulare aufgestellt. Es wird angenommen, dass unterschiedliche Trigger zu einer zellvermittelten Spättypreaktion des Immunsystems führen. Dadurch kommt es zur Schädigung von Bindegewebe und in weiterer Folge zur Ausbildung von Granulomen. (6) Weiters spielen Humane Leukozyten Antigene der Klassen A31 und B3 eine Rolle in der Entstehung des generalisierten Granuloma anulare. Vor allem das Humane Leukozyten Antigen der Klasse Bw35 kommt bei Patienten mit generalisiertem Granuloma anulare mit erhöhter Frequenz vor. Bei der lokalisierten Form ist dies nicht der Fall, was auf eine unterschiedliche Pathogenese der beiden Subtypen hinweist. (12) HLA-Bw35 ist auch bei Schilddrüsenerkrankungen wie zum Beispiel Morbus Basedow entscheidend, welche oftmals in Verbindung mit Granuloma anulare auftreten. (7, 13)

1.4.1 Theorie der späten immunvermittelten Hypersensitivitätsreaktion

Aufgrund einer erhöhten Aktivität von Typ-1-T-Helferzellen in den Granulomen und in der Umgebung von Gefäßen wird angenommen, dass diese eine Rolle in der Pathogenese von Granuloma anulare spielen. (6, 10) Die TH-1 Zellen produzieren Zytokine wie Interferon- γ (INF- γ), welches an Rezeptoren von Makrophagen bindet und diese aktiviert. Die aktivierten Makrophagen sekretieren Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Matrix-Metalloproteasen (MMP) MMP2 und MMP9. Es wird angenommen, dass dieser Prozess letztendlich zur Zerstörung des kollagenen Bindegewebes führt, und somit ausschlaggebend für die Entstehung von Granuloma anulare ist. Die auslösende Ursache für diese Immunreaktion konnte noch nicht vollständig identifiziert werden. (10) Möglicherweise spielen auch TH-2 Zellen eine Rolle in der Pathogenese. Min et al. konnten ein gehäuftes Vorkommen von Interleukin-4, welches von Typ-2-T-Helferzellen sezerniert wird, in den

Granuloma anulare Läsionen nachweisen. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe konnte in der gesunden Haut von Granuloma anulare Patienten ein erhöhter Spiegel an Interleukin-4 festgestellt werden. Dies könnte auf das Vorliegen einer systemischen Entzündung bei Patienten mit Granuloma anulare hinweisen. (14)

1.4.2 Vaskulitiden und ihr Einfluss auf die Pathogenese von Granuloma anulare

Dahl et al. haben in ihrer Studie 58 Proben aus Blutgefäßen, welche in der Umgebung von Granuloma anulare Läsionen lokalisiert waren, entnommen. Es konnte ein vermehrtes Vorkommen von Immunglobulin M (IgM), Komplementfaktor C3 und Fibrinogen in Blutgefäßen, sowie in der dermoepidermalen Junktionszone, nachgewiesen werden. (6, 10) Weiters konnten entlang der Blutgefäßwände Nekrosen, fibrinoide Veränderungen und vaskuläre Verdickungen oder Verschlüsse festgestellt werden. Aufgrund dieser Studienergebnisse wurde die Theorie aufgestellt, dass eine Immunglobulin-assoziierte Vaskulitis für die Entstehung von Granuloma anulare bedeutend ist. (10) Diese Hypothese wurde in einer weiteren Studie angezweifelt. Umbert et al. vermuten, dass die Blutgefäßveränderungen bei Patienten mit Granuloma anulare ein Resultat der späten Hypersensitivitätsreaktion sind. (15)

1.5. Klinik

Die Läsionen erscheinen zu Beginn als kleine, scharf begrenzte, oberflächlich spiegelnde hautfarbene Papeln. Die ersten Hautveränderungen treten häufig an den Dorsalseiten von Füßen, Zehen, Händen und Fingern auf. Die Hautläsionen können jedoch auch an den Unterschenkeln, Unterarmen und in seltenen Fällen im Gesicht, am Gesäß oder am Körperstamm lokalisiert sein. (4)

In der Regel sind die Hautläsionen für die Betroffenen weder juckend noch schmerzhaft und zeigen auch keine Schuppung. Die Papeln können isoliert oder disseminiert auftreten, oder eine anuläre Anordnung zeigen. Die anulären Läsionen erreichen einen Durchmesser von mehreren Zentimetern und heilen ohne Narbenbildung oft innerhalb von 2 Jahren ab. Es wurden jedoch auch immer wieder

rezidivierende Hautläsionen beobachtet. Nach der Durchführung einer Probebiopsie kam es in der Vergangenheit oft zur spontanen Abheilung der Läsionen. (2, 16)

1.6. Klassifikation

Je nach klinischer Manifestation und Lokalisation können mehrere Subtypen des Granuloma anulare unterschieden werden. Die beiden häufigsten Formen sind das lokalisierte Granuloma anulare (LGA) und das generalisierte Granuloma anulare (GGA). Weiters werden eine subkutane Form sowie eine perforierende Form beschrieben. (17) Zu den atypischen Formen zählen das „patch-type“ Granuloma anulare, das anuläre elastolytische Riesenzellgranulom oder das palmoplantare bzw. akrale Granuloma anulare. (7)

1.6.1 Lokalisiertes Granuloma anulare

Das lokalisierte GA tritt bei drei Viertel aller Patienten, die an Granuloma anulare leiden, auf und ist somit der häufigste Subtyp. Es betrifft meist Patienten unter 30 Jahren und kommt bei Frauen doppelt so häufig vor wie bei Männern. Das lokalisierte GA ist charakterisiert durch ringförmige, hautfarbene bis erythematöse Papeln, die typischerweise an den Dorsalseiten von Füßen und/oder Händen lokalisiert sind. (17) Die Größe der einzelnen Läsionen variiert zwischen 0,5 bis 5cm. In seltenen Fällen können sich einzelne Hautläsionen auf einen Durchmesser von bis zu 10 cm ausdehnen, und werden dann als Granuloma anulare giganteum bezeichnet. (11, 18)

1.6.2 Generalisiertes Granuloma anulare

Die generalisierte Form betrifft 15% aller Patienten mit GA und befällt vor allem den Stamm, aber auch die Extremitäten können involviert sein. Charakteristisch für diesen Subtyp sind ein Krankheitsbeginn im höheren Alter, ein schlechtes Ansprechen auf Therapien, sowie eine geringe Wahrscheinlichkeit auf Spontanheilung. Außerdem wurde bei dieser Form eine erhöhte Prävalenz von

HLA-Bw35 festgestellt und eine gehäufte Assoziation mit Systemerkrankungen konnte beobachtet werden. (19, 20)

Bei der klinischen Manifestation der Läsionen unterscheidet man zwei Formen: Die anuläre Form, bei der die Effloreszenzen ringförmig angeordnet sind und im Zentrum eine Hyperpigmentation, oder ein normales Hautkolorit haben. Bei der nicht-anulären Variante sind die Läsionen symmetrisch verteilt, teilweise konfluierend und vor allem an Brust und Rücken lokalisiert. (21)

1.6.3 Subkutanes Granuloma anulare

Das subkutane Granuloma anulare betrifft fast ausschließlich Kinder im Alter von 1-14 Jahren. (3) Es ist charakterisiert durch schmerzlose Knoten in der Subkutis, ohne sichtbarer Beeinflussung anderer Hautschichten. Bei 25% der Patienten tritt es in Assoziation mit dermalen Hautläsionen, wie sie für andere Formen des Granuloma anulare typisch sind, auf. Prädilektionsstellen für das subkutane Granuloma anulare stellen die Unterschenkelstreckseiten, Hände, Kopf oder Gesäß dar. (22) Treten die Knoten am Kopf auf, sind diese aufgrund ihrer Verbindung mit dem Periost des Schädelknochens, meist nicht oder nur schwer beweglich. An den Extremitäten sind die subkutanen Knoten meist verschiebbar, da sie nur an den Muskelfaszien haften. Histologisch konnte beim subkutanen GA ein gehäuftes Vorkommen von Riesenzellen festgestellt werden, während das Vorhandensein von Muzinablagerungen weniger ausgeprägt war. (23) Differentialdiagnostisch sollte wegen der histopathologischen Ähnlichkeiten immer an rheumatoide Knoten, Necrobiosis lipoidica und das epitheloide Sarkom gedacht werden. (22)

1.6.4 Perforierendes Granuloma anulare

Beim perforierenden Granuloma anulare (PGA) handelt es sich um einen seltenen Subtyp, der erstmals 1971 von Owens und Freeman beschrieben wurde und vor allem im Kindesalter auftritt. Es wird zwischen einer lokalisierten (LPGA) und einer generalisierten Form (GPGA) unterschieden. (24) Das lokalisierte perforierende GA (LPGA) manifestiert sich meist an den Streckseiten der Extremitäten, während die generalisierte Form (GPGA) vor allem an Stamm und Abdomen auftritt. Das generalisierte perforierende GA ist häufiger und eher bei älteren Patienten zu

beobachten. Charakteristisch für die generalisierte Form ist das Auftreten von größeren Plaques sowie eine erhöhte Tendenz zur Narbenbildung. (11, 25) Das perforierende Granuloma anulare ist gekennzeichnet durch multiple dermale Papeln mit zentraler Verkrustung. Hinsichtlich der klinischen Erscheinung der Läsionen werden vier Stadien unterschieden: Im ersten Stadium sind hautfarbene bis leicht gerötete Papeln zu sehen, welche sich im zweiten Stadium zu exsudierenden pustelartigen Läsionen entwickeln. Das dritte Stadium ist durch Papeln mit zentraler Kruste gekennzeichnet und im vierten Stadium kommt es zur Abheilung, mit hypo- oder hyperpigmentierten Narben. In seltenen Fällen kommt es auch zur Abheilung der Läsionen ohne Narbenbildung. Weiters leiden etwa 25% der Patienten mit perforierendem Granuloma anulare an Juckreiz. (25)

1.6.5 weitere Formen

„patch-type“ Granuloma anulare

Hierbei handelt es sich um eine sehr seltene Variante des Granuloma anulare. Im Jahr 1932 wurde das „patch-type“ Granuloma anulare erstmals von Monesh beschrieben. Es betrifft vor allem Frauen im Alter von 40-74 Jahren und ist charakterisiert durch rotbraune bis violette Flecken, welche vor allem an den Extremitäten, aber auch am Körperstamm, lokalisiert sind. (7, 26) Pruritus oder Schmerzen treten seltener auf. Ein gleichzeitiges Auftreten mit anderen Granuloma anulare Formen ist zwar selten, wurde in der Vergangenheit jedoch vereinzelt beschrieben. (26)

anuläres elastolytisches Riesenzellgranulom

Treten Läsionen im Zusammenhang mit Sonneneinstrahlung oder auf UV-geschädigter Haut auf, so spricht man vom anulären elastolytischen Riesenzellgranulom, auch aktinisches Granulom genannt. Diese Variante wird in der Literatur oftmals als eigenständige Entität angesehen. Aufgrund der zahlreichen histologischen und klinischen Gemeinsamkeiten mit anderen Granuloma anulare Formen wird es zu den Subtypen von Granuloma anulare gezählt. (7) Die Läsionen imponieren als anuläre, erythematöse Plaques mit einer zentralen Hypopigmentation auf UV-geschädigter Haut. (27)

akrales Granuloma anulare

Tritt eine Läsion auf Hand- oder Fußflächen auf, so spricht man vom akralen oder palmoplantaren Granuloma anulare. Diese Variante ist sehr selten und die Hautläsionen, welche meistens an den Handflächen auftreten, sind für die Patienten meist schmerzhaft. (7) Das akrale Granuloma anulare wird oft nicht erkannt, da die klassischen Granuloma anulare Läsionen nicht an Hand- oder Fußflächen auftreten. Eine palmare oder plantare Lokalisation der Effloreszenzen ist atypisch und selten, sollte jedoch in der Diagnostik nicht übersehen werden.(28)

1.7. Assoziierte Erkrankungen

Granuloma anulare tritt häufig in Assoziation mit systemischen Erkrankungen auf. Am häufigsten werden Assoziationen von Granuloma anulare mit Diabetes mellitus und Hyperlipidämie beschrieben. Weiters konnte ein gehäuftes gemeinsames Vorkommen mit malignen Tumoren, Schilddrüsenerkrankungen und Infektionen festgestellt werden.(6)

1.7.1 Diabetes mellitus und Granuloma anulare

Diabetes mellitus ist die häufigste metabolische Systemerkrankung, welche mit einer chronisch erhöhten Serumglucose einhergeht. Dies führt zur Schädigung vieler verschiedener Zelltypen, wie zum Beispiel Endothelzellen, Neuronen, Keratinozyten und Fibroblasten. Ein Drittel aller Diabetes Patienten leidet an Hauterkrankungen, zu denen neben Scleroderma adultorum Buschke, Vitiligo, chronischer Pruritus und Necrobiosis lipoidica, auch Granuloma anulare zählt. (29) In früheren Studien wurde festgestellt, dass es eine signifikante Assoziation zwischen Diabetes mellitus und Granuloma anulare gibt. Vor allem Diabetes mellitus vom Typ 1 tritt gehäuft bei Patienten mit Granuloma anulare auf. In einer Studie wurde die lokalisierte Form von Granuloma anulare mit der generalisierten Form verglichen. Dabei konnte festgestellt werden, dass eine Assoziation mit Diabetes mellitus häufiger beim lokalisierten Subtyp auftritt. (6) Weiters wurden bei Diabetikern häufiger rezidivierende Formen von Granuloma anulare beobachtet. (5) Jedoch konnte eine Assoziation zwischen diesen Krankheitsbildern nicht bestätigt

werden, weshalb davon ausgegangen wird, dass kein kausaler Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Granuloma anulare besteht. (3, 6)

1.7.2 Autoimmunthyreoiditis und Granuloma anulare

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass Frauen mit lokalisiertem Granuloma anulare im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, häufiger an einer Autoimmunthyreoiditis erkranken. Die Assoziation zwischen den beiden Krankheitsbildern unterstützt die Hypothese einer gemeinsamen genetischen Prädisposition, die Autoimmunhypothese oder gemeinsame auslösende Faktoren für die Entstehung der beiden Krankheiten. Es wird empfohlen, Frauen, die an Granuloma anulare leiden, auf Schilddrüsenantikörper zu testen und deren Schilddrüsen Laborwerte regelmäßig zu kontrollieren. Damit sollte eine vorliegende Autoimmunthyreoiditis frühzeitig erkannt, bzw. ausgeschlossen werden. (30)

1.7.3. Maligne Tumore und Granuloma anulare

Es konnte ein gehäuftes gemeinsames Vorkommen von Granuloma anulare mit Malignen Tumoren, vor allem maligne hämatologische Erkrankungen, festgestellt werden. Weitere Granuloma anulare-assoziierte Malignitäten sind Hodgkin und Non-Hodgkin Lymphome, Leukämien, Lungenkarzinome, Mammakarzinome, Cervixkarzinome, Schilddrüsenkarzinome und Prostatakarzinome. (10)

In einer Fall-Kontroll-Studie wurde die paraneoplastische Form des Granuloma anulare, welche in Zusammenhang mit Malignitäten auftritt, mit der klassischen Form hinsichtlich klinischer und histopathologischer Merkmale verglichen. Es konnte festgestellt werden, dass sich die paraneoplastische Form in seinen histologischen und klinischen Merkmalen nicht vom klassischen Granuloma anulare unterscheidet. Die paraneoplastische Form wurde häufiger bei Männern im Alter von über 60 Jahren diagnostiziert. Weiters konnten beim paraneoplastischen Granuloma anulare gehäuft perivaskuläre Infiltrate aus Lymphozyten festgestellt werden. (31)

Patienten, die an Granuloma anulare leiden, wird eine diagnostische Abklärung zum Ausschluss einer paraneoplastischen Form bei fortgeschrittenem Alter bei Erkrankungsbeginn und atypischen, weit verbreiteten oder therapierefraktären Hautläsionen empfohlen. (3)

1.7.4. Systeminfektionen und Granuloma anulare

Betrachtet man das Auftreten von Granuloma anulare assoziiert mit bakteriellen oder viralen Infektionen, ist die Studienlage kontrovers. Eine ursprüngliche Hypothese, dass das Auftreten von Granuloma anulare im Zusammenhang mit einer Infektion mit dem Erreger Bartonella steht, konnte in einer Studie widerlegt werden. (32) Es wurde jedoch ein gehäuftes Vorkommen von Granuloma anulare nach Infektionen mit dem Varizella-Zoster-Virus beobachtet. Kapoor et al. konnten in ihrer Studie ein Auftreten von Granuloma anulare im Anschluss an Infektionen mit Herpes-simplex Viren oder Herpes-zoster Viren nachweisen. (33)

Es ist jedoch noch unklar, ob die Entstehung von Granuloma anulare im postherpetischen Stadium direkt auf die Virusinfektion zurückzuführen ist. (34) In einer Studie wurde herausgefunden, dass eine Infektion mit dem Erreger Borrelia burgdorferi das Auftreten von Granuloma anulare triggern kann. Ein kausaler Zusammenhang zwischen einer Borrelien Infektion und Granuloma anulare ist jedoch unwahrscheinlich. In derselben Studie wurde der Zusammenhang zwischen Chlamydien Infektionen und Granuloma anulare untersucht. Auch hierbei wird einer Chlamydien Infektion nur ein möglicher Trigger Effekt zugeschrieben. (35)

Weiters sind Fälle von Granuloma anulare in Zusammenhang mit Hepatitis B und C beschrieben. Unter der antiviralen Therapie mit Interferon-alpha, bildete sich auch das Granuloma anulare zurück. Dies wurde als Hinweis für eine Assoziation von HBV und HCV Infektionen mit Granuloma anulare gewertet. (36, 37)

Es gibt mehrere Studien, die belegen, dass Granuloma anulare gehäuft in Zusammenhang mit HIV-Infektionen auftritt. Toro et al. konnten in ihrer Studie feststellen, dass das generalisierte Granuloma anulare die häufigste Form unter HIV-positiven Patienten ist. Granuloma anulare kann in jedem Stadium einer HIV-Infektion auftreten. Bei Patienten die an AIDS (Acquired Immunodeficiency syndrome) leiden, wurde es jedoch am häufigsten beschrieben.(38)

1.7.5 Dyslipidämie und Granuloma anulare

In einer Fall-Kontroll-Studie von Wu et al. konnte festgestellt werden, dass es einen Zusammenhang zwischen Dyslipidämie und Granuloma anulare gibt. In der Fallgruppe wurde bei 79,3% eine Dyslipidämie festgestellt, während es in der gesunden Kontrollgruppe nur 51,9% waren. Es konnten signifikante Unterschiede

bezüglich Gesamtcholesterin, Triglyceride und LDL zwischen der Fall- und Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Es wird angenommen, dass Dyslipidämie mit einer höheren Prävalenz beim generalisierten Granuloma anulare als beim lokalisierten Subtyp vorkommt. (39) Patienten, die an Granuloma anulare leiden und älter als 11 Jahre sind, wird deshalb eine regelmäßige Kontrolle der Blutfettwerte empfohlen. (10)

1.8. Diagnostik

Granuloma anulare kann in den meisten Fällen anhand seines eindeutigen klinischen Bildes diagnostiziert werden. Hierfür sind eine ausführliche Anamnese und eine umfassende körperliche Untersuchung erforderlich. Da das Spektrum an Differentialdiagnosen von Granuloma anulare sehr groß ist, kann eine histologische Gewebsuntersuchung indiziert sein. Auch bei klinischen Sonderformen oder atypischen Lokalisationen kann eine Biopsie sinnvoll sein. (11, 40)

1.8.1 Anamnese

Eine ausführliche Anamnese stellt einen essentiellen Teil in der Diagnostik des Granuloma anulare dar. Sie dient dazu nähere Informationen über die Krankheitsentwicklung und die Symptome des Patienten zu erlangen. Es sollte auf den Beginn der Symptome, die Dynamik der Krankheit und auf vorangegangene Therapieversuche eingegangen werden. Zudem sollten Vorerkrankungen, die Lebensumstände und der Beruf des Patienten erfragt und eine Familienanamnese durchgeführt werden. (41).

1.8.2 Körperliche Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung sollte der Patient bis auf die Unterwäsche entkleidet sein, um eine Inspektion des gesamten Körpers zu ermöglichen. Dabei sollten auch Schleimhäute, sowie die Genital- und Analregion untersucht werden. (41) In weiterer Folge sollte eine Palpation der Lymphknoten durchgeführt werden. (17) Um den weiteren Verlauf der Erkrankung beurteilen zu können, sollte stets eine Fotodokumentation der Hautläsionen erfolgen.

1.8.3 Dermatoskopie

Die Dermatoskopie kann in der Diagnostik vieler granulomatöser Hauterkrankungen hilfreich sein. (42) Das Erscheinungsbild von Granuloma anulare in der dermatoskopischen Untersuchung ist stark heterogen. Deshalb dient die Dermatoskopie vor allem dazu, das Granuloma anulare von seinen Differentialdiagnosen wie zum Beispiel Sarkoidose oder Necrobiosis lipoidica zu unterscheiden. (43) Eine scharfe, fokussierte Gefäßzeichnung deutet daraufhin, dass es sich um eine Sarkoidose oder um Necrobiosis lipoidica handelt, während eine verschwommene Gefäßzeichnung eher auf das Vorliegen von Granuloma anulare hinweist. Die dermatoskopische Untersuchung kann außerdem hilfreich sein um zwischen den beiden häufigsten histologischen Subtypen von GA, dem Palisadengranulom und dem interstitiellen Granulom, zu unterscheiden. Beim Palisadengranulom konnten häufiger gelbliche bis orange, strukturlose Hautareale unter dem Dermatoskop beobachtet werden, als bei der interstitiellen Form. (40)

1.8.4 Labordiagnostik

Aufgrund der Assoziation von Granuloma anulare mit internistischen Erkrankungen, empfiehlt es sich ein Laborscreening durchzuführen. Vor allem beim generalisierten Granuloma anulare sollte an eine Systembeteiligung gedacht, und bei klinischem Verdacht eine Labordiagnostik gemacht werden. Um das Vorliegen eines Diabetes mellitus auszuschließen, sollten der Nüchternblutzucker und der HbA1c Wert (Hämoglobin A1c) bestimmt werden. Zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion werden TSH (Thyreoglobulin) und fT4 (freies Thyroxin) bestimmt. Das Vorkommen von Schilddrüsenantikörper weist auf eine Autoimmunthyreopathie hin. Die Bestimmung von Gesamtcholesterin, Triglyceriden und LDL soll eine Fettstoffwechselstörung (Dyslipidämie) ausschließen. Bei Vorliegen von Risikofaktoren oder bei klinischem Verdacht sollte eine Hepatitis B- und C Serologie, sowie ein HIV-Test gemacht werden. (17) Eine Erhöhung von Antinukleären Antikörpern (ANA) kann auf eine Assoziation von Granuloma anulare mit systemischen Autoimmunerkrankungen hindeuten. (44) Dabski und

Winkelmann zeigten, dass bei 26,1% der Studienteilnehmer mit Granuloma anulare, Antinukleäre Antikörper (ANA) nachgewiesen werden konnte. Dieser war unter allen Studienteilnehmern der am häufigsten nachgewiesene Laborparameter.(21)

1.8.5 Histopathologie

Bei atypischen Formen oder nicht eindeutigen klinischen Befunden wird eine Gewebeprobe mittels Biopsie entnommen, um eine endgültige Diagnose stellen zu können. (11) Das Vorhandensein von Muzin ist das wichtigste histologische Kriterium um Granuloma anulare von Differentialdiagnosen wie Sarkoidose oder Necrobiosis lipoidica abzugrenzen. (4) Histopathologisch unterscheidet man zwischen zwei Hauptformen, zum einen das Palisadengranulom und zum anderen das interstitielle Granuloma anulare. (11) In der Studie von Umbert und Winkelmann konnte gezeigt werden, dass die interstitielle Form, mit 71% aller 207 untersuchten Fälle, häufiger vorkommt als das Palisadengranulom, welches nur bei 26% nachgewiesen werden konnte. (45) Die Unterscheidung zwischen den beiden histologischen Subtypen kann bedeutenden Einfluss auf das weitere Prozedere der Therapie haben, da das Palisadengranulom häufiger mit einem längeren Krankheitsverlauf und mit Therapieresistenz assoziiert ist. (40)

Palisadengranulom

Charakteristisch für das Palisadengranulom ist das Vorhandensein von einem oder mehreren in der Dermis lokalisierten, nekrobiotischen Zentren. Die nekrobiotischen Zonen des Granuloms sind zellarm und entstehen durch degenerativen Abbau von Kollagen. Häufig findet man in ihnen Kernstaub, neutrophile Granulozyten und Muzin Ansammlungen. Die Zentren der Granulome sind von einem palisadenartigen Rand aus Histiozyten und Lymphozyten umgeben. Im an das Granulom angrenzenden Bindegewebe befinden sich in der Regel keine histopathologischen Veränderungen. (11)

interstitielles Granulom

Bei der interstitiellen Form sind Histiozyten um kollagenes Bindegewebe und Blutgefäße im Bereich des Stratum papillare der Dermis angesammelt. (7) Diese

Form ist durch das Fehlen von nekrobiotischen Arealen gekennzeichnet. Im Interstitium können sich vermehrt Muzinansammlungen zeigen.(11)

Histopathologie des subkutanen Granuloma anulare

Beim subkutanen Granuloma anulare sind Palisadengranulome im subkutanen Fettgewebe zu finden. Die nekrobiotischen Areale sind bei der subkutanen Form meist größer als bei anderen Granuloma anulare Varianten. Typisch für das subkutane GA sind subkutane Knoten mit degenerierten Kollagenfasern, welche von Histozyten und Lymphozyten in palisadenartiger Anordnung umgeben sind. Die subkutanen Läsionen zeigen Muzin Ansammlungen, und häufig lassen sich eosinophile Granulozyten und mehrkernige Riesenzellen nachweisen. (7, 22)

Histopathologie des perforierenden Granuloma anulare

Bei der perforierenden Form sind ebenfalls Palisadengranulome, welche in der retikulären Dermis lokalisiert sind und die Epidermis perforieren, charakteristisch. Für den genauen Mechanismus, der zur Perforation führt, gibt es unterschiedliche Theorien: Einerseits könnte die transepitheliale Elimination von degeneriertem Bindegewebe verantwortlich für die Perforation sein. Andererseits gibt es die Theorie, dass das oberflächliche Granuloma anulare für die Zerstörung der Epidermis verantwortlich sein könnte. (24)

1.8.6 Bildgebende Verfahren

Da die Diagnose Granuloma anulare anhand seines klinischen Bildes und des histologischen Befundes gestellt wird, wird der bildgebenden Diagnostik eher eine untergeordnete Rolle zugeschrieben. Besteht der klinische Verdacht einer Assoziation von Granuloma anulare mit malignen Erkrankungen, können die Durchführung eines Thoraxröntgens, sowie einer Computertomographie (CT) hilfreich sein. (17) Beim Verdacht auf ein subkutanes Granuloma anulare, kann die Sonographie als Diagnosemethode, aber auch zum Ausschluss von Differentialdiagnosen, verwendet werden. Im Ultraschall zeigen sich solide, hypoechogene Knoten in der Subkutis, welche von einem hyperechogenen Halo umgeben sind. (46)

1.9 Differentialdiagnosen

Das Granuloma anulare hat eine große Bandbreite an klinischen und histologischen Differentialdiagnosen. Zu diesen zählen vor allem Erkrankungen, die durch anuläre Hautläsionen gekennzeichnet sind. Ein wichtiges Kriterium zur klinischen Unterscheidung des lokalen und generalisierten Granuloma anulare von anderen Erkrankungen mit anulären Hautläsionen ist das Fehlen von epidermaler Beteiligung. (11) Die Hautoberfläche ist intakt und es sind in der Regel keine Schuppen, Bläschen oder Pusteln vorhanden. (47) Zeigen sich in der histologischen Gewebsuntersuchung Palisadengranulome, sind Necrobiosis lipoidica sowie das nekrobiotische Xanthogranulom wichtige histologische Differentialdiagnosen. Beim Vorliegen von interstitiellen Granulomen, sollte an eine interstitielle granulomatöse Dermatitis oder an granulomatöse Subtypen des T-Zell Lymphoms gedacht werden. (11)

Tinea corporis

Tinea corporis gehört zu den Dermatophyosen der Haut. Klinisch präsentiert sie sich mit juckenden, ringförmigen, geröteten Plaques, die nach Kontakt mit infizierten Personen oder Tieren auftreten. Im weiteren Verlauf vergrößern sich die Läsionen und zeigen eine zentrale Aufhellung. Die Diagnose wird anhand des klinischen Bildes oder durch mikroskopischen Erregernachweis gestellt.

Nummuläres Ekzem

Das nummuläre Ekzem ist charakterisiert durch münzartige, rötliche, schuppige und juckende Läsionen, die vor allem im Herbst und Winter auftreten. Häufig liegt eine Assoziation mit Asthma oder atopischer Dermatitis vor. Die Diagnose erfolgt klinisch oder histologisch. (48)

Plaque-Typ der Psoriasis

Beim Plaque-Typ der Psoriasis sind die anulären Läsionen scharf begrenzt und erythematös. Wichtiges Unterscheidungsmerkmal zum Granuloma anulare sind das Vorhandensein von Juckreiz und Schuppen. (48) Vor allem die Hautläsionen beim perforierenden Granuloma anulare können Ähnlichkeiten zur Plaque Psoriasis

aufweisen. Eine histopathologische Untersuchung ist oft notwendig, um die richtige Diagnose zu stellen. (49)

Erythema chronicum migrans

Das Erythema migrans ist durch eine oder mehrere anuläre, gerötete Hautläsionen mit zentraler Aufhellung gekennzeichnet. Die ersten Hautveränderungen treten innerhalb von 3-30 Tagen nach einem Zeckenstich auf. In manchen Fällen zeigen sich auch grippeähnliche Symptome wie Fieber, Abgeschlagenheit oder Muskelschmerzen. Die Diagnose wird anhand der Klinik gestellt. (48)

Pityriasis rosea

Zu Beginn der Erkrankung präsentiert sich eine einzelne, ringförmige, lachsfarbene Effloreszenz mit erhabenen und schuppigen Rand. Diese Erstmanifestation wird Primärmedaillon oder „herald patch“ genannt und ist meist am Körperstamm lokalisiert. (50) Im weiteren Krankheitsverlauf entstehen mehrere ähnliche Hautläsionen, die symmetrisch entlang der Hautspaltlinien verlaufen. Bei 5% der Patienten kann ein Prodromalstadium mit grippeähnlichen Symptomen beobachtet werden. (16)

Sarkoidose

Die Sarkoidose ist eine Systemerkrankung, die sich in allen Organen des Körpers manifestieren kann. Das klinische Bild der Hautläsionen ist sehr variabel. Häufig zeigen sie sich als rötlich-bräunliche Papeln, die im weiteren Verlauf verschmelzen und dann als anuläre Läsionen imponieren. Die Diagnose wird anhand des klinischen Bildes, der Histologie, sowie radiologischen Verfahren gestellt.(16)

Necrobiosis lipoidica

Necrobiosis lipoidica ist eine seltene, granulomatöse Erkrankung unbekannter Ursache. (51) Anhand der klinischen Merkmale ist Necrobiosis lipoidica gut vom Granuloma anulare zu unterscheiden. Histologisch sind die beiden Erkrankungen sehr ähnlich und daher oft schwer voneinander abzugrenzen. (11) Mikroskopische Unterscheidungsmerkmale sind das Vorhandensein von Lysozymen und intrazellulären Elastin beim Granuloma anulare im Gegensatz zu Necrobiosis

lipoidica. Ein wichtiger Marker ist der monoklonale Antikörper PG-M1. Er ist ausschließlich beim Granuloma anulare nachweisbar und somit für die Unterscheidung der beiden Krankheitsbilder bedeutend. (7)

1.10 Therapie

Der Krankheitsverlauf von Granuloma anulare unterscheidet sich je nach vorliegendem Subtyp. Die generalisierte Form zeigt in vielen Fällen einen progredienten Verlauf und Therapieresistenz. Während das lokalisierte Granuloma anulare in vielen Fällen selbstlimitierend ist und deshalb keinerlei Behandlung bedarf, ist die generalisierte Form häufig schwierig zu therapieren. Für viele Granuloma anulare Patienten sind die Hautläsionen kosmetisch störend und belastend. Es stehen sowohl lokale als auch systemische Methoden, sowie verschiedene UV-Lichttherapieformen zur Verfügung. (4) Die Auswahl der geeigneten Therapiemethode ist abhängig vom Schweregrad der Erkrankung, sowie von der persönlichen Präferenz und dem Leidensdruck des Patienten. (10) Aufgrund der hohen Spontanheilungsrate von Granuloma anulare, sollten vor Beginn einer Therapie Risiko und Nutzen dieser abgewogen, und auf den jeweiligen Patienten individuell abgestimmt werden. (11) Für das generalisierte Granuloma anulare werden lokale Kortikosteroide als Therapie der ersten Wahl empfohlen. Bei Nichtansprechen auf topische Therapiemethoden, kann die Anwendung von Phototherapie den gewünschten Erfolg bringen. Erst dann sollten systemische Therapieformen zum Einsatz kommen. (19) Vor allem beim therapieresistenten Granuloma anulare kann eine Kombination von mehreren Therapiearten sinnvoll sein. In einzelnen Fallberichten konnte gezeigt werden, dass eine Phototherapie kombiniert mit einem Retinoid effektiver wirkt als die UV-Lichttherapie allein. (52)

1.10.1 Lokaltherapie

Topische Kortikosteroide

Vor allem für die Therapie des lokalisierten Granuloma anulare, ist die Behandlung mit topischen Kortikosteroiden die Methode der Wahl. Es kommen in erster Linie Wirkstoffe der Kortikosteroidklassen III (potent) und IV (hochpotent) zum Einsatz. (2) Die Anwendung von topischen Kortikosteroiden stellt sowohl für Erwachsene als

auch für Kinder eine effektive und sichere Therapiemethode dar, jedoch sollten potentielle Nebenwirkungen nicht vernachlässigt werden. Zu den unerwünschten Wirkungen zählen Hautatrophie, Pigmentstörungen und Striae. (4) Die Anwendung von Kortikosteroiden kann einerseits unter Folienokklusion, andererseits durch direkte Injektion von Triamcinolonacetonid in den Randsaum der einzelnen Läsionen, erfolgen. Studien zeigten, dass bei ausbleibender Wirkung von Triamcinolonacetonid, Injektionen von IFN- γ (Interferon- γ) eine gute Alternative darstellten. (4, 11) In der Vergangenheit wurde immer wieder ein Verschwinden der Hautläsionen, nach Biopsien oder anderen mechanischen Traumata (Kryotherapie, Injektionen), beschrieben. Durch die mechanische Reizung der Haut, wird die Wundheilung gefördert und die Produktion von Granulationsgewebe angeregt. Dies könnte die spontane Rückbildung der Läsionen erklären. (4, 10)

Topische Calcineurininhibitoren

Tacrolimus und Pimecrolimus sind Makrolide, die über die Hemmung von Calcineurin die Produktion und Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, welche in der Pathogenese von Granuloma anulare eine Rolle spielen, hemmen. Aufgrund ihrer antiinflammatorischen und immunmodulierenden Wirkung stellen sie eine effektive Therapiemöglichkeit für das Granuloma anulare dar. (53) Sowohl beim generalisierten als auch beim lokalisierten Granuloma anulare konnte durch die Therapie mit topischen Calcineurininhibitoren gute Ergebnisse erzielt werden. Vor allem an Hautarealen, die für eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden ungeeignet sind, wie zum Beispiel der Gesichtsbereich, ist der Einsatz von Tacrolimus 0,1% und Pimecrolimus 1% eine gute Alternative. (4) Bei Kindern wurde in der Vergangenheit jedoch von ausbleibender Wirkung und keinerlei Verbesserung der Läsionen nach der Behandlung mit Tacrolimus 0,1% berichtet. Deswegen wird für Kinder die Therapie mit lokalen Kortikosteroiden als Therapie der Wahl empfohlen. (4, 54) Als mögliche unerwünschte Wirkung von topischen Calcineurininhibitoren können leichte lokale Reaktionen wie Jucken oder Brennen auftreten.(47)

1.10.2 systemische Therapie

Eine systemische Therapie kann beim disseminierten Granuloma anulare, bei Versagen anderer Therapiemethoden, oder auf Wunsch des Patienten, aufgrund

starker Belastung durch die Erkrankung, eingeleitet werden. (2) Es stehen zahlreiche Therapieoptionen zur Verfügung, deren Wirkung konnte jedoch bisher in keiner größeren Fallstudie bestätigt werden konnte, da in der Literatur nur einzelne Fallberichte vorhanden sind. Die Auswahl einer adäquaten Therapiemethode sollte unter Berücksichtigung von Vorerkrankungen, potentiellen Nebenwirkungen sowie dem individuellen Leidensdruck des Patienten getroffen werden. (10) Als systemische Therapiemodalitäten kommen unter Anderem orale Glukokortikoide, Antimalariamittel, orale Retinoide, Fumarsäureester, Biologika wie zum Beispiel TNF- α Inhibitoren oder orale Antibiotika zum Einsatz. (4)

Antimalariamittel

Antimalariamittel wie Hydroxychloroquine und Chloroquine haben eine immunmodulierende und antientzündliche Wirkung. Es wird angenommen, dass sie eine vielversprechende Möglichkeit für die Behandlung von Granuloma anulare darstellen. (4) Simon et al. konnten in ihrem Fallbericht die Effektivität der Therapie mit Antimalariamittel feststellen. Sechs Kinder im Alter von 3 bis 12 Jahren wurden für 4-6 Wochen mit Antimalariamittel behandelt. Vier davon erhielten Chloroquine und zwei der Kinder wurden mit Hydrochloroquine per os therapiert. Bei allen Patienten konnte nach 4-6 Wochen eine vollständige Rückbildung der Hautläsionen erreicht werden und es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. (55) Grewal et al. konnten in ihrer retrospektiven Studie ebenfalls die Effektivität von Hydroxychloroquine und Chloroquine nachweisen und empfehlen Antimalariamittel als Therapie der ersten Wahl beim generalisierten Granuloma anulare. (56) Als potentiell schwere Nebenwirkung können Retinopathie, aplastische Anämie und Leberschäden auftreten. Diese sind unter der Therapie mit Chloroquine und Hydroxychloroquine jedoch selten. (47, 57)

Fumarsäureester

Fumarsäureester beeinflussen die TH-1 und TH-2 Zellen vermittelte Immunantwort. Sie führen zu einer gesteigerten Antwort von TH-2 Zellen ohne die TH-1 vermittelte Produktion von IFN- γ oder IL-2 zu beeinflussen. Diese Umkehr in der Immunantwort könnte die positive Wirkung von Fumarsäureester in der Behandlung des Granuloma anulare erklären. Fumarsäureester stellen bereits eine wichtige

Therapiemodalität in der Behandlung der Psoriasis vulgaris dar, bei deren Entstehung TH-1 vermittelte Prozesse eine bedeutende Rolle spielen. (4) Schulze-Dirks et al beschrieben in ihrem Fallbericht erstmals die Therapie von Granuloma anulare mit Fumaräsureestern. Eine 64-jährige Patientin, die bereits mit unterschiedlichen Therapieformen erfolglos behandelt wurde, wurde mit Fumaderm initial per os für 6 Wochen therapiert und es konnte damit eine nahezu vollständige Abheilung erreicht werden. (58) In einer retrospektiven Studie konnte festgestellt werden, dass eine Kombination aus PUVA Therapie mit Fumarsäureestern besser wirkt als eine PUVA Therapie alleine. Durch die zusätzliche Therapie mit einem Fumarsäureester konnte auch die Gesamtdosis der UVA-Strahlung reduziert werden. (59) Es wird empfohlen, initial mit einer Tagesdosis von 30 mg Fumaderm initial zu starten und diese mit der Zeit zu steigern, wobei die maximale Tagesdosis von 1,2 g nicht überschritten werden sollte. Unter der Therapie werden meist nur milde und dosisabhängige Nebenwirkungen beschrieben, die leichte gastrointestinale Symptome (Diarrhoe, Übelkeit, Bauchschmerzen), Rötungen und Hitzegefühl (Flush Symptomatik) sowie Lymphozytopenie und Eosinophilie umfassen. (4)

Orale Retinoide

Retinoide wirken immunmodulierend, indem sie die durch Immunzellen vermittelte Hypersensitivitätsreaktion vom Spättyp hemmen. Ein weiterer Wirkmechanismus beruht auf der Hemmung der Fibroblastenproliferation, wodurch die Kollagensynthese verhindert wird. (19, 60) Retinoide wie Isotretinoin und Etretinat wurden in der Vergangenheit immer wieder für die Therapie von Granuloma anulare erfolgreich eingesetzt. (47) Schleicher et al. behandelten 6 Granuloma anulare Patienten mit Isotretinoin und konnten bei allen Studienteilnehmern eine nahezu vollständige Abheilung erzielen. Bei 3 Patienten rezidierten die Hautläsionen, einige Monate nachdem die Therapie beendet wurde. (4, 61) Zu den potentiellen Nebenwirkungen einer oralen Retinoidtherapie zählen die Erhöhung der Leberenzyme, erhöhte Triglycerid-Spiegel sowie trockene Haut und Schleimhäute. Vor allem sollte bedacht werden, dass systemische Retinoide aufgrund ihrer Teratogenität für Frauen in der Schwangerschaft kontraindiziert sind. (41, 47)

systemische Antibiotika

Sulfonamide, Tetracycline und Antituberkulotika wirken antiinflammatorisch und deren positive Wirkung in der Behandlung des Granuloma anulare konnte in vielen Fallberichten gezeigt werden. (4) Marcus et al. behandelten 6 Granuloma anulare Patienten mit einmaliger monatlicher Dosis einer antibiotischen Kombinationstherapie aus 600 mg Rifampicin, 400 mg Ofloxacin und 100mg Minocyclin. Bei allen Patienten kam es innerhalb von 3 bis 5 Monaten zu einer vollständigen Abheilung der Granuloma anulare Läsionen. Unter der Therapie wurden kaum Nebenwirkungen beobachtet und bei einigen Patienten konnten nach Abheilung der Effloreszenzen postentzündliche Hyperpigmentierungen festgestellt werden. (62) Dapson, ein Sulfonamid, stellt bereits eine etablierte Therapiemethode in der Behandlung von Lepra, Akne vulgaris, blasenbildenden Dermatosen oder Dermatitis herpetiformis dar. (63) Es konnte festgestellt werden, dass die Anwendung von Dapson, auch zu einer Verbesserung der Hautläsionen von Granuloma anulare führte. Eine Tagesdosis von 100 mg gilt als gut verträglich und sicher trotzdem dürfen mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen nicht vernachlässigt werden. (64) Zu diesen zählen Methämoglobinämie, Leukopenie, gastrointestinale Symptome, neurologische Veränderungen sowie das Dapson-Hypersensitivitätssyndrom. (65)

Biologika

Aus der Gruppe der Biologika stellen vor allem die Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) Hemmer eine vielversprechende Therapiemodalität für das Granuloma anulare dar. Zu ihnen zählen die monoklonalen Antikörper Adalimumab, Infliximab und Etanercept. (19) Es wird angenommen, dass der von Makrophagen produzierte TNF- α eine bedeutende Rolle in der Entstehung von Granulomen spielt. TNF- α Inhibitoren können die Bildung dieser Granulome reduzieren. (66) Min et al. behandelten 7 Patienten, die an therapieresistenten Granuloma anulare leiden, mit Adalimumab. Bei allen Patienten kam es zu einem Abblenden der Läsionen sowie zu einer Verminderung der Gewebeverhärtung. Außerdem wurden unter der Therapie keine Nebenwirkungen beobachtet. Es wird empfohlen, eine Behandlung mit TNF- α Inhibitoren, vor allem bei Therapieresistenz, in Betracht zu ziehen. (4, 67)

1.10.3 Phototherapie

Die unterschiedlichen Arten der Phototherapie werden vor allem für das generalisierte Granuloma anulare eingesetzt, da dieses häufig nicht auf lokale Therapien anspricht und chronifiziert. (4) Der genaue Wirkmechanismus der einzelnen Phototherapien ist noch nicht vollständig geklärt. Einerseits wird angenommen, dass es durch die Phototherapie (UVA, UVB) bzw. durch die Photochemotherapie (=PUVA) zu einer Hemmung von dermal und epidermal lokalisierten T-Lymphozyten kommt, wodurch die Produktion von Metalloproteinasen moduliert wird. (19, 68) Andererseits wirkt die Therapie mit UV-Strahlung immunsuppressiv, indem es die Apoptose von T-Zellen und antigenpräsentierenden Zellen induziert. (69) Sowohl bei der Photochemotherapie, als auch bei den unterschiedlichen UV-Therapien ist das Therapieansprechen von der vorliegenden Hypersensitivitätsreaktion, der Fibrosierung des elastischen Bindegewebes, sowie von der Ausbreitung des entzündlichen Infiltrats, abhängig. (70)

Photochemotherapie

Bei der Photochemotherapie kommt 8-Methoxypsoralen (8-MOP) als Photosensibilisator in Kombination mit langwelliger UVA-Strahlung zum Einsatz (PUVA = Psoralen plus UVA). Psoralen (8-MOP) kann oral verabreicht oder topisch appliziert werden. (71) Beim lokalisierten Granuloma anulare hat sich vor allem die Creme-PUVA-Therapie bewährt, bei der die einzelnen Läsionen mit einer Psoralenhaltigen Creme (oder Gel) behandelt, und anschließend bestrahlt werden. (4) Bei der oralen PUVA-Therapie kommt es gehäuft zu systemischen Nebenwirkungen. Zu diesen zählen gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Leberfunktionsstörungen. Als Alternative kann die Balneophotochemotherapie (Bade-PUVA-Therapie) eingesetzt werden. Bei dieser Therapieform erhalten die Patienten ein Bad mit unterschiedlichen Psoralen Konzentrationen und eine anschließende UVA-Bestrahlung. Im Vergleich zur oralen PUVA-Therapie treten bei der Balneophoto-chemotherapie aufgrund der nur geringen Psoralen Resorption weniger oder keine systemischen Nebenwirkungen auf. Außerdem besteht für nicht gebadete Areale kein erhöhtes Photosensitivitätsrisiko, wodurch auch in den Sommermonaten eine Behandlung stattfinden kann. (52) Während Leber- und

Nierenfunktions-störungen, aufgrund der Kumulation von Psoralen, durch verminderten Abbau und Ausscheidung, Kontraindikationen für eine orale-PUVA-Therapie darstellen, kann eine Bade-PUVA-Therapie ohne Bedenken durchgeführt werden. (68) Um eine vollständige Abheilung der Läsionen zu erzielen und Rezidive zu vermeiden, ist in vielen Fällen eine langfristige PUVA-Therapie notwendig, wodurch ein erhöhtes Hautkrebsrisiko entstehen kann. Dies ist vor allem bei der oralen-PUVA Therapie zu beachten, da hierbei höhere Bestrahlungsdosen eingesetzt werden. (17, 52) Dennoch gilt die PUVA-Therapie unter den UV-Lichttherapieformen als die Behandlung der Wahl, da sie in der Vergangenheit die höchste Effektivität gezeigt hat. (70)

UVA-1 Therapie

Bei der UVA-1 Phototherapie wird mit dem langwelligen Anteil des UVA-Spektrums und Wellenlängen von 340-400nm bestrahlt. Sie stellt ebenso eine effektive Therapiemethode für das disseminierte Granuloma anulare dar. Es wird angenommen, dass die langwellige UVA-1 Strahlung zur Apoptose von T-Lymphozyten führt, welche in der Pathogenese des Granuloma anulare eine entscheidende Rolle spielen. Auch die Beeinflussung des Kollagen Stoffwechsels in den Hautläsionen könnte Grund für den therapeutischen Effekt von UVA-1 Strahlung sein. Schnopp et al. behandelten 16 Patienten mit hochdosierter UVA-1 Therapie (80-130 J/cm²) und 4 Patienten mit mittleren Bestrahlungsdosen (50-60 J/cm²) an 5 Tagen pro Woche und für einen Zeitraum von 3 Wochen. Bei der Hälfte der Patienten kam es zu einer vollständigen Abheilung und bei 5 weiteren Patienten konnte eine Verbesserung der Läsionen erreicht werden. (69) Als Nebenwirkungen können Erytheme, Pruritus und Hyperpigmentierung auftreten. Auch karzinogene Effekte wurden in der Vergangenheit beschrieben, wobei eine lange Therapiedauer und Immunsuppression das Risiko erhöhen. (72)

Schmalband-UVB-Phototherapie

Die Schmalband-UVB-UV-Lichttherapie (Narrowband-UVB = NB-UVB = UVB 311nm) kann ebenfalls in der Behandlung des Granuloma anulare eingesetzt werden. (4) Dabei wird die Haut des Patienten mit einer Wellenlänge von 311nm bestrahlt. Ihr Wirkmechanismus beruht auf einer lokalen Immunsuppression. (70) Aichelburg et al. konnten in ihrer retrospektiven Datenanalyse bei 50% der

Patienten eine Abheilung der GA-Läsionen unter Schmalband-UVB-Therapie nachweisen. Bei der anderen Hälfte der Patienten wurde eine Teilremission erreicht. (73) In anderen Studien wird der UVB-Therapie jedoch nur ein unzureichender therapeutischer Effekt auf die Hautläsionen des Granuloma anulare zugeschrieben. (74) Im Vergleich zur PUVA-Therapie zeigt die UVB-Therapie, aufgrund der geringeren Eindringtiefe in die Haut, eine niedrigere Effektivität. Jedoch kann sie, aufgrund ihrer geringeren Nebenwirkungsrate, als Therapiemöglichkeit in Betracht gezogen werden. (70, 75)

Photodynamische Therapie

Bei der Photodynamischen Therapie (PDT) wird eine Creme mit Methylaminolevulinat oder Aminolävulinsäure als Photosensibilisator topisch appliziert und anschließend mit sichtbarem Licht (Laser oder inkohärente Lichtquelle) bestrahlt. (4) Die PDT stellt vor allem in der Dermatoonkologie eine etablierte Behandlungsmöglichkeit dar. Bei inflammatorischen Dermatosen wie zum Beispiel Acne vulgaris oder Viruswarzen kommt sie zum Einsatz und auch bei Granuloma anulare konnte in der Vergangenheit ein zufriedenstellender Therapieeffekt erzielt werden. Weisenseel et al. beobachteten in ihrer Studie bei 29% der Patienten eine vollständige Abheilung nach mehreren PDT Behandlungen. Bei weiteren 29% haben sich die Hautläsionen deutlich verbessert. Bei 43% der Studienteilnehmer konnte unter der Therapie keine Verbesserung festgestellt werden. (76) Die Photodynamische Therapie kann, aufgrund ihrer geringen Komplikations- und Nebenwirkungsrate und der belegten Effektivität, als mögliche Therapiemethode für das vor allem lokalisierte Granuloma anulare in Betracht gezogen werden. (77)

Excimer Laser

Bei dieser Therapieform wird Laserlicht mit einer Wellenlänge von 308nm emittiert und gezielt auf die zu behandelnden Läsionen appliziert. Dabei können umliegende, gesunde Hautareale geschont werden. Durch die hohe Bestrahlungsenergie werden weniger Therapiesitzungen und geringere Gesamtdosen benötigt. Der Excimer Laser kommt in der Therapie vieler dermatologischer Erkrankungen zum Einsatz, unter anderem bei Vitiligo und Psoriasis. Auch in der Behandlung des Granuloma anulare konnte unter der Excimer-Lasertherapie eine Verbesserung der

Hautläsionen erzielt werden. (78) Aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils und der Effektivität kann eine Therapie mit dem Excimer Laser empfohlen werden. (79)

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse, welche an der Ambulanz für Phototherapie am LKH-Univ. Klinikum für Dermatologie und Venerologie Graz durchgeführt wurde. Vor Beginn der Datenanalyse, wurde die Durchführung der Studie durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz mit dem Votum 25-294 ex 12/13 genehmigt.

2.2 PatientInnenkollektiv

Es wurden alle PatientInnen mit gesicherter Diagnose Granuloma anulare in die Studie miteingeschlossen, die von 2011 bis 2021 eine UV-Lichttherapie an der Ambulanz für Phototherapie am LKH-Univ. Klinikum für Dermatologie und Venerologie Graz erhalten haben. Zusätzlich wurden keine spezifischen Ein- oder Ausschlusskriterien beachtet.

2.3 Erhebung der Daten

Zunächst wurden im „Filemaker“, dem elektronischen PatientInnendokumentationssystem der Phototherapie Spezialambulanz der Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie, über eine Suchfunktion alle PatientInnen mit der Diagnose „Granuloma anulare“ gesucht und davon, alle PatientInnen die eine UV-Lichttherapie an der Phototherapieambulanz der Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie erhalten haben, ausgewählt. Die PatientInnendaten wurden pseudonymisiert in eine Excel-Tabelle eingetragen und auch die Daten zu den Phototherapien sowie die Wirkung der einzelnen Therapien wurden dort zusammengefasst. Neben allgemeinen PatientInnendaten wie Geschlecht und Alter bei Therapiebeginn, wurden Vorerkrankungen und laufende Medikation, erfasst. Zudem wurden Krankheitsdauer, sowie die genaue Lokalisation der Hautläsionen

angegeben. Die UV-Lichttherapie betreffend wurden Parameter wie Anzahl der Bestrahlungen, Therapien pro Woche, Dauer der Therapie sowie Erstdosis, Enddosis und kumulative Gesamtdosis erhoben.

2.4 Analyse der Daten

Die Analyse der Daten erfolgte mit dem Statistik Programm „IBM SPSS Statistics“. Als Hauptzielgröße wurde der Rückgang des Hautbefalls unter den einzelnen UV-Lichttherapieformen (orale PUVA, Bade-PUVA, Gel-PUVA, UVA-1, UVB-311nm) definiert. Um das Therapieansprechen genau zu analysieren, erfolgte eine Unterteilung in Abflachung, Abblassen und Abheilung der Hautläsionen. Auch die Fläche des Hautbefalls vor und nach stattgehabter Phototherapie, wurde erhoben. Die Beurteilung des Therapieerfolgs erfolgte anhand der Fotodokumentationen, die vor und nach der UV-Lichttherapie angefertigt wurden. Zudem wurden Informationen aus Arztbriefen als Hilfe für die Beurteilung des Therapieansprechens herangezogen.

Als Abheilung (*complete response (CR)*) wurde ein Rückgang der Hautläsionen von mehr als 90% unter der Therapie definiert. Eine *partial response (PR)* haben jene PatientInnen erreicht, bei denen es zwar nicht zur Abheilung gekommen ist, jedoch eine Abflachung, Abblassen oder eine Reduktion der befallenen Fläche erzielt werden konnte. Davon musste mindestens ein Kriterium zutreffen. Zudem wurde erhoben, ob es nach stattgehabter UV-Lichttherapie zu einem Rezidiv gekommen ist und ob unter den UV-Lichttherapien Nebenwirkungen aufgetreten sind.

2.5 Datenschutz

Die Namen der PatientInnen wurden mit einer Zahl codiert und in einer Excel-Tabelle zusammengefasst. Die Tabelle mit den Namen der PatientInnen befindet sich auf einem zugriffsbeschränkten Computer in der Phototherapieambulanz des LKH-Univ. Klinikums für Dermatologie und Venerologie Graz. Zugang zur Liste mit den Namen der PatientInnen haben nur berechtigte Personen. Die Erhebung und Auswertung der Daten der PatientInnen, erfolgte ausschließlich mit Hilfe der pseudonymisierten Tabelle.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Informationen zum PatientInnenkollektiv

Von 94 PatientInnen (Frauen/Männer) mit gesicherter Diagnose „Granuloma anulare“, die in der Phototherapieambulanz zwischen 2011 bis 2021 betreut wurden, haben 58 PatientInnen innerhalb der letzten 10 Jahre eine UV-Lichttherapie erhalten. Unter diesen 58 waren 46 Frauen (79,3%) und 12 Männer (20,7%). Es wurden insgesamt 83 UV-Lichttherapien durchgeführt, das heißt, einige PatientInnen erhielten zwei oder mehr Phototherapiezyklen. Davon wurden 21 UVA-1 Therapiezyklen (n=18; Anzahl der PatientInnen, die eine Therapie erhalten haben), 2 UVB-311nm Therapiezyklen (n=2) und 60 PUVA-Therapiezyklen (n=50) begonnen. Von den PUVA-Therapien waren 40 orale-PUVA-Therapien (n=35), 16 Bade-PUVA-Therapien (n=16) und 4 Gel-PUVA-Therapien (n=4). Die Wirkung der einzelnen UV-Lichttherapiezyklen wurde bei allen PatientInnen beurteilt, die zur Nachkontrolle an die Phototherapieambulanz kamen und mehr als 10 Einzeltherapiesitzungen erhalten haben. Somit konnten von insgesamt 83 begonnenen UV-Lichttherapien, 73 Therapien für die Beurteilung der Wirkung herangezogen werden. Davon waren 17 UVA-1 Therapien (n=14), 2 UVB-311nm Therapien (n=2), 35 orale-PUVA Therapien (n=30), 16 Bade-PUVA Therapien (n=16) und 3 Gel-PUVA Therapien (n=3).

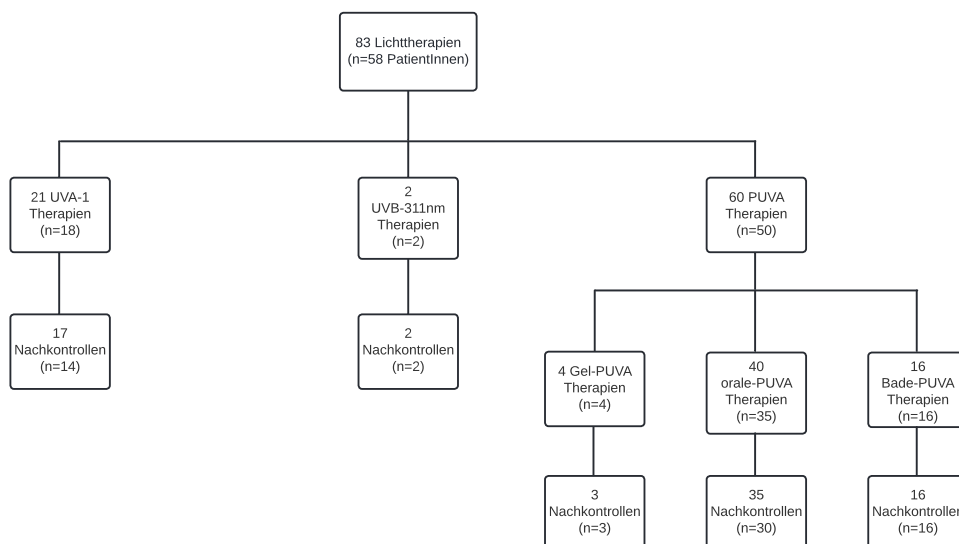


Abbildung 1. Flussdiagramm zur Darstellung der durchgeführten UV-Lichttherapien an der Ambulanz für Phototherapie; Nachkontrollen: PatientInnen, die mehr als 10 Einzeltherapiesitzungen erhalten haben; n: Anzahl der PatientInnen

3.2 Epidemiologische Daten des PatientInnenkollektivs

Es wurden die epidemiologischen Daten von insgesamt 58 PatientInnen mit Granuloma anulare erhoben, die in den letzten 10 Jahren eine UV-Lichttherapie an der Phototherapieambulanz der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie erhalten haben. Die Ergebnisse werden in diesem Kapitel dargestellt. Im PatientInnenkollektiv dieser Arbeit befanden sich annähernd vier Mal so viele Frauen wie Männer (Tabelle 1).

Geschlechterverteilung

	Häufigkeit	Prozent
Männer	12	20,7
Frauen	46	79,3
Gesamt	58	100

Tabelle 1. Geschlechterverteilung der Granuloma anulare PatientInnen

3.2.1 Krankheitsdauer und Alter bei Therapiebeginn

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Krankheitsdauer (Jahre)	2,75	2,00	0,17	14,00
Krankheitsdauer Frauen	2,68	2,00	0,17	14,00
Krankheitsdauer Männer	3,02	2,00	0,17	12,50

Alter bei Therapiebeginn (Jahre)	56	61	17	83
Alter bei Therapiebeginn Frauen	56	60	17	83
Alter bei Therapiebeginn Männer	58	61	30	77

Tabelle 2. Krankheitsdauer (in Jahren) und Alter bei Therapiebeginn (in Jahren) im gesamten PatientInnenkollektiv und getrennt bei Frauen und Männern

Tabelle 2 zeigt die Krankheitsdauer, die die PatientInnen bei der Erstvorstellung in der Phototherapieambulanz angegeben haben, sowie das Alter der PatientInnen bei Therapiebeginn. Das mediane Alter des gesamten PatientInnenkollektivs bei Therapiebeginn lag bei 61 Jahren. Der jüngste Patient, der eine Behandlung begonnen hat, war 17 Jahre und der älteste Patient hat mit 83 Jahren eine UV-Lichttherapie erhalten. Es wurden die Daten von Frauen und Männern getrennt voneinander analysiert, um potentielle Unterschiede in den Geschlechtergruppen zu identifizieren. Geschlechtsspezifische Unterschiede im Zeitraum zwischen dem Auftreten erster Hautveränderungen und der Erstvorstellung an der Klinik konnten festgestellt werden. Im Durchschnitt wurden Frauen (mittlere Krankheitsdauer: 2,68 Jahre), nach dem Auftreten erster Hautveränderungen, früher vorstellig als Männer (mittlere Krankheitsdauer: 3,02 Jahre). Betrachtet man das Alter der PatientInnen bei Beginn der Phototherapie, sind keine großen Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern zu verzeichnen (mittleres Alter bei Frauen: 56 Jahre; mittleres Alter bei Männern: 58 Jahre).

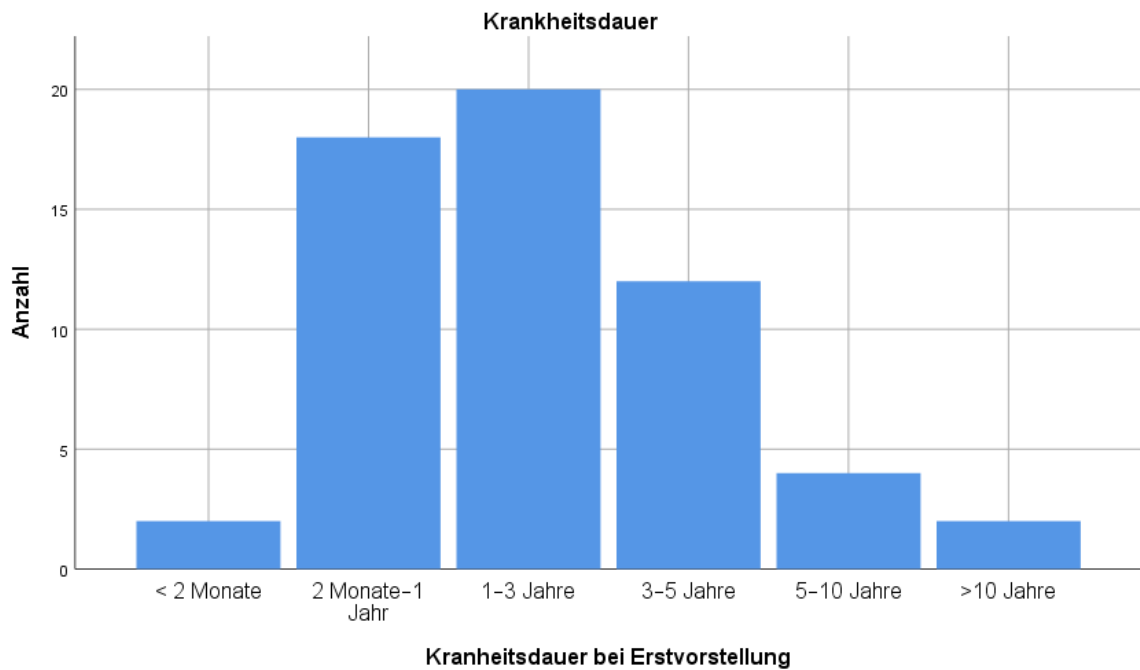


Abbildung 2. Krankheitsdauer der PatientInnen bei Erstvorstellung in der Phototherapieambulanz

Die bei der Erstvorstellung angegebene Krankheitsdauer der PatientInnen wurde zur besseren Veranschaulichung in sechs Gruppen unterteilt. Anhand Abbildung 2 kann gezeigt werden, dass die meisten PatientInnen (n=20) 1-3 Jahre nach dem Auftreten erster Hautveränderungen an der Klinik vorstellig wurden.

3.2.2 Vorerkrankungen und Dauermedikation

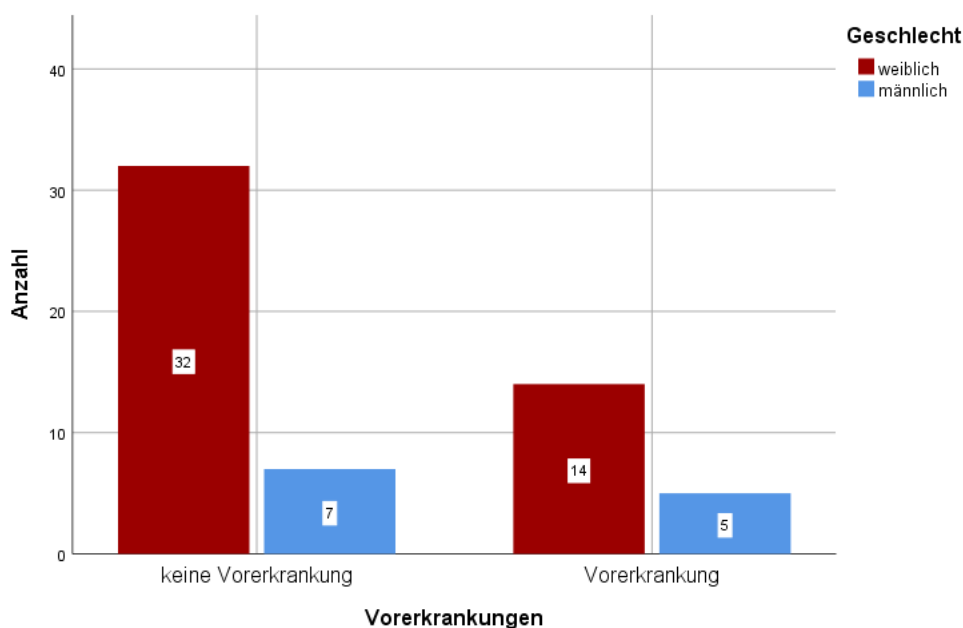


Abbildung 3. Vorerkrankungen der Granuloma anulare PatientInnen

	Frauen		Männer	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Diabetes mellitus	5	10,9	2	16,7
Hypertonie	12	26,1	2	16,7
Hepatitis	1	2,2	3	25,0
Gesamt	18	39,1	7	58,3

Tabelle 3. Häufigkeiten von Vorerkrankungen im PatientInnenkollektiv

Das PatientInnenkollektiv wurde auf das Vorliegen von Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie und Hepatitis untersucht. Hierbei konnte festgestellt werden, dass insgesamt 19 von 58 PatientInnen (33%) an einer der genannten Vorerkrankungen erkrankt waren (Abb. 2). Mit 26,1% der Frauen und 16,7% der Männer war die Hypertonie die häufigste Vorerkrankung (Tab.3). Insgesamt haben 16 der 58 PatientInnen (28%) eine laufende Dauertherapie mit Blutdruckdrucksenker (β -Blocker, ACE-Hemmer) oder Antidiabetika angegeben.

3.2.3 Vortherapien

	Anzahl	Prozent
Anzahl der Vortherapien vor 1. UV-Lichttherapie	57	100
Lokaltherapie	42	73,7
Systemische Steroidtherapie	10	17,5
Fumarsäure	2	3,5
Chloroquin, Hydroxychloroquin	3	5,3

Tabelle 4. Vortherapien vor der ersten UV-Lichttherapie

Insgesamt wurden 57 Vortherapien, welche topische Therapien, systemische Steroidtherapien sowie die Therapie mit Fumarsäure und Antimalariamittel (Chloroquin, Hydroxychloroquin) beinhalten, durchgeführt. Bei der topischen Therapie kamen am häufigsten lokale Kortikosteroide zum Einsatz.

46 von 58 PatientInnen (79,3%) haben mindestens eine der genannten Therapien vor der UV-Lichttherapie erhalten, während 12 PatientInnen (20,7%) ohne jegliche Vortherapie eine UV-Lichttherapie begonnen haben.

3.2.4 Ausdehnung und Lokalisation der Hautläsionen

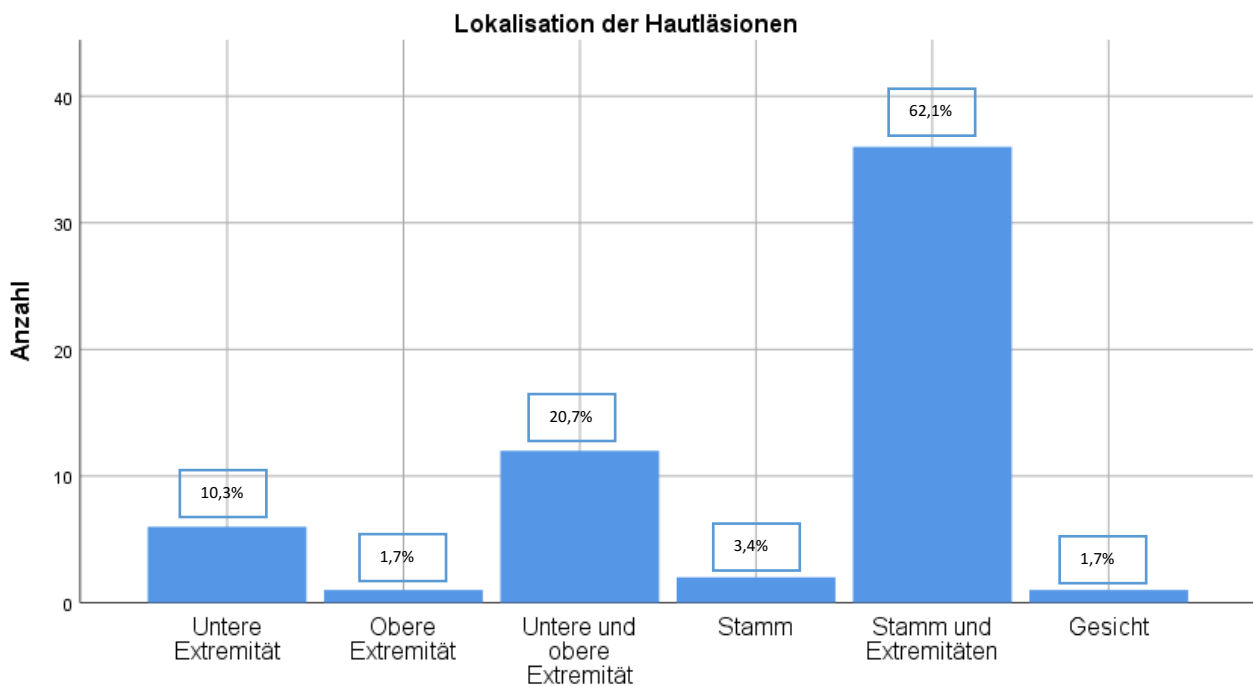


Abbildung 4. Verteilung der Hautläsionen; die Angabe der Lokalisation ist immer auf den Befall von mindestens einer Extremität bezogen (i.e., mindestens eine untere Extremität; mindestens eine obere Extremität; mindestens eine untere und eine obere Extremität; Stamm plus mindestens eine untere oder obere Extremität)

Der mittlere Hautbefall der PatientInnen vor Beginn der UV-Lichttherapie lag bei 11% (Median: 8%). Der größte Anteil der Frauen und Männer hatte sowohl am Stamm als auch an den Extremitäten Hautveränderungen. Bei insgesamt 12 von 58 PatientInnen (20,7%) waren die Hautläsionen auf den oberen und unteren

Extremitäten verteilt, jedoch ohne Beteiligung des Körperstamms. Ein isoliertes Auftreten von Hautveränderungen an den oberen Extremitäten wurde bei einem Patienten (1,7%) beschrieben. Insgesamt war die untere Extremität mit 50 beschriebenen Läsionen, die am häufigsten dokumentierte Lokalisation. Bei nur einem Patienten wurden Hautveränderungen im Gesicht beschrieben, welches somit am seltensten beteiligt war. Der Zusammenhang zwischen dem Alter der PatientInnen bei Therapiebeginn und dem Hautbefall vor der Therapie wurde mit der Pearson Korrelation getestet und ist in Abbildung 4 dargestellt. Es konnte festgestellt werden, dass ältere PatientInnen einen signifikant größeren Hautbefall bei Therapiebeginn verzeichneten (p-Wert = 0,001; Pearson Korrelationskoeffizient $r = 0,375$).

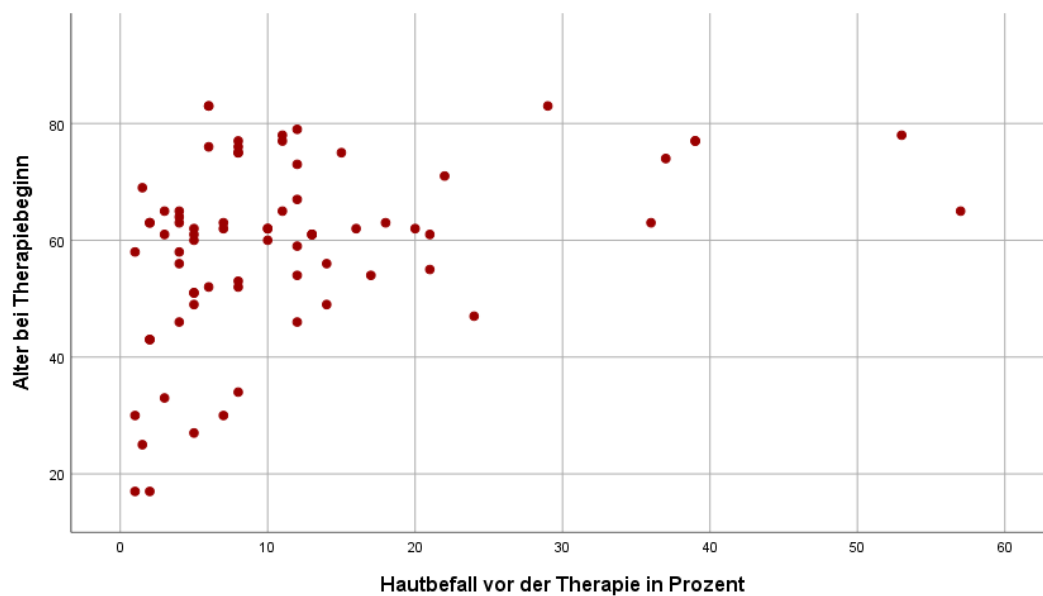


Abbildung 5. Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen dem Alter der PatientInnen (in Jahren) und dem Hautbefall (in Prozent) bei Therapiebeginn

3.3 Therapiedaten

3.3.1 Bestrahlungsdosis und Therapiezahl

UVA-1 (n=17 Therapien)				
	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Erstdosis <i>Einheit Joule/cm²</i> <i>[J/ cm²]</i>	19,00	20,00	10,00	30,00
Enddosis <i>Einheit Joule/cm²</i> <i>[J/ cm²]</i>	55,00	50,00	50,00	130,00
Gesamtdosis <i>Einheit Joule/cm²</i> <i>[J/ cm²]</i>	1391	1650	440	1790
Therapiefrequenz/Woche	3	3	2	3
Therapiezahl	28	33	10	37
Therapiedauer (Wochen)	14	13	3	42
Bade-PUVA (n=16)				
	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Erstdosis <i>Einheit Joule/cm²</i> <i>[J/ cm²]</i>	0,39	0,30	0,25	1,00
Enddosis <i>Einheit Joule/cm²</i> <i>[J/ cm²]</i>	3,86	4,00	1,75	5,00
Gesamtdosis <i>Einheit Joule/cm²</i> <i>[J/ cm²]</i>	47,81	53,78	16,50	80,80
Therapiefrequenz/Woche	2	2	1	2
Therapiezahl	23	24	10	37
Therapiedauer (Wochen)	14	13	8	31

Orale-PUVA (n=35)				
	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Erstdosis <i>Einheit Joule/cm²</i> <i>[J/ cm²]</i>	0,76	0,50	0,20	1,50
Enddosis <i>Einheit Joule/cm²</i> <i>[J/ cm²]</i>	3,72	4,00	1,50	6,00
Gesamtdosis <i>Einheit Joule/cm²</i> <i>[J/ cm²]</i>	64,72	59,50	12,25	162,00
Therapiefrequenz/Woche	2	2	2	3
Therapiezahl	25	25	13	51
Therapiedauer (Wochen)	14	13	7	23
Gel-PUVA (n=3)				
	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Erstdosis <i>Einheit Joule/cm²</i> <i>[J/ cm²]</i>	0,37	0,30	0,30	0,50
Enddosis <i>Einheit Joule/cm²</i> <i>[J/ cm²]</i>	2,87	2,30	1,30	5,00
Gesamtdosis <i>Einheit Joule/cm²</i> <i>[J/ cm²]</i>	37,03	18,60	10,40	82,10
Therapiefrequenz/Woche	2	2	2	2
Therapiezahl	18	14	12	29
Therapiedauer (Wochen)	11	8	5	21
UVB-311nm (n=2)				
	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Erstdosis <i>Einheit Joule/cm²</i> <i>[J/ cm²]</i>	0,35	0,35	0,30	0,40
Enddosis <i>Einheit Joule/cm²</i> <i>[J/ cm²]</i>	0,80	0,80	0,70	0,90

Gesamtdosis <i>Einheit Joule/cm² [J/ cm²]</i>	6,98	6,98	6,90	7,05
Therapiefrequenz/Woche	3	3	3	3
Therapiezahl	13	13	13	13
Therapiedauer (Wochen)	5	5	4	5

Tabelle 5. Eckdaten der einzelnen UV-Lichttherapieformen

Die verschiedenen UV-Lichttherapien wurden anhand der Anzahl der Einzeltherapiesitzungen pro durchgeführter UV-Lichttherapie verglichen. Die UVA-1 Therapie ist mit einer durchschnittlichen Therapiezahl von 28 die Therapie mit der größten Anzahl an Therapiesitzungen, gefolgt von der oralen PUVA-Therapie mit 25 Therapien im Durchschnitt. Bei den beiden durchgeführten UVB-311nm Therapien beträgt die durchschnittliche Therapiezahl 13. Die mittlere Therapiezahl der Bade-PUVA liegt bei 23 und die der Gel-PUVA Therapie bei 18. Bei der UVA-1 und der UVB-311nm Therapie wurden im Durchschnitt 3 Therapien pro Woche durchgeführt. Bei allen PUVA-Therapieformen waren es durchschnittlich 2 Therapien pro Woche.

3.3.2 Nebenwirkungen und Therapieabbrüche

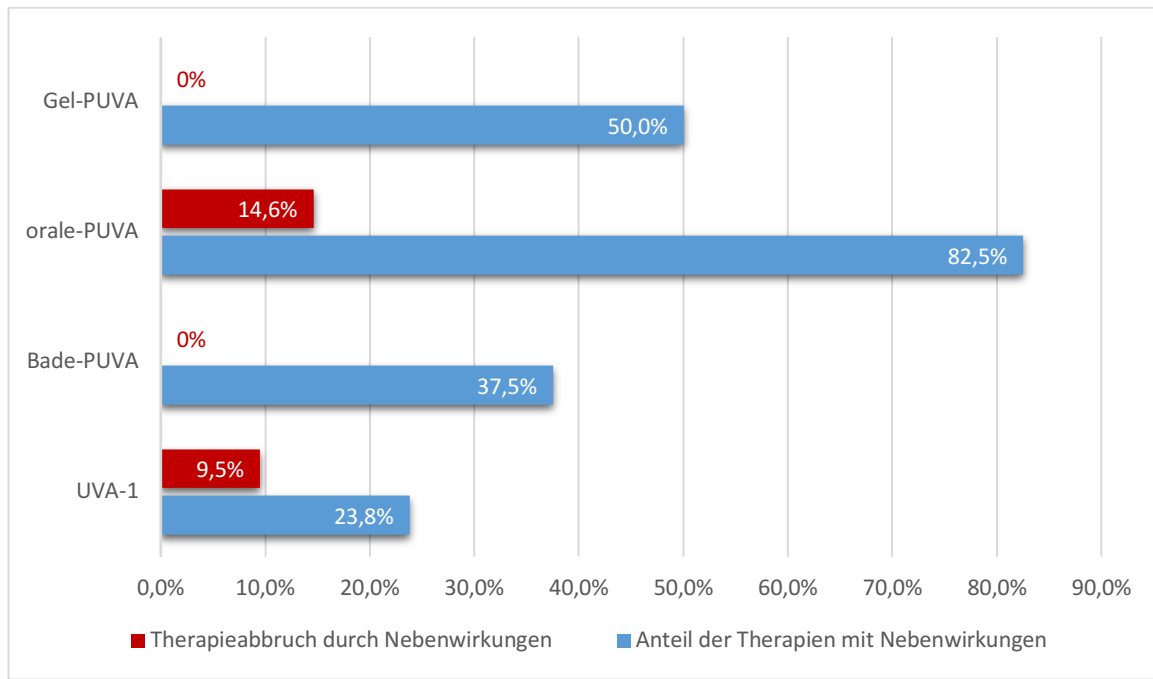


Abbildung 6. Auftreten von Nebenwirkungen unter den UV-Lichttherapieformen und Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen; die UVB-311nm Therapie wurde aufgrund der geringen Zahl an PatientInnen (n=2) nicht dargestellt

Es wurde das Auftreten von Nebenwirkungen unter den einzelnen Phototherapien ermittelt und in Abbildung 4 graphisch dargestellt. Bei insgesamt 82,5% der durchgeführten oralen-PUVA Therapien (33 von 40 Therapien) wurden Nebenwirkungen wie Rötungen, Übelkeit oder polymorphe Lichtdermatosen (PLD) beschrieben. 14,6% der oralen-PUVA Therapien (6 von 40 Therapien) wurden aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Die orale-PUVA Therapie stellt damit die Therapie mit der größten Anzahl an Nebenwirkungen und Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen dar. Bei 2 von 4 (50%) Gel-PUVA Therapien ist es zu Nebenwirkungen gekommen und bei den zwei durchgeführten UVB-311nm Therapien, wurden bei beiden Therapien Nebenwirkungen wie Rötung und polymorphe Lichtdermatose (PLD) angegeben. Aufgrund einer Polymorphen Lichtdermatose wurde eine UVB-311nm Therapie nach 13 Einzeltherapiesitzungen abgebrochen. Die UVA-1 Therapie ist mit 23,8% (5 von 21 Therapien) die UV-Lichttherapie, unter der am wenigsten Nebenwirkungen beschrieben wurden. Bei 37,5% der Bade-PUVA Therapien (6 von 16 Therapien) sind Nebenwirkungen

aufgetreten, jedoch wurde keine einzige Therapie aufgrund unerwünschter Wirkungen abgebrochen.

Anzahl (%)					
	UVA-1	Bade-PUVA	Orale-PUVA	Gel-PUVA	UVB-311nm
Erythem	4 (19)	6 (37,5)	26 (65)	2 (50)	2 (100)
Übelkeit	1 (4,8)	0 (0)	9 (22,5)	0 (0)	0 (0)
PLD	1 (4,8)	0 (0)	6 (15)	0 (0)	2 (100)
Gesamt	6	6	41	2	4
Therapieabbruch (bei NW)	2 (9,5)	0 (0)	6 (14,6)	0 (0)	1 (50)

Tabelle 6. Arten von Nebenwirkungen unter den UV-Lichttherapieformen und Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen

In Tabelle 6 sind die verschiedenen Nebenwirkungen, die unter den UV-Lichttherapien aufgetreten sind, genauer dargestellt. Unter allen Therapieformen war Hautrötung die Nebenwirkung, die am häufigsten angegeben wurde. Insgesamt wurden 9 (10,8%) von allen durchgeführten UV-Lichttherapien aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Als häufigsten Grund für einen vorzeitigen Therapieabbruch wurde das Auftreten von Übelkeit unter der Behandlung angegeben. Dies betrifft aber in 9 von 10 Fällen die orale-PUVA, während 1 Fall von Übelkeit unter UVA-1 Therapie beschrieben wurde.

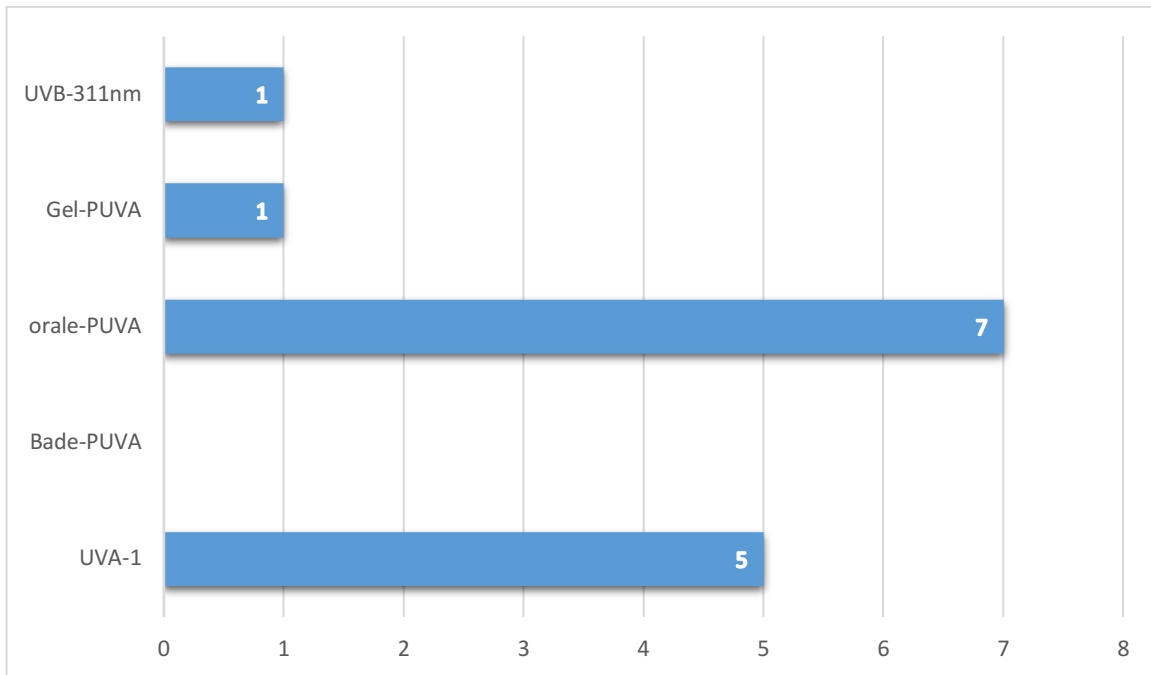


Abbildung 7. Anzahl aller Therapieabbrüche pro UV-Lichttherapieform

Unter den 83 begonnenen UV-Lichttherapien gab es insgesamt 14 Therapieabbrüche (16,8%). Das Auftreten von Nebenwirkungen unter der Therapie war die häufigste beschriebene Ursache für einen vorzeitigen Therapieabbruch. Von 83 begonnenen UV-Lichttherapien wurden insgesamt 9 Therapien (10,8%) aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Eine Therapie wurde als abgebrochen bezeichnet, wenn ≤ 10 Einzelbestrahlungen durchgeführt wurden. Bei 3 von 83 UV-Lichttherapien (3,6%) wurde keine genauere Angabe zum Grund für den vorzeitigen Abbruch gemacht. 1 von 83 Therapien (1,2%) wurde aufgrund ausbleibender Wirkung abgebrochen und eine weitere der 83 Therapien (1,2%) konnte aufgrund der COVID-19-Pandemie nicht weiter fortgesetzt werden.

3.3.3 Wirkung der Therapieformen

Von 83 UV-Lichttherapien, die von 58 PatientInnen begonnen wurden, konnte bei insgesamt 73 Therapien die Wirkung erhoben werden. Das Outcome der Phototherapie wurde bei jenen PatientInnen beurteilt, die mehr als 10 Einzeltherapiesitzungen erhalten haben und bei welchen, nach stattgehabter Therapie, die Wirkung im elektronischen Patientenverwaltungssystem dokumentiert wurde, bzw. anhand einer Fotodokumentation abgeschätzt werden konnte.

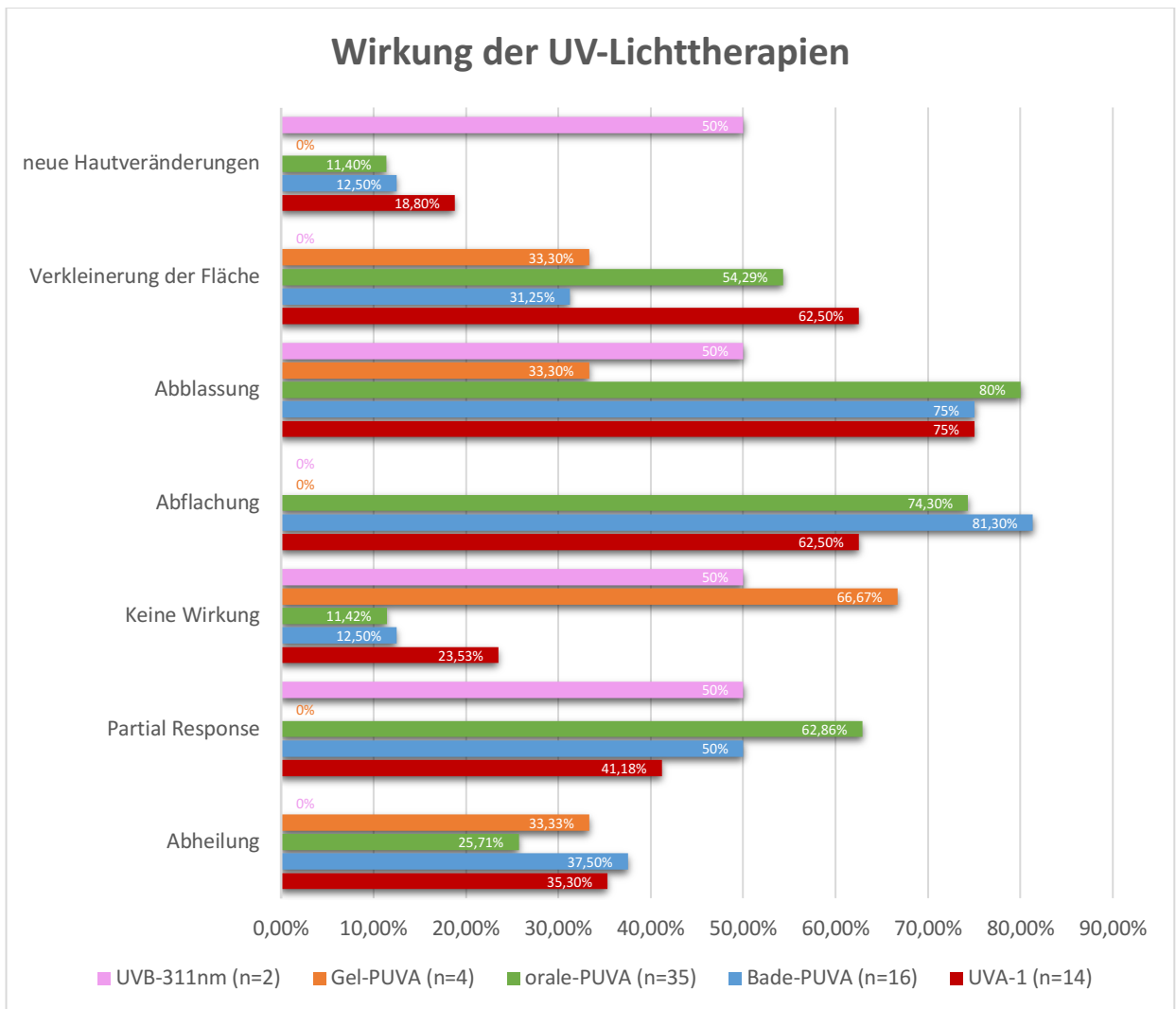


Abbildung 8. Anteile der Wirkung der einzelnen UV-Lichttherapieformen in Prozent; aufgrund der oft multiplen Auswirkung der UV-Lichttherapieformen auf die Hautläsionen, kann eine Therapieform i.e. ein Abblassen und eine Abflachung gleichzeitig bewirken.

Um die Wirkung der einzelnen Therapieformen zu vergleichen und mögliche Unterschiede identifizieren zu können, wurden die Daten gesammelt in der Abbildung 6 dargestellt. Insgesamt konnte ein Drittel (33,3% - 37,5%) aller PatientInnen unter PUVA oder UVA-1 Therapie eine Abheilung der Hautläsionen erzielen. Als *partial response* wurde eine Abflachung oder Abblassen der Läsionen, oder eine Verkleinerung der befallenen Fläche definiert. Davon musste ein Kriterium zutreffen. Bei mehr als der Hälfte der durchgeführten oralen PUVA Therapien ist es zumindest zu einem partiellen Therapieansprechen gekommen und auch bei 50% aller Bade-PUVA Therapien konnte eine *partial response* festgestellt werden. Die

Bade-PUVA Therapie ist die Therapieform, unter der es am häufigsten zu einer Abflachung der Hautläsionen gekommen ist, während eine Ablassen am häufigsten unter oraler PUVA Therapie beobachtet werden konnte. Die UVA-1 Therapie verzeichnet den größten Anteil an Therapien, unter welchen eine Verkleinerung der befallenen Hautfläche beobachtet werden konnte. Bei insgesamt 13 von 73 UV-Lichttherapien (9,49%) konnte keine Wirkung erreicht werden. Bei einer der beiden durchgeführten UVB-311nm Therapien konnte eine *partial response* festgestellt werden, während unter der anderen keine Wirkung erzielt werden konnte. Aufgrund der geringen Zahl an durchgeführten UVB-311nm Therapien wurde kein Vergleich zu den anderen Therapieformen durchgeführt.

	p-Wert
PR – orale PUVA vs. Bade-PUVA	1,000
CR – orale PUVA vs. Bade-PUVA	0,510
PR – orale PUVA vs. UVA-1	0,203
CR – orale PUVA vs. UVA-1	0,525
PR – Bade-PUVA vs. UVA-1	0,635
CR – Bade-PUVA vs. UVA-1	1,000

Tabelle 7. Vergleich der Wirkung einzelner Therapieformen anhand des Fischers Exakt Tests

Das Ansprechen (*partial response (PR)* und *complete response (CR)*) der einzelnen UV-Lichttherapiearten wurde anhand des Fischers Exakt Test verglichen. Es konnte kein Unterschied im Therapieansprechen zwischen oraler PUVA und Bade-PUVA festgestellt werden. Auch im Vergleich der beiden Therapieformen mit der UVA-1 Therapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Wirkung. Die UVA-1 Therapie zeigt somit kein signifikant geringeres Ansprechen als die PUVA Therapien. Auch im Gesamtansprechen (CR + PR) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiearten verzeichnet werden.

3.3.4 Korrelationen von PatientInnenmerkmalen und Therapieansprechen

Eine Analyse für das Vorliegen von Zusammenhängen zwischen dem Ausmaß des Hautbefalls, der Krankheitsdauer, Vorerkrankungen und Alter der PatientInnen mit dem Therapieansprechen aller UV-Lichttherapien kombiniert wurde mit dem

Fischers Exakt Test durchgeführt. Es konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den genannten Beobachtungen nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der Fischers Exakt Analyse sind in Tabelle 9 dargestellt.

	p-Wert
Hautbefall und CR	0,599
Hautbefall und PR	0,093
Krankheitsdauer und CR	0,804
Krankheitsdauer und PR	0,349
Vorerkrankungen und CR	0,295
Vorerkrankungen und PR	0,518
Alter der PatientInnen und CR	0,601
Alter der PatientInnen und PR	0,750

Tabelle 8. Korrelationen von Ausmaß des Hautbefalls (in %), Krankheitsdauer (in Jahren), Vorerkrankungen und Alter der PatientInnen bei Therapiebeginn (in Jahren) und der Wirkung (CR oder PR) aller UV-Lichttherapieformen zusammengefasst; Einteilung des Hautbefalls in $\leq 5\%$ oder $>5\%$; Einteilung der Krankheitsdauer in ≤ 24 Monate oder >24 Monate; Einteilung des Alters in <60 Jahre oder ≥ 60 Jahre

4 Diskussion

Vorrangiges Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die Wirkung der verschiedenen UV-UV-Lichttherapieformen (orale PUVA, Bade-PUVA, Gel-PUVA, UVA-1, UVB-311nm) in der Therapie des Granuloma anulare zu vergleichen und mögliche Unterschiede im Therapieansprechen zu identifizieren.

Hinsichtlich der epidemiologischen Merkmale wurde unser PatientInnenkollektiv auf Geschlechterverteilung, Krankheitsdauer und Alter sowie geschlechtsspezifische Unterschiede untersucht.

Von den untersuchten 58 PatientInnen, waren 46 Frauen (79,3%) und 12 Männer (20,7%), die aufgrund von Granuloma anulare in der Phototherapieambulanz vorstellig wurden. Auch in der Literatur wurde ein häufigeres Vorkommen beim weiblichen Geschlecht beobachtet, unter anderem in einer Arbeit von Barbieri et al., in der das Auftreten von Granuloma anulare drei Mal häufiger bei Frauen beschrieben wurde. (80) Auch Yousaf et al. konnten mit 306 Frauen (75,2%) und 101 Männern (24,8%) ein deutlich häufigeres Vorkommen beim weiblichen Geschlecht feststellen. (81)

Das mittlere Alter bei Krankheitsbeginn lag im PatientInnenkollektiv dieser Studie bei 54,6 Jahren. In weiteren Arbeiten wurde das durchschnittliche Alter beim Auftreten erster Granuloma anulare Läsionen mit 51,7 Jahren (21) bzw. 55 Jahren (82) angegeben, womit unsere Ergebnisse im selben Bereich liegen.

Die mittlere Dauer zwischen dem Auftreten erster Hautläsionen und der Erstvorstellung an der Klinik lag in unserem PatientInnenkollektiv bei 2,75 Jahren. Es konnten geschlechtsspezifische Unterschiede in der mittleren Krankheitsdauer festgestellt werden. Frauen wurden nach dem Auftreten erster Hautveränderungen, durchschnittlich früher an der Klinik vorstellig als Männer. Dies könnte darauf hindeuten, dass Frauen einen größeren psychischen Leidensdruck durch die Erkrankung verspüren und deshalb rascher ärztliche Hilfe suchen.

In der Studie von Wallet-Faber et al. lag die durchschnittliche Dauer zwischen dem Erstauftreten von Hautveränderungen und Erstvorstellung bei 5,9 Jahren, also deutlich höher, verglichen mit dem PatientInnenkollektiv dieser Studie. Ein Grund warum die Zahl hier deutlich höher liegt könnte ein schwierigerer Zugang zum Gesundheitssystem und dessen medizinischen Leistungen sein. Da die Studie in

einem Krankenhaus in Paris durchgeführt wurde, ist dies jedoch eher unwahrscheinlich. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Krankheitsdauer konnten in dieser Studie keine festgestellt werden. (83)

In dieser Arbeit konnte eine Korrelation zwischen Alter der PatientInnen und Größe des Hautbefalls verzeichnet werden. Unsere Resultate untermauernd, wurde in der Literatur das Auftreten von generalisiertem Granuloma anulare, welches durch einen größeren Hautbefall gekennzeichnet ist, gehäuft bei älteren PatientInnen beschrieben. (7, 81)

Das PatientInnenkollektiv dieser Studie wurde auf das Vorliegen von assoziierten Erkrankungen wie Diabetes mellitus (DM), Hypertonie und Hepatitis untersucht.

In der Literatur ist eine mögliche Assoziation von Granuloma anulare mit DM umstritten. In der Fall-Kontroll-Studie von Nebesio et al. konnte kein signifikant häufigeres Vorkommen von DM bei Granuloma anulare PatientInnen im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden. (84) Im Gegensatz dazu konnten Yun et al. in einer koreanischen Multicenter-Studie eine höhere Prävalenz von DM bei Granuloma anulare PatientInnen (7%) im Vergleich mit der koreanischen Durchschnittsbevölkerung (5,42%) nachweisen und empfehlen deshalb ein Diabetes-Screening von PatientInnen mit Granuloma anulare mit einem Alter über 40 Jahren aus. (85) Zudem konnte in einer retrospektiven Studie von Studer et al. bei 10 von 84 Granuloma anulare PatientInnen (12%) DM festgestellt werden, was einem erheblich höheren Anteil verglichen mit der regionalen Normalbevölkerung (5%), entspricht. (9) Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in unserer Studie, mit einem Anteil an DM von 12% unter den Granuloma anulare PatientInnen. Im Vergleich dazu lag im Jahr 2019 die Prävalenz von DM in der österreichischen Durchschnittsbevölkerung bei 6,6%. (86)

In der Literatur wird in einzelnen Fallberichten eine Assoziation von Granuloma anulare mit Hepatitis B (36) und Hepatitis C (37) beschrieben. Yousaf et al. konnte bei 12 von 336 Granuloma anulare PatientInnen (4%) eine infektiöse Hepatitis feststellen. (81) In unserer Studie wurde bei insgesamt 4 PatientInnen (7%) eine Hepatitis diagnostiziert.

Im Vergleich dazu lag die Prävalenz von Hepatitis B in der österreichischen Gesamtbevölkerung im Jahr 2016 bei 0,5% und jene der Hepatitis C zwischen 0,15-0,4%, was einer Gesamtprävalenz von 0,65 – 0,9% entspricht und somit weit unter unseren Resultaten für den Prozentsatz an Hepatitis für Granuloma anulare

PatientInnen liegt. (87) Dies könnte auf eine mögliche Assoziation zwischen den beiden Erkrankungen hindeuten.

Der Großteil der PatientInnen dieser Studie hat vor dem Beginn einer UV-Lichttherapie eine lokale oder systemische Vortherapie erhalten. Am häufigsten kamen lokale Kortikosteroide als Vortherapie zum Einsatz, gefolgt von systemischen Kortikosteroiden.

Auch in zahlreichen weiteren Studien gelten lokale Kortikosteroide als die häufigste Erstlinientherapie für das Granuloma anulare. (80, 82, 88) Nordmann et al. untersuchten in einer retrospektiven Datenanalyse unterschiedliche Therapiemodalitäten und sprechen eine Empfehlung für den Einsatz von lokalen Kortikosteroiden als First-line Therapie aus. (82) Bei 47% aller PatientInnen konnte eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden, während eine komplette Abheilung nur bei 10% und eine *partial response* bei 19% aller PatientInnen erzielt werden konnte. Ein Fortschreiten der Erkrankung unter lokaler Kortikosteroidtherapie wurde bei 9% der PatientInnen beschrieben. (82) Auch Joshi et al. empfehlen in einer Reviewstudie den Einsatz von lokalen Kortikosteroiden als sichere und effektive First-Line-Therapie mit geringen Kosten. Eine Therapieresistenz ist jedoch häufig zu beobachten, weswegen oftmals andere Therapiemodalitäten herangezogen werden müssen. (74)

In unserer Studie haben insgesamt 40 von 58 PatientInnen (69%) lokale Steroide als Vortherapie erhalten. Aufgrund der unzureichenden Wirkung der lokalen Kortikosteroidtherapie wurde bei allen 40 PatientInnen im Anschluss daran eine der oben angeführten UV-Lichttherapien durchgeführt.

Die Wirksamkeit von systemischen Kortikosteroiden in der Therapie des Granuloma anulare konnte noch nicht eindeutig nachgewiesen werden und bisher wurde deren Therapieeffekt nur in einzelnen Fallberichten beschrieben. (19) Einerseits konnten Rubin et al. bei 3 von 6 PatientInnen eine Verbesserung der Läsionen nach oraler Kortikosteroidtherapie feststellen. (88) Andererseits wird in einigen Studien der Einsatz von oralen Kortikosteroiden in der Therapie des Granuloma anulare nicht empfohlen. (4,19) Es wird auf die Problematik von systemischen Nebenwirkungen und möglichen Kontraindikationen für PatientInnen mit assoziierten Erkrankungen, wie zum Beispiel Diabetes mellitus, hingewiesen. Zudem sind hohe Dosen

erforderlich, um erwünschte Wirkungen zu erzielen und ein Rezidiv der Läsionen nach Sistieren der Therapie ist häufig. (19, 89)

Wang et al. empfehlen daher die Phototherapie als gut untersuchte und effektive Therapiestrategie. Nur im Falle von Unwirksamkeit der UV-Lichttherapie sollte auf systemische Therapiemodalitäten, wie zum Beispiel Antimalariamittel, zurückgegriffen werden. (4)

In der vorliegenden Studie konnte in Hinblick auf Gesamttherapieansprechen (CR und PR) kein signifikanter Unterschied zwischen den UV-Lichttherapieformen festgestellt werden. Insgesamt konnte bei 2/3 aller durchgeführten oralen-PUVA, Bade-PUVA und UVA-1 Therapien eine Besserung der Hautläsionen erreicht werden. Bei 89% (31 von 35) der durchgeführten oralen-PUVA Therapien zeigte sich eine Abheilung oder Verbesserung (CR+PR) der Hautläsionen. Bei 88% (14 von 16) der Bade-PUVA Therapien konnte eine CR oder eine PR erreicht werden. Bei der UVA-1 Therapie waren es insgesamt 77% (13 von 17).

Auch im Vergleich der einzelnen Therapieformen hinsichtlich CR zeigte sich kein signifikanter Unterschied in unserem PatientInnenkollektiv. Jedoch konnte festgestellt werden, dass die Bade-PUVA Therapie mit einer CR von 38% (6 von 16) eine tendenziell bessere Wirkung zeigte als andere Therapieformen. Unter UVA-1 Therapie konnte bei 35% (6 von 17) der Therapien eine CR erzielt werden und unter oraler-PUVA Therapie waren es 26% (9 von 35).

Auch einige andere Studien beschäftigten sich mit dem Stellenwert der unterschiedlichen UV-Lichttherapieformen in der Behandlung von Granuloma anulare.

In einer retrospektiven Studie von Browne et al. wurden 33 Granuloma anulare PatientInnen (25 Frauen, 8 Männer) mit oraler-PUVA und Bade-PUVA therapiert. Insgesamt wurden 44 UV-Lichttherapiezyklen durchgeführt, wovon 38 orale-PUVA Therapien und 6 Bade-PUVA Therapien waren. Es konnte bei 50% aller UV-Lichttherapien eine vollständige Abheilung der Läsionen erreicht werden. Bei weiteren 16% wurde eine deutliche Verbesserung beschrieben und bei 25% der Therapien konnte nur eine leichte Besserung erzielt werden. Insgesamt wurde bei 66% aller Therapien eine zufriedenstellende Wirkung (Abheilung oder deutliche Besserung) beschrieben. Zwischen dem Therapieansprechen von oraler-PUVA und

Bade-PUVA konnte, wie auch in unserer Studie, kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Das durchschnittliche Alter der PatientInnen, die eine Abheilung erreicht haben, unterschied sich nicht vom Rest des Kollektivs. Zudem konnte im Rahmen dieser Studie keine signifikante Korrelation zwischen Krankheitsdauer und Therapieansprechen nachgewiesen werden. (90) Dies stimmt mit den Resultaten unserer Studie überein, in der ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter bzw. Krankheitsdauer und dem Therapieansprechen festgestellt werden konnte.

In der Studie von Nordmann et al. erhielten 20 PatientInnen eine UVA-1 Therapie, 8 PatientInnen eine UVB-Therapie und 11 PatientInnen wurden mit einer PUVA Therapie behandelt, wobei nicht näher bezeichnet wurde, welche Art von PUVA-Therapie zum Einsatz kam. Unter der UVA-1 Therapie konnten 15% (3 von 20) der PatientInnen eine CR und 30% (6 von 20) eine PR erzielen. Bei 35% (7 von 20) wurde ein stabiler Krankheitszustand angegeben und bei 5% (1 von 20) wurde ein Fortschreiten der Erkrankung unter der Therapie beschrieben. Unter der PUVA-Therapie konnte bei 27% (3 von 11) der PatientInnen eine CR und bei 36% (4 von 11) eine PR erreicht werden. Ein stabiler Krankheitszustand wurde bei 27% (3 von 11) der PatientInnen angegeben, bei 9% (1 von 11) eine Progression der Erkrankung. Von den PatientInnen, die eine UVB-Therapie erhalten haben, konnte kein Patient eine vollständige Abheilung erreichen. Jedoch kam es bei 38% der PatientInnen (3 von 8) zu einer PR und 50% der PatientInnen (4 von 8) erreichten einen stabilen Krankheitszustand unter der Therapie. Bei 13% (1 von 8) wurde ein Fortschreiten der Erkrankung unter der UV-Lichttherapie dokumentiert. (82)

Die gering besseren Ansprechraten in unserer Studie, verglichen mit den Ergebnissen von Nordmann et al., lassen sich möglicherweise darauf zurückführen, dass ein Abblassen der Hautläsionen ein weniger gutes Kriterium für die Therapiewirkung ist als eine Abflachung oder eine Verkleinerung der befallenen Fläche. Unter UV-Lichttherapie mit PUVA oder UVA-1 kommt es zu einer stärkeren Bräunung der Haut, wodurch die anfängliche Rötung der Granuloma anulare Läsionen weniger auffällig wird. Eine weitere Erklärung für einen besseren Therapieerfolg könnten die höheren Therapiezahlen in unserer Studie sein. Bei der Bade-PUVA lag die mediane Therapiezahl bei 24 und bei der oralen-PUVA

Therapie verzeichnete sie einen Wert von 25. In der Studie von Browne et al. wurde eine mediane Therapiezahl von 18 angegeben. (90)

Unabhängig von der Wirkung zeigten die verschiedenen UV-Lichttherapien im PatientInnenkollektiv dieser Studie eine unterschiedliche Häufung von Nebenwirkungen. Die UVA-1 Therapie verzeichnete unter allen Therapieformen die kleinste Zahl an Nebenwirkungen. Somit kann festgestellt werden, dass die UVA-1 Therapie einerseits aufgrund ihrer zufriedenstellenden Wirkung aber vor allem aufgrund eines günstigen Nebenwirkungsprofils empfohlen werden kann. Hierbei sollte jedoch erwähnt werden, dass die UVA-1 Therapie nur in sehr wenigen UV-Lichttherapiezentren in Österreich verfügbar ist, und die Bade-PUVA Therapie auch nur in den größeren Abteilungen für Photodermatologie angeboten wird. Aufgrund der mehrmals benötigten Einzeltherapiesitzungen pro Woche und der teilweise weiten Anfahrtswege sind die beiden Therapieformen für viele PatientInnen nicht praktikabel.

Als Alternativen zur Phototherapie stehen neue Therapiemodalitäten wie der Januskinasaseinhibitor (JAK-Inhibitor) Tofacitinib, oder Biologika wie zum Beispiel Adalimumab oder Infliximab, zur Verfügung. (74) Wang et al. behandelte 5 Granuloma anulare PatientInnen mit Tofacitinib für 6 Monate. Bei 3 PatientInnen kam es zu einer vollständigen Abheilung und 2 PatientInnen konnten eine Verbesserung der Läsionen unter der Therapie erreichen. (91) In der Literatur sind zur Wirkung dieser neuen Therapiemodalitäten bis dato nur einzelne Fallstudien vorhanden. Um deren wahren Stellenwert in der Behandlung des Granuloma anulare zu untersuchen, sollten in Zukunft größere kontrollierte Studien durchgeführt werden.

In Hinblick auf die Problematik, dass die UVA-1 und Bade-PUVA Therapie nur begrenzt verfügbar sind und mangelnde Daten zu den oben genannten Therapiealternativen vorhanden sind, sollte PatientInnen mit Granuloma anulare die orale-PUVA als kostengünstige, sichere und gut verfügbare Therapiemodalität empfohlen werden. Zudem konnte in einigen vorausgegangenen Studien bestätigt werden, dass die orale-PUVA Therapie hohe Effektivität in der Behandlung des Granuloma anulare zeigt. (70, 82, 90) Auch in der vorliegenden Studie verzeichnete sie bei den meisten PatientInnen eine gute Wirkung. An dieser Stelle soll daher

betont werden, wie wichtig es ist, dass diese Therapieform weiterhin in dermatologischen Abteilungen angeboten wird.

Zusammenfassend konnte anhand dieser Studie die Effektivität und Sicherheit der UV-Lichttherapie (orale-PUVA, Bade-PUVA, UVA-1 Therapie) in der Behandlung des Granuloma anulare gezeigt werden. Sowohl in unserem PatientInnenkollektiv, als auch in diversen anderen Studien konnten mit der UV-Lichttherapie zufriedenstellende Ergebnisse, bei einem günstigen Nebenwirkungsprofil, erzielt werden. Deshalb sollte abschließend nochmals betont werden, dass Granuloma anulare PatientInnen eine Behandlung mit UV-Lichttherapie weiterhin empfohlen und angeboten werden sollte.

Literaturverzeichnis

1. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mainetti C, Peeters MA, Laffitte E. Cutaneous Granulomatosis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):131-46.
 2. Kowalzick L. [Granuloma annulare]. *Hautarzt.* 2005;56(11):1071-81; quiz 82.
 3. Schmieder SJ, Harper CD, Schmieder GJ. Granuloma Annulare. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
4. Wang J, Khachemoune A. Granuloma Annulare: A Focused Review of Therapeutic Options. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(3):333-44.
 5. Alirezaei P, Farshchian M. Granuloma annulare: relationship to diabetes mellitus, thyroid disorders and tuberculin skin test. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:141-5.
 6. Piette EW, Rosenbach M. Granuloma annulare: Pathogenesis, disease associations and triggers, and therapeutic options. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(3):467-79.
 7. Piette EW, Rosenbach M. Granuloma annulare: Clinical and histologic variants, epidemiology, and genetics. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(3):457-65.
 8. García-Gil MF, Álvarez-Salafranca M, Martínez García A, Ara-Martín M. Generalized granuloma annulare after pneumococcal vaccination. *An Bras Dermatol.* 2021;96(1):59-63.
 9. Studer EM, Calza AM, Saurat JH. Precipitating factors and associated diseases in 84 patients with granuloma annulare: a retrospective study. *Dermatology.* 1996;193(4):364-8.
 10. Keimig EL. Granuloma Annulare. *Dermatol Clin.* 2015;33(3):315-29.

11. Butsch F, Weidenthaler-Barth B, von Stebut E. [Granuloma annulare]. *Hautarzt*. 2015;66(11):867-75.
12. Friedman-Birnbaum R, Haim S, Gideone O, Barzilai A. Histocompatibility antigens in granuloma annulare. Comparative study of the generalized and localized types. *Br J Dermatol*. 1978;98(4):425-8.
13. HLA antigens in autoimmune thyroid diseases. *Arch Intern Med*. 1978;138(4):567-70.
14. Min MS, Wu J, He H, Sanz-Cabanillas JL, Del Duca E, Zhang N, et al. Granuloma annulare skin profile shows activation of T-helper cell type 1, T-helper cell type 2, and Janus kinase pathways. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(1):63-70.
15. Umbert P, Belcher RW, Winkelmann RK. Lymphokines (MIF) in the serum of patients with sarcoidosis and cutaneous granuloma annulare. *Br J Dermatol*. 1976;95(5):481-5.
16. Hsu S, Le EH, Khoshevis MR. Differential diagnosis of annular lesions. *Am Fam Physician*. 2001;64(2):289-96.
17. Thornsberry LA, English JC, 3rd. Etiology, diagnosis, and therapeutic management of granuloma annulare: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(4):279-90.
18. Mensing H, Jänner M. [Granuloma anulare giganteum]. *Hautarzt*. 1981;32(5):256-7.
19. Lukács J, Schliemann S, Elsner P. Treatment of generalized granuloma annulare - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(8):1467-80.
20. Garg S, Baveja S. Monthly rifampicin, ofloxacin, and minocycline therapy for generalized and localized granuloma annulare. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015;81(1):35-9.
21. Dabski K, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare: clinical and laboratory findings in 100 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20(1):39-47.

22. Requena L, Fernández-Figueras MT. Subcutaneous granuloma annulare. *Semin Cutan Med Surg.* 2007;26(2):96-9.
23. Felner EI, Steinberg JB, Weinberg AG. Subcutaneous granuloma annulare: a review of 47 cases. *Pediatrics.* 1997;100(6):965-7.
24. Alves J, Barreiros H, Bártolo E. Perforating Granuloma Annulare - An Unusual Subtype of a Common Disease. *Healthcare (Basel).* 2014;2(3):338-45.
25. Penas PF, Jones-Caballero M, Fraga J, Sánchez-Pérez J, García-Díez A. Perforating granuloma annulare. *Int J Dermatol.* 1997;36(5):340-8.
26. Khanna U, North JP. Patch-type granuloma annulare: An institution-based study of 23 cases. *J Cutan Pathol.* 2020;47(9):785-93.
27. Hanke CW, Bailin PL, Roenigk HH, Jr. Annular elastolytic giant cell granuloma. A clinicopathologic study of five cases and a review of similar entities. *J Am Acad Dermatol.* 1979;1(5):413-21.
28. Muse M, Prohaska J, Shah M, White W, Appel J. Granuloma annulare on the palms. *Dermatol Online J.* 2021;27(4).
29. Lima AL, Illing T, Schliemann S, Elsner P. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(4):541-53.
30. Vázquez-López F, Pereiro M, Jr., Manjón Haces JA, González López MA, Soler Sánchez T, Fernández Coto T, et al. Localized granuloma annulare and autoimmune thyroiditis in adult women: a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(4):517-20.
31. Mangold AR, Cumsky HJL, Costello CM, Xie DY, Buras MR, Nelson SA, et al. Clinical and histopathologic features of paraneoplastic granuloma annulare in association with solid organ malignancies: A case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(5):913-20.e1.
32. Smoller BR, Madhusudhan KT, Scott MA, Horn TD. Granuloma annulare: another manifestation of Bartonella infection? *Am J Dermatopathol.* 2001;23(6):510-3.

33. Kapoor R, Piris A, Saavedra AP, Duncan LM, Nazarian RM. Wolf isotopic response manifesting as postherpetic granuloma annulare: a case series. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(2):255-8.
34. Ruocco E, Baroni A, Cutrì FT, Filioli FG. Granuloma annulare in a site of healed herpes zoster: Wolf's isotopic response. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17(6):686-8.
35. Tolkki L, Hokynar K, Meri S, Panelius J, Puolakkainen M, Ranki A. Granuloma Annulare and Morphea: Correlation with *Borrelia burgdorferi* Infections and Chlamydia-related Bacteria. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(3):355-60.
36. Ma HJ, Zhu WY, Yue XZ. Generalized granuloma annulare associated with chronic hepatitis B virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(2):186-9.
37. Granel B, Serratrice J, Rey J, Bouvier C, Weiller-Merli C, Disdier P, et al. Chronic hepatitis C virus infection associated with a generalized granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(5 Pt 2):918-9.
38. Toro JR, Chu P, Yen TS, LeBoit PE. Granuloma annulare and human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol*. 1999;135(11):1341-6.
39. Wu W, Robinson-Bostom L, Kokkotou E, Jung HY, Kroumpouzou G. Dyslipidemia in granuloma annulare: a case-control study. *Arch Dermatol*. 2012;148(10):1131-6.
40. Errichetti E, Lallas A, Apalla Z, Di Stefani A, Stinco G. Dermoscopy of Granuloma Annulare: A Clinical and Histological Correlation Study. *Dermatology*. 2017;233(1):74-9.
41. Moll I. *Duale Reihe Dermatologie*: Thieme; 2016.
42. Errichetti E, Stinco G. Dermoscopy of Granulomatous Disorders. *Dermatol Clin*. 2018;36(4):369-75.

43. Lallas A, Zaballos P, Zalaudek I, Apalla Z, Gourhant JY, Longo C, et al. Dermoscopic patterns of granuloma annulare and necrobiosis lipoidica. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(4):425-7.
44. Corrà A, Quintarelli L, Verdelli A, Portelli F, Massi D, Caproni M. Granulomatous Dermatitis and Systemic Disease: An Association to Consider. *Biomed Res Int*. 2020;2020:3281380.
45. Umbert P, Winkelmann RK. Histologic, ultrastructural and histochemical studies of granuloma annulare. *Arch Dermatol*. 1977;113(12):1681-6.
46. Vázquez-Osorio I, Quevedo A, Rodríguez-Vidal A, Rodríguez-Díaz E. Usefulness of ultrasonography in the diagnosis of subcutaneous granuloma annulare. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(3):e200-e1.
47. Cyr PR. Diagnosis and management of granuloma annulare. *Am Fam Physician*. 2006;74(10):1729-34.
48. Trayer KP, Savage K, Studdiford JS. Annular Lesions: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2018;98(5):283-91.
49. Jacob JS, Krenek G, Tschen J. Perforating Granuloma Annulare Mimicking Psoriasis. *Cureus*. 2020;12(8):e9983.
50. Goertz RS, Klotzek W. [Pityriasis rosea in myocarditis]. *Med Klin (Munich)*. 2010;105(2):109-10.
51. Asai J. What is new in the histogenesis of granulomatous skin diseases? *J Dermatol*. 2017;44(3):297-303.
52. Salomon N, Walchner M, Messer G, Plewig G, Röcken M. [Bath-PUVA therapy of granuloma annulare]. *Hautarzt*. 1999;50(4):275-9.
53. Jain S, Stephens CJ. Successful treatment of disseminated granuloma annulare with topical tacrolimus. *Br J Dermatol*. 2004;150(5):1042-3.
54. Rallis E, Stavropoulou E, Korfitis C. Granuloma annulare of childhood successfully treated with potent topical corticosteroids previously unresponsive to

tacrolimus ointment 0.1%: report of three cases. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(7):e475-6.

55. Simon M, Jr., von den Driesch P. Antimalarials for control of disseminated granuloma annulare in children. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(6):1064-5.

56. Grewal SK, Rubin C, Rosenbach M. Antimalarial therapy for granuloma annulare: Results of a retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):765-7.

57. Ziering CL, Rabinowitz LG, Esterly NB. Antimalarials for children: indications, toxicities, and guidelines. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(5 Pt 1):764-70.

58. Schulze-Dirks A, Petzoldt D. [Granuloma annulare disseminatum: successful therapy with fumaric acid ester]. *Hautarzt.* 2001;52(3):228-30.

59. Wollina U, Langner D. Treatment of disseminated granuloma annulare recalcitrant to topical therapy: a retrospective 10-year analysis with comparison of photochemotherapy alone versus photochemotherapy plus oral fumaric acid esters. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(10):1319-21.

60. Baskan EB, Turan A, Tunali S. A case of generalized granuloma annulare with myelodysplastic syndrome: successful treatment with systemic isotretinoin and topical pimecrolimus 1% cream combination. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(5):693-5.

61. Schleicher SM, Milstein HJ, Lim SJ, Stanton CD. Resolution of disseminated granuloma annulare with isotretinoin. *Int J Dermatol.* 1992;31(5):371-2.

62. Marcus DV, Mahmoud BH, Hamzavi IH. Granuloma annulare treated with rifampin, ofloxacin, and minocycline combination therapy. *Arch Dermatol.* 2009;145(7):787-9.

63. Ghaoui N, Hanna E, Abbas O, Kibbi AG, Kurban M. Update on the use of dapsone in dermatology. *Int J Dermatol.* 2020;59(7):787-95.

64. Steiner A, Pehamberger H, Wolff K. Sulfone treatment of granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(6):1004-8.

65. Wozel G, Blasum C. Dapsone in dermatology and beyond. *Arch Dermatol Res.* 2014;306(2):103-24.
66. Chen A, Truong AK, Worswick S. The role of biologics in the treatment of chronic granuloma annulare. *Int J Dermatol.* 2019;58(5):622-6.
67. Min MS, Lebwohl M. Treatment of recalcitrant granuloma annulare (GA) with adalimumab: A single-center, observational study. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(1):127-33.
68. Langrock A, Weyers W, Schill WB. [Balneophotochemotherapy in disseminated granuloma annulare]. *Hautarzt.* 1998;49(4):303-6.
69. Schnopp C, Tzaneva S, Mempel M, Schulmeister K, Abeck D, Tanew A. UVA1 phototherapy for disseminated granuloma annulare. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2005;21(2):68-71.
70. Cunningham L, Kirby B, Lally A, Collins P. The efficacy of PUVA and narrowband UVB phototherapy in the management of generalised granuloma annulare. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(2):136-9.
71. Pai SB, Shetty S. Guidelines for bath PUVA, bathing suit PUVA and soak PUVA. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2015;81(6):559-67.
72. Prasad S, Coias J, Chen HW, Jacobe H. Utilizing UVA-1 Phototherapy. *Dermatol Clin.* 2020;38(1):79-90.
73. Aichelburg MC, Pinkowicz A, Schuster C, Volc-Platzer B, Tanew A. Patch granuloma annulare: clinicopathological characteristics and response to phototherapy. *Br J Dermatol.* 2019;181(1):198-9.
74. Joshi TP, Duvic M. Granuloma Annulare: An Updated Review of Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment Options. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(1):37-50.
75. Pavlovsky M, Samuelov L, Sprecher E, Matz H. NB-UVB phototherapy for generalized granuloma annulare. *Dermatol Ther.* 2016;29(3):152-4.

76. Weisenseel P, Kuznetsov AV, Molin S, Ruzicka T, Berking C, Prinz JC. Photodynamic therapy for granuloma annulare: more than a shot in the dark. *Dermatology*. 2008;217(4):329-32.
77. Hanneken S, Schulte KW, Neumann NJ. [Photodynamic therapy of granuloma annulare]. *Hautarzt*. 2008;59(4):283-5.
78. Bronfenbrener R, Ragi J, Milgraum S. Granuloma annulare treated with excimer laser. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5(11):43-5.
79. Verne SH, Kennedy J, Falto-Aizpurua LA, Griffith RD, Nouri K. Laser treatment of granuloma annulare: a review. *Int J Dermatol*. 2016;55(4):376-81.
80. Barbieri JS, Rodriguez O, Rosenbach M, Margolis D. Incidence and Prevalence of Granuloma Annulare in the United States. *JAMA Dermatol*. 2021;157(7):824-30.
81. Yousaf A, Boustany OJ, Gerbo M, Waris S, Davis S, Fang W, et al. Localized Versus Generalized Granuloma Annulare: A Retrospective Review of 407 Patients. *J Cutan Med Surg*. 2021;25(4):384-9.
82. Nordmann TM, Kim JR, Dummer R, Anzengruber F. A Monocentric, Retrospective Analysis of 61 Patients with Generalized Granuloma Annulare. *Dermatology*. 2020;236(4):369-74.
83. Wallet-Faber N, Farhi D, Gorin I, Carlotti A, Plantier F, Dupin N, et al. Outcome of granuloma annulare: shorter duration is associated with younger age and recent onset. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(1):103-4.
84. Nebesio CL, Lewis C, Chuang TY. Lack of an association between granuloma annulare and type 2 diabetes mellitus. *Br J Dermatol*. 2002;146(1):122-4.
85. Yun JH, Lee JY, Kim MK, Seo YJ, Kim MH, Cho KH, et al. Clinical and pathological features of generalized granuloma annulare with their correlation: a retrospective multicenter study in Korea. *Ann Dermatol*. 2009;21(2):113-9.
86. OECD, Union E. Health at a Glance: Europe 20202020.

87. Control ECfDPa. Systematic review on hepatitis B and C prevalence in the EU/EEA. 2016.
88. Rubin CB, Rosenbach M. Granuloma annulare: a retrospective series of 133 patients. *Cutis*. 2019;103(2):102-6.
89. Torres T, Pinto Almeida T, Alves R, Sanches M, Selores M. Treatment of recalcitrant generalized granuloma annulare with adalimumab. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(12):1466-8.
90. Browne F, Turner D, Goulden V. Psoralen and ultraviolet A in the treatment of granuloma annulare. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27(2):81-4.
91. Wang A, Rahman NT, McGeary MK, Murphy M, McHenry A, Peterson D, et al. Treatment of granuloma annulare and suppression of proinflammatory cytokine activity with tofacitinib. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(5):1795-809.