

Diplomarbeit

Lupus erythematodes mit kutaner Manifestation

**Aufarbeitung der klinischen, immunologischen und demogra-
phischen Charakteristika und dessen Therapie.
Eine retrospektive Studie.**

eingereicht von

Stefan Vaterl, BSc. MSc.

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Wolfgang Salmhofer

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Peter Wolf

Graz, 1. Dezember 2025

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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und der Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 1. Dezember 2025

Stefan Vaterl, eh.

Danksagungen

Ich danke Prof. Wolfgang Salmhofer und Prof. Peter Wolf für ihre Unterstützung und laufende Betreuung meiner Studie sehr herzlich!

Zusammenfassung

Diese Diplomarbeit befasst sich mit den klinischen, immunologischen und demographischen Charakteristika des Lupus erythematoses mit kutaner Manifestation und den angewandten Therapieansätzen in einer retrospektiven Studie. Die Analyse basiert auf den Daten von 443 PatientInnen, die an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz zwischen dem 01.01.2014 und dem 31.12.2023 mit der Diagnose eines Lupus erythematoses betreut wurden. Mittels systematischer Auswertung der im elektronischen Krankenhausinformationssystem openMEDOCS hinterlegten Dokumentation wurden Parameter wie LE-Subtyp, Geschlecht, Alter (bei Erstdiagnose sowie bei letztem Befund), histologische Befunde, Ergebnisse der direkten Immunfluoreszenz (DIF), ANA-Titer und Antikörper-Subsets, Systembeteiligung sowie medikamentöse Behandlungen erhoben.

Die Verteilung der LE-Subtypen in der untersuchten Kohorte zeigt, dass der chronisch diskoide Lupus erythematoses (CDLE) mit 163 Fällen (36,8 %) am häufigsten beobachtet wurde, gefolgt von subakut kutanem Lupus erythematoses (SCLE) mit 111 Fällen (25,1 %), Lupus erythematoses tumidus (LET) mit 104 Fällen (23,5 %), systemischem Lupus erythematoses (SLE) mit 33 Fällen (7,4 %), Chilblain Lupus erythematoses (CHLE) mit 26 Fällen (5,9 %) und Lupus erythematoses profundus (LEP) mit 6 Fällen (1,4 %). Subtypenübergreifend waren 321 (72,5 %) der PatientInnen weiblich. Zudem ergaben sich Unterschiede im mittleren Patientenalter sowie im Alter bei Erstdiagnose. PatientInnen mit SCLE stellten mit im Durchschnitt $61,1 \pm 16,4$ (Mittelwert \pm SD) Jahren die älteste Gruppe dar, gefolgt von PatientInnen mit CDLE mit einem mittleren Patientenalter von $55,2 \pm 14,6$ Jahren (statistisch signifikanter Unterschied, $p < 0,001$). Das höchste durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose wiesen SCLE-PatientInnen mit $53,8 \pm 17,4$ Jahren auf, gefolgt von CDLE mit $45,6 \pm 15,5$ Jahren. Die jüngeren Altersgruppen bei Erstdiagnose umfassten PatientInnen mit SLE ($41,9 \pm 18,4$ Jahre) und LEP ($39,8 \pm 6,2$ Jahre).

Wurde eine histologische Untersuchung durchgeführt, was bei 396 PatientInnen (89,4 %) der Fall war, ergab diese bei 383 (96,7 %) PatientInnen ein mit Lupus vereinbares Ergebnis. LE-typische Veränderungen stellten damit das Hauptkriterium für eine finale LE-Diagnose dar. Eine DIF-Untersuchung wurde bei 92 der 443 PatientInnen (20,8 %) durchgeführt. Auffällig ist, dass trotz positiver Histologie oftmals kein Lupusband in der DIF nachgewiesen werden konnte. So waren bei CDLE 21 von 35 (60,0 %), bei SCLE 13 von 25 (52,0 %) und bei LET 17 von 19 (89,5 %) der durchgeführten DIF-Untersuchungen unauffällig.

Immunologisch zeigte sich bei SCLE eine hohe Positivität des ANA-Titers. Dabei wiesen 93 PatientInnen (83,8 % der SCLE-Kohorte) positive ANA auf, während auch 71 (43,6 %) der CDLE-PatientInnen einen positiven ANA-Titer hatten. Die Analyse der Antikörper-Subsets offenbarte, dass bei SCLE insbesondere Ro- (88,3 %) und La-Antikörper (36,9 %) vorherrschten, bei CDLE Ro-Antikörper zu 27 % positiv und CHLE, LEP und LET überwiegend AK-negativ waren.

Hinsichtlich einer (späteren) Organbeteiligung fällt insbesondere bei SCLE eine erhöhte Rate im Vergleich zu den anderen LE-Formen auf, wobei 22 PatientInnen (19,8 % der SCLE-Kohorte) eine Beteiligung des Bewegungsapparates (statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu CDLE, $p < 0,001$) und 5 PatientInnen (4,5 %) des hämatopoetischen Systems (statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu CDLE, $p = 0,01$; Leukopenie und/oder Anämie und/oder Thrombozytopenie in mindestens zwei voneinander unabhängigen Laboruntersuchungen) zeigten. Bei SLE ergab sich erwartungsgemäß eine komplexe Organbeteiligung. Zudem wurde eine statistisch signifikant erhöhte Prävalenz eines Sjögren-Syndroms bei SCLE-PatientInnen im Vergleich zur Gesamtpopulation festgestellt, während die Prävalenz eines Raynaud-Phänomens in der LE-Kohorte keinen signifikanten Unterschied zu bevölkerungsbezogenen Werten aufwies. Therapeutisch werden vor allem topische Behandlungsansätze genutzt, wobei 427 der PatientInnen (96,4 %) mit topischen Glukokortikoiden (TCS) und 343 (77,4 %) mit Calcineurininhibitoren (TCI) behandelt wurden. Systemische Therapieansätze umfassen vor allem Antimalariamedikamente wie Chloroquin (298 PatientInnen; 67,3 % aller PatientInnen), Hydroxychloroquin (195; 44,0 %), Mepacrin (67; 15,1 %); sowie Prednisolon (138; 31,2 %) und weitere immunmodulatorische Substanzen.

Insgesamt beschäftigt sich diese Arbeit ausführlich mit der Frage um den Stellenwert der direkten Immunfluoreszenz in der LE-Diagnostik. Die in dieser Studie erhobenen Daten deuten darauf hin, dass die Indikation zur Immunfluoreszenz in Zukunft noch enger gestellt werden könnte. Zudem ergab die Arbeit, dass bei PatientInnen mit SCLE (wie auch mit SLE) eine potenzielle Sicca-Symptomatik erfragt sowie bei klinischem Verdacht eine weiterführende Diagnostik in Richtung Sjögren-Syndrom durchgeführt werden sollte.

Abstract

This thesis presents a retrospective study examining the clinical, immunological, and demographic characteristics of cutaneous manifestations of lupus erythematosus (LE), as well as the therapeutic approaches employed. The analysis is based on data from 443 patients who were treated for a diagnosis of lupus erythematosus at the Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Graz, between January 1, 2014, and December 31, 2023. Using a systematic evaluation of the documentation stored in the electronic hospital information system openMEDOCS, parameters such as LE subtype, sex, age (at initial diagnosis and at last documented visit), histopathological findings, results of direct immunofluorescence (DIF), ANA titer and antibody subsets, systemic involvement, and pharmacological treatments were collected.

The distribution of LE subtypes in the studied cohort revealed that chronic discoid lupus erythematosus (CDLE) was most frequently observed, with 163 cases (36.8 %), followed by subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) with 111 cases (25.1 %), lupus erythematosus tumidus (LET) with 104 cases (23.5 %), systemic lupus erythematosus (SLE) with 33 cases (7.4 %), chilblain lupus erythematosus (CHLE) with 26 cases (5.9 %), and lupus erythematosus profundus (LEP) with 6 cases (1.4 %). Across subtypes, 321 patients (72.5 %) were female. Differences were also observed in mean patient age and age at diagnosis. Patients with SCLE were the oldest group on average, with a mean age of 61.1 ± 16.4 years (mean \pm SD), followed by those with CDLE at 55.2 ± 14.6 years (statistically significant difference, $p < 0.001$). The highest average age at initial diagnosis was observed in patients with SCLE (53.8 ± 17.4 years), followed by CDLE (45.6 ± 15.5 years). The youngest age groups at diagnosis included patients with SLE (41.9 ± 18.4 years) and LEP (39.8 ± 6.2 years).

A histopathological examination was performed in 396 patients (89.4 %), and in 383 of these cases (96.7 %), the findings were consistent with LE. Thus, LE-typical histological changes represented the main criterion for establishing a definitive LE diagnosis. A DIF examination was conducted in 92 of the 443 patients (20.8 %). Notably, despite positive histology, a lupus band could often not be detected in DIF. In CDLE, 21 of 35 cases (60.0 %), in SCLE 13 of 25 (52.0 %), and in LET 17 of 19 (89.5 %) DIF tests showed no pathological findings.

Immunologically, SCLE was associated with a high ANA positivity rate. In this group, 93 patients (83.8 % of the SCLE cohort) tested positive for ANA, while 71 patients (43.6 %)

with CDLE also had a positive ANA titer. Analysis of the antibody subsets revealed that Ro (88.3 %) and La antibodies (36.9 %) were predominant in SCLE. Ro antibodies were also present in 27.0 % of CDLE patients. CHLE, LEP, and LET were largely negative for auto-antibodies.

Regarding organ involvement, SCLE showed a markedly higher rate compared to other LE forms. In this group, 22 patients (19.8 % of the SCLE cohort) exhibited involvement of the musculoskeletal system (statistically significant difference compared to CDLE, $p < 0.001$), and 5 patients (4.5 %) showed involvement of the hematopoietic system (statistically significant compared to CDLE, $p = 0.01$; defined as leukopenia and/or anemia and/or thrombocytopenia in at least two independent laboratory tests). As expected, SLE was associated with complex systemic involvement. In contrast, systemic involvement in other LE forms was documented far less frequently.

From a therapeutic standpoint, topical treatments were predominantly used, with 427 patients (96.4 %) treated with topical corticosteroids (TCS) and 343 (77.4 %) with topical calcineurin inhibitors (TCI). Systemic therapies primarily included antimalarial drugs such as chloroquine (298 patients; 67.3 %), hydroxychloroquine (195; 44.0 %), and mepacrine (67; 15.1 %); as well as prednisolone (138; 31.2 %) and other immunomodulatory agents.

This study also provides an in-depth examination of the role of direct immunofluorescence in the diagnosis of LE. The findings suggest that the indication for immunofluorescence could be even more narrowed in the future. Furthermore, the results indicate that patients with SCLE (as well as SLE) should be screened for potential sicca symptoms and, if clinically suspected, further evaluated for Sjögren's syndrome.

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IX
TABELLENVERZEICHNIS.....	X
ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNGEN.....	XII
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 HINTERGRUND: LUPUS ERYTHEMATODES MIT KUTANER MANIFESTATION	1
1.2 PATHOPHYSIOLOGIE	2
1.3 KLINIK NACH SUBTYP.....	3
1.4 DIAGNOSTIK	10
1.4.1 Histologie.....	10
1.4.2 Weitere Diagnostik.....	11
1.4.3 Klassifikationskriterien SLE und Laboruntersuchungen	11
1.5 PRÄVENTION UND THERAPIE.....	13
1.6 DEMOGRAPHIE UND EPIDEMIOLOGIE IM ÜBERBLICK - STAND DER FORSCHUNG UND KENNTNISLÜCKEN.....	15
1.6.1 Geschlecht und Erkrankungsalter.....	16
1.6.2 CLE-Subtypen.....	17
1.6.3 Kenntnislücken.....	17
1.7 ZIELSETZUNG UND BEGRÜNDUNG DER FRAGESTELLUNG.....	17
1.8 EINSCHRÄNKUNGEN / ABGRENZUNGEN	18
2 MATERIAL UND METHODEN.....	19
2.1 ERHOBENE UND AUSGEWERTETE PARAMETER.....	19
2.2 EINSCHLUSSKRITERIEN.....	20
2.3 AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	20
2.4 PATIENTENKOHORTE UND ZEITRAUM	20
2.5 PROZEDERE DER DATENERHEBUNG UND AUSWERTUNG.....	21
2.5.1 Primäre Medocs-Suche und Screening.....	22
2.5.2 Ausgewertete Dokumente und erweiterte Ausschlussgründe	23
2.5.3 Statistische Auswertungsverfahren	24
2.6 ETHIKVOTUM.....	25
3 ERGEBNISSE / RESULTATE MIT GRAPHISCHEN DARSTELLUNGEN	26
3.1 ANZAHL UND VERTEILUNG DER LE-SUBTYPEN	26
3.2 VERTEILUNG DER GESCHLECHTER NACH SUBTYP.....	28

3.3	VERTEILUNG DES PATIENTENALTERS UND DES ALTERS BEI ERSTDIAGNOSE NACH SUBTYP	29
3.4	DURCHGEFÜHRTE HISTOLOGIE UND DIF NACH SUBTYP.....	32
3.5	ANTEIL NEGATIVER DIF BEI POSITIVER LE-HISTOLOGIE NACH SUBTYP.....	34
3.6	ANA-TITER NACH SUBTYP	36
3.7	ANTIKÖRPER-SUBSETS NACH SUBTYP	38
3.8	SYSTEMBETEILIGUNG NACH SUBTYP	40
3.9	RAYNAUD-SYMPТОМАТИК, SICCA-SYMPТОМАТИК & SJÖGREN-SYNDROM NACH SUBTYP	44
3.10	MEDIKATION (TOPISCH & SYSTEMISCH) NACH SUBTYP.....	47
4	DISKUSSION.....	52
4.1	ANTWORTEN AUF DIE ZUGRUNDELIEGENDE PROBLEMSTELLUNG & FORSCHUNGSFRAGEN	52
4.2	VERGLEICHENDE ERLÄUTERUNGEN	54
4.2.1	<i>Sjögren-Syndrom</i>	54
4.2.2	<i>Raynaud-Phänomen</i>	56
4.3	KRITISCHE REFLEXION / EINSCHRÄNKUNGEN ZU INHALT UND METHODE	58
4.4	IMPLIKATIONEN FÜR THEORIE UND PRAXIS.....	59
4.5	AUSBLICK UND ANREGUNGEN FÜR WEITERFÜHRENDE ARBEITEN.....	59
4.6	SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	60
5	LITERATURVERZEICHNIS.....	64
6	ANHANG.....	68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Krankheitsverlauf des LE	3
Abbildung 2: Eine Illustrierung der Beziehung zwischen den unterschiedlichen Subtypen des Lupus erythematoses in Bezug auf ihre klinische Ausprägung - ACLE = acute cutaneous LE; CCLE = chronic cutaneous LE; DLE = discoïd LE; SCLE = subacute cutaneous LE. .	4
Abbildung 3: Therapiealgorithmus zur Behandlung des kutanen Lupus erythematoses	15
Abbildung 4: A) Verteilung der CLE-Subtypen nach Geschlecht B) Durchschnittliches Erkrankungsalter nach Geschlecht	16
Abbildung 5: Flowchart des Screening- und Auswertungsprozesses.....	21
Abbildung 6: Medocs-Screening.....	22
Abbildung 7: Anzahl und Verteilung der LE-Subtypen.....	27
Abbildung 8: Verteilung der Geschlechter nach Subtyp.....	29
Abbildung 9: Durchgeführte DIF nach Subtyp	34
Abbildung 10: Anteil negativer DIF bei positiver LE-Histologie nach Subtyp.....	36
Abbildung 11: ANA-Titer nach Subtyp	38
Abbildung 12: Systembeteiligung nach Subtyp	42
Abbildung 13: Raynaud-Symptomatik nach Subtyp.....	45
Abbildung 14: Sicca-Symptomatik/Sjögren Syndrom nach Subtyp	47
Abbildung 15: Systemische Medikation nach Subtyp.....	49
Abbildung 16: Prävalenz Sjögren-Syndrom bei SCLE-PatientInnen und CDLE-PatientInnen im Vergleich zur Gesamtpopulation; Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle.....	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Modifizierte Düsseldorfer Klassifikation des kutanen Lupus erythematoses.....	2
Tabelle 2: Klinik des akut kutanen Lupus erythematoses (ACLE).....	5
Tabelle 3: Klinik des subakut kutanen Lupus erythematoses (SCLE).....	6
Tabelle 4: Medikamentenklassen assoziiert mit kutanem Lupus erythematoses.....	8
Tabelle 5: Klinik des chronisch kutanen Lupus erythematoses (CCLE)	9
Tabelle 6: Klinik des intermittierenden kutanen Lupus erythematoses (ICLE).....	10
Tabelle 7: CLE-typische histologische und immunhistologische Eigenschaften und Befunde	11
Tabelle 8: Aktualisierte EULAR/ACR-Klassifikationskriterien zur SLE-Diagnostik.....	13
Tabelle 9: Anzahl und Verteilung der LE-Subtypen.....	27
Tabelle 10: Verteilung der Geschlechter nach Subtyp	29
Tabelle 11: Verteilung des Patientenalters und des Alters bei Erstdiagnose nach Subtyp..	31
Tabelle 12: Durchgeführte Histologie nach Subtyp	32
Tabelle 13: Durchgeführte DIF nach Subtyp	33
Tabelle 14: Anteil negativer DIF bei positiver LE-Histologie nach Subtyp.....	35
Tabelle 15: ANA-Titer nach Subtyp	37
Tabelle 16: Antikörper-Subsets nach Subtyp.....	40
Tabelle 17: Systembeteiligung nach Subtyp	41
Tabelle 18: Betroffenes Organsystem nach Subtyp	43
Tabelle 19: Raynaud-Symptomatik nach Subtyp.....	45
Tabelle 20: Sicca-Symptomatik/Sjögren Syndrom nach Subtyp	46
Tabelle 21: Topische Medikation nach Subtyp.....	48
Tabelle 22: Systemische Medikation nach Subtyp.....	51
Tabelle 23: Prävalenz Sjögren-Syndrom bei SCLE-PatientInnen.....	56

Tabelle 24: Prävalenz Sjögren-Syndrom bei CDLE-PatientInnen.....	56
Tabelle 25: Prävalenz Raynaud-Symptomatik bei SLE-PatientInnen.....	57
Tabelle 26: Prävalenz Raynaud-Symptomatik bei CHLE-PatientInnen	58

Abkürzungen und deren Erklärungen

ACLE	Akut kutaner Lupus erythematoses (acute cutaneous LE)
ACR/EULAR-Kriterien	American College of Rheumatology / European League against Rheumatism-Kriterien
ACR-Kriterien	American College of Rheumatology-Kriterien
APS-AK	Antiphospholipid-Antikörper
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
C3	Komplementfaktoren C3
C4	Komplementfaktoren C4
CCLE	Chronisch kutaner Lupus erythematoses (chronic cutaneous LE)
CDLE	Chronisch diskoider Lupus erythematoses (chronic discoid LE)
CHLE	Chilblain Lupus erythematoses
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
CLE	Kutaner Lupus erythematoses (Cutaneous lupus erythematoses)
CQ	Chloroquin
CRP	C-reaktives Protein
CXCL10	Synonym: C-X-C motif chemokine 10 (Erklärung: Proinflammatorisches Chemokin aus der Gruppe der CXC-Chemokine)
CXCR3+	C-X-C motif chemokine receptor 3 positiv (in: CXCR3+ Effektorzellen; Erklärung: Rezeptorprotein aus der Familie der Chemokinrezeptoren)
DAMP	Damage-associated molecular pattern (in: DAMP-Signalwege)

DIF	Direkte Immunfluoreszenz
dsDNA	Doppelsträngige DNA (in: Doppelsträngige DNA-Antikörper)
ED	Erstdiagnose
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EK	Ethikkommission
ENA	Extrahierbare nukleäre Antigene
EUSCLE	European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus
HCQ	Hydroxychloroquin
ICLE	Intermittierender kutaner Lupus erythematoses
La	La/SSB-Antikörper
LE	Lupus erythematoses
LEP	Lupus erythematoses profundus/panniculitis
LET	Lupus erythematoses tumidus
LKH	Landeskrankenhaus
Medocs	Erklärung: Krankenhaus-Dokumentationssystem
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MTX	Methotrexat
pDCs	Plasmazytoide dendritische Zellen
Ro	Ro/SSA-Antikörper
SCLE	Subakut kutaner Lupus erythematoses (subacute cutaneous LE)
SD	Standarabweichung (standard deviation)
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SLICC-Kriterien	Systemic Lupus International Collaborating Clinics-Kriterien
Sm	Smith-Antikörper
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences

TCI	Topische Calcineurininhibitoren
TCS	Topische Kortikosteroide (topical corticosteroids)
U1RNP	U1 Ribonukleoprotein-(Auto-)Antikörper
UV	Ultraviolett (in: UV-Licht; elektromagnetische Strahlung mit einer Wellenlänge von 380 bis 100 nm)
#	Anzahl (z.B. in #Patienten = Anzahl von PatientInnen)

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit Verlaufsformen der Erkrankung Lupus erythematosus (LE) mit kutaner Manifestation und arbeitet die klinischen, immunologischen und demographischen Charakteristika sowie die Therapie in einer retrospektiven Studie auf.

Das erste Kapitel liefert eine Einführung in die Erkrankungsentstehung und die Aufteilung in die einzelnen Subtypen. Dabei wird auf die Klinik, die Diagnostik, die Therapie und den aktuellen Stand der Forschung eingegangen. Das Kapitel schließt mit der Zielsetzung und der Begründung der Fragestellung, die der retrospektiven Studie zugrunde liegen. Das zweite Kapitel beschreibt die Methoden, die zur Planung und Durchführung der Studie angewandt wurden. Dies umfasst eine Aufstellung der ausgewerteten Parameter, die Ein- und Ausschlusskriterien, die Definition der Patientenkohorte und das Prozedere der Datenerhebung und Auswertung. Das dritte Kapitel präsentiert die Studienergebnisse und stellt diese grafisch dar, während das vierte Kapitel eine Diskussion der Studienresultate enthält. Dabei wird die zugrundeliegende Forschungsfrage beantwortet und einzelne Studienergebnisse mit der bestehenden Literatur verglichen. Das letzte Kapitel enthält außerdem eine kritische Reflexion zu Inhalt und Methode, Implikationen der Ergebnisse für Theorie und Praxis und einen Ausblick auf weiterführende Arbeiten.

1.1 Hintergrund: Lupus erythematosus mit kutaner Manifestation

Beim Lupus erythematosus handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung aus der Gruppe der Kollagenosen. Aufgrund einer fehlregulierten Immunantwort und erhöhter Produktion pathologischer Antikörper kommt es zu einer entzündlichen Schädigung des Bindegewebes diverser Organe (vgl. Moll, 2016). Aufgrund der Klinik, der Laborparameter und des Krankheitsverlaufs unterscheidet man den systemischen Lupus erythematosus (SLE) von kutanen Verlaufsformen (CLE). Eine Zwischenstellung nimmt der subakut kutane Lupus erythematosus (SCLE) ein: Zwar stehen die Hautmanifestationen im Vordergrund, doch weist ein substantieller Anteil der PatientInnen auch eine systemische Beteiligung auf (in der durchgeführten retrospektiven Studie wurde eine Systembeteiligung bei 20,7 % der SCLE-PatientInnen dokumentiert).

Typisch für den SLE ist ein erhöhter Titer der antinukleären Antikörper (ANA, u.a. Anti-dsDNA AK, Anti-SM AK; es können aber auch weitere ANA-Subsets positiv sein). Die

inneren Organe (Bewegungsapparat, Niere, Nervensystem, Herz, Gastrointestinaltrakt, Lunge, hämatologisches System, etc.) sind zu einem unterschiedlichen Grad beteiligt, die Haut ist außerdem im Verlauf der Erkrankung häufig mitbetroffen (laut einer Studie von Walling and Sontheimer (2009) bei rund 59 % der SLE-PatientInnen).

Bei einem Teil der LE-Erkrankungen kommt es ausschließlich zu Hautmanifestationen, verbunden mit bei manchen dieser Fälle niedrig-positiven ANA-Titern. Einzelne ANA-Subsets können dabei mit bestimmten Hautveränderungen und Photosensitivität assoziiert werden (vgl. Worm et al., 2021a). Die Hautmanifestationen des LE lassen sich laut aktueller S2k-Leitlinie¹, abgeleitet von der „modifizierten Düsseldorfer Klassifikation“, wie folgt klassifizieren:

Akut kutaner Lupus erythematoses (ACLE)
Subakut kutaner Lupus erythematoses (SCLE)
Chronisch kutaner Lupus erythematoses (CCLE) <ul style="list-style-type: none"> • Chronisch diskoider Lupus erythematoses (CDLE) • Chilblain Lupus erythematoses (CHLE) • Lupus erythematoses profundus/panniculitis (LEP)
Intermittierender kutaner Lupus erythematoses (ICLE) <ul style="list-style-type: none"> • Lupus erythematoses tumidus (LET)

Tabelle 1: Modifizierte Düsseldorfer Klassifikation des kutanen Lupus erythematoses

Quelle: Vgl. Worm et al., 2021a

Eine Sonderstellung nimmt der arzneimittelinduzierte Lupus erythematoses ein, der sich häufig unter dem klinischen Bild einer milden Verlaufsform des SLE oder eines SCLE manifestiert (vgl. Worm et al., 2021a).

1.2 Pathophysiologie

Beim kutanen Lupus Erythematoses (CLE) kommt es zu einer parallelen Aktivierung des angeborenen („innate“) und des erworbenen („adaptiven“) Immunsystems. Bei genetisch prädisponierten PatientInnen können immunstimulatorische Faktoren wie UV-Licht, Medikamente, Hormonschwankungen, Traumata, Stress und Infektionen zu einer Autoimmunantwort führen, die sich gegen körpereigene Epidermiskomponenten richtet. Pathohistologisch findet man dabei eine „Interface-Dermatitis“ mit einer Infiltration der Junktionszone durch

¹ S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des kutanen Lupus erythematoses, AWMF-Register-Nr.: Registernummer 013–060, 2020.

einzelnen LE-Kategorien. So ist zum Beispiel bekannt, dass rund 20-25 % der PatientInnen in unselektierten SLE-Kohorten eine oder mehrere CDLE-typische Hautläsion im Krankheitsverlauf entwickeln (vgl. Rothfield et al., 2006; Kuhn et al., 2005).

Die Klassifizierung der LE-assoziierten Hautmanifestationen, entwickelt von James N. Gilliam in den 1970ern, unterscheidet zwischen LE-spezifischen Hautmanifestationen („LE-specific skin disease“) und LE-nichtspezifischen Hautmanifestationen („LE-nonspecific skin disease“). Zu den LE-nichtspezifischen Hautmanifestationen gehören bspw. die palpable Purpura und Urtikaria-ähnliche Symptome. Diese Läsionen können zwar bei LE auftreten (vor allem bei klinisch signifikantem SLE), sind aber nicht pathognomonisch für LE. LE-spezifische Hautmanifestationen hingegen sind hochcharakteristisch für LE, wobei es laut einer Studie mit 600 SLE-PatientInnen bei 354 (59 %) zum Auftreten von LE-spezifischen Hautmanifestationen kam (vgl. Walling and Sontheimer, 2009). Abbildung 2 zeigt dabei die klinischen Überschneidungen der einzelnen LE-Subtypen nach Walling und Sontheimer (2009).

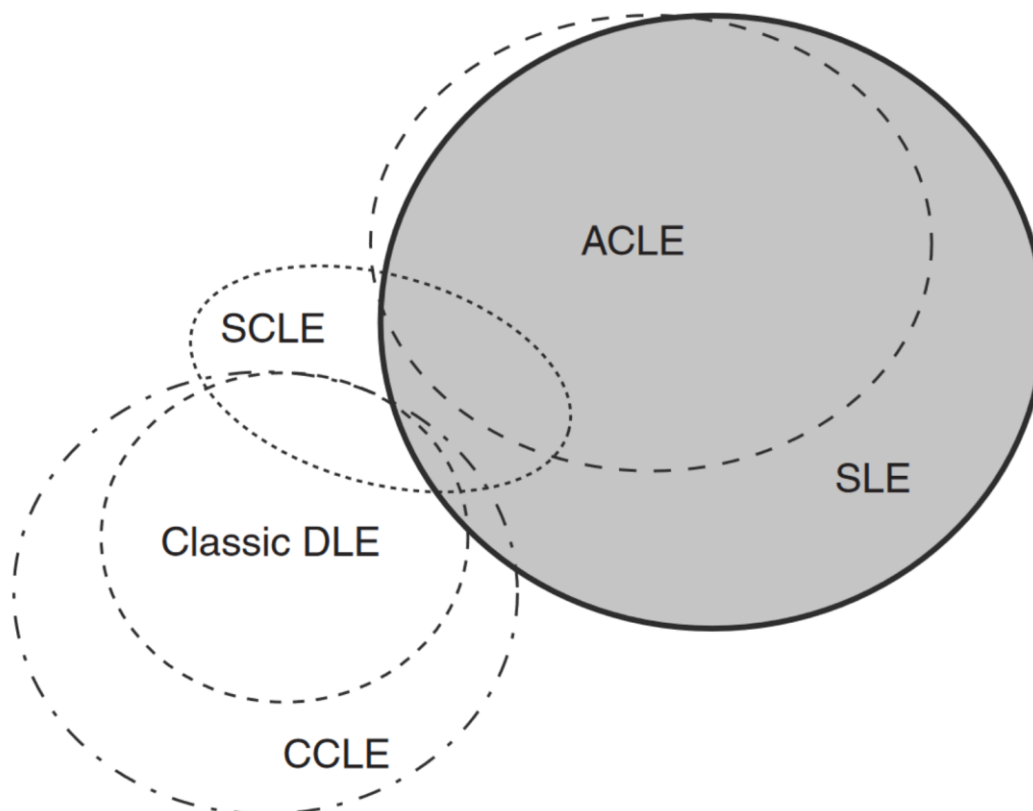


Abbildung 2: Eine Illustrierung der Beziehung zwischen den unterschiedlichen Subtypen des Lupus erythematoses in Bezug auf ihre klinische Ausprägung - ACLE = acute cutaneous LE; CCLE = chronic cutaneous LE; DLE = discoid LE; SCLE = subacute cutaneous LE.

Quelle: Walling and Sontheimer, 2009

Folgende Tabellen beschreiben typische klinische Merkmale der einzelnen Subtypen des kutanen Lupus Erythematoses, sortiert nach der Klassifikation aus Tabelle 1.

Akut kutaner Lupus erythematoses (ACLE)

Lokalisation und Klinik:

Lokalisierte Form (häufiger)

- Schmetterlingserythem² (Erythem kann auch die Stirn und den Hals betreffen; die Nasolabialfalten sind aber typischerweise ausgespart)

Disseminierte Form (seltener)

- Ausgebreitetes morbilliformes Exanthem („photosensitive Lupus Dermatitis“ oder „makulopapulöses Exanthem“)
- Häufig erythematöse und ödematöse Veränderungen der Hände
- Generalisiertes Exanthem bei bis zu einem Drittel der SLE-PatientInnen (vgl. Cervera et al., 1993)

Beide Formen sind photosensitiv und transient und dauern in der Regel Tage bis Wochen an. Häufig Dyspigmentierung nach Abklingen der inflammatorischen Eruptionen, typischerweise ohne atrophe Narbenbildung.

Tabelle 2: Klinik des akut kutanen Lupus erythematoses (ACLE)

Quelle: Vgl Walling and Sontheimer, 2009

Wie in Abbildung 2 ersichtlich, treten Hautmanifestationen im Rahmen eines ACLE in der Regel parallel zum aktiven SLE auf. Damit kann der ACLE im Allgemeinen als kutane Manifestation des SLE klassifiziert werden. Laut Walling and Sontheimer (2009) gibt es allerdings auch Fälle, in denen wiederholt ACLE Manifestationen über mehrere Jahrzehnte ohne klinische oder laborchemische Hinweise auf SLE-Aktivität auftraten.

In der vorliegenden Studie wird nicht zwischen ACLE und SLE mit kutaner Manifestation unterschieden. Dies hat folgende Gründe: A) In der gesichteten medizinischen Dokumentation wird die kutane Manifestation des SLE nicht dezidiert als ACLE bezeichnet oder kodiert, sondern ausschließlich als SLE klassifiziert (die kutane Beteiligung wird dabei klinisch im Befundtext beschrieben). B) In der untersuchten Kohorte wurden keine PatientInnen beschrieben, bei denen ACLE-Manifestationen ohne das Vorliegen einer SLE-Erkrankung vorlagen. Daher wurde in der vorliegenden Studie, der medizinischen Dokumentation folgenden, die Bezeichnung „SLE“ verwendet, um PatientInnen mit einer systemischen Lupus erythematoses-Diagnose mit relevanter kutaner Beteiligung zu beschreiben.

² Nach Rothfield et al. (2006) weisen bis zu 52 % der SLE-PatientInnen bei Diagnose ein Schmetterlingserythem auf.

Subakut kutaner Lupus erythematoses (SCLE)**Klinik:**

- Zunächst Herde mit erythematösen Maculae oder Papeln
- Danach typischerweise Entwicklung zu anulären Läsionen oder papulosquamösen Plaques, die konfluieren
- Häufig krustig veränderte Oberfläche, aber auch glatte möglich
- Sehr häufig an lichtexponierten Stellen (Dekolleté, Hals, Nacken, Schultern und Oberarme), seltener generalisiert; das Gesicht bleibt häufig ausgespart
- Läsionen heilen typischerweise ohne atrophe Narbenbildung ab, post-inflammatorische Hyper- und Hypopigmentierung sind allerdings möglich
- Systemische Beteiligung unterschiedlichen Ausmaßes: am häufigsten Arthralgien und Myalgien; deutlich seltener hämatologische Veränderungen

Tabelle 3: Klinik des subakut kutanen Lupus erythematoses (SCLE)

Quelle: Vgl. Walling and Sontheimer, 2009

Bis zu 50 % der PatientInnen mit SCLE erfüllen auch die im Jahr 1982 publizierten ACR-Kriterien für SLE, wobei die Symptome in der Regel deutlich milder ausgeprägt sind (vgl. Cohen and Crosby, 1994). Laut einer Studie von Tiao et al. (2016) erfüllten bei Verwendung der 1997 modifizierten ACR-Kriterien 35 % der SCLE-PatientInnen die SLE Kriterien, unter Verwendung der im Jahr 2012 publizierten SLICC-Kriterien erfüllten 40 % der SCLE-PatientInnen die SLE-Kriterien in der gleichen Kohorte. Zum aktuellen Zeitpunkt³ finden sich keine Studien, welche die Überschneidung von SCLE und SLE unter Verwendung der aktuellen EULAR/ACR 2019-Klassifikations-Kriterien untersuchen. Die häufigsten nicht-kutanen Symptome des SCLE sind Arthralgien und Myalgien (vgl. Okon and Werth, 2013). Unter 10 % der PatientInnen können schwere systemische Symptomen wie Lupus-Vaskulitis, ZNS-Lupus oder eine Lupus-Nephritis entwickeln (vgl. Sontheimer, 1985). Ein möglicher Triggerfaktor für SCLE oder SLE stellen Medikamente dar, welche bei immunogenetisch empfänglichen Individuen zur Auslösung der Krankheit beitragen können. Dabei wird diskutiert, dass dies über eine Photosensibilisierung passieren könnte (vgl. Sontheimer et al., 2009). Das klassische Erscheinungsbild eines medikamentenassoziierten LE (drug-induced LE, DILE) entspricht einem milden idiopathischen SLE. Häufig finden sich dabei Myalgien, Arthralgien, eine Serositis (vor allem in Form einer Pleuritis) und Fieber. Eine Hautbeteiligung ist selten. Der medikamentenassoziierte kutane LE (drug-induced CLE) weist hingegen immer die Subtyp-spezifischen Hautveränderungen auf. Der chronisch kutane LE (inkl. der

³ Stand Jänner 2025.

Subtypen CDLE, CHLE, LEP) und LET werden in der Regel nicht durch Medikamente induziert (nur wenige Einzelfallberichte vorhanden). Der SCLE wird im Vergleich zu den anderen CLE-Subtypen am häufigsten durch Medikamente ausgelöst. Das Absetzen des auslösenden Medikamentes führt typischerweise zu einer Abheilung der Hautveränderungen. Während der ANA-Titer in der Regel abfällt, persistieren Anti-Ro/ SSA-Antikörper häufig (vgl. Worm et al., 2021b; Solhjoo et al., 2023). Tabelle 4 enthält eine Aufstellung von Medikamenten, die in Kasuistiken mit der Induktion eines medikamentenassoziierten SCLE in Verbindung gebracht wurden.

Zahlreiche Berichte	
<i>Medikament</i>	<i>Medikamentengruppe</i>
• Terbinafin	Antimykotika
• Hydrochlorothiazid	Diuretika
• Diltiazem • Verapamil • Nifedipin • Nitrendipin	Calciumkanalblocker
Einzelfallberichte	
<i>Medikament</i>	<i>Medikamentengruppe</i>
• Griseofulvin	Antimykotika
• Spironolacton	Diuretika
• Oxprenolol	Betablocker
• Lansoprazol • Pantoprazol • Omeprazol	Protonenpumpeninhibitoren
• Simvastatin • Pravastatin	Statine
• Captopril • Enalapril • Lisinopril • Cilazapril	ACE-Hemmer
• Cinnarizin • (Piperazinderivat) • Kombination: Cinnarizin + Thiethylperazin (Phenothiazin)	Histamin H1-Rezeptorantagonist und Calciumkanalblocker Neuroleptika
• Docetaxel (Taxotere)	Chemotherapeutika
• Interferon-beta 1a • Interferon-alpha	Interferone
• Carbamazepin • Tamoxifen • Penicillamin • Acebutolol • Anastrozol • Bupropion	Verschiedene

<ul style="list-style-type: none"> • Fluorouracil • Leuprorelin • Naproxen • Phenytoin • Piroxicam • Rifampicin • Ticlopidin-Hydrochlorid 	
<ul style="list-style-type: none"> • Leflunomid 	Immunsuppressiva
<ul style="list-style-type: none"> • Etanercept • Efalizumab • Adalimumab • Infliximab (akute Exazerbation eines vorbestehenden SCLE) 	Biologika
<ul style="list-style-type: none"> • Flutamid 	Antiandrogene

Tabelle 4: Medikamentenklassen assoziiert mit kutanem Lupus erythematoses

Quelle: Vgl. Worm et al., 2021b

Folgende Absätze stellen die Klinik und besondere Kennzeichen der verschiedenen Formen des chronisch kutanen Lupus erythematoses (Tabelle 5) und des intermittierend kutanen Lupus erythematoses (Tabelle 6) gegenüber:

Chronisch diskoider Lupus erythematoses (CDLE)

Lokalisation:

Lokalisierte Form (ca. 80 %)

- Gesicht und Kapillitium

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

- Zusätzlich oberer Stamm und Extremitätenstreckseiten

CDLE der Mundschleimhaut

- Wangenschleimhaut häufiger als Gaumen

Klinik:

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

Lupus erythematoses profundus (LEP; Synonym: LE panniculitis)Klinik:

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

Chilblain Lupus erythematoses (CHLE)Klinik:

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

Tabelle 5: Klinik des chronisch kutanen Lupus erythematoses (CCLE)

Quelle: Vgl.⁴ Worm et al., 2021a; Kuhn et al., 2009

⁴ Bei Tabelle 5 handelt es sich großteils um ein direktes Zitat aus der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des kutanen Lupus erythematoses. Einzelne Formulierungen wurden adaptiert, ohne inhaltliche Veränderungen vorzunehmen.

Lupus erythematoses tumidus (LET)**Klinik:**

- Sukkulente, indurierte, Urtikaria-ähnliche, erythematöse Plaques mit glatter Oberfläche ohne epidermale Beteiligung
- Anordnung der Läsionen häufig anulär und z. T. halbmondförmig
- Prädisloktionsstellen: lichtexponierte Areale (v. a. Gesicht, oberer Stamm, Dekolleté, Streckseiten der Arme)
- Narbenlose Abheilung ohne Pigmentverschiebung
- Hohe Photosensitivität (bei >70 % positiver Photoprovokationstest mit UVA und/oder UVB)
- Wechselhafter Verlauf mit sehr guter Prognose; spontane Rückbildung möglich
- ANA in 10 – 30 % positiv, anti-Ro/SSA und anti-La/SSB Antikörper in ca. 5 %

Tabelle 6: Klinik des intermittierenden kutanen Lupus erythematoses (ICLE)

Quelle: Vgl.⁵ Worm et al., 2021a; Kuhn et al., 2009

1.4 Diagnostik

Die Diagnostik sowie die Subkategorisierung des kutanen Lupus erythematoses stützt sich hauptsächlich auf folgende zwei Säulen:

- Klinische Befunde (siehe dazu Kapitel 1.3 auf Seite 3)
- Histologischer Befund

Zusätzlich sollten bei darauf hinweisender Klinik die Klassifikationskriterien des SLE angewandt werden, um besser zwischen einem SLE mit kutaner Beteiligung und einem primären kutanen Lupus erythematoses unterscheiden zu können (vgl. Worm et al., 2021a).

1.4.1 Histologie

Bei Verdacht auf CLE sollte zur Diagnosesicherung eine Hautbiopsie erfolgen. Die Diagnose ACLE bei bereits bestätigter SLE-Diagnose kann auch ohne Biopsie gestellt werden. Die Hautbiopsie sollte dabei aus einer aktiven und noch nicht vortherapierten Läsion gewonnen werden. Folgende Tabelle stellt dem CLE und seinen Subtypen typische histologische bzw. immunhistologische Befunde gegenüber.

⁵ Bei Tabelle 6 handelt es sich größtenteils um ein direktes Zitat aus der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des kutanen Lupus erythematoses. Einzelne Formulierungen wurden adaptiert, ohne inhaltliche Veränderungen vorzunehmen.

Subtypen	Histologie/Immunhistologie
CLE	<ul style="list-style-type: none"> • Interface-Dermatitis • Hydrone Degeneration der basalen Epidermis • Lymphoide Infiltration (meistens plasmazytoide dendritische Zellen und T-Zellen) • Dermale Muzinablagerungen • Starke Expression von Interferon-regulierten Chemokinen (MxA, CXCL10)
ACLE	<ul style="list-style-type: none"> • Diskrete Infiltrate mit moderater Interface-Dermatitis • Einzelne Neutrophile in Infiltraten und nukleärer Detritus
SCLE	<ul style="list-style-type: none"> • Zellarme Interface-Dermatitis mit kutanen, perivaskulären Infiltraten • Moderate Muzinablagerungen

Tabelle 7: CLE-typische histologische und immunhistologische Eigenschaften und Befunde⁶

Quelle: Vgl. Kuhn et al., 2016; Worm et al., 2021a⁷

1.4.2 Weitere Diagnostik

Spezialfärbungen (Alcian-Färbung, PAS-Färbung, Nachweise plasmazytoider dendritischer Zellen, etc.) sind als optional anzusehen, können aber bei der Diagnosesicherung unterstützen. Bei unklaren sonstigen Befunden kann auch die direkte Immunfluoreszenz (DIF) bei Verdacht auf CLE-Läsionen unterstützend eingesetzt werden (läsionale granuläre Ablagerungen von IgG und IgM sowie C3 können als „Lupusband“ nachgewiesen werden). Photosensitive Subtypen eines CLE können mittels Photoprovokation mit UV-Licht diagnostisch gesichert werden (vgl. Kuhn et al., 2011; Worm et al., 2021a).

1.4.3 Klassifikationskriterien SLE und Laboruntersuchungen

Zur besseren Differenzierung zwischen CLE und SLE mit Hautbeteiligung wird empfohlen, die EULAR/ACR-Kriterien 2019 anzuwenden (siehe Tabelle 8). Die Zuordnung zu CLE oder SLE hat wiederum Einfluss auf den Therapieplan. Beim Nachweis eines ANA-Titers $\geq 1:80$, insg. ≥ 10 Punkten und dem Vorliegen von ≥ 1 klinischen Kriterium kann ein SLE

⁶ Eine weitere Subtypisierung der histologischen und immunhistologischen Merkmale in DLE, LEP, CHLE & LET finden sich in Kuhn et al. (2005) in Tabelle 1.

⁷ Mehrheitlich direktes Zitat aus der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des kutanen Lupus erythematosus. Einzelne Formulierungen wurden adaptiert, ohne inhaltliche Veränderungen vorzunehmen.

diagnostiziert werden. Die Kriterien wurden unter anderem entwickelt, um objektive Ein- und Ausschlusskriterien für wissenschaftliche Studien bereitzustellen. SpezialistInnen können eine individuelle SLE-Diagnose auch bei Nicht-Erreichen der Kriterien stellen (vgl. Aringer et al., 2019).

Obligatorisches Eintrittskriterium	ANA-Titer $\geq 1:80$		Punkte
Dermatologisch	Nicht-vernarbende Alopezie		2
	Orale Schleimhautulzera		2
	Subakut kutaner Lupus erythematodes oder chronisch diskoider Lupus erythematodes		4
	Akut kutaner Lupus erythematodes		6
Systemisch	Gelenkbeteiligung	Arthritis: Synovitis oder Druckschmerz in ≥ 2 Gelenken, und Morgensteifigkeit ≥ 30 min	6
	Neurologisch	Delir	2
		Psychose	3
		Epilepsie	5
	Serositis	Pleura- oder Perikarderguss	5
		Akute Perikarditis	6
	Nierenbeteiligung	Proteinurie >500 mg/Tag	4
		Lupusnephritis Klasse II oder V	8
		Lupusnephritis Klasse III oder IV	10
	Fieber		2

Laborchemisch	Hämatopoetisches System	Autoimmunhämolytische Anämie	4
		Thrombopenie	4
		Leukopenie	3
	Immunologische Befunde	Antiphospholipid-Antikörper: • Anti-Cardiolipin-Antikörper oder • Anti-β ₂ -Glykoprotein-I-Antikörper oder • Nachweis von Lupus-Antikoagulans	2
		Erniedrigtes Komplement: C3↓ oder C4↓	3
		Erniedrigtes Komplement: C3↓ und C4↓	4
		• Anti-dsDNA-Antikörper • Anti-Sm-Antikörper	6

Tabelle 8: Aktualisierte EULAR/ACR-Klassifikationskriterien zur SLE-Diagnostik⁸

Quelle: Eigene Darstellung nach Aringer et al., 2019

Bei einer Aggravation der Symptome des kutanen LE sollte eine Re-Evaluierung der EULAR/ACR-Kriterien erfolgen. Besonders PatientInnen mit ACLE und SCLE, die häufiger mit anderen Organmanifestationen assoziiert sind, hilft eine regelmäßige Labordiagnostik zur Prognose- und Aktivitätseinschätzung. Dies inkludiert neben den bereits in Tabelle 8 erwähnten laborchemischen Werten folgendes (vgl. Worm et al., 2021a):

- Blutbild inkl. Differentialblutbild
- BSG und CRP
- eGFR und Kreatinin
- Urinstatus und wenn auffällig: Urinsedimentuntersuchung
- Leberstatus inkl. LDH und CK
- Antinuclear Antibodies (ANA) Test
- Antiphospholipid-AK (APS-AK), Lupus-Antikoagulanz, C3 & FC4

1.5 Prävention und Therapie

Nach der „Guideline for the diagnosis, treatment and long-term management of cutaneous lupus erythematosus“ (Lu et al., 2021) in Übereinstimmung mit der „S2k-Leitlinie - Diagnostik und Therapie des kutanen Lupus erythematosus“ (Worm et al., 2021b) gestaltet sich

⁸ Sensitivität: 97 %, Spezifität: 93 %

die Therapie des kutanen Lupus erythematoses wie folgt: Als First-line Therapie für lokalisierte CLE Läsionen werden topische Kortikosteroide und off-label Calcineurininhibitoren eingesetzt. Großflächige, schwere oder therapieresistentere CLE-Läsionen werden mit Antimalariamedikamenten (Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mepacrin) und/oder der kurzfristigen systemischen Gabe von Kortikosteroiden behandelt. Second-line Optionen umfassen Retinoide, Dapson und Methotrexat. Als Drittlinienbehandlung kann Mycophenolatmofetil (MMF) eingesetzt werden. Thalidomid hat eine potente Wirksamkeit bei schweren CLE-Läsionen, dessen Einsatz ist aber durch potenziell schwere und teilweise irreversible Nebenwirkungen und die schwere Teratogenität des Präparates stark eingeschränkt, weshalb es nur als Reservemedikament in Erwägung gezogen werden kann. Die Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter muss bei dessen Einnahme absolut sichergestellt sein. Einzelne Biologika (u.a. Belimumab, Anifrolumab) zeigen ebenfalls eine gute Wirksamkeit und sind Gegenstand aktueller Studien zur Behandlung des LE. Azathioprin, Cyclophosphamid und Cyclosporin sind häufig Bestandteil einer SLE-Therapie, werden allerdings für LE-PatientInnen ohne systemische Organbeteiligung nicht empfohlen (vgl. Lu et al., 2021; Worm et al., 2021b). Abbildung 3 bietet einen Überblick über den Therapiealgorithmus zur Behandlung des kutanen Lupus erythematoses.

UV-Strahlung kann zur Induktion oder Exazerbation von kutanen LE-Hautveränderungen bei dafür suszeptiblen Personen führen. Lichtschutzmaßnahmen eignen sich daher als wirksame Maßnahmen zur Prävention. Sonnenlicht höherer Intensität (vor allem in den Mittagsstunden) als auch künstliches UV-Licht in Sonnenstudios sollte gemieden werden oder physikalischer Lichtschutz (Textilien, Hüte) und Sonnenschutzpräparate mit chemischen und/oder physikalischen UVA- und UVB-Lichtschutzfiltern verwendet werden (vgl. Worm et al., 2021a).

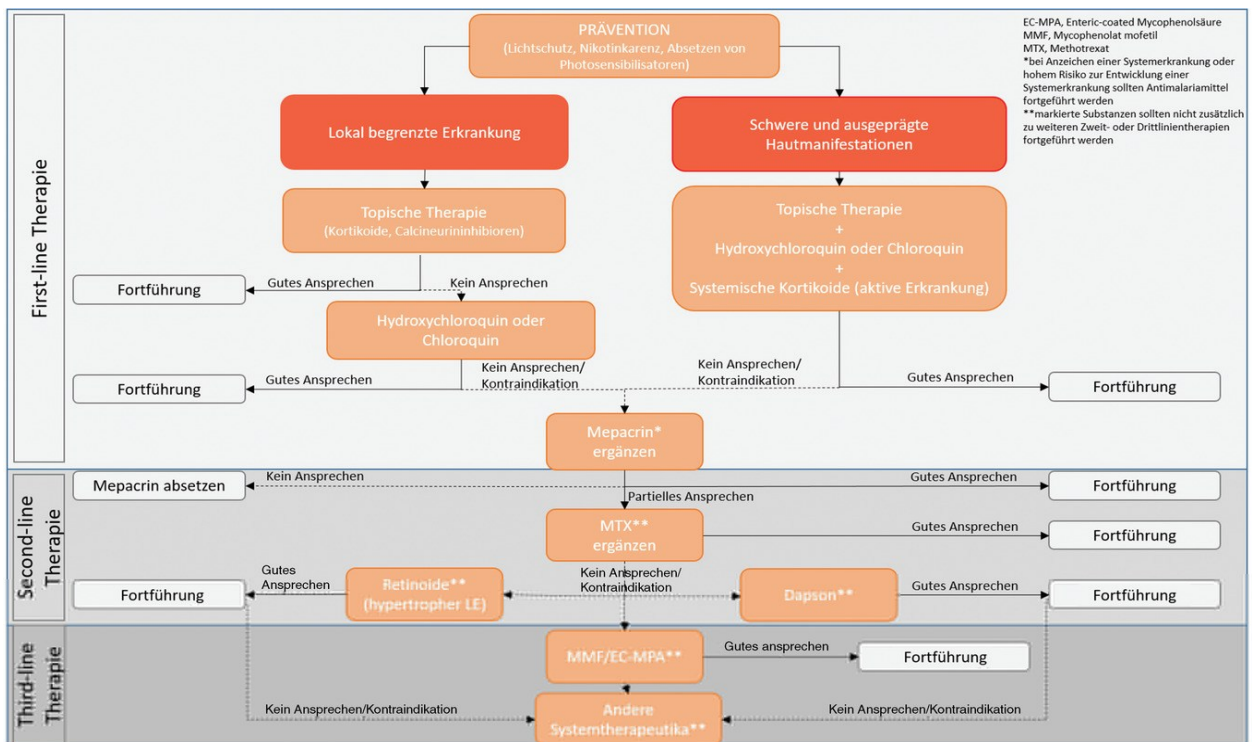


Abbildung 3: Therapiealgorithmus zur Behandlung des kutanen Lupus erythematodes

Quelle: Worm et al., 2021b

1.6 Demographie und Epidemiologie im Überblick - Stand der Forschung und Kenntnislücken

Aufgrund der Heterogenität sowie der relativ geringen Prävalenz der Erkrankung gibt es nur wenige Studien zur Verteilung der demographischen und epidemiologischen Merkmale der Erkrankung, wobei die Ergebnisse von Studie zu Studie auch variieren. Jarukitsopa et al. (2015) beschreiben eine ähnliche Inzidenz von SLE (2,9/100.000) und CLE (4,2/100.000), während die Prävalenz von CLE (70,4/100.000) höher als die von SLE (30,5/100.000) angegeben wird. Die Inzidenz von CLE stieg dabei bis zu einem Altersgipfel von 60-69 Jahren kontinuierlich an. Basis der Berechnungen waren Gesundheitsdaten im Zeitraum von 1993 bis 2005 aus Olmsted County, Minnesota.

Hocaoğlu et al. (2022) beschreiben auf Basis der gleichen Population (Olmsted County, Minnesota), allerdings im Zeitraum von 1976 bis 2018, eine CLE-Inzidenz von 3,9/100.000 und eine Prävalenz von 109,9/100.000. Die Inzidenz blieb dabei über den gesamten Zeitraum relativ stabil und ohne Trend bezüglich des Geschlechts oder Alters.

Grönhagen et al. (2011) beschreiben eine CLE-Inzidenz von 4,0/100.000 auf Basis der schwedischen Gesamtpopulation, basierend auf Gesundheitsdaten aus dem „Swedish National Patient Register“ in den Jahren 2005-2007 (n=1088). Das Verhältnis weiblich zu männlich betrug dabei 3:1.

Aufschluss über weitere epidemiologische Merkmale gibt eine Studie aus dem Jahr 2013 mit dem Titel „Cutaneous lupus erythematosus: First multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE)“ von Biazar et al. (2013). In dieser wurden klinische und laborparametrische Merkmale (Geschlecht, Manifestationsalter, LE-spezifische und LE-nichtspezifische Hautläsionen, Photosensitivität, verschiedene Laborparameter und ACR-Kriterien zur Klassifikation des SLE) von 1002 PatientInnen (768 weiblich, 234 männlich) mit unterschiedlichen CLE-Subtypen aus 13 europäischen Ländern erhoben und analysiert.

1.6.1 Geschlecht und Erkrankungsalter

Von den 1002 eingeschlossenen CLE-PatientInnen waren 768 (76,6 %) weiblich und 234 (23,4 %) männlich. Das durchschnittliche Erkrankungsalter⁹ betrug dabei $43,0 \pm 15,7$ Jahre, wobei Frauen im Durchschnitt früher ($42,3 \pm 15,9$) als Männer ($45,0 \pm 14,9$, $p < 0,05$) erkrankten (vgl. Biazar et al., 2013). Folgende Grafik zeigt die relative Verteilung der CLE-Subtypen nach Geschlecht sowie das durchschnittliche Erkrankungsalter:

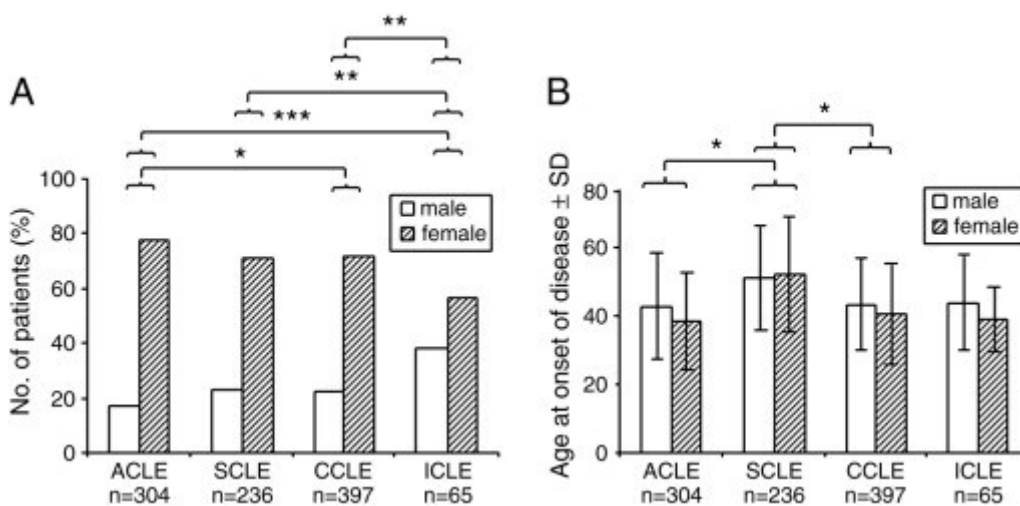


Abbildung 4: A) Verteilung der CLE-Subtypen nach Geschlecht B) Durchschnittliches Erkrankungsalter nach Geschlecht

Quelle: Biazar et al., 2013

⁹ Mittelwert ± SD

1.6.2 CLE-Subtypen

In der Studie von Biazar et al. (2013) wurden folgende Subtypen des kutanen Lupus erythematoses (CLE) in der Analyse berücksichtigt: ACLE (304 Patienten, durchschnittliches Alter \pm SD $46,6 \pm 15,6$ Jahre), SCLE (236 Patienten, $57,2 \pm 15,5$ Jahre), CCLE (397 Patienten, $49,7 \pm 14,3$ Jahre) und ICLE (65 Patienten, $45,7 \pm 12,2$ Jahre). 655 der 1002 PatientInnen innerhalb der Kohorte präsentierten sich mit nur einem diagnostizierten CLE-Subtyp (65,4 %), 347 mit zwei oder mehr der CLE-Subtypen (34,6 %).

1.6.3 Kenntnislücken

Während der systemische Lupus erythematoses in zahlreichen Studien aufgearbeitet wurde, finden sich zu den kutanen LE-Formen nur wenige bzw. häufig kleine Studien, die außerdem unterschiedliche und teilweise inkongruente Ergebnisse liefern. Dies betrifft eine mögliche Organbeteiligung der kutanen LE-Formen, die serologischen Merkmale und möglicherweise assoziierte Erkrankungen wie dem Sjögren Syndrom und dem Raynaud Phänomen. Zusätzlich arbeitet diese Studie die Bedeutung der histologischen Diagnostik sowie der direkten Immunfluoreszenz auf.

1.7 Zielsetzung und Begründung der Fragestellung

Wie bereits im Kapitel 1.3 Klinik nach Subtyp beschrieben, handelt es sich beim Lupus erythematoses um eine klinisch heterogene Erkrankung mit einem unterschiedlichen Grad der Hautbeteiligung. Auch die Verteilung der demographischen Merkmale innerhalb des Patientenkollektives sowie der Grad des Auftretens von antinukleären Antikörpern und Subsets werden in Studien teilweise sehr unterschiedlich berichtet.

Dies führt auch zu einer Abgrenzungsproblematik:

- Wann handelt es sich um SLE mit kutaner Beteiligung (mit einem anderen Therapiealgorithmus) und wann um eine vorrangig kutane Verlaufsform?
- Um welchen Subtypen des kutanen LE handelt es sich?

Diese Studie fokussiert sich dabei ausschließlich auf PatientInnen mit Lupus erythematoses, bei denen es zu kutanen Manifestationen kam. Aus der Heterogenität folgt, dass auch therapeutisch unterschiedliche Strategien verfolgt werden sollten. Dies führt mich zu folgender

Hypothese:

Das Fehlen einer verlässlichen Datengrundlage betreffend die Verteilung der klinischen, immunologischen und demographischen Charakteristika von LE-PatientInnen mit kutanen Manifestationen kann zu einer suboptimalen Nutzung der Therapieoptionen führen und erschwert die Generierung zukünftiger Fragestellungen und Hypothesen.

Um dieses Problem zu lösen, ergibt sich folgende **Problemstellung**, die ich in meiner retrospektiven Studie abdecken möchte:

Aufarbeitung der klinischen, immunologischen und demographischen Charakteristika des Lupus erythematoses mit kutaner Manifestation und dessen Therapie anhand der weiter unten definierten Patientenkohorte.

1.8 Einschränkungen / Abgrenzungen

Alle Ergebnisse der Studie beschränken sich auf die im folgenden Kapitel definierte und untersuchte Kohorte. Eine Übertragung der Ergebnisse auf eine andere als die untersuchte Population bedarf einer Einzelfallüberprüfung. Weiters konnten nur LE-PatientInnen in die Studie eingeschlossen werden, die an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz vorstellig wurden. Da es sich dabei um die einzige dermatologische Klinik im Bundesland Steiermark handelt (Population: 1,265 Millionen; 1. Jan. 2023), kann davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der steirischen PatientInnen mit LE an der Universitätsklinik betreut wird. PatientInnen mit milderer oder nur kurz anhaltender Symptomatik, die ausschließlich im niedergelassenen Bereich betreut werden, konnten in die Studie nicht eingeschlossen werden. Dies könnte die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Gesamtpopulation möglicherweise beeinträchtigen. Aus demselben Grund kann die Studie auch keine direkte Aussage über die Prävalenz der Erkrankung in der steirischen Population treffen, weil sie diese vermutlich unterschätzen würde. Die Anzahl der in diese Studie eingeschlossenen PatientInnen im Verhältnis zur Größe der steirischen Population ergibt jedoch eine ähnliche Größenordnung wie die errechnete Prävalenz in den in Kapitel 1.6 genannten Studien. Es wurde in der medizinischen Dokumentation keine Ethnie erhoben, allerdings kann aufgrund der Fotodokumentation davon ausgegangen werden, dass es sich beim überwiegenden Anteil (> 95 %) der PatientInnen um Kaukasier handelt. Daher sollte sorgfältig geprüft werden, ob sich die Ergebnisse dieser Studie auf Populationen mit einer anderen ethnischen Zusammensetzung umlegen lassen.

2 Material und Methoden

Basierend auf der im letzten Kapitel beschriebenen Problemstellung der Aufarbeitung der klinischen, immunologischen und demographischen Charakteristika des Lupus erythematoses mit kutaner Manifestation und dessen Therapie werden in diesem Kapitel die dafür erhobenen und ausgewerteten Parameter, die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Patientenkohorte sowie der Auswertungszeitraum definiert und das Prozedere der Datenerhebung und Auswertung beschrieben. Es handelt sich bei dieser Studie um eine systematische Auswertung der Daten aus Medocs von PatientInnen, die an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz betreut und behandelt wurden.

2.1 Erhobene und ausgewertete Parameter

1. Fortlaufende Nummer pro PatientIn
2. Geschlecht (männlich, weiblich)
3. LE-Subtyp (CDLE, CHLE, LEP, LET, SCLE, SLE)
4. Patientenalter (in Jahren) bei letztem LE-Befund (entspricht letzter Lupus erythematoses-Behandlung in der Ambulanz für Kollagenosen oder seltener der Notfallambulanz)
5. Histologie (nicht erhebbar/nicht durchgeführt; keine LE-typische Histologie; mit Lupus vereinbar; nicht eindeutig beurteilbar oder mangelhafte Probe)
6. DIF (nicht erhebbar/nicht durchgeführt; unauffällig; mit Lupus vereinbar/Lupusband vorhanden; nicht eindeutig beurteilbar oder mangelhafte Probe)
7. ANA (nicht erhebbar/nicht durchgeführt; negativ; Höhe aktuellster oder repräsentativster Titer)
8. ANA Subsets (keine positiv; Positive wurden eingetragen)
9. Systembeteiligung (nicht erhebbar/nicht erfragt; nein; ja; nicht eindeutig beurteilbar; falls ja, welche in Worten: Bewegungsapparat, Niere, Herz, ZNS, Lunge, hämatopoetisches System)
10. Raynaud-Symptomatik (nein oder nicht erhebbar; ja)
11. Sicca-Symptomatik oder Sjögren-Syndrom-Diagnose (nein oder nicht erhebbar; ja)
12. Patientenalter bei LE-Erstdiagnose (in Jahren)
13. Topische LE-Therapie (nicht erhebbar oder nein; wenn ja: Wirkstoff)

14. Systemische LE-Therapie (nicht erhebbar oder nein; wenn ja: Wirkstoff)
15. Anmerkungen/Besonderheiten

Erhebung der LE-Subtypen CDLE, CHLE, LEP, LET, SCLE, SLE

Um eine detaillierte Auswertung zu ermöglichen, wurden die drei Subtypen des chronisch kutanen Lupus erythematoses (**CDLE**, **CHLE**, **LEP**) einzeln erfasst und ausgewertet. Der intermittierende kutane Lupus erythematoses weist als seinen einzigen Vertreter den Lupus erythematoses tumidus auf, welcher in der Studie als **LET** erhoben wurde. Der akut kutane Lupus erythematoses wurde aufgrund der in der untersuchten Kohorte vollständigen Überschneidung mit SLE mit wesentlicher kutaner Beteiligung als **SLE** erhoben (für eine ausführliche Begründung siehe Kapitel 1.3). Der subakut kutane Lupus erythematoses wurde als **SCLE** erhoben.

2.2 Einschlusskriterien

- Klinisch oder histologisch bestätigter Lupus erythematoses

2.3 Ausschlusskriterien

- Lupus erythematoses ohne kutane Beteiligung
- PatientInnen mit unvollständiger oder spärlicher Dokumentation, bei denen keine eindeutige Diagnose gestellt werden konnte oder es mehrere konkurrierende Differentialdiagnosen gibt
- PatientInnen mit einer SLE-Diagnose, die vorrangig an der klinischen Abteilung für Rheumatologie und Immunologie betreut werden und bei denen keine eindeutigen Hautveränderungen bestehen oder diese nicht im Vordergrund stehen
- PatientInnen, bei denen keine LE-Behandlung bzw. LE-Verlaufskontrolle während des Erhebungszeitraums stattfand

2.4 Patientenkohorte und Zeitraum

Bei der Patientenkohorte handelt es sich um PatientInnen der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz, die zumindest die Verdachtsdiagnose „kutaner Lupus eryth-

ematodes“ oder „Lupus erythematoses mit Hautmanifestation“ gestellt bekamen. PatientInnen mit gesicherter LE-Diagnose wurden eingeschlossen, PatientInnen, bei denen sich die Verdachtsdiagnose nicht bestätigen konnte, wurden exkludiert.

Erhebungszeitraum: Erfasst wurden alle PatientInnen mit der oben genannten Diagnose, die zwischen dem 01.01.2014 und dem 31.12.2023 mindestens einmal in der Ambulanz für Autoimmundermatosen an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz vorstellig wurden. Dies entspricht im Grunde der Gesamtheit an PatientInnen mit einer LE-Diagnose in diesem Zeitraum, da praktisch alle PatientInnen mit einer LE-Diagnose- oder Verdachtsdiagnose über die Ambulanz für Autoimmundermatosen abgewickelt werden.

Von den erhobenen Patientinnen (wie im letzten Absatz beschrieben) wurden in Medocs hinterlegte Befunde/Arztbriefe/Dokumente/etc. vom 01.01.2000 bis zum 31.05.2024 ausgewertet.

2.5 Prozedere der Datenerhebung und Auswertung

Die Daten (siehe Kapitel 2.1 Erhobene und ausgewertete Parameter) wurden aus schon erhobenen Befunden extrahiert, in eine Exceldatei übertragen und mittels fortlaufender Nummer pseudonymisiert. Anschließend erfolgte eine statistische Auswertung der Daten in Excel und SPSS und die grafische Aufbereitung mittels SPSS (siehe Kapitel 2.5.3).

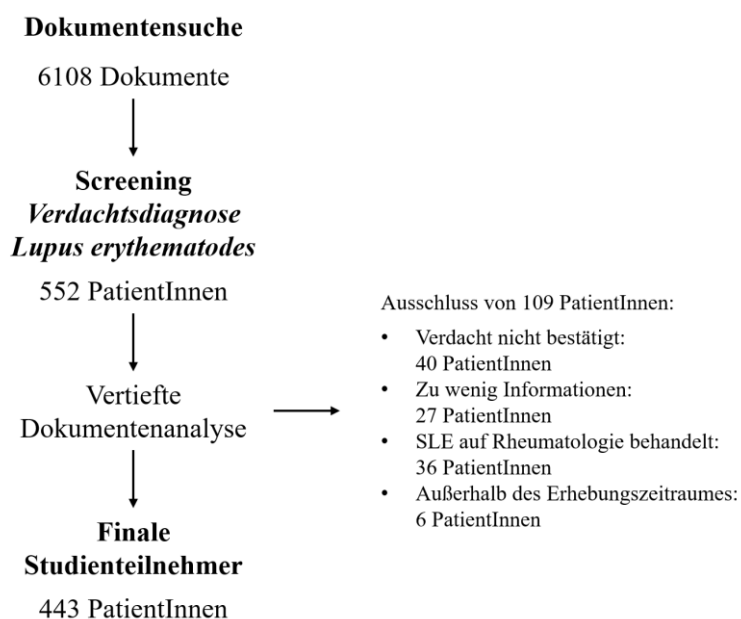


Abbildung 5: Flowchart des Screening- und Auswertungsprozesses

Quelle: Eigene Darstellung

2.5.1 Primäre Medocs-Suche und Screening

An der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie existierte a priori keine Auflistung von PatientInnen mit der (Verdachts-) Diagnose „Lupus erythematodes“. Daher erfolgte das Screening nach PatientInnen mit einer möglichen Lupus erythematodes-Diagnose über die Medocs-Dokumentensuche. Als Organisationseinheit (OE) wurde dabei die Ambulanz für Autoimmundermatosen verwendet, da über diese praktisch alle PatientInnen mit einer LE-Diagnose- oder Verdachtsdiagnose abgewickelt werden. Der Erhebungszeitraum betrug 10 Jahre (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6: Medocs-Screening

Quelle: Screenshot der ausgeführten Medocs-Suche

Die mit diesen Parametern durchgeführte Suche ergab 6108 gefundene Dokumente von ca. 2000 PatientInnen. Die Dokumente (Ambulanzbefunde) wurden einzeln gesichtet und PatientInnen mit der Diagnose oder Verdachtsdiagnose „Lupus erythematodes“ inkl. aller Subtypen pseudonymisiert in eine Exceltabelle übertragen, um einen Überblick über die Fallzahl zu erlangen. PatientInnen, bei denen sich die Verdachtsdiagnose Lupus erythematodes im weiteren Verlauf der Ambulanzbesuche nicht erhärtete oder als unwahrscheinlich darstellte,

wurden direkt in diesem ersten Schritt ausgeschlossen. Das so durchgeführte Screening ergab 552 PatientInnen mit einer potenziellen Lupus erythematoses-Diagnose.

2.5.2 Ausgewertete Dokumente und erweiterte Ausschlussgründe

In einem zweiten Arbeitsschritt erfolgte die Erhebung der in Kapitel 2.1 beschriebenen Parameter. Dabei wurde nicht nur auf die im ersten Screeningschritt erhobenen Ambulanzbefunde der Ambulanz für Autoimmundermatosen zurückgegriffen, sondern die gesamte vorhandene Dokumentation zur Lupus erythematoses (Verdachts-) Diagnose gesichtet.

Es handelte sich dabei in erster Linie um folgende Dokumente:

- Ambulanzbefunde der Ambulanz für Autoimmundermatosen
- Ambulanzbefunde der dermatologischen Notfallambulanz
- Arztbriefe von stationären dermatologischen PatientInnen
- Ambulanzbefunde der klinischen Abteilung für Rheumatologie und Immunologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz (vor allem zur Differenzierung zwischen kutanen und systemischen LE-Formen)

Im Zuge der Durchsicht aller relevanten Dokumente der im Screeningprozess erhobenen PatientInnen kam es zu einem weiteren Ausschluss von 109 PatientInnen. Dabei ergaben sich folgende Ausschlussgründe:

- PatientInnen, bei denen sich der LE-Verdacht nicht bestätigte oder bei denen eine andere Differentialdiagnose wahrscheinlicher war: 40 PatientInnen
- PatientInnen, bei denen die Medocs-Dokumentation nicht für eine sichere LE-Diagnose und/oder Datenerhebung ausreichte (zu wenig Information): 27 PatientInnen
- PatientInnen mit einer SLE-Diagnose, die vorrangig an der klinischen Abteilung für Rheumatologie und Immunologie¹⁰ betreut werden/wurden und bei der Vorstellung auf der dermatologischen Ambulanz keine aktiven LE-assoziierten Hautveränderungen aufwiesen: 36 PatientInnen
- PatientInnen, bei denen keine LE-Behandlung oder LE-Verlaufskontrolle während des Erhebungszeitraums (ab 01.01.2014) stattfand: 6 PatientInnen

¹⁰ Dabei handelte es sich um PatientInnen, die entweder keine aktiven Hautveränderungen aufwiesen oder bei denen die Hautveränderungen nicht im Vordergrund standen und zu denen keine ausführlichere dermatologische Dokumentation in Medocs existiert.

Final konnten 443 PatientInnen in die Studie eingeschlossen und in der Auswertung berücksichtigt werden.

2.5.3 Statistische Auswertungsverfahren

Die in Excel erhobenen Daten wurden zur besseren Auswertbarkeit und der grafischen Aufbereitung in SPSS Version 29 importiert und dort mittels Verfahren der deskriptiven Statistik ausgewertet. Dabei wurde wie folgt vorgegangen:

- Anzahl und Verteilung der LE-Subtypen: SPSS „Häufigkeiten“
- Verteilung der Geschlechter nach Subtyp: SPSS „Kreuztabelle“
- Verteilung des Patientenalters und des Alters bei Erstdiagnose nach Subtyp: SPSS „Mittelwerte und Proportionen vergleichen“

Bei der Variable "Jahr letzter LE-Befund", die zur Berechnung des durchschnittlichen Patientenalters verwendet wurde, wurde das Jahr des letzten Befundes an der Universitätsklinik für Dermatologie des LKH-Graz herangezogen, bei dem die Lupus-assoziierten Hautveränderungen kontrolliert wurden. Dies war meist auf der Autoimmunambulanz der Fall, in selteneren Fällen auch in anderen Ambulanzen (wie der Notfallambulanz, etc.). Die errechneten Zahlen zum Alter (Patientenalter letzter LE-Befund; Alter Erstdiagnose) ergeben sich ausschließlich aus dem Geburtsjahr der PatientInnen und dem Jahr der ED bzw. des letzten LE-Befundes. Es wurden keine genauen Monats- und Tagesdaten verwendet.

- Durchgeführte Histologie und DIF nach Subtyp: SPSS „Kreuztabelle“
- Anteil negative DIF bei positiver Histologie nach Subtyp: SPSS „Kreuztabelle“; davor nach PatientInnen mit positiver LE-Histologie gefiltert
- ANA-Titer nach Subtyp: SPSS „Kreuztabelle“
- Antikörper-Subsets nach Subtyp: SPSS „Kreuztabelle“ bei Mehrfachantwortsets; davor wurden die einzelnen Subsets zusammen als „Mehrfachantwortset“ definiert
- Systembeteiligung nach Subtyp: SPSS „Kreuztabellen“ und „Kreuztabelle“ bei Mehrfachantwortsets; davor wurden die Organbeteiligungen zusammen als „Mehrfachantwortset“ definiert; für die Auswertung der beteiligten Organsysteme wurden nur PatientInnen herangezogen, bei denen eine ausreichend hohe Wahrscheinlichkeit für eine LE-assoziierte Organbeteiligung bestand
- Raynaud-Symptomatik & Sicca-Symptomatik nach Subtyp: SPSS „Kreuztabelle“

- Medikation (topisch & systemisch) nach Subtyp: SPSS „Kreuztabelle“ bei Mehrfachantwortsets; davor wurden die einzelnen Subsets zusammen als „Mehrfachantwortset“ definiert

Das Konfidenzintervall von kategoriell skalierten Daten, wie beispielsweise eine parallele Diagnose eines Sjögren-Syndroms, wurde mittels SPSS „Bootstrapping“ berechnet. Zur Durchführung von Hypothesentests und Berechnung von p-Werten wurde je nach Verteilung der Daten der t-Test für unabhängige Variablen, der Mann-Whitney U-Test, der Chi-Quadrat Test oder Exakter Test nach Fisher sowie der Binomialtest verwendet.

Zur korrekten Testauswahl wurden die Daten davor auf Normalverteilung sowie Varianzhomogenität getestet bzw. quantitative von qualitativen Daten unterschieden. Es wurde für alle Testverfahren ein Konfidenzniveau von 0,95 angewandt. Die Berechnungen aus SPSS finden sich im Anhang.

2.6 Ethikvotum

Ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz wurde am 11. Juli 2024 erteilt (EK-Nummer: 36-270 ex 23/24).

3 Ergebnisse / Resultate mit graphischen Darstellungen

Dieses Kapitel stellt die Ergebnisse der durchgeführten retrospektiven Studie in tabellarischer und grafischer Form vor. Eine Aufstellung der ausgewerteten Parameter sowie der durchgeführten statistischen Verfahren findet sich in Kapitel 2.5.

3.1 Anzahl und Verteilung der LE-Subtypen

In der analysierten Kohorte von 443 PatientInnen mit Lupus erythematoses mit kutaner Manifestation wurden folgende Häufigkeiten der einzelnen LE-Subtypen erfasst (siehe Tabelle 9 & Abbildung 7): Der chronisch diskoidale Lupus erythematoses (CDLE) war mit 163 Fällen (36,8 %) der am häufigsten vertretene Subtyp. Der Chilblain Lupus erythematoses (CHLE) wurde bei 26 Patienten (5,9 %) als primäre Lupus-Manifestation dokumentiert. Zusätzlich wiesen 5 PatientInnen aus der Kohorte mit einem primär anderen LE-Subtyp zusätzliche CHLE-Symptomatik auf (siehe nächster Absatz). Der Lupus erythematoses profundus (LEP) war mit 6 Fällen (1,4 %) der seltenste Subtyp.

Der Lupus erythematoses tumidus (LET) trat bei 104 Patienten (23,5 %) auf, wobei bei einem Patienten zusätzlich ein CHLE festgestellt wurde. Der subakut kutane Lupus erythematoses (SCLE) wurde bei 111 Patienten (25,1 %) diagnostiziert, von denen 3 gleichzeitig einen CHLE aufwiesen. Der systemische Lupus erythematoses (SLE) wurde bei 33 Patienten (7,4 %) dokumentiert, wobei ein Patient ebenfalls an CHLE litt.

Für die weiteren Auswertungen nach LE-Subtyp wurden die **Häufigkeiten der primären Manifestation der LE-Subtypen im Erhebungszeitraum** herangezogen, wie sie in Spalte 2 „Häufigkeit“ in Tabelle 9 dargestellt sind.

LE-Subtyp	Häufigkeit	Prozent	Zusätzlich CHLE
CDLE	163	36,8%	
CHLE	26	5,9%	
LEP	6	1,4%	
LET	104	23,5%	1
SCLE	111	25,1%	3
SLE	33	7,4%	1
Gesamt	443	100%	5

Tabelle 9: Anzahl und Verteilung der LE-Subtypen

Quelle: Eigene Darstellung

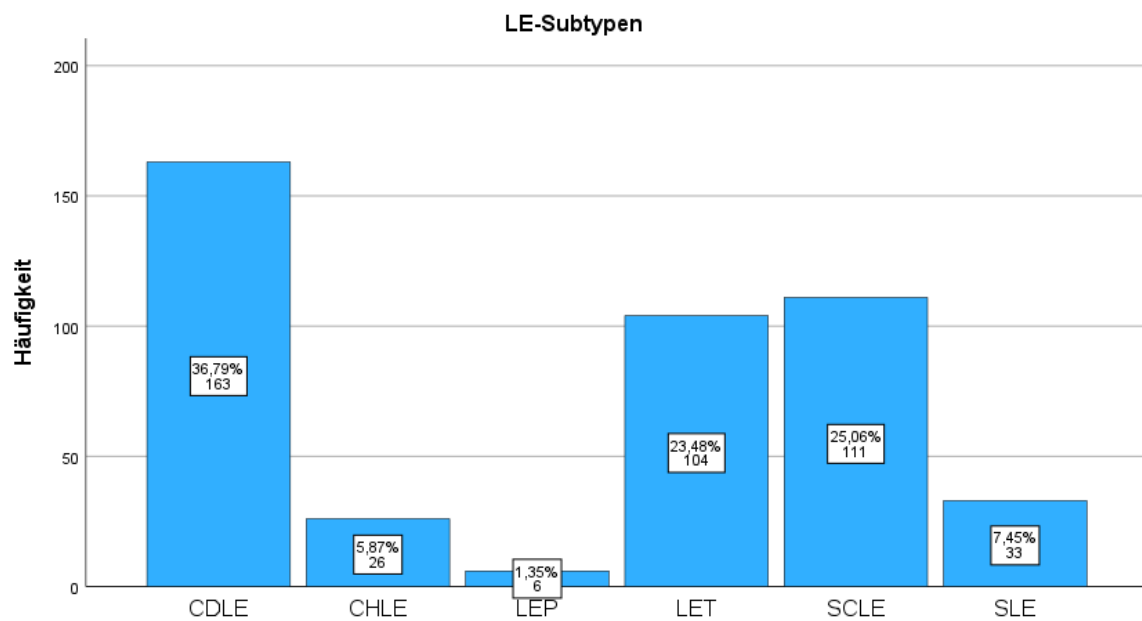


Abbildung 7: Anzahl und Verteilung der LE-Subtypen

Quelle: Eigene Darstellung

3.2 Verteilung der Geschlechter nach Subtyp

Die geschlechtsspezifische Analyse der Kohorte zeigt deutliche Unterschiede in der Verteilung der einzelnen Subtypen des Lupus erythematodes. Beim chronisch diskoiden Lupus erythematodes (CDLE) waren 71,8 % der Betroffenen weiblich, während Männer 28,2 % ausmachten. Der Chilblain Lupus erythematodes (CHLE) wies einen noch höheren Frauenanteil von 84,6 % auf, während Männer nur 15,4 % der Fälle stellten. Beim Lupus erythematodes profundus (LEP) gestaltete sich die Geschlechterverteilung mit 66,7 % weiblichen und 33,3 % männlichen PatientInnen etwas ausgeglichener, wobei hier die geringe Fallzahl von 6 PatientInnen als limitierender Faktor zu nennen ist.

Der Lupus erythematodes tumidus (LET) zeigte im Vergleich der Subtypen das geringste geschlechtsspezifische Ungleichgewicht: 58,7 % der PatientInnen waren Frauen, 41,3 % Männer. Beim subakut kutanen Lupus erythematodes (SCLE) waren 78,4 % der Betroffenen weiblich, während Männer 21,6 % der Fälle ausmachten. Der systemische Lupus erythematodes (SLE) wies mit einem Frauenanteil von 90,9 % die stärkste geschlechtsspezifische Dominanz auf, wobei Männer nur 9,1 % der Betroffenen ausmachten. Insgesamt waren 122 (27,5 %) der erhobenen PatientInnen männlich und 321 (72,5 %) weiblich (statistisch signifikanter Unterschied; $p < 0,001$).

		Geschlecht		Gesamt	
		m	w		
LE-Subtyp	CDLE	Anzahl	46	117	163
		% von LE-Subtyp	28,2%	71,8%	100,0%
	CHLE	Anzahl	4	22	26
		% von LE-Subtyp	15,4%	84,6%	100,0%
	LEP	Anzahl	2	4	6
		% von LE-Subtyp	33,3%	66,7%	100,0%
LET	Anzahl	43	61	104	
	% von LE-Subtyp	41,3%	58,7%	100,0%	

SCLE	Anzahl	24	87	111
	% von LE-Subtyp	21,6%	78,4%	100,0%
SLE	Anzahl	3	30	33
	% von LE-Subtyp	9,1%	90,9%	100,0%
Gesamt	Anzahl	122	321	443
	% von LE-Subtyp	27,5%	72,5%	100,0%

Tabelle 10: Verteilung der Geschlechter nach Subtyp

Quelle: Eigene Darstellung

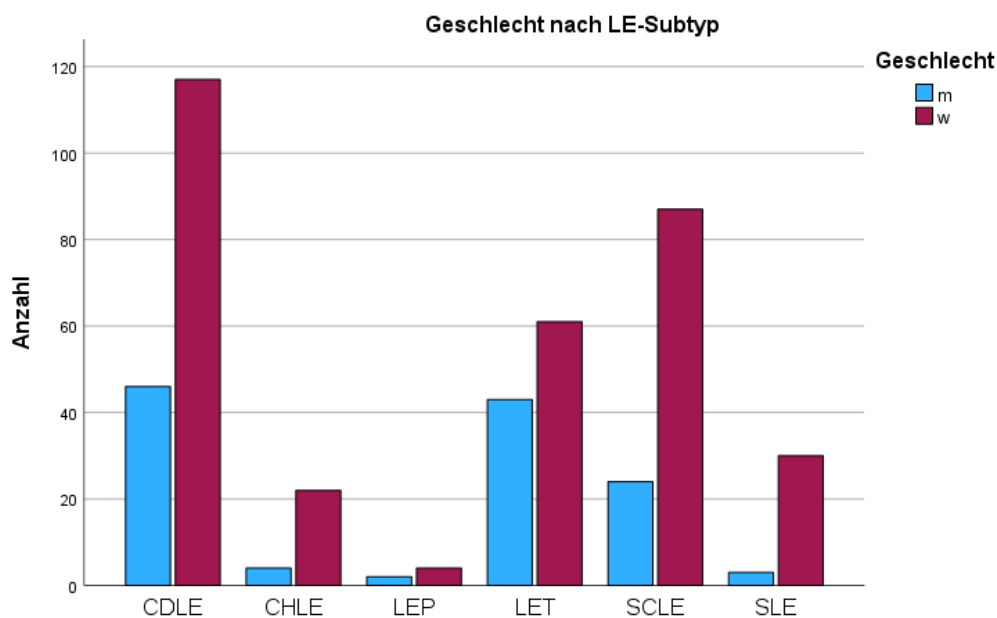


Abbildung 8: Verteilung der Geschlechter nach Subtyp

Quelle: Eigene Darstellung

3.3 Verteilung des Patientenalters und des Alters bei Erstdiagnose nach Subtyp

Tabelle 11 beschreibt das durchschnittliche Patientenalter zum Zeitpunkt des letzten dermatoimmunologischen Befundes, der auf die Lupus erythematoses-Erkrankung Bezug nimmt sowie das durchschnittliche Patientenalter bei Erstdiagnose inkl. der Standardabweichung. Der Zeitpunkt der Erstdiagnose wird dabei als der Zeitpunkt definiert, an dem erstmals die

Verdachtsdiagnose Lupus erythematoses gestellt wurde. In einer großen Mehrheit der Fälle wurde zeitnah mit dem Stellen der Verdachtsdiagnose auch eine Stanzbiopsie durchgeführt, wodurch die endgültige Diagnosestellung in den meisten Fällen keiner nennenswerten Zeitverzögerung unterlag. In wenigen Fällen musste der Zeitpunkt der Erstdiagnose anamnestisch erhoben werden, wenn dieser sehr weit in der Vergangenheit lag oder die Diagnose im niedergelassenen Bereich gestellt wurde.

PatientInnen mit SCLE stellten mit im Durchschnitt $61,1 \pm 16,4$ (Mittelwert \pm SD) Jahren die älteste Gruppe dar, gefolgt von PatientInnen mit CDLE mit einem mittleren Patientenalter von $55,2 \pm 14,6$ Jahren (statistisch signifikanter Unterschied, $p < 0,001$). Ein geringeres durchschnittliches Patientenalter wiesen PatientInnen mit SLE ($51,7 \pm 17,9$ Jahre; statistisch signifikanter Unterschied zu SCLE, $p = 0,003$; kein statistisch signifikanter Unterschied zu CDLE, $p = 0,118$), LEP ($49,2 \pm 8,5$ Jahre), CHLE ($47,6 \pm 21,2$ Jahre) und LET ($47,2 \pm 13,1$ Jahre) auf. Insgesamt lag das durchschnittliche Alter der Kohorte zum Zeitpunkt des letzten LE-Befundes bei $54,0 \pm 16,2$ Jahren.

Beim Alter der Erstdiagnose zeigten sich ebenfalls deutliche Unterschiede. Das höchste durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose wiesen SCLE-PatientInnen mit $53,8 \pm 17,4$ (Mittelwert \pm SD) Jahren auf, gefolgt von CDLE mit $45,6 \pm 15,5$ Jahren. Für LET und CHLE wurden ähnliche mittlere Erstdiagnosealter dokumentiert ($42,2 \pm 14,0$ Jahre bzw. $41,7 \pm 22,2$ Jahre). Die jüngeren Altersgruppen bei Erstdiagnose umfassten PatientInnen mit SLE ($41,9 \pm 18,4$ Jahre) und LEP ($39,8 \pm 6,2$ Jahre). Im Gesamtdurchschnitt lag das Alter bei Erstdiagnose über die gesamte Kohorte hinweg bei $46,3 (\pm 16,8)$ Jahren. Dabei wiesen folgende Paarungen einen statistisch signifikanten Unterschied voneinander auf: LEP-SCLE ($p = 0,045$), CHLE-SCLE ($p < 0,001$), SLE-SCLE ($p < 0,001$), LET-SCLE ($p < 0,001$), CDLE-SCLE ($p < 0,001$).

Dies ergibt über alle analysierten Subtypen hinweg eine durchschnittliche Erkrankungsdauer von $7,7 \pm 8,3$ Jahren.

LE-Subtyp		Pat.alter letzter LE-Befund	Pat.alter bei Erstdiagnose
CDLE	Mittelwert	55,2	45,6
	Std.-Abweichung	14,6	15,6
	N	163	163
CHLE	Mittelwert	47,6	41,7
	Std.-Abweichung	21,2	22,2
	N	26	26
LEP	Mittelwert	49,2	39,8
	Std.-Abweichung	8,5	6,2
	N	6	6
LET	Mittelwert	47,2	42,2
	Std.-Abweichung	13,1	14,0
	N	104	104
SCLE	Mittelwert	61,1	53,8
	Std.-Abweichung	16,4	17,4
	N	111	111
SLE	Mittelwert	51,7	41,9
	Std.-Abweichung	17,9	18,4
	N	33	33
Insgesamt	Mittelwert	54,0	46,3
	Std.-Abweichung	16,2	16,8
	N	443	443

Tabelle 11: Verteilung des Patientenalters und des Alters bei Erstdiagnose nach Subtyp

Quelle: Eigene Darstellung

3.4 Durchgeführte Histologie und DIF nach Subtyp

Wie erwartet, wurde in einem Großteil der LE-Verdachtsfälle eine Stanzbiopsie durchgeführt und histologisch aufgearbeitet. LE-typische Veränderungen in dieser waren das Hauptkriterium für eine finale LE-Diagnose. In zwei Fällen (beide SCLE) wurden histologisch keine LE-typischen Veränderungen festgestellt. Folgende Erklärungen kommen dafür infrage: (1) Stanzbiopsie außerhalb der aktiven LE-Herde oder in inaktiver Phase; (2) Fehler bei der histologischen Gewebsaufarbeitung. Bei beiden Fällen mit negativer Histologie sprechen klinische und serologische Merkmale allerdings für einen Lupus erythematodes.

Histologie		nicht erheb- bar/nicht durchgeführt	keine typische Histologie	LE- mit Lu- pus ver- einbar	nicht eindeutig be- urteilbar oder man- gelhafte Probe	Gesamt
LE-Subtyp CDLE	Anzahl	19	0	143	1	163
	% von LE- Subtyp	11,7%	0,0%	87,7%	0,6%	100,0%
CHLE	Anzahl	3	0	23	0	26
	%	11,5%	0,0%	88,5%	0,0%	100,0%
LEP	Anzahl	1	0	5	0	6
	%	16,7%	0,0%	83,3%	0,0%	100,0%
LET	Anzahl	6	0	97	1	104
	%	5,8%	0,0%	93,3%	1,0%	100,0%
SCLE	Anzahl	10	2	92	7	111
	%	9,0%	1,8%	82,9%	6,3%	100,0%
SLE	Anzahl	8	0	23	2	33
	%	24,2%	0,0%	69,7%	6,1%	100,0%
Gesamt	Anzahl	47	2	383	11	443
	%	10,6%	0,5%	86,5%	2,5%	100,0%

Tabelle 12: Durchgeführte Histologie nach Subtyp

Quelle: Eigene Darstellung

Ein anderes Bild zeigt die Direkte Immunfluoreszenz (DIF), welche in 79,2 % nicht durchgeführt wurde oder die Durchführung nicht erhebbar war, in 13,3 % unauffällig war und nur in 3,8 % ein mit Lupus erythematodes vereinbares Ergebnis zeigte (Lupusband vorhanden). In 3,6 % war die Probe nicht eindeutig beurteilbar oder mangelhaft. Die Detailergebnisse nach Subtyp finden sich in Tabelle 13.

DIF		nicht erheb- bar/nicht durchgeführt	unauf- fällig	mit Lupus ver- einbar/Lupus- band vorhanden	nicht eindeu- tig beurteilbar oder mangel- hafte Probe	Gesamt
LE-Subtyp CDLE	Anzahl	128	21	9	5	163
	% von LE- Subtyp	78,5%	12,9%	5,5%	3,1%	100,0%
CHLE	Anzahl	24	2	0	0	26
	%	92,3%	7,7%	0,0%	0,0%	100,0%
LEP	Anzahl	6	0	0	0	6
	%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
LET	Anzahl	85	17	0	2	104
	%	81,7%	16,3%	0,0%	1,9%	100,0%
SCLE	Anzahl	84	14	5	8	111
	%	75,7%	12,6%	4,5%	7,2%	100,0%
SLE	Anzahl	24	5	3	1	33
	%	72,7%	15,2%	9,1%	3,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	351	59	17	16	443
	%	79,2%	13,3%	3,8%	3,6%	100,0%

Tabelle 13: Durchgeführte DIF nach Subtyp

Quelle: Eigene Darstellung

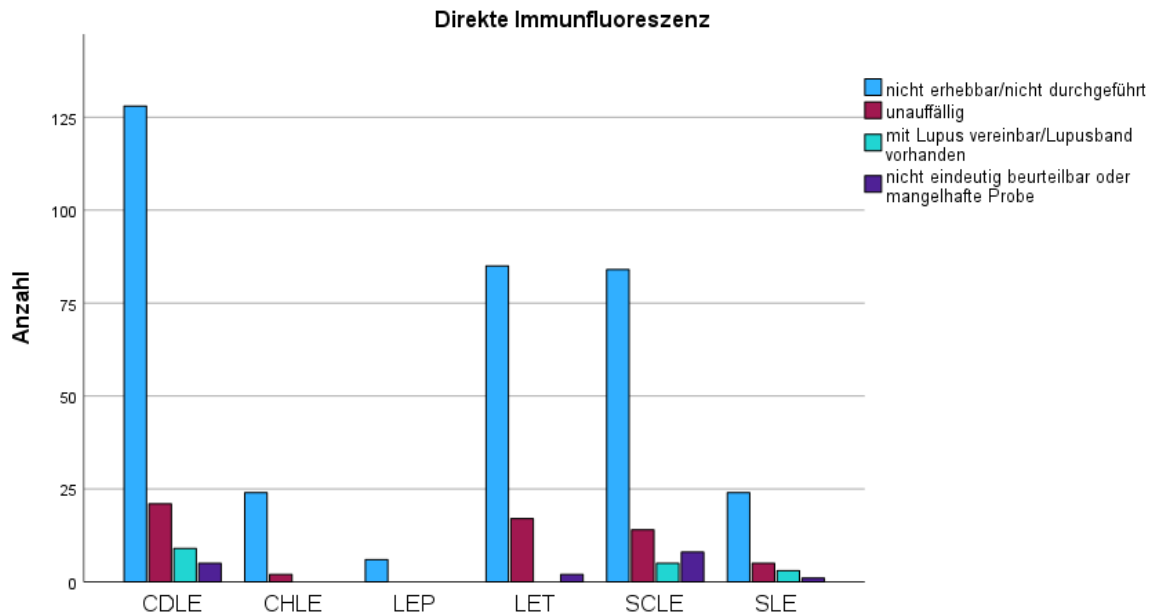


Abbildung 9: Durchgeführte DIF nach Subtyp

Quelle: Eigene Darstellung

3.5 Anteil negativer DIF bei positiver LE-Histologie nach Subtyp

Angesichts der hohen Anzahl an negativen DIF-Ergebnissen trotz einer Lupus erythematosus Diagnose wurde eine erweiterte Analyse (siehe Tabelle 14) durchgeführt. Dabei wurden die LE-Subtypen mit eindeutig positiver Histologie den Resultaten der durchgeführten DIF-Untersuchungen gegenübergestellt. Die Analyse zeigt, dass bei CDLE 60 % der durchgeführten DIF-Untersuchungen unauffällig waren und nur 25,7 % mit LE vereinbar / ein Lupusband vorhanden war, 14,3 % waren nicht eindeutig beurteilbar. Bei LET waren 89,5 % unauffällig und 10,5 % nicht eindeutig beurteilbar; bei SCLE 52 % unauffällig, 16 % mit LE vereinbar und 32 % nicht eindeutig beurteilbar. Aufgrund der geringen Anzahl von DIF-Untersuchungen bei CHLE und SLE und keiner bei LEP kann über diese Subtypen keine Aussage getroffen werden.

DIF		unauffällig	mit Lupus ver- einbar/Lupus- band vorhanden	nicht eindeutig be- urteilbar oder man- gelhafte Probe	Gesamt
LE-Subtyp CDLE	Anzahl	21	9	5	35
	% von LE-Subtyp	60,0%	25,7%	14,3%	100,0%
CHLE	Anzahl	2	0	0	2
	%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
LET	Anzahl	17	0	2	19
	%	89,5%	0,0%	10,5%	100,0%
SCLE	Anzahl	13	4	8	25
	%	52,0%	16,0%	32,0%	100,0%
SLE	Anzahl	5	3	0	8
	%	62,5%	37,5%	0,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	58	16	15	89
	%	65,2%	18,0%	16,9%	100,0%

Tabelle 14: Anteil negativer DIF bei positiver LE-Histologie nach Subtyp

Quelle: Eigene Darstellung

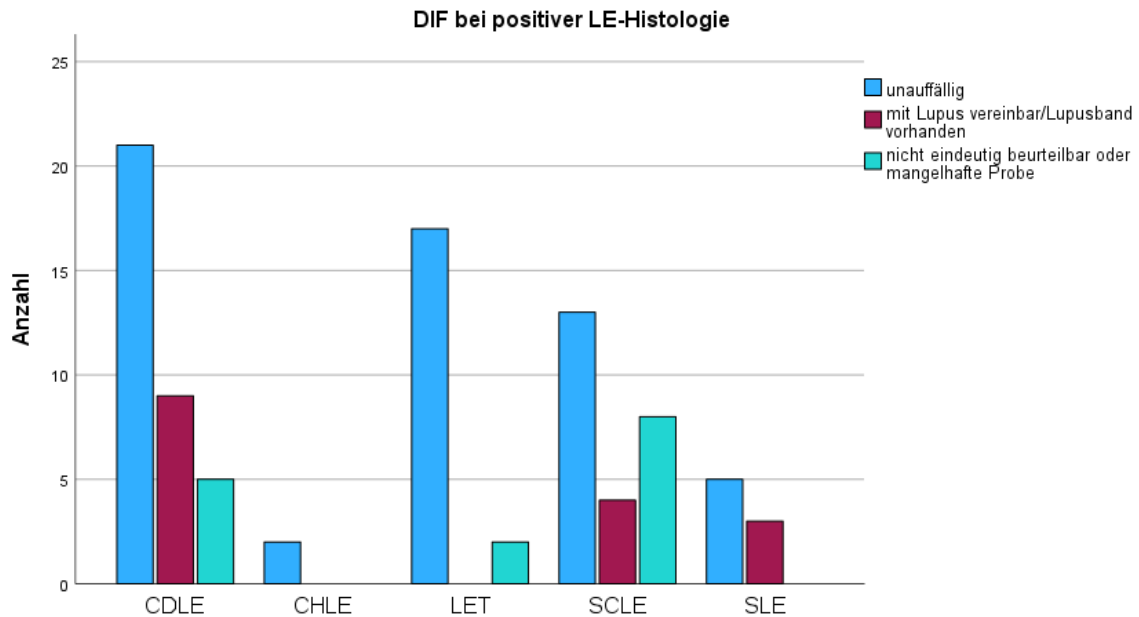


Abbildung 10: Anteil negativer DIF bei positiver LE-Histologie nach Subtyp

Quelle: Eigene Darstellung

Zusätzlich wurde die Aussagekraft von DIF-Untersuchungen bei PatientInnen analysiert, bei denen die histologische Untersuchung kein klares Ergebnis in Richtung Lupus erythematoses ergab, die aber aufgrund der klinischen und serologischen Merkmale trotzdem mit einer LE-Diagnose geführt werden. Von 13 PatientInnen bei denen dies zutraf, wurde bei 3 PatientInnen eine DIF durchgeführt, wobei eine das Ergebnis *unauffällig*, eine weitere *mit Lupus vereinbar/Lupusband vorhanden* und die letzte *nicht eindeutig beurteilbar oder mangelhafte Probe* hatten.

3.6 ANA-Titer nach Subtyp

Tabelle 15 bietet, gegliedert nach LE-Subtyp, einen Überblick über die Höhe des ANA-Titers. CDLE-PatientInnen wiesen dabei zu 55,8 % einen negativen und zu 43,6 % einen positiven¹¹ ANA-Titer auf. Bei 0,6 % war der ANA-Titer nicht erhebbar oder eine Titerbestimmung wurde nicht durchgeführt. PatientInnen mit CHLE hatten zu 65,4 % einen negativen und zu 34,6 % einen positiven ANA-Titer; mit LEP 66,7 % negativ und 33,3 % positiv; mit LET 72,1 % negativ und 26,9 % positiv und mit SCLE 13,5 % negativ und 83,8 %

¹¹ Definition positiver ANA-Titer: Titer Hep-2 Zellen \geq 1:80.

positiv. SLE-PatientInnen hatten, wie erwartet, einen zu 100 % positiven ANA-Titer, da dies ein notwendiges Kriterium für eine SLE-Diagnose darstellt.

LE-Subtyp	Anzahl	nicht erhebbar/nicht durchgeführt								Gesamt	
		negativ	1:80	1:160	1:320	1:640	1:1280	1:2560	1:5120		
LE-CDLE	1	91	12	18	13	9	10	3	6	163	
	% von LE-Subtyp	0,6%	55,8%	7,4%	11,0%	8,0%	5,5%	6,1%	1,8%	3,7%	100,0%
CHLE	0	17	1	1	2	3	1	1	0	26	
	%	0,0%	65,4%	3,8%	3,8%	7,7%	11,5%	3,8%	3,8%	0,0%	100,0%
LEP	0	4	1	0	0	1	0	0	0	6	
	%	0,0%	66,7%	16,7%	0,0%	0,0%	16,7%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
LET	1	75	14	4	5	3	1	1	0	104	
	%	1,0%	72,1%	13,5%	3,8%	4,8%	2,9%	1,0%	1,0%	0,0%	100,0%
SCLE	3	15	13	12	13	20	12	7	16	111	
	%	2,7%	13,5%	11,7%	10,8%	11,7%	18,0%	10,8%	6,3%	14,4%	100,0%
SLE	0	0	4	2	2	5	8	2	10	33	
	%	0,0%	0,0%	12,1%	6,1%	6,1%	15,2%	24,2%	6,1%	30,3%	100,0%
Gesamt	5	202	45	37	35	41	32	14	32	443	
	%	1,1%	45,6%	10,2%	8,4%	7,9%	9,3%	7,2%	3,2%	7,2%	100,0%

Tabelle 15: ANA-Titer nach Subtyp

Quelle: Eigene Darstellung

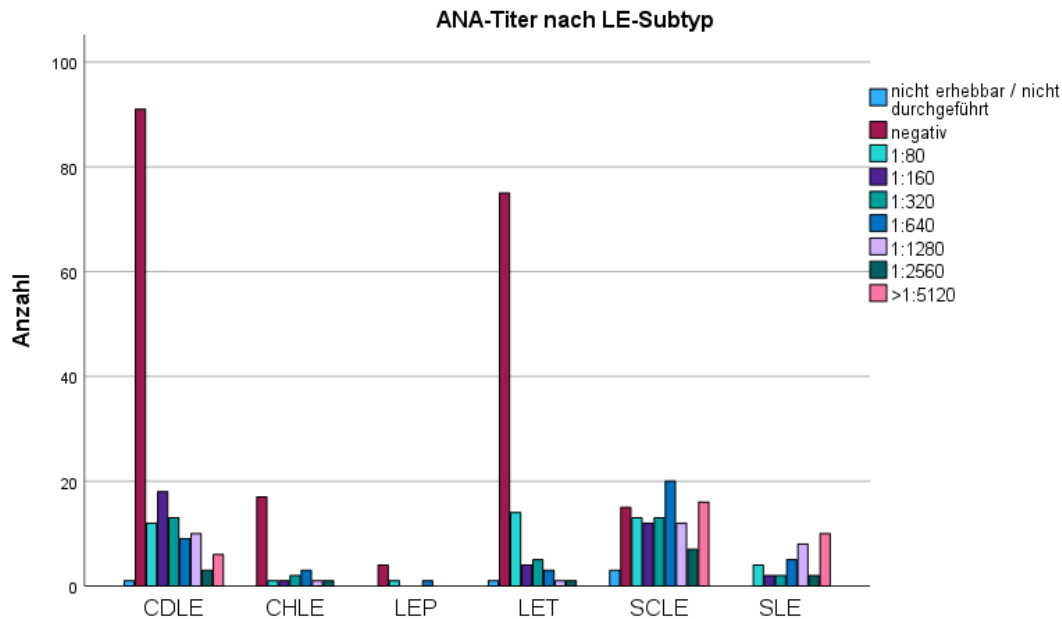


Abbildung 11: ANA-Titer nach Subtyp

Quelle: Eigene Darstellung

3.7 Antikörper-Subsets nach Subtyp

Neben den Antinukleären Antikörpern (ANA) spielen auch die ENA-Antikörper (Extrahierbare nukleäre Antigene-Antikörper) eine Rolle in der LE-Diagnostik. Dabei wurden in dieser Studie folgende ENA-Antikörper untersucht: Anti-U1 RNP, Anti-Sm, Anti-SSA(Ro), Anti-SSB(La). Zusätzlich wurde aus der Gruppe der ANA noch spezifisch das Vorliegen von dsDNA-Antikörper untersucht. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 16. Die **Prozentsätze und Gesamtwerte** beruhen dabei auf der **Anzahl der PatientInnen mit den entsprechenden LE-Subtypen und nicht auf der Anzahl der möglichen (Mehrfach-)Antworten**.

Die Analyse der Autoantikörper (AK)-Subsets zeigt deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Subtypen des Lupus erythematoses. Bei CDLE war der größte Anteil der PatientInnen (66,3 %) negativ für die untersuchten Autoantikörper, während 27,0 % positiv für Ro-Antikörper waren. Andere Autoantikörper wie U1RNP (7,4 %), dsDNA (4,3 %), La (6,1 %) und Sm (1,8 %) traten nur in geringem Umfang auf. CHLE wies einen Anteil an AK-negativen PatientInnen von 88,5 % auf, während Ro- und La-Antikörper nur bei 7,7 % bzw. 3,8 % der Betroffenen nachgewiesen wurden. Andere Autoantikörper waren nicht nachweisbar.

Bei LEP waren 83,3 % der PatientInnen AK-negativ. U1RNP- und La-Antikörper wurden bei jeweils 16,7 % der PatientInnen festgestellt, während andere Autoantikörper nicht nachweisbar waren. LET zeigte mit 94,2 % einen hohen Anteil AK-negativer PatientInnen, wobei nur wenige PatientInnen Ro (4,8 %) sowie dsDNA und La (jeweils 1,0 %) positiv waren.

Im Gegensatz dazu zeigten PatientInnen mit SCLE eine hohe Prävalenz von Ro-Antikörpern (88,3 %) und La-Antikörpern (36,9 %). AK-negativ waren 9,0 % der PatientInnen. Sm- und dsDNA-Antikörper traten bei 0,9 % bzw. 7,2 % der PatientInnen auf, während U1RNP bei 3,6 % positiv war. Bei SLE wies der größte Anteil der PatientInnen Ro-Antikörper auf (66,7 %), gefolgt von dsDNA (42,4 %), U1RNP (36,4 %), La (30,3 %) und Sm (12,1 %). Nur 6,1 % der PatientInnen waren Subset-AK-negativ.

Die Ergebnisse unterstreichen die Heterogenität der Autoantikörper-Profile bei den verschiedenen Subtypen des Lupus erythematodes. Während CDLE, CHLE, LEP und LET überwiegend AK-negativ sind, weisen SCLE und SLE eine deutliche AK-Positivität auf, insbesondere in Bezug auf Ro- und La-Antikörper.

LE-Sub- typ		AK-Sub- sets negativ	U1RNP	Sm	Ro	La	dsDNA	Gesamt
CDLE	Anzahl	108	12	3	44	10	7	163
	% von Anzahl PatientInnen nach Subtyp	66,3%	7,4%	1,8%	27,0%	6,1%	4,3%	
CHLE	Anzahl	23	1	0	2	1	0	26
	%	88,5%	3,8%	0,0%	7,7%	3,8%	0,0%	
LEP	Anzahl	5	1	0	0	1	0	6
	%	83,3%	16,7%	0,0%	0,0%	16,7%	0,0%	
LET	Anzahl	98	0	0	5	1	1	104
	%	94,2%	0,0%	0,0%	4,8%	1,0%	1,0%	
SCLE	Anzahl	10	4	1	98	41	8	111
	%	9,0%	3,6%	0,9%	88,3%	36,9%	7,2%	

SLE	Anzahl	2	12	4	22	10	14	33
	%	6,1%	36,4%	12,1%	66,7%	30,3%	42,4%	
Gesamt	Anzahl	246	30	8	171	64	30	443

Prozentsätze und Gesamtwerte beruhen auf den Befragten.

a. Dichotomie-Gruppe tabellarisch dargestellt bei Wert 2 (=positiv).

Tabelle 16: Antikörper-Subsets nach Subtyp

Quelle: Eigene Darstellung

3.8 Systembeteiligung nach Subtyp

Tabelle 17 gibt einen Überblick über die Systembeteiligung gegliedert nach den LE-Subtypen, während Tabelle 18 auf die betroffenen Organsysteme bei positiver Systembeteiligung eingeht. Einschränkend ist zu erwähnen, dass ein Großteil der PatientInnen an mehreren (chronischen) Erkrankungen leidet, sodass eine 100%ige Abgrenzung zwischen Lupus-assoziierten Beteiligungen und anderen Erkrankungszuständen oder degenerativen Prozessen nicht immer möglich ist. Eine entsprechende Organbeteiligung wurde nur dann erfasst, wenn ein Zusammenhang mit der Lupus Erkrankung eher wahrscheinlich war (dafür wurden auch rheumatologische sowie internistische Befunde anderer Subspezialisierungen gesichtet und ausgewertet).

Bei CDLE zeigte sich bei 80,4 % der PatientInnen kein Hinweis auf eine Systembeteiligung, während 4,3 % eine (zumindest nicht unwahrscheinliche) Beteiligung aufwiesen und 11,0 % nicht eindeutig beurteilbar waren. CHLE zeigte mit 88,5 % den zweithöchsten Anteil an PatientInnen ohne Systembeteiligung, bei 7,7 % gab es Hinweise auf eine systemische Beteiligung. Bei LEP wurde keine Systembeteiligung dokumentiert. PatientInnen mit LET wiesen in 78,8 % keine Systembeteiligung auf, während 3,8 % eine mögliche Systembeteiligung hatten und 15,4 % nicht eindeutig beurteilbar waren. Bei SCLE war ein erwartungsgemäß höherer Anteil an PatientInnen von einer Systembeteiligung betroffen (20,7 %), während 71,2 % keine Hinweise darauf aufwiesen und 8,1 % nicht eindeutig beurteilt werden konnten. SLE zeigte mit 87,9 % die höchste bestätigte Systembeteiligung.

Systembeteiligung		nicht erheb- bar/nicht er- fragt	nein	ja	nicht eindeu- tig beurteilbar	Gesamt
LE-Subtyp CDLE	Anzahl	7	131	7	18	163
	% von LE-Subtyp	4,3%	80,4%	4,3%	11,0%	100,0%
CHLE	Anzahl	0	23	2	1	26
	%	0,0%	88,5%	7,7%	3,8%	100,0%
LEP	Anzahl	0	6	0	0	6
	%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
LET	Anzahl	2	82	4	16	104
	%	1,9%	78,8%	3,8%	15,4%	100,0%
SCLE	Anzahl	0	79	23	9	111
	%	0,0%	71,2%	20,7%	8,1%	100,0%
SLE	Anzahl	0	2	29	2	33
	%	0,0%	6,1%	87,9%	6,1%	100,0%
Gesamt	Anzahl	9	323	65	46	443
	%	2,0%	72,9%	14,7%	10,4%	100,0%

Tabelle 17: Systembeteiligung nach Subtyp

Quelle: Eigene Darstellung

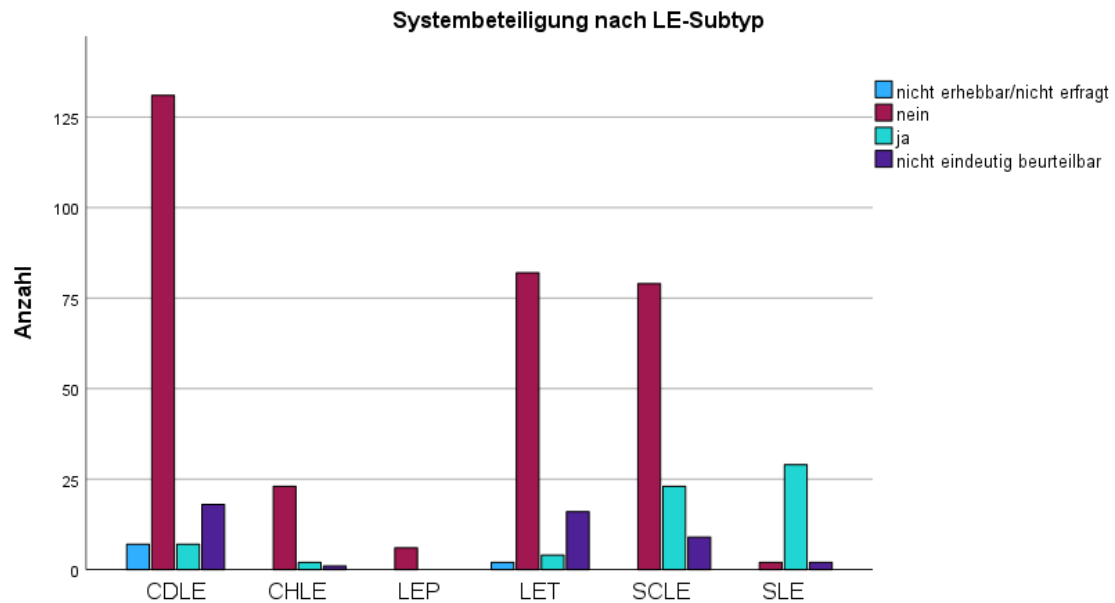


Abbildung 12: Systembeteiligung nach Subtyp

Quelle: Eigene Darstellung

In Tabelle 18 finden sich die betroffenen Organsysteme bei einer positiven Systembeteiligung. Die **Prozentsätze und Gesamtwerte** basieren dabei auf der **Gesamtanzahl der PatientInnen mit den jeweiligen LE-Subtypen und nicht auf der Anzahl der möglichen (Mehrfach-)Antworten**. Bei CDLE zeigten 4,3 % der PatientInnen eine Beteiligung des Bewegungsapparates, während andere Organsysteme nicht betroffen waren. Ähnlich verhielt es sich bei CHLE, wo 7,7 % eine Beteiligung des Bewegungsapparates aufwiesen und keine weiteren Organsysteme betroffen waren. LEP zeigte keinerlei Organbeteiligung in den erfassten Kategorien. Bei LET wiesen 3,8 % der PatientInnen eine Beteiligung des Bewegungsapparates auf, ohne Hinweise auf andere Organbeteiligungen. SCLE zeigte eine komplexere Organbeteiligung: 19,8 % der PatientInnen wiesen eine Beteiligung des Bewegungsapparates auf, 4,5 % des hämatopoetischen Systems und 0,9 % des zentralen Nervensystems (ZNS). SLE wies die höchste Organbeteiligung auf: 72,7 % der PatientInnen hatten eine Beteiligung des Bewegungsapparates, gefolgt vom hämatopoetischen System (36,4 %), dem ZNS (18,2 %), den Nieren (15,2 %), der Lunge (6,1 %) und dem Herzen (3,0 %).

Organsystem		keine Sys- tembeteili- gung oder nicht er- hebbar/un- sicher ¹²	Bewe- gungs- apparat	Niere	Herz	ZNS	Lunge	Häma- topoet.	Ge- samt
LE- Sub- typ	CDLE Anzahl	156	7	0	0	0	0	0	163
	% von Anzahl PatientInnen nach Subtyp	95,7%	4,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
CHLE	Anzahl	24	2	0	0	0	0	0	26
	%	92,3%	7,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
LEP	Anzahl	6	0	0	0	0	0	0	6
	%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
LET	Anzahl	100	4	0	0	0	0	0	104
	%	96,2%	3,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
SCLE	Anzahl	88	22	0	0	1	0	5	111
	%	79,3%	19,8%	0,0%	0,0%	0,9%	0,0%	4,5%	
SLE	Anzahl	4	24	5	1	6	2	12	33
	%	12,1%	72,7%	15,2%	3,0%	18,2%	6,1%	36,4%	
Gesamt	Anzahl	378	59	5	1	7	2	17	443

Prozentsätze und Gesamtwerte beruhen auf den Befragten.

a. Dichotomie-Gruppe tabellarisch dargestellt bei Wert 2 (=positiv).

Tabelle 18: Betroffenes Organsystem nach Subtyp

Quelle: Eigene Darstellung

¹² Genauer: „nein oder nicht erhebbar/nicht erhoben/nicht eindeutig beurteilbar“

3.9 Raynaud-Symptomatik, Sicca-Symptomatik & Sjögren-Syndrom nach Subtyp

Im Zuge der Aufarbeitung der medizinischen Dokumentation wurden auch eine bestehende oder in der Vergangenheit bestandene Raynaud-Symptomatik sowie eine Sicca-Symptomatik der Augen oder ein diagnostiziertes Sjögren-Syndrom erhoben und den LE-Subtypen zugeordnet (siehe Tabelle 19 und Tabelle 20).

Bei CDLE (3,1 %) und LET (1,9 %) wurde nur selten eine Raynaud-Symptomatik dokumentiert. LEP-PatientInnen zeigten keine dokumentierte Raynaud-Symptomatik, allerdings bei einer sehr geringen Fallzahl. Im Gegensatz dazu wurde eine Raynaud-Symptomatik bei CHLE mit 19,2 % der PatientInnen deutlich häufiger beschrieben. Bei PatientInnen mit SCLE wurde in 8,1 % und mit SLE in 15,2 % eine Raynaud Symptomatik dokumentiert. Insgesamt wiesen 5,9 % der PatientInnen in der Kohorte eine dokumentierte Raynaud-Symptomatik auf. Kapitel 4.2.2 beschäftigt sich mit der Frage, ob sich die erhobenen Häufigkeiten statistisch signifikant von der Gesamtbevölkerung unterscheiden.

Raynaud-Symptomatik

LE-Subtyp			nein oder nicht erhebbar	oder nicht ja	Gesamt
CDLE	Anzahl		158	5	163
	% von LE-Subtyp		96,9%	3,1%	100,0%
CHLE	Anzahl		21	5	26
	%		80,8%	19,2%	100,0%
LEP	Anzahl		6	0	6
	%		100,0%	0,0%	100,0%
LET	Anzahl		102	2	104
	%		98,1%	1,9%	100,0%
SCLE	Anzahl		102	9	111
	%		91,9%	8,1%	100,0%

SLE	Anzahl	28	5	33
	% von LE-Subtyp	84,8%	15,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl	417	26	443
	%	94,1%	5,9%	100,0%

Tabelle 19: Raynaud-Symptomatik nach Subtyp

Quelle: Eigene Darstellung

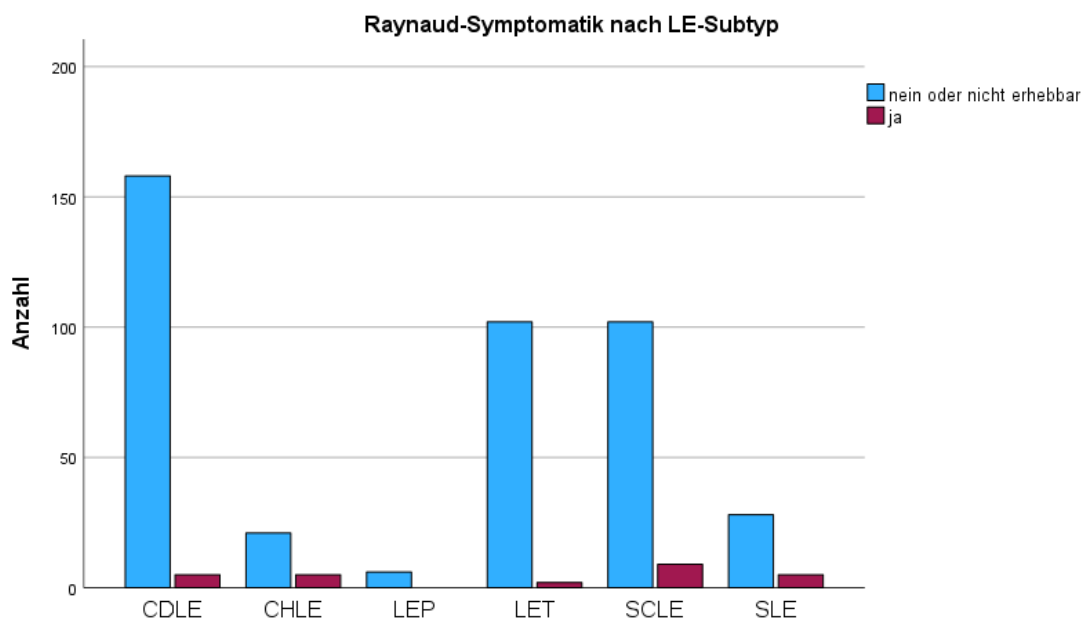


Abbildung 13: Raynaud-Symptomatik nach Subtyp

Quelle: Eigene Darstellung

Die Analyse der Sicca-Symptomatik und des Sjögren-Syndroms zeigt, dass bei CDLE 14,1 % der PatientInnen eine Sicca-Symptomatik und 1,8 % ein diagnostiziertes Sjögren-Syndrom aufwiesen. Bei CHLE wurde eine Sicca-Symptomatik bei 7,7 % der PatientInnen festgestellt. LET zeigte eine Sicca-Symptomatik bei 10,6 % der PatientInnen. Bei SCLE litten 20,7 % der PatientInnen unter einer Sicca-Symptomatik, während 9,9 % ein diagnostiziertes Sjögren-Syndrom aufwiesen. SLE-PatientInnen wiesen mit 30,3 % Sicca-Symptomatik und 9,1 % diagnostiziertem Sjögren-Syndrom die höchsten Prävalenzen auf.

Sjögren/Sicca-Symptomatik		nein oder nicht erhebbar	Sicca-Sympto- matik	Sjögren- Syndrom	Gesamt	
LE-Subtyp	CDLE	Anzahl	137	23	3	163
		% von LE-Subtyp	84,0%	14,1%	1,8%	100,0%
	CHLE	Anzahl	24	2	0	26
		%	92,3%	7,7%	0,0%	100,0%
	LEP	Anzahl	6	0	0	6
		%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	LET	Anzahl	93	11	0	104
		%	89,4%	10,6%	0,0%	100,0%
	SCLE	Anzahl	77	23	11	111
		%	69,4%	20,7%	9,9%	100,0%
	SLE	Anzahl	20	10	3	33
		%	60,6%	30,3%	9,1%	100,0%
Gesamt		Anzahl	357	69	17	443
		%	80,6%	15,6%	3,8%	100,0%

Tabelle 20: Sicca-Symptomatik/Sjögren Syndrom nach Subtyp

Quelle: Eigene Darstellung

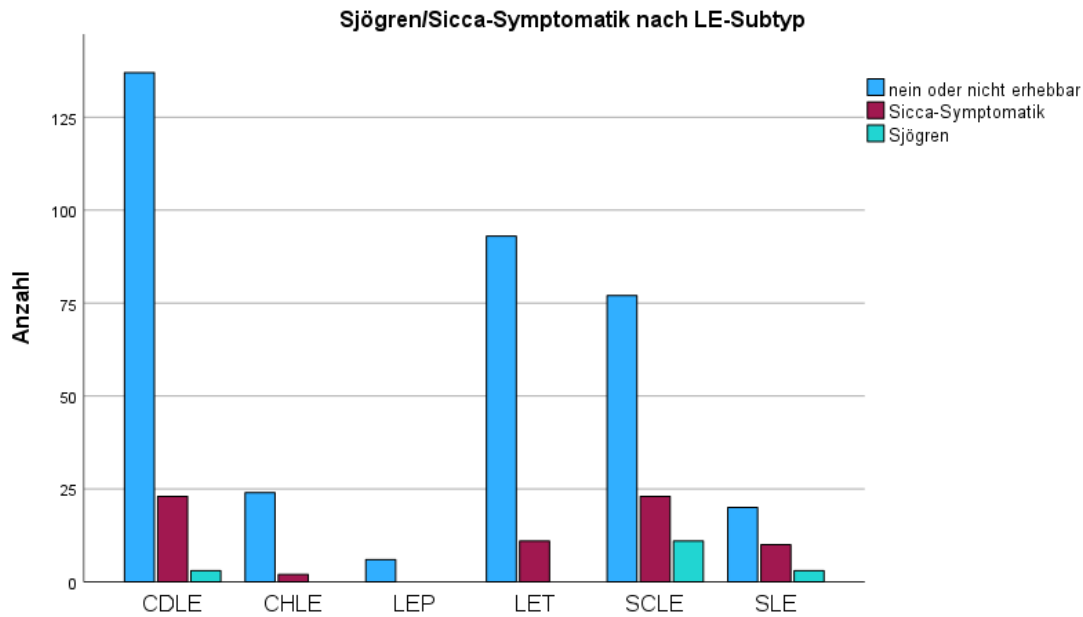


Abbildung 14: Sicca-Symptomatik/Sjögren Syndrom nach Subtyp

Quelle: Eigene Darstellung

3.10 Medikation (topisch & systemisch) nach Subtyp

Die topische Applikation von Glukokortikoiden (TCS), gefolgt von Calcineurininhibitoren (TCI), ist mit Abstand die häufigste Medikation des kutanen Lupus erythematodes und wird auch beim SCLE oder SLE zur Behandlung von kutanen Manifestationen eingesetzt (siehe Tabelle 21¹³). Subtypenübergreifend wurden TCS bei 96,4 % und TCI bei 77,4 % der PatientInnen eingesetzt, häufig auch in kombinierter Form. Eine Ausnahme bildet der LEP (bei kleiner Fallzahl), bei dem in einem Drittel der Fälle keine topischen Medikamente eingesetzt wurden.

¹³ Die Prozentsätze und Gesamtwerte beruhen dabei auf der Anzahl der PatientInnen mit den entsprechenden LE-Subtypen und nicht auf der Anzahl der möglichen (Mehrfach-)Antworten.

Topische Medikation			Keine top. Medikation	TCS	TCI	Gesamt
LE-Subtyp	CDLE	Anzahl	2	159	134	163
		% von #Patienten nach Subtyp	1,2%	97,5%	82,2%	
	CHLE	Anzahl	0	25	14	26
		%	0,0%	96,2%	53,8%	
	LEP	Anzahl	2	4	4	6
		%	33,3%	66,7%	66,7%	
	LET	Anzahl	2	100	83	104
		%	1,9%	96,2%	79,8%	
	SCLE	Anzahl	3	106	83	111
		%	2,7%	95,5%	74,8%	
	SLE	Anzahl	0	33	25	33
		%	0,0%	100,0%	75,8%	
Gesamt		Anzahl	9	427	343	443
		% von #Patienten	2,0%	96,4%	77,4%	100%

Prozentsätze und Gesamtwerte beruhen auf den Befragten.

a. Dichotomie-Gruppe tabellarisch dargestellt bei Wert 2 (=positiv).

Tabelle 21: Topische Medikation nach Subtyp

Quelle: Eigene Darstellung

Wie in Tabelle 22¹⁴ ersichtlich, wird eine große Anzahl an systemischen Medikamenten zur LE-Behandlung eingesetzt. Die häufigsten finden sich in Abbildung 15, gegliedert nach LE-Subtyp. Dabei wird ersichtlich, dass es sich bei den häufigsten eingesetzten systemischen

¹⁴ Die Prozentsätze und Gesamtwerte beruhen dabei auf der Anzahl der PatientInnen mit den entsprechenden LE-Subtypen und nicht auf der Anzahl der möglichen (Mehrfach-)Antworten.

Medikamenten um Chloroquin (CQ), Hydroxychloroquin (HCQ) und Prednisolon handelt, vor allem bei den rein kutanen LE-Formen aber auch öfters keine systemische Medikation erforderlich ist. Es gilt zu beachten, dass (1) häufig eine Kombination von Medikamenten eingesetzt wird, um eine bestmögliche Symptomkontrolle zu erreichen und (2) einige systemische Medikamente nicht miteinander kombiniert werden (z. B. werden Chloroquin und Hydroxychloroquin nicht gemeinsam verabreicht). Nicht alle zur Behandlung des kutanen Lupus erythematodes eingesetzten systemischen Medikamente sind zurzeit für dessen Therapie zugelassen und können daher nur off-Label verwendet werden (unter anderem Anifrolumab, Baricitinib, Rituximab, Mycophenolatmofetil).

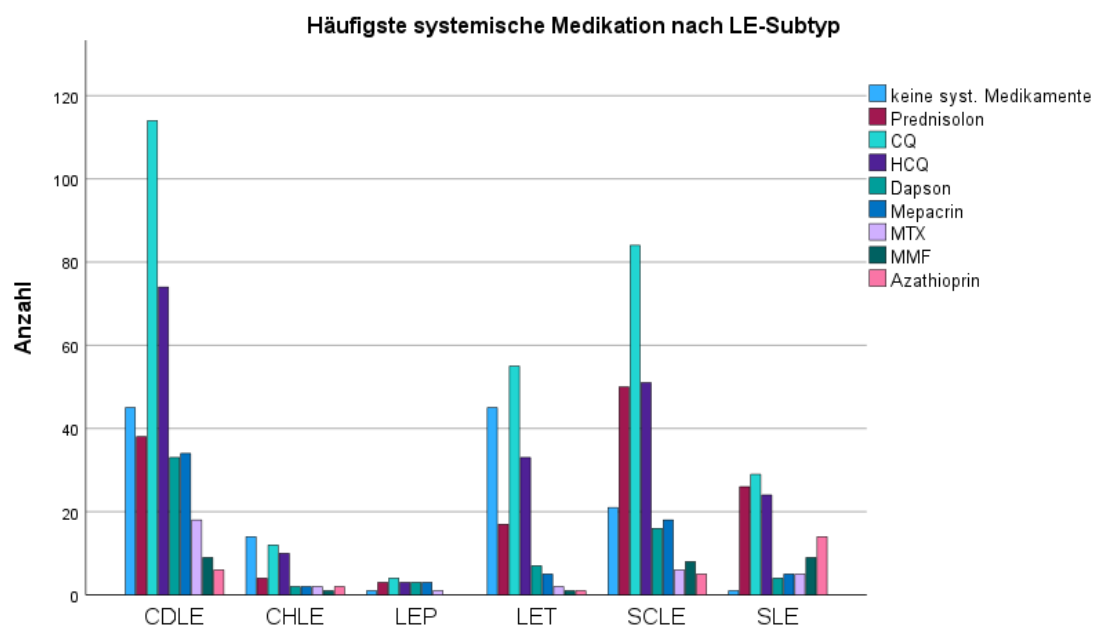


Abbildung 15: Systemische Medikation nach Subtyp¹⁵

Quelle: Eigene Darstellung

¹⁵ Die „Anzahl“ bezieht sich dabei auf die Anzahl der (Mehrfach-)Antworten und nicht auf die Anzahl der PatientInnen.

Isotretinoin	Anzahl	6	0	0	1	2	0	9
	%	3,7%	0,0%	0,0%	1,0%	1,8%	0,0%	
Triamcinolon	Anzahl	1	0	0	0	0	0	1
	%	0,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
Azathioprin	Anzahl	6	2	0	1	5	14	28
	%	3,7%	7,7%	0,0%	1,0%	4,5%	42,4%	
Colchicin	Anzahl	0	0	1	0	0	0	1
	%	0,0%	0,0%	16,7%	0,0%	0,0%	0,0%	
Thalidomid	Anzahl	6	0	1	0	1	0	8
	%	3,7%	0,0%	16,7%	0,0%	0,9%	0,0%	
Baricitinib	Anzahl	0	0	0	1	0	0	1
	%	0,0%	0,0%	0,0%	1,0%	0,0%	0,0%	
Belimumab	Anzahl	2	0	0	0	0	6	8
	%	1,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	18,2%	
Ciclosporin	Anzahl	0	0	0	0	2	1	3
	%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,8%	3,0%	
Rituximab	Anzahl	0	0	0	0	1	0	1
	%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,9%	0,0%	
Anifrolumab	Anzahl	0	0	0	0	1	0	1
	%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,9%	0,0%	
Gesamt	Anzahl	163	26	6	104	111	33	443

Prozentsätze und Gesamtwerte beruhen auf den Befragten.

a. Dichotomie-Gruppe tabellarisch dargestellt bei Wert 2 (=positiv).

Tabelle 22: Systemische Medikation nach Subtyp

Quelle: Eigene Darstellung

4 Diskussion

Dieses Kapitel diskutiert ausgewählte Studienergebnisse aus dem vorhergehenden Kapitel, setzt sie in Bezug zu bereits publizierten Studien und gibt einen Ausblick auf weiterführende Forschungsarbeiten.

4.1 Antworten auf die zugrundeliegende Problemstellung & Forschungsfragen

Die dieser Studie zugrundeliegende Problemstellung lautet wie folgt:

Aufarbeitung der klinischen, immunologischen und demographischen Charakteristika des Lupus erythematodes mit kutaner Manifestation und dessen Therapie anhand der definierten Patientenkohorte.

Kapitel 3 *Ergebnisse / Resultate mit graphischen Darstellungen* liefert dabei detaillierte Antworten in tabellarischer und grafischer Form bezüglich der wichtigsten klinischen, immunologischen und demographischen Parameter in einer großen Kohorte. Folgende Punkte fielen bei der Analyse der Ergebnisse besonders in Auge:

Hoher Anteil an unauffälligen DIF-Ergebnissen bei positiver Histologie bei gleichzeitig geringer Anzahl an durchgeführten DIF-Untersuchungen

Insgesamt wurde bei 79,2 % der in die Studie eingeschlossenen LE-PatientInnen keine Direkte Immunfluoreszenz (DIF) durchgeführt. Bei 3,8 % der PatientInnen zeigte sich ein auf Lupus erythematodes hinweisendes Ergebnis (Lupusband vorhanden). Betrachtet man die einzelnen LE-Subtypen in der vorliegenden Studie, zeigt sich, dass der Unterschied in der DIF-Untersuchung zwischen einem unauffälligen und einem auf Lupus hinweisenden Ergebnis (Lupusband vorhanden) innerhalb des jeweiligen Subtyps nur bei CDLE ($p=0,043$) und LET ($p<0,001$) statistisch signifikant ausfällt. Bei CHLE ($p=0,5$), SCLE ($p=0,064$) und SLE ($p=0,727$) gibt es zwischen dem Ergebnis einer positiven und einer negativen DIF keinen statistisch signifikanten Unterschied, wobei die geringe Stichprobengröße aufgrund der insgesamt geringen Anzahl an durchgeführte DIF-Untersuchungen einschränkend angemerkt werden muss.

Im Vergleich zwischen den einzelnen LE-Subtypen ergibt sich folgendes Bild: Einen statistisch signifikanten Unterschied in der Häufigkeit eines unauffälligen bzw. eines mit Lupus

vereinbaren Ergebnis zeigt sich zwischen CDLE und LET ($p=0,017$). Kein statistisch signifikanter Unterschied lässt sich zwischen CDLE und SCLE ($p=1,00$), CDLE und SLE ($p=0,689$) und SCLE und SLE ($p=0,658$) nachweisen.¹⁶ Dies zeigt, dass die DIF zur Differenzierung zwischen den LE-Subtypen nur eine sehr begrenzte zusätzliche Aussagekraft besitzt und dafür klinisch nicht geeignet ist.

Der hohe Anteil an unauffälligen Ergebnissen von DIF-Untersuchungen (Lupusband: negativ) bei positiver LE-Histologie wie in Kapitel 3.5 auf Seite 34 beschrieben (60 % der durchgeführten DIF-Untersuchungen unauffällig bei CDLE; 89,5 % unauffällig bei LET; 52 % unauffällig bei SCLE) sowie die begrenzte Aussagekraft hinsichtlich einer Differenzierung des LE-Subtypen (wie im letzten Absatz beschrieben) wirft die Frage um den Stellenwert der direkten Immunfluoreszenz in der klinischen Lupus erythematoses-Diagnostik auf. Auch bei PatientInnen mit nicht konklusiver Histologie konnte die DIF in der untersuchten Studienpopulation keinen weiteren Informationsgewinn liefern (allerdings bei sehr geringer Fallzahl), wobei hier anzumerken ist, dass der negativ prädiktive Wert der DIF nicht untersucht wurde (es wurden nur DIF-Ergebnisse bei uneindeutiger Histologie erhoben, bei denen aufgrund klinischer und/oder immunologischer Merkmale trotzdem eine LE-Diagnose gestellt wurde). Einschränkend muss angemerkt werden, dass eine suboptimale Entnahme der DIF-Stanzbiopsie das Ergebnis verzerren und die allgemeine Anwendbarkeit der Analyse ändern könnte. So sollten laut einer Studie zu DIF-Resultaten bei CDLE-PatientInnen von Beutner et al. (1987) folgende Faktoren bei der DIF-Entnahme berücksichtigt werden: Die Biopsie sollte

- am Rand der aktiven Läsion und nicht im vernarbten Zentrum entnommen werden;
- in einem sonnenexponierten Areal entnommen werden (ca. 80% positive DIF-Resultate);
- nicht in ödematösen Arealen entnommen werden;
- von Läsionen entnommen werden, die mindestens 1-3 Monate alt sind (positives DIF-Ergebnis in nur 30% der Läsionen mit einem Alter von unter einem Monat) und
- wenn möglich nicht von Läsionen entnommen werden, die über einen längeren Zeitraum mit topischen Kortikosteroiden vorbehandelt wurden (nach mehreren Wochen einer topischen Therapie positive DIF-Resultate von 50% oder weniger).

¹⁶ Verwendeter Test: Exakter Test nach Fisher, exakte Signifikanz (zweiseitig).

Es ist anzunehmen, dass diese Kriterien in der täglichen klinischen Praxis häufig nicht angewendet werden oder praktisch nicht anwendbar sind. Einen abnehmenden Stellenwert der DIF in der Lupus erythematodes-Diagnostik sehen auch Biazar et al. (2013), in dessen Studie bei ca. der Hälfte der LE-PatientInnen eine DIF-Untersuchung durchgeführt wurde.

Organbeteiligung bei Lupus erythematodes mit kutaner Manifestation

Der subakut kutane Lupus erythematodes (SCLE) zeigt neben den typischen anulären, zum Teil psoriasiformen Hautveränderungen eine erhöhte Rate an Organbeteiligungen. Dabei wurde bei 19,8 % der PatientInnen eine Beteiligung des Bewegungsapparates (statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu CDLE, $p < 0,001$) und bei 4,5 % des hämatopoetischen Systems (statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu CDLE, $p = 0,01$) dokumentiert. SLE-PatientInnen wiesen, wie erwartet, deutlich häufigere und komplexere Organbeteiligungen im Vergleich zu den anderen Formen auf. Einschränkend muss auch hier genannt werden, dass nicht immer treffsicher zwischen einer Beteiligung des hämatopoetischen Systems aufgrund der Lupus-Erkrankung und einer anderen Ursache unterschieden werden kann. Dies gilt auch für die Beteiligung des Bewegungsapparates.

4.2 Vergleichende Erläuterungen

Das folgende Kapitel untersucht, ob ein statistisch signifikanter Unterschied in der Prävalenz des Sjögren-Syndroms und des Raynaud-Phänomens zwischen der untersuchten Lupus-Kohorte und der Gesamtpopulation besteht.

4.2.1 Sjögren-Syndrom

Bei CDLE wurde bei 1,8 % der PatientInnen ein Sjögren-Syndrom dokumentiert, während bei SCLE 9,9 % und bei SLE 9,1 % ein diagnostiziertes Sjögren-Syndrom aufwiesen. Während die erhöhte Prävalenz eines Sjögren-Syndroms bei SLE bereits bekannt ist und je nach Studie zwischen 6,5 % und 19,0 % liegt – wobei die große Spannweite unter anderem auf unterschiedliche diagnostische Kriterien zurückzuführen ist (vgl. Patel and Shahane, 2014) –, existiert nur wenig Literatur zur Prävalenz des Sjögren-Syndroms bei kutanen und subakut kutanen LE-Formen.

Basierend auf der Grundannahme (auch aufgrund mangelnder Literatur), dass keine erhöhte Prävalenz eines Sjögren-Syndroms bei SCLE-PatientInnen zu erwarten ist, liefert die Studie

Hinweise für folgende Alternativhypothese: *PatientInnen mit SCLE leiden mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit auch unter einem Sjögren-Syndrom.* Um diese Hypothese zu testen, wurde ein Vergleich mit der durchschnittlichen Populationsprävalenz des primären Sjögren-Syndroms durchgeführt, welche laut einer systematischen Metaanalyse von Qin et al. (2015) 60,82 (95 % CI 43,69 bis 77,94) Fälle pro 100 000 Einwohner betrug (entspricht 0,061 % bei einem 95 % CI von 0,044 bis 0,078).

Wie in Abbildung 16 ersichtlich, ergibt sich dabei eine statistisch signifikante erhöhte Prävalenz des Sjögren-Syndroms bei PatientInnen mit SCLE im Vergleich mit der Gesamtpopulation. Bei CDLE-PatientInnen lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Die Konfidenzintervalle der nominal skalierten Variabel „Sjögren-Syndrom“ wurden dabei mittels Bootstrapping-Verfahren in SPSS berechnet.

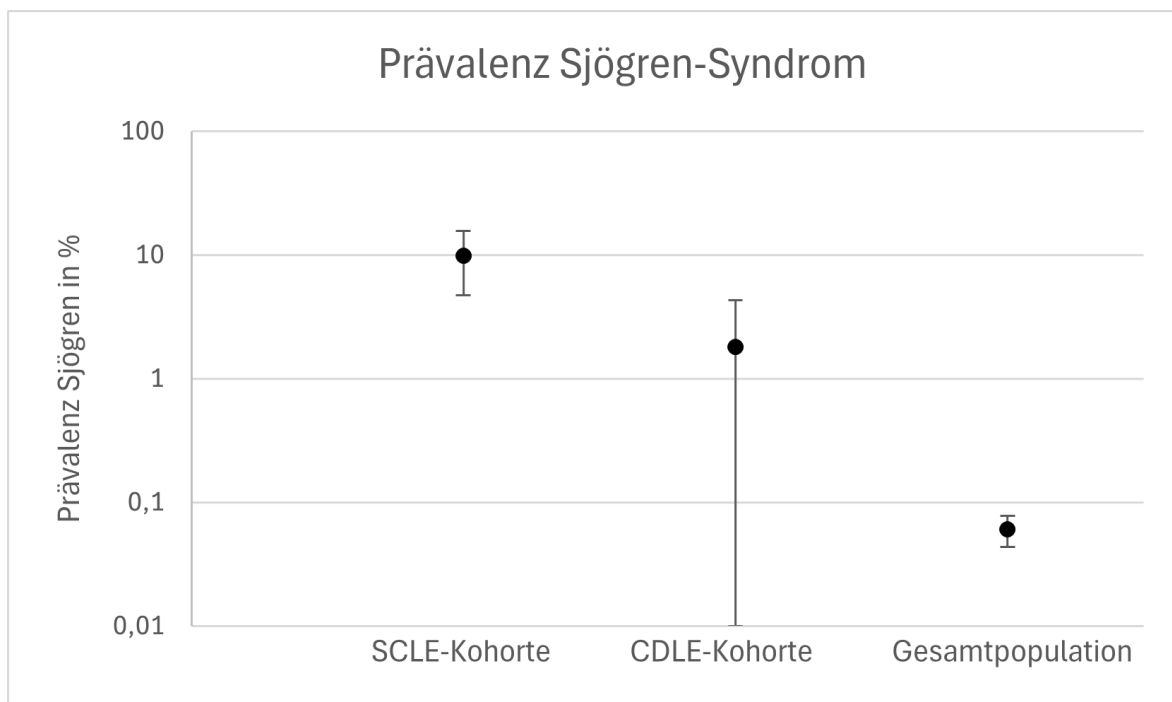


Abbildung 16: Prävalenz Sjögren-Syndrom bei SCLE-PatientInnen und CDLE-PatientInnen im Vergleich zur Gesamtpopulation; Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle

Quelle: Eigene Darstellung

SCLE-PatientInnen		Häufig- keit	Prozent	Std.-Fehler	95% Konfidenzintervall	
					Unterer	Oberer
Sjögren- Syndrom	nein oder nicht erhebbar	100	90,1	2,8	84,3	95,3
	ja	11	9,9	2,8	4,7	15,7
Gesamt		111	100,0			

a. Sofern nicht anders angegeben, beruhen die Bootstrap-Ergebnisse auf 1000 Bootstrap-Stichproben

Tabelle 23: Prävalenz Sjögren-Syndrom bei SCLE-PatientInnen

Quelle: Eigene Darstellung

CDLE-PatientInnen		Häufig- keit	Prozent	Std.-Fehler	95% Konfidenzintervall	
					Unterer	Oberer
Sjögren- Syn- drom	nein oder nicht erhebbar	160	98,2	1,1	95,7	100,0
	ja	3	1,8	1,1	0,0	4,3
Gesamt		163	100,0			

Tabelle 24: Prävalenz Sjögren-Syndrom bei CDLE-PatientInnen

Quelle: Eigene Darstellung

Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass 1.) unterschiedliche Diagnosekriterien des Sjögren-Syndroms; 2.) eine unterschiedliche Altersverteilung der untersuchten Population; 3.) überschneidende klinische als auch serologische Merkmale des SCLE und des Sjögren-Syndroms und 4.) sehr unterschiedliche Angaben der Prävalenz des Sjögren-Syndroms das Ergebnis verzerren könnten.

4.2.2 Raynaud-Phänomen

Es wurde untersucht, ob eine statistisch signifikante positive Abweichung zwischen der Prävalenz von Raynaud-Symptomatik innerhalb der Lupus erythematoses-Kohorte und der Gesamtpopulation existiert. Hierzu wurde eine systematische Metaanalyse von Garner et al.

(2015) herangezogen, die eine gepoolte Prävalenz des primären Raynaud-Phänomens von 4,85 % (95 % CI 2,08 % bis 8,71 %) in der Gesamtpopulation beschreibt (N= 33 733). Die Analyse aller LE-PatientInnen sowie der einzelnen LE-Subgruppen konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Prävalenz von Raynaud-Symptomatik im Vergleich zur oben genannten Metaanalyse feststellen. Dies gilt auch für SLE (15,2 % Kohorten-Prävalenz¹⁷; 95 % CI 3,6 % bis 29,0 %; siehe Tabelle 25) und CHLE¹⁸ (19,2 % Kohorten-Prävalenz; 95 % CI 4,5 % bis 36,4 %; siehe Tabelle 26).

SLE-PatientInnen		Häufigkeit	Prozent	Verzerrung	Std.-Fehler	95% Konfidenzintervall	
						Unterer	Oberer
Raynaud	nein oder nicht erhebbar	28	84,8	-0,1	6,4	71,0	96,4
	ja	5	15,2	0,1	6,4	3,6	29,0
	Gesamt	33	100,0	-0,6			

a. Sofern nicht anders angegeben, beruhen die Bootstrap-Ergebnisse auf 1000 Bootstrap-Stichproben

Tabelle 25: Prävalenz Raynaud-Symptomatik bei SLE-PatientInnen

Quelle: Eigene Darstellung

¹⁷ Die Konfidenzintervalle der nominal skalierten Variabel „Raynaud-Symptomatik“ wurden mittels Bootstrapping-Verfahren in SPSS berechnet. Da bei LEP 100% der PatientInnen keine oder keine erhebare Raynaud-Symptomatik aufwiesen und das Bootstrapping-Verfahren damit technisch nicht durchführbar ist, konnte LEP in die Berechnung und Auswertung nicht eingeschlossen werden.

¹⁸ Die hier dargestellten Berechnungen beziehen sich auf PatientInnen mit CHLE als Hauptmanifestation. Inkludiert man die 5 PatientInnen in die Berechnung, die CHLE als Nebenmanifestation aufweisen, kommt man auf eine Kohorten-Prävalenz von Raynaud-Symptomatik von 19,4 % (CI 6,3 % bis 33,3 %) und auch damit auf keine statistisch signifikante Abweichung von der Gesamtpopulation.

CHLE-PatientInnen		Häufigkeit	Prozent	Verzerrung	Std.-Fehler	95% Konfidenzintervall	
						Unterer	Oberer
Raynaud	nein oder nicht erhebbar	21	80,8	-,1	8,0	63,6	95,5
	ja	5	19,2	,1	8,0	4,5	36,4
	Gesamt	26	100,0	-,5	7,1	100,0	100,0

a. Sofern nicht anders angegeben, beruhen die Bootstrap-Ergebnisse auf 1000 Bootstrap-Stichproben

Tabelle 26: Prävalenz Raynaud-Symptomatik bei CHLE-PatientInnen

Quelle: Eigene Darstellung

4.3 Kritische Reflexion / Einschränkungen zu Inhalt und Methode

Diese Studie unterliegt folgenden Einschränkungen: Es wurde versucht, alle PatientInnen einem Lupus erythematoses-Subtypen als „Hauptmanifestation“ zuzuordnen. Auf dieser Zuordnung basieren auch sämtliche Analysen. Andere Studien gehen einen anderen Weg und ordnen PatientInnen auch zwei oder mehrere LE-Subtypen zu, was zu unterschiedlichen Studienergebnissen führen kann. Es wird vom Autor allerdings vermutet, dass die häufige Mehrfachzuordnung von mehreren Subtypen pro PatientIn auch darauf fußt, dass eine eindeutige Zuordnung oft schwierig ist. Trotzdem wurde in dieser Arbeit versucht, den dominanten Subtypen zu identifizieren, anstatt die Ergebnisse durch Mehrfachzuordnungen zu verzerren. Fehlzuordnungen können allerdings, vor allem bei PatientInnen, bei denen die medizinische Dokumentation weniger umfangreich ist, zu verzerrten Ergebnissen führen.

Aufgrund häufiger Begleiterkrankungen bis hin zu multimorbiden PatientInnen und degenerativen Prozessen ist die eindeutige Zuordnung von systemischen Beschwerden zur Lupus erythematoses-Erkrankung mitunter schwierig. Dies betrifft vor allem Beschwerden des Bewegungsapparates, die häufig degenerativ und oft nicht klar von entzündlichen zu trennen sind. Es wurde versucht, nur Systembeschwerden zu erfassen, bei denen eine ausreichend hohe Wahrscheinlichkeit einer LE-Assoziation gegeben war. Es ist allerdings möglich, dass aufgrund der erschwerten Abgrenzbarkeit die LE-assoziierte systemische Beteiligung (vor allem des Bewegungsapparates) in der Studie überschätzt wird.

Da es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Studie handelt, konnten einzelne Beschwerden nicht gezielt abgefragt werden. Dies betreffen besonders eine mögliche Raynaud-Symptomatik und Sicca-Symptomatik bzw. die Diagnose eines Sjögren-Syndroms. Bei PatientInnen, die nicht gezielt danach gefragt wurden und die diese nicht proaktiv äußerten, konnte eine bestehende Symptomatik somit in dieser Studie nicht statistisch erfasst werden. Dies könnte dazu führen, dass die Prävalenz einer Raynaud- oder Sicca-Symptomatik in dieser Studie unterschätzt wird.

4.4 Implikationen für Theorie und Praxis

Wie in Kapitel 4.1 begründet, stellt sich die Frage um den Stellenwert der Direkten Immunfluoreszenz in der LE-Diagnostik. Die in dieser Studie erhobenen Daten deuten darauf hin, dass dieser in Zukunft noch weiter abnehmen bzw. die Indikation dafür enger gestellt werden könnte. Weiters sollte auch bei PatientInnen mit SCLE (wie auch bei SLE-PatientInnen) eine potenzielle Sicca-Symptomatik erfragt sowie bei klinischem Verdacht eine weiterführende Diagnostik in Richtung Sjögren-Syndrom durchgeführt werden, wenn eine erhöhte klinische Wahrscheinlichkeit dafür besteht.

4.5 Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten

Diese Arbeit eröffnet mehrere Ansatzmöglichkeiten für weiterführende Forschungen im Bereich des Lupus erythematodes mit kutaner Manifestation. Nachfolgend werden exemplarisch vier Vorschläge für weiterführende Studien präsentiert:

- 1.) Der Stellenwert der direkten Immunfluoreszenz (DIF) hinsichtlich ihres positiv prädiktiven Wertes und ihres negativ prädiktiven Wertes könnte in einer weiteren Studie detailliert untersucht werden. Zudem könnte eine Differenzierung nach Subtyp, Entnahmestelle (sonnenexponiert vs. nicht sonnenexponiert) sowie Alter der Läsion erfolgen, um die klinische Relevanz besser zu begreifen.
- 2.) Zum aktuellen Zeitpunkt¹⁹ finden sich keine Studien, welche unter Verwendung der aktuellen EULAR/ACR 2019-Klassifikations-Kriterien den Anteil der SCLE-PatientInnen quantifizieren, die simultan auch die SLE-Kriterien erfüllen. Hier könnte

¹⁹ Stand Jänner 2025.

- eine Studie die Hypothese testen, ob die neue Klassifikation diesen Anteil im Vergleich zu den zuvor genutzten ACR-Kriterien und SLICC-Kriterien reduzieren konnte.
- 3.) Eine Vielzahl an Medikamenten wird insbesondere für den therapieresistente kutanen LE eingesetzt, wobei nur wenig harte Evidenz für oder gegen den Einsatz der einzelnen Wirkstoffe existiert. Hier bedarf es weiterer Studien, die die einzelnen Medikamentenklassen inklusive ihrer Wirksamkeit und Nebenwirkungen für die einzelnen LE-Subtypen, Altersklassen und den Antikörperstatus der PatientInnen analysieren, um bessere klinische Evidenz für den Einsatz der einzelnen Wirkstoffe zu liefern.
 - 4.) Es wird vermutet, dass Rauchen die Wirksamkeit von Antimalariamedikamenten (wie Chloroquin oder Hydroxychloroquin) zur Lupus erythematoses Behandlung verringert, wobei der genaue Mechanismus dahinter nicht abschließend geklärt werden konnte (vgl. Ezra and Jorizzo, 2012). Dies könnte als Ansatzpunkt für eine weitere Studie dienen, die die dokumentierte Wirksamkeit von Antimalariamedikamenten sowie das Vorkommen von therapieresistenten Lupus-Erkrankungen bei Rauchern untersucht.

4.6 Schlussfolgerungen

Das Ziel dieser retrospektiven Studie, eine umfassende Analyse der klinischen, immunologischen und demographischen Charakteristika des Lupus erythematoses mit kutaner Manifestation sowie seiner Therapie, wurde in einer vergleichsweise großen Kohorte mit 443 eingeschlossenen PatientInnen erreicht. Da es sich bei der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz um die einzige dermatologische Klinik im Bundesland Steiermark handelt, kann davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der steirischen LE-PatientInnen mit relevanter LE-Symptomatik an der Universitätsklinik betreut wird und damit die Studienresultate die untersuchte Population hinreichend gut repräsentieren.

Die Verteilung der LE-Subtypen in der untersuchten Kohorte zeigt, dass der chronisch diskoide Lupus erythematoses (CDLE) mit 163 Fällen (36,8 %) am häufigsten auftritt, gefolgt von subakut kutanem Lupus erythematoses (SCLE) mit 111 Fällen (25,1 %), und dem Lupus erythematoses tumidus (LET) mit 104 Fällen (23,5 %). Damit sollten diese drei Subtypen bei passender klinischer Symptomatik auch zu den wahrscheinlichsten LE-Differenzialdiagnosen zählen. Der Chilblain Lupus erythematoses (CHLE) mit 26 Fällen (5,9 %) und der

Lupus erythematoses profundus (LEP) mit 6 Fällen (1,4 %) sind hingegen deutlich seltener. Subtypenübergreifend waren 321 (72,5 %) der PatientInnen weiblich, wobei der Anteil männlicher Patienten beim LET mit 43 PatientInnen (41,3 %) vergleichsweise hoch ausfiel. Der Lupus erythematoses tumidus sollte damit bei männlichen wie auch bei weiblichen PatientInnen bei passender Symptomatik annähernd ähnlich häufig als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden. Zudem ergaben sich Unterschiede im mittleren Patientenalter sowie im Alter bei Erstdiagnose. PatientInnen mit SCLE stellten mit im Durchschnitt $61,1 \pm 16,4$ (Mittelwert \pm SD) Jahren die älteste Gruppe dar, gefolgt von PatientInnen mit CDLE mit einem mittleren Patientenalter von $55,2 \pm 14,6$ Jahren (statistisch signifikanter Unterschied, $p < 0,001$). Das höchste durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose wiesen SCLE-PatientInnen mit $53,8 \pm 17,4$ Jahren auf, gefolgt von CDLE mit $45,6 \pm 15,5$ Jahren. Die jüngeren Altersgruppen bei Erstdiagnose umfassten PatientInnen mit SLE ($41,9 \pm 18,4$ Jahre) und LEP ($39,8 \pm 6,2$ Jahre).

Wurde eine histologische Untersuchung durchgeführt, was bei 396 PatientInnen (89,4 %) der Fall war, ergab diese bei 383 (96,7 %) PatientInnen ein mit Lupus vereinbares Ergebnis. LE-typische Veränderungen stellten damit das Hauptkriterium für eine finale LE-Diagnose dar. Eine DIF-Untersuchung wurde bei 92 der 443 PatientInnen (20,8 %) durchgeführt. Auffällig ist, dass trotz positiver Histologie oftmals kein Lupusband in der DIF nachgewiesen werden konnte. So waren bei CDLE 21 von 35 (60,0 %), bei SCLE 13 von 25 (52,0 %) und bei LET 17 von 19 (89,5 %) der durchgeführten DIF-Untersuchungen unauffällig. Beutner et al. (1987) liefern mögliche Erklärungen für die hohe Rate an negativen DIF-Ergebnissen: Eine Entnahme der Stanzbiopsie in nicht sonnenexponierten Arealen, in ödematösen Arealen, von Läsionen mit einem Alter von unter einem Monat und von bereits länger mit Kortikosteroiden vortherapierten Läsionen reduzieren die Wahrscheinlichkeit für ein positives DIF-Ergebnis (Lupusband vorhanden) erheblich. Besonders bei Fällen mit nicht konklusiver Histologie, bei denen die direkte Immunfluoreszenz einen potenziell größeren diagnostischen Mehrwert aufweist, sollte eine korrekte Entnahme der Stanzbiopsie nach den oben genannten Kriterien angestrebt werden.

Immunologisch zeigte sich bei SCLE eine hohe Positivität des ANA-Titers. Dabei wiesen 93 PatientInnen (83,8 % der SCLE-Kohorte) positive ANA auf, während auch 71 (43,6 %) der CDLE-PatientInnen einen positiven ANA-Titer hatten. Die Analyse der Antikörper-Subsets offenbarte, dass bei SCLE, wie erwartet, hauptsächlich Ro-Antikörper (88,3 %) und

auch La-Antikörper (36,9 %) vorherrschen. Bemerkenswert ist, dass auch bei CDLE-PatientInnen Ro-Antikörper zu 27,0 % nachweisbar waren. CHLE, LEP und LET präsentierten sich als überwiegend AK-negativ.

Hinsichtlich der Organbeteiligung fällt insbesondere bei SCLE eine erhöhte Rate im Vergleich zu den anderen LE-Formen auf, wobei 22 PatientInnen (19,8 % der SCLE-Kohorte) eine Beteiligung des Bewegungsapparates (statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu CDLE, $p < 0,001$) und 5 PatientInnen (4,5 %) des hämatopoetischen Systems (statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu CDLE, $p = 0,01$; Leukopenie und/oder Anämie und/oder Thrombozytopenie in mindestens zwei voneinander unabhängigen Laboruntersuchungen) zeigten. Damit ist der SCLE nicht als rein kutane LE-Form einzustufen – eine regelmäßige Evaluierung einer potenziellen systemischen Beteiligung, auch erst im späteren Krankheitsverlauf, erscheint daher sinnvoll. Bei SLE ergab sich erwartungsgemäß eine komplexe Organbeteiligung. Im Gegensatz dazu wurde bei den anderen LE-Formen eine Systembeteiligung erwartungsgemäß seltener dokumentiert. Therapeutisch werden vor allem topische Behandlungsansätze genutzt, wobei 427 der PatientInnen (96,4 %) mit topischen Glukokortikoiden (TCS) und 343 (77,4 %) mit Calcineurininhibitoren (TCI) behandelt wurden. Systemische Therapieansätze umfassen vor allem Antimalariamedikamente wie Chloroquin (298 PatientInnen; 67,3 % aller PatientInnen), Hydroxychloroquin (195; 44,0 %), Mepacrin (67; 15,1 %); sowie Prednisolon (138; 31,2 %) und weitere immunmodulatorische Substanzen. Die detaillierten Ergebnisse der Studie sind in Kapitel 3 ab Seite 26 zu finden.

Die in Kapitel 4.2 durchgeführten statistischen Vergleichsverfahren bezüglich eines potenziell signifikanten Unterschiedes in der Prävalenz eines Sjögren-Syndroms und des Raynaud Phänomens zwischen der untersuchten Lupus-Kohorte und der Gesamtpopulation kamen zu folgendem Ergebnis: Ein Vergleich mit der durchschnittlichen Populationsprävalenz des primären Sjögren-Syndroms laut einer systematischen Metaanalyse von Qin et al. (2015) und der Studienkohorte zeigt eine statistisch signifikant erhöhte Prävalenz des Sjögren-Syndroms bei PatientInnen mit SCLE. Diese PatientInnen sollten daher anamnestisch nach einer Sicca-Symptomatik befragt und bei entsprechender Klinik einer ophthalmologischen Diagnostik unterzogen werden. Bei der Untersuchung auf Unterschiede in der Prävalenz von Raynaud-Symptomatik konnte die Analyse aller LE-PatientInnen sowie der einzelnen LE-Subtypen keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zur Populationsprävalenz laut einer Metaanalyse von Garner et al. (2015) feststellen.

Die Arbeit liefert außerdem mehrere Ansatzpunkte für weiterführende Forschung, wie der Ergründung des Stellenwertes der direkten Immunfluoreszenz (DIF), der Validierung der neuen EULAR-/ACR-Klassifikationskriterien (2019) hinsichtlich der Unterscheidung zwischen SLE und SCLE sowie der Analyse der Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils verschiedener medikamentöser Therapieoptionen für die unterschiedlichen LE-Subtypen.

5 Literaturverzeichnis

Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R., Smolen, J.S., Wofsy, D., Boumpas, D.T., Kamen, D.L., Jayne, D., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., Diamond, B., Gladman, D.D., Hahn, B., Hiepe, F., Jacobsen, S., Khanna, D., Lerstrøm, K., Massarotti, E., McCune, J., Ruiz-Irastorza, G., Sanchez-Guerrero, J., Schneider, M., Urowitz, M., Bertsias, G., Hoyer, B.F., Leuchten, N., Tani, C., Tedeschi, S.K., Touma, Z., Schmajuk, G., Anic, B., Assan, F., Chan, T.M., Clarke, A.E., Crow, M.K., Czirják, L., Doria, A., Graninger, W., Halda-Kiss, B., Hasni, S., Izmirly, P.M., Jung, M., Kumánovics, G., Mariette, X., Padjen, I., Pego-Reigosa, J.M., Romero-Diaz, J., Rúa-Figueroa Fernández, Í., Seror, R., Stummvoll, G.H., Tanaka, Y., Tektonidou, M.G., Vasconcelos, C., Vital, E.M., Wallace, D.J., Yavuz, S., Meroni, P.L., Fritzler, M.J., Naden, R., Dörner, T., Johnson, S.R., 2019. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 71, 1400–1412. <https://doi.org/10.1002/art.40930>

Beutner, E.H., Chorzelski, T.P., Kumar, V. (Eds.), 1987. *Immunopathology of the skin*, 3rd ed. ed, A Wiley medical publication. Wiley, New York.

Biazar, C., Sigges, J., Patsinakidis, N., Ruland, V., Amler, S., Bonsmann, G., Kuhn, A., 2013. Cutaneous lupus erythematosus: First multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). *Autoimmun. Rev.* 12, 444–454. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.08.019>

Cervera, R., Khamashta, M.A., Font, J., Sebastiani, G.D., Gil, A., Lavilla, P., Doménech, I., Aydintug, A.O., Jedryka-Góral, A., de Ramón, E., 1993. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 72, 113–124.

Cohen, M.R., Crosby, D., 1994. Systemic disease in subacute cutaneous lupus erythematosus: a controlled comparison with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 21, 1665–1669.

Ezra, N., Jorizzo, J., 2012. Hydroxychloroquine and smoking in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Clin. Exp. Dermatol.* 37, 327–334. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2011.04266.x>

- Garner, R., Kumari, R., Lanyon, P., Doherty, M., Zhang, W., 2015. Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open* 5, e006389. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006389>
- Grönhagen, C.M., Fored, C.M., Granath, F., Nyberg, F., 2011. Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort of 1088 patients in Sweden. *Br. J. Dermatol.* 164, 1335–1341. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10272.x>
- Hocaoğlu, M., Davis, M.D.P., Osei-Onomah, S.-A., Valenzuela-Almada, M.O., Dabit, J.Y., Duong, S.Q., Yang, J.X., Helmick, C.G., Crowson, C., Duarte-García, A., 2022. Epidemiology of Cutaneous Lupus Erythematosus Among Adults Over Four Decades (1976-2018): A Lupus Midwest Network (LUMEN) Study. *Mayo Clin. Proc.* 97, 2282–2290. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.06.022>
- Jarukitsopa, S., Hoganson, D.D., Crowson, C.S., Sokumbi, O., Davis, M.D., Michet, C.J., Matteson, E.L., Maradit Kremers, H., Chowdhary, V.R., 2015. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus and Cutaneous Lupus Erythematosus in a Predominantly White Population in the United States: Incidence and Prevalence of SLE and CLE in a US Population. *Arthritis Care Res.* 67, 817–828. <https://doi.org/10.1002/acr.22502>
- Kuhn, A., Gensch, K., Haust, M., Meuth, A.-M., Boyer, F., Dupuy, P., Lehmann, P., Metzger, D., Ruzicka, T., 2011. Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: A randomized, vehicle-controlled, double-blind study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 64, 37–48. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.12.053>
- Kuhn, A., Sontheimer, R., Ruzicka, T., 2005. Clinical Manifestations of Cutaneous Lupus Erythematosus, in: Kuhn, A., Lehmann, P., Ruzicka, T. (Eds.), *Cutaneous Lupus Erythematosus*. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, pp. 59–92. https://doi.org/10.1007/3-540-26581-3_6
- Kuhn, A., Wenzel, J., Bijl, M., 2016. Lupus erythematosus revisited. *Semin. Immunopathol.* 38, 97–112. <https://doi.org/10.1007/s00281-015-0550-0>
- Kuhn et al., 2009. Leitlinien Kutaner Lupus Erythematoses (Entwicklungsstufe 1), in: Korting HC, Callies R, Reusch M, Schlaeger M, Sterry W.: *Dermatologische Qualitätssicherung: Leitlinien Und Empfehlungen*. ABW Wissenschaftsverlag GmbH, Berlin, pp. 214–257.

- Liu, Z., Davidson, A., 2012. Taming lupus—a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. *Nat. Med.* 18, 871–882. <https://doi.org/10.1038/nm.2752>
- Lu, Q., Long, H., Chow, S., Hidayat, S., Danarti, R., Listiawan, Y., Deng, D., Guo, Q., Fang, H., Tao, J., Zhao, M., Xiang, L., Che, N., Li, F., Zhao, H., Lau, C.S., Ip, F.C., Ho, K.M., Paliza, A.C., Vicheth, C., Godse, K., Cho, S., Seow, C.S., Miyachi, Y., Khang, T.H., Ungpakorn, R., Galadari, H., Shah, R., Yang, K., Zhou, Y., Selmi, C., Sawalha, A.H., Zhang, X., Chen, Y., Lin, C.-S., 2021. Guideline for the diagnosis, treatment and long-term management of cutaneous lupus erythematosus. *J. Autoimmun.* 123, 102707. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102707>
- Moll, I. (Ed.), 2016. *Dermatologie*, 8th ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. <https://doi.org/10.1055/b-003-129293>
- Okon, L.G., Werth, V.P., 2013. Cutaneous Lupus Erythematosus: Diagnosis and treatment. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 27, 391–404. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2013.07.008>
- Patel, R., Shahane, A., 2014. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin. Epidemiol.* 6, 247–255. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S47399>
- Qin, B., Wang, J., Yang, Z., Yang, M., Ma, N., Huang, F., Zhong, R., 2015. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 74, 1983–1989. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205375>
- Rothfield, N., Sontheimer, R.D., Bernstein, M., 2006. Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations. *Clin. Dermatol.* 24, 348–362. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.07.014>
- Solhjoo, M., Goyal, A., Chauhan, K., 2023. Drug-Induced Lupus Erythematosus, in: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Sontheimer, R.D., 1985. Subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin. Dermatol.* 3, 58–68. [https://doi.org/10.1016/0738-081X\(85\)90078-1](https://doi.org/10.1016/0738-081X(85)90078-1)
- Sontheimer, R.D., Henderson, C.L., Grau, R.H., 2009. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: a paradigm for bedside-to-bench patient-oriented translational clinical investigation. *Arch. Dermatol. Res.* 301, 65–70. <https://doi.org/10.1007/s00403-008-0890-x>
- Tiao, J., Feng, R., Carr, K., Okawa, J., Werth, V.P., 2016. Using the American College of Rheumatology and Systemic Lupus International Collaborating Clinics Criteria to Determine the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus in Patients with Subacute Cutaneous

Lupus Erythematosus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 74, 862–869.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.029>

Walling, H.W., Sontheimer, R.D., 2009. Cutaneous Lupus Erythematosus. *Am. J. Clin. Dermatol.* 10, 365–381. <https://doi.org/10.2165/11310780-000000000-00000>

Worm, M., Zidane, M., Eisert, L., Fischer-Betz, R., Foeldvari, I., Günther, C., Iking-Konert, C., Kreuter, A., Müller-Ladner, U., Nast, A., Ochsendorf, F., Schneider, M., Sticherling, M., Tenbrock, K., Wenzel, J., Kuhn, A., 2021a. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des kutanen Lupus erythematoses – Teil 1: Klassifikation, Diagnostik, Prävention und Aktivitätsscores. *JDDG J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 19, 1236–1248.
https://doi.org/10.1111/ddg.14492_g

Worm, M., Zidane, M., Eisert, L., Fischer-Betz, R., Foeldvari, I., Günther, C., Iking-Konert, C., Kreuter, A., Müller-Ladner, U., Nast, A., Ochsendorf, F., Schneider, M., Sticherling, M., Tenbrock, K., Wenzel, J., Kuhn, A., 2021b. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des kutanen Lupus erythematoses – Teil 2: Therapie, Risikofaktoren und spezielle Fragestellungen. *JDDG J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 19, 1371–1395. https://doi.org/10.1111/ddg.14491_g

6 Anhang

Statistische Tests – Patientenalter bei letztem LE-Befund

Tests auf Normalverteilung – Patientenalter bei letztem LE-Befund

kod_LE_Typ	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		Signifi- kanz
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	
Pat.alter letzter LE-Befund CDLE	,061	163	,200*	,984	163	,059
CHLE	,118	26	,200*	,928	26	,070
LEP	,174	6	,200*	,952	6	,755
LET	,083	104	,075	,984	104	,235
SCLE	,066	111	,200*	,978	111	,064
SLE	,091	33	,200*	,944	33	,090

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

➔ Annahme der Normalverteilung aller LE-Subtypen

Gruppenstatistiken

LE-Subtyp	N	Mittelwert	Std.-Abwei- chung	Standardfehler des Mittelwertes
Pat.alter letzter LE-Befund CDLE	163	55,18	14,585	1,142
SCLE	111	61,08	16,356	1,552

Test bei unabhängigen Stichproben

	Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit							
	F	Sig.	T	df	Signifikanz		Mittlere Differenz	Standardfehler	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Einseitiges p	Zweiseitiges p			Unterer Wert	Oberer Wert
Pat.al- Vari- ter anzen letzter sind LE- gleich Befund	1,880	,171	-3,130	272	<,001	,002	-5,903	1,886	-9,616	-2,190
Vari- anzen sind nicht gleich			-3,063	217,97 7	,001	,002	-5,903	1,927	-9,702	-2,104

→ Varianzgleichheit kann angenommen werden

Gruppenstatistiken

	LE-Subtyp	N	Mittelwert	Std.-Abwei- chung	Standardfehler des Mittelwertes
Pat.alter letzter LE-Befund	CDLE	163	55,18	14,585	1,142
	SLE	33	51,73	17,910	3,118

Test bei unabhängigen Stichproben

	Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit							
	F	Sig.	T	df	Signifikanz		Mittlere Differenz	Standardfehler	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Einseitiges p	Zweiseitiges p			Unterer Wert	Oberer Wert

Pat.al- ter letzter LE- Befund	Varianzen sind gleich	3,385,067	1,191194	,118	,235	3,451	2,898	-2,266	9,167
	Varianzen sind nicht gleich		1,03941,023	,152	,305	3,451	3,320	-3,255	10,156

→ Varianzgleichheit kann angenommen werden

Gruppenstatistiken

LE-Subtyp	N	Mittelwert	Std.-Ab- weichung	Standardfehler des Mittelwertes
Pat.alter letz- ter LE-Be- fund	111	61,08	16,356	1,552
SLE	33	51,73	17,910	3,118

Test bei unabhängigen Stichproben

	Levene-Test der Varianzgleich- heit	t-Test für die Mittelwertgleichheit									
		F	Sig.	T	df	Signifikanz		Differenz für Stan- dardfeh- ler	95% Konfiden- zintervall der Dif- ferenz		
						Einsei- tiges p	Zwei- seitiges p	Mittlere Differenz	Unterer Wert	Oberer Wert	
Pat.alter letzter LE-Be- fund	Varian- zen sind gleich	,670	,414	2,822	142	,003	,005	9,354	3,315	2,801	15,907
	Varian- zen sind nicht gleich			2,686	48,961	,005	,010	9,354	3,483	2,355	16,353

→ Varianzgleichheit kann angenommen werden

Statistische Tests – Patientenalter bei Erstdiagnose

Tests auf Normalverteilung

	LE-Sub- typ	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Alter Erstdiag- nose	CDLE	,072	163	,036	,974	163	,003
	CHLE	,155	26	,110	,882	26	,006
	LEP	,177	6	,200*	,975	6	,927
	LET	,093	104	,028	,987	104	,440
	SCLE	,068	111	,200*	,984	111	,222
	SLE	,181	33	,008	,907	33	,008

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

➔ Keine Annahme der Normalverteilung aller LE-Subtypen, daher Verwendung des Mann-Whitney-U-Test

Paarweise Vergleiche von LE-Subtypen

Sample 1-Sample 2	Teststatistik	Std.-Fehler	Standardtest- statistik	Sig.	Anp. Sig. ^a
LEP-CHLE	10,872	57,973	,188	,851	1,000
LEP-SLE	-14,500	56,808	-,255	,799	1,000
LEP-LET	-25,771	53,742	-,480	,632	1,000
LEP-CDLE	46,542	53,209	,875	,382	1,000
LEP-SCLE	-107,518	53,650	-2,004	,045	,676
CHLE-SLE	-3,628	33,566	-,108	,914	1,000
CHLE-LET	-14,899	28,066	-,531	,596	1,000

CHLE-CDLE	35,670	27,031	1,320	,187	1,000
CHLE-SCLE	-96,646	27,888	-3,465	<,001	,008
SLE-LET	11,271	25,574	,441	,659	1,000
SLE-CDLE	32,042	24,434	1,311	,190	1,000
SLE-SCLE	93,018	25,379	3,665	<,001	,004
LET-CDLE	20,771	16,064	1,293	,196	1,000
LET-SCLE	-81,747	17,468	-4,680	<,001	,000
CDLE-SCLE	-60,976	15,752	-3,871	<,001	,002

Jede Zeile prüft die Nullhypothese, dass die Verteilungen in Stichprobe 1 und Stichprobe 2 gleich sind.

Asymptotische Signifikanzen (2-seitige Tests) werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist 0,050.

a. Signifikanzwerte werden von der Bonferroni-Korrektur für mehrere Tests angepasst.

Statistische Tests – Geschlechtsverteilung**Geschlecht**

	Beobachtetes N	Erwartete Anzahl	Residuum
m	122	221,5	-99,5
w	321	221,5	99,5
Gesamt	443		

Teststatistiken

	Geschlecht
Chi-Quadrat	89,393 ^a
df	1
Asymp. Sig.	<,001

a. Bei 0 Zellen (0,0%) werden weniger als 5 Häufigkeiten erwartet. Die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit ist 221,5.

Statistische Tests – Organbeteiligung

Anzahl	LE-Subtyp		
	CDLE	SCLE	Gesamt
Hämatopoetisches System nein oder nicht erhebbar/nicht erhoben/nicht eindeutig beurteilbar	163	106	269
ja	0	5	5
Gesamt	163	111	274

Exakter Test nach Fisher

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	7,479 ^a	1	,006		
Kontinuitätskorrektur ^b	5,176	1	,023		
Likelihood-Quotient	9,173	1	,002		
Exakter Test nach Fisher				,010	,010
Anzahl der gültigen Fälle	274				

a. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,03.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Anzahl		LE-Subtyp		
		CDLE	SCLE	Gesamt
Bewegapparat	nein oder nicht erhebbar/nicht erhoben/nicht eindeutig beurteilbar	156	89	245
	ja	7	22	29
Gesamt		163	111	274

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	16,818 ^a	1	<,001		
Kontinuitätskorrektur ^b	15,218	1	<,001		
Likelihood-Quotient	16,777	1	<,001		
Exakter Test nach Fisher				<,001	<,001
Anzahl der gültigen Fälle	274				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 11,75.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Statistische Tests – Direkte Immunfluoreszenz

Anzahl		LE-Subtyp		
		CDLE	SCLE	Gesamt
DIF	unauffällig	21	14	35
	mit Lupus vereinbar/Lupus-9 band vorhanden		5	14
Gesamt		30	19	49

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zwei- seitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	,077 ^a	1	,781		
Kontinuitätskorrektur ^b	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,078	1	,780		

Exakter Test nach Fisher				1,000	,523
Zusammenhang mit-linear	linear-,076	1	,783		
Anzahl der gültigen Fälle	49				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 5,43.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Anzahl		LE-Subtyp		
		CDLE	SLE	Gesamt
DIF	unauffällig	21	5	26
	mit Lupus vereinbar/ Lupus-band vorhanden	9	3	12
Gesamt		30	8	38

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte (zweiseitig)	Sig. (einseitig)	Exakte (einseitig)	Sig.
Pearson-Chi-Quadrat	,164 ^a	1	,685				
Kontinuitätskorrektur ^b	,000	1	1,000				
Likelihood-Quotient	,161	1	,688				
Exakter Test nach Fisher				,689		,496	
Zusammenhang mit-linear	linear-,160	1	,689				
Anzahl der gültigen Fälle	38						

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,53.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Anzahl		LE-Subtyp		Gesamt
		SCLE	SLE	
DIF	unauffällig	14	5	19
	mit Lupus vereinbar/Lupus-band vorhanden	5	3	8
Gesamt		19	8	27

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte (zweiseitig)	Sig. Exakte (einseitig)	Sig.
Pearson-Chi-Quadrat	,338 ^a	1	,561			
Kontinuitätskorrektur ^b	,014	1	,905			
Likelihood-Quotient	,330	1	,566			
Exakter Test nach Fisher				,658	,442	
Zusammenhang mit-linear	linear-,325	1	,568			
Anzahl der gültigen Fälle	27					

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,37.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Anzahl		LE-Subtyp		Gesamt
		CDLE	LET	
DIF	unauffällig	21	17	38
	mit Lupus vereinbar/Lupus-band vorhanden	9	0	9
Gesamt		30	17	47

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	6,308 ^a	1	,012		
Kontinuitätskorrektur ^b	4,519	1	,034		
Likelihood-Quotient	9,255	1	,002		
Exakter Test nach Fisher				,017	,010
Zusammenhang mit-linear	linear-6,174	1	,013		
Anzahl der gültigen Fälle	47				

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,26.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Test auf Binomialverteilung - CDLE

	Kategorie	N	Beobachte- ter Anteil	Testan- teil	Exakte Sig. (2- seitig)	Exakte Sig. (2- seitig)
DIF	Gruppe 1 unauffällig	21	,70	,50	,043	,043
	Gruppe 2 mit Lupus ver- einbar/Lupus- band vorhan- den	9	,30			
	Gesamt	30	1,00			

Test auf Binomialverteilung - SCLE

	Kategorie	N	Beobachter Anteil	Testanteil	Exakte Sig. (2-seitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit
DIF	Gruppe 1 unauffällig	14	,74	,50	,064	,022
	Gruppe 2 mit Lupus vereinbar/Lupusband vorhanden	5	,26			
	Gesamt	19	1,00			

Test auf Binomialverteilung - SLE

	Kategorie	N	Beobachter Anteil	Testanteil	Exakte Sig. (2-seitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit
DIF	Gruppe 1 mit Lupus vereinbar/Lupusband vorhanden	3	,38	,50	,727	,219
	Gruppe 2 unauffällig	5	,63			
	Gesamt	8	1,00			

Test auf Binomialverteilung - CHLE

	Kategorie	N	Beobachter Anteil	Testanteil	Exakte Sig. (2-seitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit
DIF	Gruppe 1 unauffällig	2	1,00	,50	,500	,250
	Gesamt	2	1,00			

Test auf Binomialverteilung - LET

	Kategorie	N	Beobachter Anteil	Testanteil	Exakte Sig. (2-seitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit	
DIF	Gruppe 1	unauffällig	17	1,00	,50	<,001	,000
	Gesamt		17	1,00			

Statistischer Test – Raynaud-Phänomen (Bootstrapping-Verfahren)**PatientInnen mit CHLE als Haupt- und Nebenmanifestation:**

CHLE-PatientInnen		Häufigkeit	Prozent	Verzerrung	Std.-Fehler	95% Konfidenzintervall	
						Unterer	Oberer
Raynaud	nein oder nicht erhebbar	25	80,6	-,2	7,0	66,7	93,8
	ja	6	19,4	,2	7,0	6,3	33,3
	Gesamt	31	100,0	-,3	5,5	100,0	100,0

a. Sofern nicht anders angegeben, beruhen die Bootstrap-Ergebnisse auf 1000 Bootstrap-Stichproben