



Rheuma Schweiz Fachzeitschrift

März
21 2023

Rätselraten

Der Fall aus
der ORL

Schwerpunkt

Rheuma und Haut

Rubrik

Kinder- und Jugend-
Rheumatologie



KEVZARA®
(Sarilumab)



Zurück ins Leben mit KEVZARA®

Erster und einziger
vollhumaner IL-6-Rezeptor-Inhibitor¹

- ▶ Stark als Monotherapie^{1-3,5}
- ▶ Stark als Kombinationstherapie^{1,4,6}

¹ KEVZARA® Fachinformation, Stand Januar 2022; www.swissmedicinfo.ch; ² Burmester GR et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 840–7; ³ Burmester GR et al. Safety and efficacy of switching from adalimumab to sarilumab in patients with rheumatoid arthritis in the ongoing monarch open-label extension. *RMD Open* 2019; 5(2): e001017; ⁴ Genovese MC et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a phase III study. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(6): 1424–37; ⁵ Fleischmann R et al. Sarilumab and non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active RA and inadequate response or intolerance to TNF inhibitors. *Arthritis Rheum* 2017; 69: 277–90; ⁶ Genovese MC et al. Long-term safety and efficacy of sarilumab plus methotrexate on disease activity, physical function and radiographic progression: 5 years of sarilumab plus methotrexate treatment. *RMD Open* 2019; 5(2): e000887.

Alle Referenzen werden auf Anfrage von Sanofi zur Verfügung gestellt.

Kevozara®. W: Sarilumab. I: In Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eines oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Kann als Monotherapie indiziert sein, wenn MTX nicht vertragen wird oder ungeeignet ist. **D:** 200 mg 1 Mal alle 2 Wochen subkutan. Bei Auftreten einer Neutropenie, Thrombozytopenie oder erhöhter Leberenzymwerte Reduzierung auf 150 mg 1 Mal alle 2 Wochen. **KI:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe. Schwere aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose, Sepsis, schwere opportunistische Infektionen). **VM:** Bei Auftreten von Anzeichen einer Infektion engmaschig überwachen. Bei Infektion in der aktiven Phase einschliesslich lokaler Infektionen nicht mit Kevozara behandeln. Bei bestimmten Faktoren (s. Fl) vor Behandlung Nutzen-Risiko abwägen. Bei Neuauftreten einer Infektion für immunsupprimierte Patienten angemessene Diagnostik durchführen und entsprechende mikrobielle Therapie einleiten und engmaschig überwachen. Vor Behandlungsbeginn auf Risikofaktoren für Tuberkulose und auf Vorliegen einer latenten Infektion untersuchen. Gegebenenfalls Tuberkulosetherapie erwägen. Unter Behandlung von Immunsuppressiva biologischen Ursprungs wurde eine Reaktivierung von Virusinfektionen beobachtet. Eine Behandlung mit Kevozara ist mit erhöhter Häufigkeit einer verringerten absoluten Neutrophilenzahl (ANC) und mit einer Abnahme der Thrombozytenzahl assoziiert. Die verringerte ANC ging jedoch nicht mit einem häufigeren Auftreten von Infektionen (einschliesslich schwerwiegender) und einer verringerten Thrombozytenzahl nicht mit Blutungsereignissen einher. Eine Behandlung bei geringer Neutrophilenzahl ($2 \times 10^9/l$) und mit einer Thrombozytenzahl $< 150 \times 10^9/l$ wird nicht empfohlen. Die Behandlung mit Kevozara ist mit einer erhöhten Häufigkeit eines Anstiegs der Transaminasewerte assoziiert. Der Anstieg ist vorübergehend und geht nicht mit klinisch manifesten Leberläsionen einher. Häufiger und ausgeprägter Anstieg der Transaminasewerte bei Kombination mit potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln. Eine Behandlung wird bei erhöhten Transaminasewerten (ALAT oder ASAT $> 1,5 \times$ ULN) nicht empfohlen. Die Lipidkonzentration kann bei Patienten mit chronischer Entzündung herabgesetzt sein. Die Behandlung mit Kevozara ist mit der Erhöhung von Lipidparametern wie LDL- und HDL-Cholesterin sowie Triglyzeride assoziiert. Vorsicht bei erhöhtem Risiko für gastrointestinale Perforation. Es wurden Fälle von gastrointestinaler Perforation und Divertikulitis beobachtet. Eine Behandlung mit Immunsuppressiva kann das Risiko für maligne Erkrankungen erhöhen. Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich. Am häufigsten Ausschlag an der Injektionsstelle, Hautrötung und Urtikaria. Behandlung bei aktiver Lebererkrankung oder Leberinsuffizienz nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Lebendimpfstoffen und Kevozara ist zu vermeiden, da die klinische Sicherheit nicht nachgewiesen ist. Patient aufmerksam auf Symptome überwachen, die auf das Auftreten einer demyelisierenden Erkrankung des zentralen Nervensystems hindeuten. **IA:** Zytokine und Zytokinmodulatoren können die Expression und Aktivität bestimmter Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme beeinflussen. Somit können sie bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die Substrate dieser Enzyme sind, potenziell deren Pharmakokinetik verändern. Wird eine Behandlung mit Kevozara eingeleitet oder abgesetzt bei Patienten mit gleichzeitiger Gabe von CYP-Substraten, ist die Wirkung (z. B. bei Warfarin) bzw. die Wirkstoffkonzentration (z. B. bei Theophyllin) therapeutisch zu überwachen und die individuelle Arzneimitteldosierung bei Bedarf anzupassen. Besondere Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe mit einem Substrat von CYP3A4 (z. B. orale Kontrazeptiva oder Statine). Gleichzeitige Anwendung mit Lebendimpfstoffen vermeiden. **NW:** Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Infektionen (auch schwere Infektionen), erhöhte Lipid- und Transaminasewerte, Reaktionen an der Injektionsstelle. **P:** 2 Fertigspritzen a 150 mg und 200 mg Injektionslösung, 2 Fertiggins a 150 mg und 200 mg Injektionslösung. **AK:** B. Zul.-Inh.: sanofi-aventis (schweiz) ag, 1214 Vernier/GE. **Stand info.:** Januar 2022

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch.

Kontakt:
Sanofi | info.ch@sanofi.com
www.sanofi.ch

Zulassungsinhaber:
sanofi-aventis (schweiz) ag
3, route de Monffleury | 1214 Vernier

sanofi

Rheuma und Haut

Geschätzte Kollegin, geschätzter Kollege

Die Rheumatologie bewegt sich oft an den Grenzen mit anderen Fachgebieten. Hauterkrankungen bilden eine solche Situation; diese können diagnostisch weiterführen, als Manifestation einer Rheumaerkrankung auftreten oder auch in Folge von Rheumatherapien.

Für die Koordination des Schwerpunktes Rheuma und Haut danken wir den Herren Professoren Diego Kyburz und Alexander Navarini vom Universitätsspital Basel. Besonders illustrativ sind die zahlreichen klinischen Abbildungen.

Auch die Rubrik der Kinder- und Jugendrheumatologie widmet sich dem Thema Rheuma und Haut und ergänzt in dieser Weise den Schwerpunkt.

Wir hoffen, mit dieser Ausgabe Ihr Interesse zu finden.

Für die Redaktion
Prof. Dr. med. Beat Michel

Redaktion



Prof. Dr. med.
Beat A. Michel



Dr. med.
Pius Brühlmann



Dr. med.
Adrian Forster



Dr. med.
Andreas Krebs



Dr. med.
Thomas Langenegger



Rudolf Stutz

Impressum

Fachzeitschrift Rheuma Schweiz

Organ der Rheuma Schweiz
In Zusammenarbeit mit SGR,
Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie

Wir danken den Sponsoren

AbbVie AG, Gedeon Richter (Schweiz) AG, GlaxoSmithKline AG, IBSA
Institut Biochimique SA, Janssen-Cilag AG, Merck Sharp & Dohme-
Chibret AG, Novartis Pharma Schweiz AG, Otsuka Pharmaceutical,
Pfizer AG und Sanofi Genzyme, die diese Fachzeitschrift ermöglichen.

2023; 15. Jahrgang, Nr. 2

Auflage: 5000 Exemplare

Erscheint: 6 × jährlich

Nächste Ausgabe: Mai 2023

Chefredaktor

Prof. Dr. med. Beat A. Michel

Redaktion

Dr. med. Pius Brühlmann
Dr. med. Adrian Forster
Dr. med. Andreas Krebs
Dr. med. Thomas Langenegger
Rudolf Stutz

Bereichseditoren Deutschschweiz

Prof. Dr. med. Sabine Adler
Prof. Dr. med. Daniel Aeberli
Dr. med. Michael Andor
Prof. Dr. med. Gustav Andreisek
Prof. Dr. med. Florian Brunner
Prof. Dr. med. Thomas Daikeler
Prof. Dr. Dr. med. Stephan Donat Gadola
Prof. Dr. med. Claudio Dora
KD Dr. med. Diana P. Frey
Dr. med. Stefan Mariacher
Dr. med. Barbara Meier
Prof. Dr. med. Christian Meier
PD Dr. med. Carmen-Marina Mihai
Prof. Dr. med. Traudel Saurenmann
Dr. med. Andrea Stärkle-Bär
Prof. Dr. med. Peter Villiger
Dr. med. Markus Weber
PD Dr. med. Hans-Rudolf Ziswiler

Les éditeurs de section romandie

Dr. med. Laure Brulhart
Prof. Dr. med. Jean Dudler
Prof. Dr. med. Axel Finckh

Redaktionelle Aufbereitung: Michela Segura

Administration & Anzeigenverwaltung:

POMCANYS Marketing AG, www.pomcanys.ch

Layout & Druck: Stutz Medien AG, www.stutz-medien.ch

rheuma[®]
Schweiz • Suisse • Svizzera • Svizra

Rheuma Schweiz

Aargauerstrasse 250, 8048 Zürich
info@rheuma-schweiz.ch
Telefon: 044 496 10 70
www.rheuma-schweiz.ch

Auf www.rheuma-schweiz.ch finden Sie weiterführende Informationen.
Das können Literaturhinweise, Downloads von Tabellen oder Artikeln
sowie Beiträge der Sponsoren sein. Alle Informationen befinden sich im
geschützten Bereich für Fachpersonen. Falls Sie Rheuma Schweiz
vollumfänglich nutzen möchten und noch kein Passwort haben, fordern
Sie es bitte hier an: info@rheuma-schweiz.ch.

Wir freuen uns darauf, Sie auf dem WebPortal zu begrüßen!

Advisory Board



Prof. Dr. med.
Oliver Distler
Direktor Rheumaklinik,
UniversitätsSpital Zürich



Prof. Dr. med.
Cem Gabay
Direktor Rheumaklinik,
Universitätsspital Genf



Prof. Dr. Dr. med.
Thomas Hügle
Direktor Rheumaklinik,
CHUV, Lausanne



Prof. Dr. med.
Diego Kyburz
Präsident SGR
Direktor Rheumaklinik,
Basel



Prof. Dr. med.
Britta Maurer
Direktorin Rheumaklinik,
Universitätsspital Bern

Geschäftsleitung



Prof. Dr. med.
Beat A. Michel



Rudolf Stutz



Daniel Beyeler

Inhalt 2/2023



Ab Seite 8

Schwerpunkt Rheuma und Haut

Seite 10

Differentialdiagnosen Psoriasis
und Psoriasis Arthritis

Seite 18

Das SAPHO-Syndrom

Seite 24

Formen des kutanen Lupus

Seite 34

Rezidivierende nekrotisierende
palpable Purpura – Ein Case
Report



Seite 40

Hautveränderungen bei
idiopathischen inflamma-
torischen Myopathien

Seite 48

Fokus auf die Haut- und
Nagelbeteiligung bei Psoriasis
Arthritis und Therapieentscheid
gemäss den aktuellen GRAP-
PA-Empfehlungen



Ab Seite 52

Rubrik Kinder- und Jugend- Rheumatologie

Derma-Rheuma – Fallbeispiele
aus der interdisziplinären,
pädiatrischen Sprechstunde

Seite 3

Editorial

Seite 7

Der Fall aus der ORL

Seite 54

Fortbildungskalender

Seite 54

Vorschau 3/2023



**Rheuma Schweiz Weekly
Newsletter abonnieren!**

www.rheuma-schweiz.ch/weekly

Anabole Therapie für Ihre Osteoporose Patienten¹

TERROSA[®]

Let's build together



Referenz:
1. Fachinformation Terrosa[®], www.swissmedicinfo.ch

Terrosa[®]: Teriparatid (rhPTH[1-34]) **I:** Behandlung postmenopausaler Frauen mit manifester Osteoporose und hohem Frakturrisiko. Bei Männern mit primärer oder hypogonadaler Osteoporose mit hohem Frakturrisiko. Behandlung der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose bei Erwachsenen mit erhöhtem Frakturrisiko. **D/A:** 1 subkutane Injektion in Oberschenkel oder Abdomen von 20 Mikrogramm pro Tag während max. 24 Monaten. **KI:** Vorbestehende Hyperkalzämie, schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Schwangerschaft, Stillzeit, andere Knochenstoffwechselkrankheiten ausser einer primären Osteoporose (inkl. Hyperparathyreoidismus und Paget-Syndrom), ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatase, Strahlentherapie des Skeletts in der Vorgeschichte, bei Kindern und jungen Erwachsenen mit offenen Epiphysen, Patienten mit vorherigen oder bestehenden Knochenmetastasen oder malignen Knochentumoren, Überempfindlichkeit gegen Terrosa[®] oder einen der Hilfsstoffe. **VM:** Bei Ratten kam es dosisabhängig und abhängig von der Behandlungsdauer zu einer erhöhten Inzidenz von Osteosarkomen (malignen Knochentumoren). Patienten mit erhöhtem Risiko zur Entwicklung von Osteosarkomen sollten von einer Terrosa[®]-Behandlung ausgeschlossen werden. Vorsicht ist bei Patienten mit mässiggradiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion und bei Patienten mit Urolithiasis. **IA:** pharmakodynamische Studien zeigten keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit Hydrochlorothiazid, Furosemid, Atenolol sowie Retardformen von Diltiazem, Nifedipin, Felodipin und Nisoldipin; Vorsicht bei gleichzeitiger Einnahme von Digitalis. **SS/5:** kontraindiziert. **UAW:** Leichte und vorübergehende Reaktionen an der Injektionsstelle mit Schmerzen, Schwellungen, Erythem, lokale Hämatome, Juckreiz und leichten Blutungen an der Injektionsstelle, Muskelkrämpfe. **P:** 1 bzw. 3 Patronen mit Injektionslösung à 2.4 ml (250 Mikrogramm/ml), Starter Kit mit 1 Patrone und 1 Terrosa Pen. **Liste B,** Stand Februar 2019. Weitere Informationen unter www.swissmedicinfo.ch. Zulassungsinhaber: Gedeon Richter (Schweiz) AG, Gewerbestrasse 5, 6330 Cham. www.gedeonrichter.ch

Der Fall aus der ORL

Rätselraten

Dr. med. Katharina Suntinger, ORL, Universitätsspital Zürich

Dr. med. Christian Thüring, ORL, Universitätsspital Zürich



Dr. med.
Katharina Suntinger

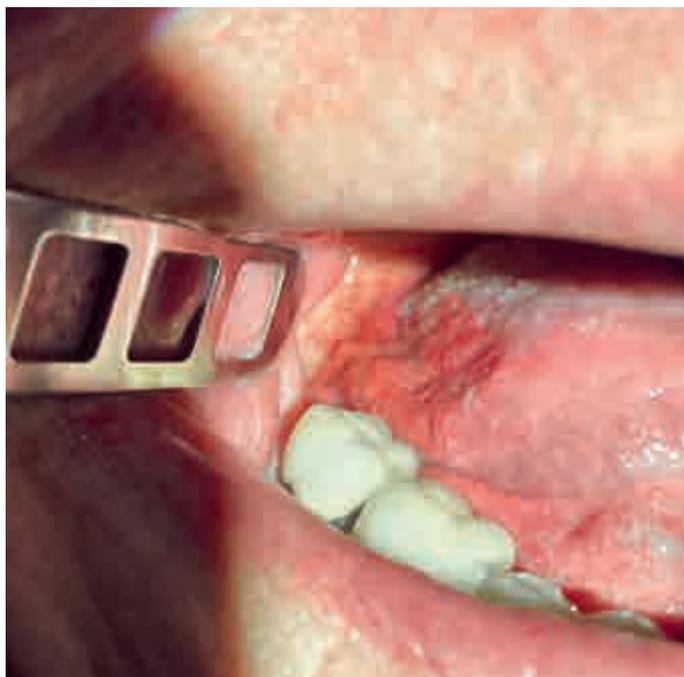
Ein 70-jähriger Patient wird vom Hausarzt zugewiesen mit einer seit 3 Monaten bestehenden, indolenten Läsion am Zungenrand rechts. Bei Manipulation sei es zu diffusen selbstlimitierenden Blutungen gekommen. Die Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr sei uneingeschränkt möglich. Ein symptomatischer Therapieversuch mit Listerin und Mebucaïn verlief

frustran. Ferner habe er keine anderweitigen Beschwerden und es bestünde keine B-Symptomatik. Bis auf eine Dyslipidämie gesunder Patient. Keine bekannten Allergien. Seit 2 Monaten sistierter Nikotinabusus mit kumulativ ca. 20 packyears, bei persistierendem Alkoholüberkonsum mit aktuell 4–5 Standarddrinks pro Tag.



Dr. med.
Christian Thüring

Bildgebung:



Welche Verdachtsdiagnose halten Sie für zutreffend?

- A: Primäreffekt Lues
- B: Dentogenes Irritationsulkus
- C: Bissverletzung
- D: Plattenepithelkarzinom
- E: Pemphigoid der Schleimhaut

Lösung Seite 17

KEINE ZEIT ZU WARTEN JETZT ZIELGERICHTET GEGEN DEN LUPUS¹

Benlysta ist indiziert¹

- zur Verminderung der Krankheitsaktivität bei Patienten ab 5 Jahren (Infusionslösung) bzw. ab 18 Jahren (subkutane Injektion) mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE) unter Basistherapie.
- zur Behandlung von Lupusnephritis bei erwachsenen Patienten unter Standardtherapie.

Benlysta wurde bei Patienten mit schwerem, aktivem Lupus des Zentralnervensystems nicht untersucht.

Neu: BAG Limitatio auf Lupusnephritis erweitert²

BENLYSTA Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, Lösung zur subkutanen Injektion. **W:** Belimumab. **I:** Verminderung der Krankheitsaktivität bei Patienten ab 5 Jahren (Infusionslösung) respektive bei Patienten ab 18 Jahren (subkutane Injektion) mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematoses (SLE) unter Basistherapie. Behandlung von Lupusnephritis (LN) bei erwachsenen Patienten, die eine Standardtherapie erhalten. Belimumab wurde bei schwerem, aktivem Lupus des Zentralnervensystems nicht untersucht. **D:** Infusionslösung (SLE ab 5 Jahren, LN ab 18 Jahren): 10 mg/kg an den Tagen 0, 14, 28, dann alle 4 Wochen. Lösung zur subkutanen Injektion (ab 18 Jahren): SLE: 200 mg alle 7 Tage (gewichtsunabhängig). LN: Patienten, die wegen LN erstmals eine Induktionstherapie mit Benlysta beginnen: 400 mg alle 7 Tage für 4 Dosen, danach 200 mg alle 7 Tage. Patienten, die die Therapie mit Benlysta wegen LN fortsetzen: 200 mg alle 7 Tage. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe. **W/V:** Es kann zu Infusions-, Injektions- und Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die schwer und tödlich sein können (verspätetes Auftreten oder Wiederauftreten nach initialem Abklingen möglich). Erhöhtes Infektionsrisiko möglich. Bei neurologischen Symptomen ist Möglichkeit von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) in Betracht zu ziehen. Erhöhtes Risiko maligner Erkrankungen möglich. Vor einer Behandlung mit Belimumab muss das Risiko einer Depression bzw. eines Suizids des Patienten sorgfältig abgewogen werden und der Patient muss während der Behandlung entsprechend überwacht werden. Bei neuen oder sich verschlechternden psychiatrischen Symptomen muss der Arzt kontaktiert werden. Anwendung in Kombination mit anderen B-Zell-gerichteten Therapien wurde nicht untersucht. 30 Tage vor oder während der Behandlung sowie bis min. 4 Monaten nach der letzten Verabreichung für eine geeignete Kontrazeption gesorgt sein. **Stillzeit:** Sicherheit nicht belegt. Es wird empfohlen, unter Berücksichtigung aller Aspekte das Abstillen zu erwägen. **UW:** Sehr häufig: Infektionen, Übelkeit, Durchfall. Häufig: Überempfindlichkeits-, Infusions- und Injektionsreaktionen, Fieber, (Rhino)pharyngitis, Bronchitis, Zystitis, virale Gastroenteritis, Gliederschmerzen, Schlaflosigkeit, Depression, Migräne, Leukopenie; Reaktionen an der Injektionsstelle (bei s.c.-Injektion). Gelegentlich: u. a. Bradykardie, Anaphylaxie, Angioödem, Suizidgedanken, suizidales Verhalten, Ausschlag. **Lag:** bei + 2 °C bis + 8 °C, nicht einfrieren. **P:** Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Durchstechflaschen zu 120 mg und 400 mg. Lösung zur subkutanen Injektion: Autoinjektor zu 200 mg (1 ml) x1 und x4. **AK:** Durchstechflaschen: A. Autoinjektor: B. **Stand der Information:** April 2022. GlaxoSmithKline AG, 3053 Münchenbuchsee. Ausführliche Angaben finden Sie unter www.swissmedicinfo.ch. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen melden Sie bitte unter pv.swiss@gsk.com. Fachpersonen können die genannten Referenzen bei GlaxoSmithKline AG anfordern.

Referenzen: 1. Fachinformation Benlysta, www.swissmedicinfo.ch 2. www.spezialtaetenliste.ch, Stand 1.8.2022

Trademarks are owned by or licensed to the GSK group of companies.

©2022 GSK group of companies or its licensor.

GlaxoSmithKline AG, Talstrasse 3-5, 3053 Münchenbuchsee.

PM-CH-BEL-ADVT-220001-08/2022



Benlysta
(belimumab)

Schwerpunkt

Rheuma und Haut

Prof. Dr. med. Diego Kyburz, Rheumatologie, Universitätsspital Basel

Prof. Dr. med. Alexander Navarini, Dermatologie, Universitätsspital Basel



Prof. Dr. med.
Diego Kyburz

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Rheumatologie und Dermatologie hat eine lange Tradition und ist für die Diagnostik und Therapie von Krankheiten mit Manifestationen in beiden Fachgebieten von grosser Bedeutung.



Prof. Dr. med.
Alexander Navarini

Es freut uns Ihnen/Euch im Schwerpunktthema Rheuma und Haut sowohl die rheumatologische wie die dermatologische Perspektive mit einem Strauss an Übersichtsartikeln und Fallpräsentationen anbieten zu dürfen. Die Themen reichen von der Differentialdiagnostik und Therapie der Psoriasis/Psoriasisarthritis über die Kollagenosen bis zu den vielfältigen Ursachen der leukocytoklastischen Hautvaskulitis. Besonderes Augenmerk wurde auf den Praxisbezug gelegt. Wir hoffen, dass Ihnen/Euch die Artikel wertvolle Informationen liefern werden und danken den Mitautorinnen und -autoren für Ihre Beiträge.

Viel Spass beim Lesen!

Prof. Dr. med. Diego Kyburz, Rheumatologie, Universitätsspital Basel

Prof. Dr. med. Alexander Navarini, Dermatologie, Universitätsspital Basel

Differentialdiagnosen Psoriasis und Psoriasis Arthritis

Dr. med. Suzan Sekar, Dermatologie, Universitätsspital Basel

Prof. Dr. med. Alexander Navarini, Dermatologie, Universitätsspital Basel



Dr. med.
Suzan Sekar

Einleitung

Die Psoriasis ist mit einer Prävalenz von 1,5–5% in Europa eine der häufigsten dermatologischen Diagnosen. Es handelt sich um eine entzündliche Erkrankung, die auf einer genetischen Prädisposition beruht und durch endogene und exogene Faktoren ausgelöst werden kann. Die Erstmanifestation ist in jedem Lebensalter möglich. Die Erkrankung geht mit einer Reihe von Komorbiditäten wie dem metabolischen Syndrom einher.



Prof. Dr. med.
Alexander Navarini

Die Psoriasis ist sowohl genetisch als auch klinisch ein heterogenes Krankheitsbild mit unterschiedlichen Phänotypen. Während die Plaque-Psoriasis am häufigsten vorkommt und daher anhand der typischen Symptome relativ leicht zu erkennen ist, gestaltet sich die Diagnosestellung bei anderen klinischen Varianten schwieriger.

Bei der klinischen Untersuchung ist auf die typischen klinischen Zeichen der Psoriasis wie das Auspitz-Phänomen, das Kerzenwachsphänomen und das Köbner-Phänomen zu achten. Mit Hilfe des PASI-Scores kann der Schweregrad der Psoriasis-Erkrankung bestimmt werden.

Im Folgenden werden die verschiedenen Krankheitsbilder der Psoriasis und ihre Differentialdiagnosen kurz dargestellt:

Psoriasis vulgaris

Dies ist die häufigste Form der Psoriasis. Sie zeichnet sich durch scharf begrenzte, erythematöse Plaques mit typischer groblamellärer, silbrigweisser Schuppung aus. Prädilektionsstellen sind die Streckseiten der Extremitäten, insbesondere Ellenbogen und Knie, Sakral- und Unterbauchregion sowie die behaarte Kopfhaut.

Psoriasis guttata ist die klinische Bezeichnung für eine eruptiv-exanthematische Psoriasis vulgaris, eine akute Form mit kleinen, tropfenförmigen Plaques, die vor allem am Stamm und an den distalen Extremitäten auftreten; diese Form wird meist durch eine Streptokokkeninfektion ausgelöst und tritt häufig bei Kindern als Erstmanifestation der Psoriasis auf (**Abb. 1**).

Tinea corporis: Ist eine Pilzinfektion der Haut durch Dermatophyten. Der häufigste Erreger ist *Trichophyton rubrum*. Klinisch stellt sie sich als rundliche, erythematöse, randbetonte Plaques mit randständiger Schuppung dar.

Mycosis fungoides: Die Mycosis fungoides (MF) ist das häufigste primär kutane T-Zell-Lymphom. Das klinische Bild der MF ist heterogen, häufig finden sich scharf begrenzte rote bis rotbraune Makulae mit zigarettenpapierartigen Falten entlang der Hautspaltlinien.

Pityriasis rubra pilaris: Die PRP ist eine seltene, chronisch-entzündliche Verhornungsstörung, die ein psoriasiformes Muster in Form von hyperkeratotischen rotbraunen Plaques und flächigen palmo-plantaren Hyperkeratosen aufweist.

Syphilis: Ist eine weltweit verbreitete bakterielle Geschlechtskrankheit, die je nach Krankheitsstadium unterschiedliche Hautmanifestationen aufweist. Im Stadium II kann es zu poly-morphen Exanthemen kommen, die auch papulös oder papulosquamös sein können.

Pityriasis rosea: Es handelt sich um eine exanthematische, selbstlimitierende entzündliche Hauterkrankung, die sich klinisch durch hellrote bis rosafarbene ovale oder runde Makulae und Plaques mit colaretteartiger Schuppung auszeichnet.



Abb. 1:
 a Psoriasis vulgaris,
 b Pityriasis rosea,
 c Syphilis,
 d Tinea corporis,
 e Mycosis fungoides,
 f Pityriasis rubra pilaris,
 g Nummuläres Ekzem

Nummuläres Ekzem: Juckende ekzematöse Dermatitis mit exsudativen, kreisförmigen oder ovalen (nummulären), schuppigen oder krustigen, häufig randbetonten Plaques.

Seborrhoische Dermatitis: Ist eine sehr häufige, chronisch rezidivierende, stark schuppene Hauterkrankung, die vorrangig die seborrhoischen Areale wie die Kopfhaut und Schweissrinnen betrifft. Es kommt zur Bildung rötlicher Makulae, mit fettiger gelblicher Schuppung.

Seltenere Differentialdiagnosen sind die Pityriasis lichenoides chronica, die Tuberculosis cutis luposa, die verruköse Variante der Porokeratosis Mibelli und das Erythema anulare centrifugum.

Zusätzlich zu den oben genannten Differentialdiagnosen können je nach klinischem Phänotyp der Psoriasis weitere Diagnosen in Betracht gezogen werden.

Psoriasis inversa

Prädilektionsstellen sind die Leistenregion, die Achselhöhlen, die Kniekehlen, die Gesässfalte oder die



Abb. 2:
 a Psoriasis inversa,
 b Erythrasma,
 c Kontaktdermatitis,
 d Psoriasis inversa,
 e Intertrigo



Abb. 3: a Psoriasis palmaris, b Dyshidrotisches Handekzem, c Lichen planus

submammäre Region. Die Effloreszenzen stellen sich als rote, scharf begrenzte Plaques dar, die grossflächig nässen können. Aufgrund des okklusiven Milieus kommt es kaum zu einer silbrigen Schuppung der Haut. Da sie sich klinisch oft sehr von der klassischen Psoriasis unterscheidet, ist die Diagnose bei einem gleichzeitigen Vorhandensein von Plaques an den Extensoren oder am Skalp deutlich erleichtert (Abb. 2).

Bei axillärem und inguinalem Befall kommen folgende Differentialdiagnosen in Frage:

Intertriginöse Candidiasis: Infektion der Intertrigines durch *Candida albicans* mit scharf begrenzten, peripher schuppenden Erythemen und Plaques. Häufig findet sich ein pustulöser Saum oder pustulöse Satelliten in der Umgebung.

Intertrigo: Betrifft meist adipöse Patienten; es treten hochrote, scharf oder unscharf begrenzte, grossflächige, juckende oder schmerzende Erosionen, Makulae oder erosive Plaques auf. Ein unangenehmer Fötus weist auf eine bakterielle Superinfektion hin.

Allergisches oder toxisches Kontaktekzem: Es handelt sich um eine akute juckende Dermatitis; beim aller-

gischen Kontaktekzem können Satellitenherde auftreten.

Erythrasma: Es handelt sich um eine chronische Dermatitis, die durch eine oberflächliche Infektion mit pigmentbildenden *Corynebakterien* hervorgerufen wird. Typisch ist eine korallenrote Fluoreszenz im Wood-Licht. Klinisch treten rotbraune Makulae auf, die im Verlauf konfluieren.

Selten: Pemphigus chronicus benignus familiaris. Bei perianalem Befall ist zusätzlich an ein Analekzem, M. Darier, Lichen sclerosus et atrophicus oder Lichen simplex chronicus Vidal zu denken.

Psoriasis palmaris et plantaris ist eine Variante der Psoriasis, die die Handinnenflächen und Fusssohlen befällt (Abb. 3).

Das *dyshidrotische Handekzem* ist die häufigste Differentialdiagnose der Psoriasis palmaris. Typisch sind kleine, klare Bläschen, vor allem an den Fingerkuppen, sowie ein ausgeprägter Juckreiz. Im Verlauf kommt es zur Verschuppung und Rhagadenbildung.

Lichen planus: ist eine stark juckende, entzündliche Erkrankung der Haut und Schleimhäute. Am Körper bilden sich erythematöse glatte Papeln, an den Handinnenflächen können derbe gelbliche Plaques auftreten, auch die Nägel können betroffen sein.

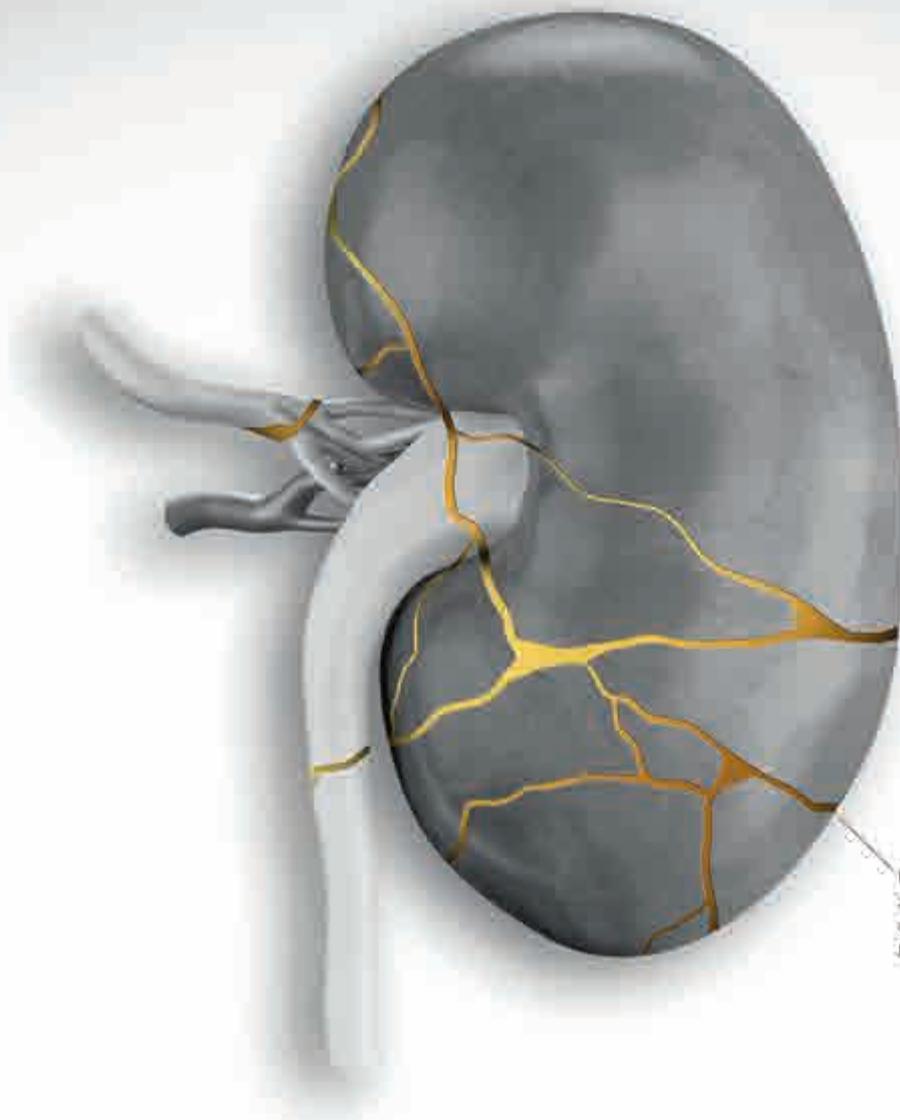
Weitere Differentialdiagnosen sind das hyperkeratotische rhagadiforme Ekzem, Arsenkeratosen, Druckschwielen sowie die Akrokeratose Bazex.

Psoriasis pustulosa

Hier treten an verschiedenen Körperstellen Pusteln mit oder ohne Schuppenflechte auf. Je nach Lokalisation und Krankheitsbild können mehrere Varianten unterschieden werden, darunter die Psoriasis



Abb. 4: a Psoriasis pustulosa, b AGEP



In Japan gibt es die jahrhundertalte Tradition, zerbrochene Keramik mit Gold zu reparieren – sie wird dadurch einzigartig und wunderschön. Diese Kunst nennt man Kintsugi.

Wertvolle Verbindungen. **Starke Lösungen.**

Wir sprechen nicht nur über Nephrologie, wir machen uns stark für die Nephrologie. Jeden Tag, gemeinsam und auf Augenhöhe mit Ärzt:Innen, Patient:Innen und allen anderen Akteur:Innen im Gesundheitswesen engagieren wir uns voller Tatendrang, Forschergeist und Kreativität. Dabei verlieren wir unser Ziel nie aus den Augen, innovative Lösungen für nephrologische Erkrankungen zu finden. Weil wir uns sicher sind, in dem was wir tun.

Nephrologie meets Rheumatologie – Gemeinsam Zukunft kreieren.



pustulosa generalisata mit oder ohne Psoriasiszeichen, die Psoriasis pustulosa vom lokalisierten Typ wie die Pustulosis palmoplantaris sowie (Abb. 4) die Acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau. Bei Schwangeren ist die Impetigo herpetiformis eine seltene Variante der Psoriasis pustulosa.

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP): Ein seltenes akutes Arzneimittellexanthem, das durch die Bildung nicht-follikulärer Pusteln gekennzeichnet ist, die im Verlauf konfluieren und von grossflächigen Erythemen oder Schwellungen begleitet sein können. Typischerweise sind das Gesicht und die grossen Beugen betroffen. Es kommt zu einer deutlichen Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, häufig begleitet von Fieber.

Pemphigus vulgaris, Pemphigus foliaceus, Impetigo, subkorneale Pustulose und disseminierter Herpes simplex sind weitere mögliche Differentialdiagnosen.

Psoriasis der Fingernägel

Eine häufige Manifestation der Psoriasis, die bei etwa der Hälfte der Patienten und bei 70–80% der Patienten mit Psoriasis-Arthritis auftritt. Klinisch treten Tüpfelnägel, Onycholysen, Matrixverdickungen und Verfärbungen (Ölflecken) auf. Viele betroffene Patienten berichten über Einschränkungen im Alltag und im Beruf (Abb. 5).

Onychomykose: Sie ist die wichtigste Differentialdiagnose der Nagelpsoriasis. Es handelt sich um eine Infektion des Nagelorgans mit Pilzen, hauptsächlich Dermatophyten. Sie ist gekennzeichnet durch ein verlangsamtes Nagelwachstum, eine Verdickung der Nagelplatte und eine weissliche, gelbliche oder braune Verfärbung des Nagels. Die Diagnose wird durch ein Direktpräparat oder eine Kultur gesichert.

Weitere *Differentialdiagnosen* sind Onychogrypose, Leukonychie, Onycholysis semilunaris sowie Nagelbeteiligung bei Lichen planus und Ekzemen.

Psoriatische Erythrodermie

Eine besonders schwere Form der Psoriasis vulgaris, bei der mehr als 75% der Hautoberfläche betroffen sind. Es kommt zu einer generalisierten Rötung und Schuppung, die von Allgemeinsymptomen wie Fieber, Schüttelfrost und Herzrhythmusstörungen begleitet sein kann.

Da die Erythrodermie ein deskriptiver Begriff ist, kann sie als gemeinsame schwere Manifestation verschiedener entzündlicher Erkrankungen angesehen werden. Es gibt chronische primäre Erythrodermien wie das Sézary-Syndrom, die Ichthyosen und das CHILD-Syndrom sowie akute Erythrodermien wie TEN und AGEP.

Die sekundären Erythrodermien entstehen auf dem Boden einer bekannten Erkrankung wie atopische Dermatitis, Lupus erythematoses, bullöses Pemphigoid, Skabies norwegica und viele andere.

Psoriasis-Arthritis

Eine der wichtigsten Begleiterkrankungen der Psoriasis vulgaris ist die Psoriasis-Arthritis (PSA). Die PsA ist eine autoimmun vermittelte entzündlich-rheumatische Systemerkrankung. Studien haben gezeigt, dass zwischen einem Zehntel und einem Drittel der Psoriasis vulgaris-Patienten an Psoriasis-Arthritis leiden (Abb. 6d).

Nicht immer geht die Psoriasis vulgaris der PsA voraus, in etwa einem Viertel der Fälle tritt die PsA vor oder unabhängig von der Hautmanifestation auf.



Abb. 5: a Psoriasis der Fingernägel, b Onychomykose



Abb. 6: a Patient mit Lupus erythematoses, b Lupus erythematoses, c Patient mit Dermatomyositis, d Patient mit Psoriasis-Arthritis

Darüber hinaus wird bei der PsA von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen.

Es gibt eine Reihe von Kriterien und Fragebögen, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für PsA zu identifizieren. Die im deutschsprachigen Raum gebräuchlichsten sind die CASPAR-Kriterien und der PEST-Fragebogen. Von entscheidender Bedeutung für die Diagnose der PsA sind bildgebende Verfahren wie das konventionelle Röntgen und insbesondere die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Sonographie.

Knöcherner Erosionen, Neubildungen und Gelenkdeformitäten, vor allem in fortgeschrittenen Stadien, sind radiologische Merkmale der PsA. Häufig sind die distalen Interphalangealgelenke betroffen.

Mittels MRT und Sonographie können Weichteilbeteiligungen (Synovitis, Enthesitis, Tendinitis) nachgewiesen werden.

Laborchemische Parameter sind für die Differentialdiagnose der PsA aufgrund ihrer Unspezifität nur

eingeschränkt verwendbar. In den meisten Fällen liegen niedrige CRP-Werte sowie Seronegativität für Rheumafaktor und «cyclisches citrulliniertes Peptid» (CCP)-Antikörper vor.

Je nach Gelenkmanifestation können fünf Unterformen nach Moll und Wright unterschieden werden:

- Asymmetrische Oligoarthritis (15–50%)
- Symmetrische Polyarthritis (30–80%)
- Distale Interphalangeal-Arthritis (5–15%)
- Mutilierende Arthritis (ca. 5%)
- Beteiligung der Wirbelsäule (5–40%)

Aufgrund der Vielfältigkeit der klinischen und radiologischen Präsentation ergeben sich zahlreiche differentialdiagnostische Überlegungen in der Rheumatologie. Nachfolgend ein Überblick aus dermatologischer Sicht:

Kollagenosen:

Sind eine Gruppe chronisch entzündlicher Autoimmunerkrankungen. Sie können sich an verschiedenen Organsystemen manifestieren. Eine Kollagenose kann eine wichtige Differentialdiagnose zur

Psoriasis darstellen, da beide Erkrankungen ähnliche Symptome wie Hautveränderungen und Gelenkschmerzen aufweisen können.

Beispiele für Kollagenosen, die als Differentialdiagnose zur Psoriasis in Betracht gezogen werden können, sind die Sklerodermie, die rheumatoide Arthritis und der Morbus Sjögren.

Lupus erythematoses: (Abb. 6 a/b). Es gibt einen systemischen und einen kutanen Lupus erythematoses. Der systemische Lupus ist eine polyorganische Autoimmunerkrankung mit variablem Verlauf, die Haut, Gelenke, Nieren und das zentrale Nervensystem befallen kann. Darüber hinaus finden sich bestimmte serologische und allgemein entzündliche und immunhistochemische Parameter. Die Lupusarthritis manifestiert sich häufig als Polyarthritiden der Finger-, Hand- und Kniegelenke. Klinisch fallen frühmorgendliche Gelenkschmerzen und Morgensteifigkeit auf. Veränderungen des Bandapparates können zu Gelenkfehlstellungen führen (Jaccoud-Arthropathie).

An der Haut sind zahlreiche Hautveränderungen möglich, u. a. das typische Schmetterlingserythem, rosacea- oder livedoartige Exantheme, scharf oder unscharf begrenzte, 0,2–5,0 cm grosse, scheibenförmige, anuläre oder gyrierte, rote, auch rotbraune Makulae, teilweise Plaques, Teleangiektasien und vernarbende Alopezie.

Dermatomyositis: (Abb. 6c) Symmetrische, schmerzhafte, proximal betonte Muskelschwäche, die zu Arthralgien und Arthritiden führen kann. Die Arthritiden sind zum Teil symmetrisch, können aber auch als Oligo- oder Monarthritiden auftreten. Auch ausgedehntere Verkalkungen der Weichteile und Gelenkdeformitäten sind möglich.

An der Haut manifestiert sich die Dermatomyositis mit lividen Rötungen und Ödemen periorbital und hellroten bläulichen Erythemen im Gesicht. An den Händen kommt es zu schuppigen Erythemen oder Plaques an den Fingergelenken, Kalzifizierungen und Gottron-Papeln.

Progressive systemische Sklerose (Sklerodermie): Das klinische Bild zeigt sklerotische Veränderungen der Haut und vieler anderer Organe. Etwa 30% der Patienten leiden an Arthritis. An der Haut treten Raynaud-Syndrom, Sklerodaktylie, Teleangiektasien, Calcinosis cutis, im Spätstadium Mikrostomie auf.

Morbus Behçet: Ist eine seltene Vaskulitis der kleinen Gefässe. Es können auch Arthralgien und Rheumafaktor-negative Polyarthritiden auftreten. Es treten Aphthen im Mund und Ulzerationen im Genitalbereich auf.

Rheumatoide Arthritis (RA): Sie ist eine der häufigsten entzündlichen Gelenkerkrankungen. Bei RA tritt manchmal ein Palmarerythem auf. Rheumaknoten, die vor allem auf der Streckseite der Gelenke auftreten, prägen das klinische Bild. Ausserdem kann eine Sicca-Symptomatik auftreten. Eine für den Krankheitsverlauf bedeutsame Manifestation ist das Auftreten einer Vaskulitis.

Rheumatisches Fieber: Es tritt nach einer Infektion des Rachenraumes mit Streptokokken der Gruppe A auf. Subkutane rheumatische Knötchen, Erythema anulare rheumaticum und Erythema nodosum sind einige der Hautsymptome. An den Gelenken kommt es zu Polyarthritiden, vor allem der grossen Gelenke, im Verlauf auch der kleinen Fingergelenke, sowie zu Sehnscheidenentzündungen und Schleimbeutelentzündungen.

Lyme-Borreliose: Die klassische lokale Erstmanifestation ist die Wanderröte (Erythema migrans), die jedoch nur bei etwa 50% der Patienten auftritt. Weitere Hautmanifestationen sind die Lymphadenitis cutis benigna und die Acrodermatitis chronica atrophicans. Im Stadium III (späte disseminierte Infektion) kommt es zu einer intermittierenden Arthritis der grossen Gelenke (Lyme-Arthritis).

Reaktive Arthritis: Die oft asymmetrische Oligoarthritis der unteren Extremitäten, Urethritis und Konjunktivitis bilden die Leitsymptome.

Zusätzlich können aphthöse Mundschleimhautläsionen, Keratoderma blenorrhagicum, Balanitis circinata sowie psoriasiforme Exantheme und Nageldystrophien auftreten, so dass die Abgrenzung zur Psoriasis schwierig sein kann.

Gicht: Beim akuten Gichtanfall ist am häufigsten das Grossezehengrundgelenk betroffen, aber auch Sprunggelenk, Knie und Finger können betroffen sein. Bei chronischer Gicht treten Knochen- und Weichteiltophi auf. Dabei handelt es sich um subkutane, derbe, besonders partikuläre Knötchen an den Sehnen und an der Ohrmuschel. Im Rahmen der Gicht können Ulzerationen auftreten.

Morbus Still: Ist eine autoinflammatorische Erkrankung mit Polyarthrit, generalisierter Lymphknotenschwellung und extraartikulären Manifestationen wie Splenomegalie und Serositis. Bei M. Still tritt ein feinfleckiges, juckendes, lachsfarbenes Exanthem auf.

Literatur:

1. Parisi, Rosa et al. "National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study." *BMJ (Clinical research ed.)* vol. 369 m1590. 28 May. 2020, doi:10.1136/bmj.m1590
2. Michalek, I M et al. "A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* vol. 31,2 (2017): 205–212. doi:10.1111/jdv.13854
3. Langley, R G B et al. "Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 64 Suppl 2, Suppl 2 (2005): ii18–23; discussion ii24–5. doi:10.1136/ard.2004.033217
4. Napolitano M, Caso F, Scarpa R, Megna M, Patri A, Balato N, Costa L. Psoriatic arthritis and psoriasis: differential diagnosis. *Clin Rheumatol.* 2016 Aug;35(8):1893–1901. doi: 10.1007/s10067-016-3295-9. Epub 2016 May 7. PMID: 27156076.
5. Gerdes, S et al. „Differentialdiagnostisches Spektrum der Psoriasis versus Psoriasisarthritis an Haut und Gelenken“ [Differential diagnostic spectrum of psoriasis vs. psoriatic arthritis in skin and joints]. *Zeitschrift für Rheumatologie* vol. 76,6 (2017): 484–494. doi:10.1007/s00393-017-0340-2.
6. Wagner, G., V. Meyer, and M.M. Sachse. „Verruköse Variante der Porokeratosis Mibellii als Differenzialdiagnose der Psoriasis vulgaris.“ *Der Hautarzt* 67.3 (2015): 244–248.

Weitere Referenzen auf: rheuma-schweiz.ch/fachzeitschrift

Auflösung: Der Fall aus der ORL (Seite 7)

Lösung ist D.

In diesem Fallbeispiel handelt es sich um eine high-grade Dysplasie des Plattenepithels mit Übergang in ein mikroinvasives **Plattenepithelkarzinom** des lateralen Zungenrandes. Der überwiegende Anteil der Malignome der Mundhöhle sind Plattenepithelkarzinome (90–95%). Ätiologisch spielt die orale Noxenexposition, klassischerweise der Nikotin- und Alkoholkonsum, die grösste Rolle. Aufgrund der Exposition in der ganzen Mundhöhle liegt häufig eine Feldkanzerisierung vor. Ein Einfluss von Humanen Papillomaviren (HPV) bei Karzinomen in der Mundhöhle wird diskutiert, ist aber klinisch bislang wenig relevant. Bei immunsupprimierten Patienten ist das Risiko für Karzinome an der Mundschleimhaut ebenfalls erhöht.

Klinisch können sich Karzinome und high-grade Dysplasie als Leuko- oder Erythroplakie manifestieren welche ulzerierend, aber auch exophytisch wachsen. Die Schleimhaut neigt zu spontaner Blutung und ist häufig lokal druckdolent. Bei fortgeschrittenem Wachstum kann durch lokale Infiltration von Muskeln die Zungenmotilität oder der Schluckakt behindert sein. Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen, mit dem Altersgipfel zwischen der 5.–7. Lebensdekade. Die Diagnose wird obligat durch eine Biopsie und histologische Untersuchung des Gewebes gestellt. Vorzugsweise soll eine Biopsie am Rand der Läsion erfolgen. Das weitere Tumorstaging umfasst eine Bildgebung des Primärtumors und des zervikalen Lymphabflusses mittels CT oder MRI. Bei fortgeschrittenen Karzinomen (Stadium III und IV) ist zusätzlich eine Ganzkörper-Untersuchung zum Ausschluss von Fernmetastasen indiziert.

Die frühe Erkennung von Mundhöhlenkarzinomen ist für die Prognose der Behandlung essentiell. Bei länger als 2 Wochen bestehenden Veränderungen an der Mundschleimhaut sollte



niederschwellig eine Biopsieentnahme oder eine Zuweisung zu einem Spezialisten für die weitere Abklärung erfolgen.

Die Therapie der Mundhöhlenkarzinome sollte an einem zertifizierten Tumorzentrum mit entsprechender Expertise erfolgen. Nach Vorstellung an einem interdisziplinären Tumorboard ist die Therapie von Mundhöhlenkarzinomen primär chirurgischer Art. Anhand der histologischen Aufarbeitung wird im Anschluss an die Operation am Tumorboard über die Indikation einer adjuvanten Radio- oder Radiochemotherapie entschieden. Im Anschluss an die Behandlung ist eine regelmässige Tumornachsorge der Patienten essentiell.

Quellenangaben:

1. Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms, Version 3.0, März 2021, Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/007-100OL>, Zugriff am 16.02.2023
2. Montero PH, Patel SG. Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015;24(3):491–508. doi:10.1016/j.soc.2015.03.006
3. Ettinger KS, Garry L, Fernandes RP. Oral Cavity Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2019;31(1):13–29. doi:10.1016/j.coms.2018.08.002
4. Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(9):11884–11894. Published 2015 Sep 1.

Das SAPHO-Syndrom

Dr. med. Alina Müller, Dermatologie, Universitätsspital Basel



Dr. med.
Alina Müller

Beim SAPHO-Syndrom handelt es sich um eine seltene Kombination verschiedener Erkrankungen aus dem muskuloskelettalen und dermatologischen Formenkreis, welche das Akronym «SAPHO» bilden: Synovitis, Akne, Pustulose, Hyperostose und Osteitis¹. Erstmals wurde es 1987 von der Schweizer Rheumatologin Chamot verwendet^{2,3}. Aufgrund der Überlappung der Symptome mit der Gruppe der Spondyloarthropathien wurde es einige Zeit auch als eine Untergruppe angesehen. Da jedoch keine klare HLA-B27-Assoziation nachgewiesen werden kann, wird es heutzutage als eigenständiges Krankheitsbild angesehen⁴.

Epidemiologie

Aufgrund der Seltenheit des SAPHO-Syndroms liegen nur ungenügende Daten über seine Prävalenz vor. Es tritt vorwiegend bei Patienten zwischen 30 und 50 Jahren auf, jedoch gibt es auch viele Berichte über Patienten im Kindesalter. Einige Autoren gehen von einer jährlichen Prävalenz von etwa 1:10 000 bei Kaukasiern⁵ und 0,00144:100 000 bei Japanern aus⁶, wobei die wirkliche Prävalenz vermutlich höher liegt.

Pathogenese

Die Pathogenese ist noch nicht vollends verstanden. Vermutet wird ein autoinflammatorischer Prozess, welcher bei genetischer Prädisposition durch infektiöse oder sonstige Faktoren getriggert wird⁷. Es wurde ein möglicher Zusammenhang mit *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) beschrieben, welches bei einigen Patienten im Knochengewebe nachgewiesen werden konnte. Da jedoch viele Patienten negative Kulturen für *P. acnes* haben und auch bei denen, bei denen es nachgewiesen wurde, antibiotische Therapien keine Besserung der Symptome hervorgerufen, wird es höchstens als Triggerfaktor und nicht als zugrundeliegende Ursache der Symptome angesehen⁸.

Klinik

Das Hauptmerkmal sind osteoartikuläre Veränderungen, welche typischerweise multilokulär sind und im Verlauf zu irreversiblen Knochen- und Ge-

lenksschäden führen können⁹. Sie beginnen im Allgemeinen schleichend und führen im Verlauf zu Schmerzen, welche sich durch Bewegung oder Druck verstärken können. Zu den Manifestationen gehören entzündliche Synovitiden, Arthroseitiden (Entzündungen der knöchernen Strukturen eines Gelenks) sowie eine Hyperostose oder Osteitis, am häufigsten an der vorderen Brustwand (Brustbein, Schlüsselbeine, Rippen), gefolgt vom Achsenskelett (Becken oder Wirbelsäule, bei letzterer in Form einer Spondylitis oder Spondylodiszitis)^{1,10}.

Die Hautmanifestationen können zum Zeitpunkt der osteoartikulären Symptome vorhanden sein, aber auch mehrere Jahre vorher oder danach auftreten. Bei über 70 % der Patienten kommt es innerhalb von zwei Jahren zu kutanen und osteoartikulären Symptomen^{11,12}. Zu den häufigsten assoziierten kutanen Entitäten gehören die palmoplantare Pustulose (Abb. 1), bei welcher es sich um eine seltene, meist akut auftretende, neutrophile Pustulose an den Hand- und Fussflächen handelt, und die Akne conglobata (Abb. 2) oder Akne fulminans. Dabei handelt es sich um schwere Verlaufsformen der Akne vulgaris, bei welcher es neben Komedonen, Papeln und Pusteln auch zur Ausbildung von schmerzhaften Knoten und Fistelgängen bis hin zu nekrotischen Ulzerationen kommt.

Weitere mögliche Assoziationen stellen die Psoriasis vulgaris sowie die Psoriasis pustulosa (Abb. 3) dar mit Ausbildung multipler, steriler Pusteln. Ausserdem kann ein Zusammenhang mit der Hidradenitis suppurativa (Synonym: Akne inversa) bestehen. Dabei handelt es sich um oft chronisch verlaufende, rezidivierende, schmerzhaft entzündungen der Talgdrüsen und äusseren Wurzelscheiden der Terminalhaarfollikel, welche zu ausgedehnten Vernarbungen und sterilen Abszessen mit Fistelbildung und/oder bakteriellen Infektionen führen können.

Unterformen

Je nach Autor wird das SAPHO-Syndrom auch als übergeordneter Begriff für verschiedene, die Haut und das Skelettsystem betreffende Entitäten ver-



Abb. 1: Pustulosis palmoplantaris



Abb. 2: Akne conglobata



Abb. 3: Psoriasis pustulosa

wendet. Dazu gehören die pustulöse Arthroosteitis (auch als Sonozaki-Syndrom bekannt), die hyperostotische Spondylarthritis und die Arthritis und Spondylarthritis bei pustulöser Psoriasis sowie die chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis (CRMO), welche die juvenile Variante des SAPHO-Syndroms darstellt und bei der eine häufige Beteiligung der Metaphysen von Röhrenknochen zu beobachten ist. Die Übergänge sind dabei fließend und Überlappungen möglich¹⁰. Weiterhin ist eine mögliche Assoziation mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa in etwa 5% der Patienten beschrieben¹³.

Diagnostik

Das SAPHO-Syndrom ist eine Ausschlussdiagnose, nachdem vor allem andere Ursachen der osteoartikulären Veränderungen ausgeschlossen werden konnten¹.

Röntgenradiologisch kann man je nach Stadium der Erkrankung eine Knochenverdickung, Sklerose und Osteolyse, periostale Reaktionen oder Knochenneubildung sehen¹⁴. Da die Röntgenbilder in den ersten drei Monaten jedoch in 80% einen Normbefund zeigen, kommen im frühen Krankheitsstadium Knochen-Szintigraphie und MRI zum Einsatz¹⁵.

Mittels Knochen-Szintigraphie kann eine erhöhte Tracer-Aufnahme in beteiligten Knochen demonstriert werden und somit auch zur Detektion klinisch

stummer Läsionen führen¹⁶. Dabei bildet eine hohe Aufnahme in die Sternokostoklavikularregion das quasi pathognomonische «Stierkopfeichen», bei welchem das Manubrium sterni den oberen Schädel und das entzündete Sternoklavikulargelenk mit den angrenzenden Claviculae die Hörner bilden¹⁷.

Die MRI scheint die sensitivste Methode zur Diagnostik von Osteitiden mit einer Sensitivität von 98% zu sein¹¹ und kann auch zur Beurteilung der Gelenk- und Gewebeteilung verwendet werden. Zusätzlich wird sie zum Monitoring des Krankheitsprogresses angewandt.

Falls die Knochenläsionen in der Bildgebung nicht von Neoplasien oder einer infektiösen Osteomyelitis abgrenzbar sind, können diese mittels negativen Blutkulturen und einer Knochenbiopsie ausgeschlossen werden¹. Dabei sieht man histologisch anfangs ein entzündliches Zellinfiltrat im Markknochen mit vor allem Neutrophilen, Osteoklasten und Osteoblasten. Im Verlauf zeigt sich das Bild einer

narbigen Fibrose, die von hypertrophem, inaktivem Knochen umgeben ist¹⁴.

Die dermatologischen Erkrankungen können häufig klinisch diagnostiziert werden, oder mittels der in den Hautbiopsien sichtbaren histopathologischen Merkmalen. Sie sind zur Diagnosestellung nicht zwingend notwendig, vor allem, weil sie auch Jahre vor oder auch erst nach den muskuloskelettalen Beschwerden auftreten können¹.

Schwierig ist die Diagnosestellung vor allem dann, wenn die typischen Symptome, wie zum Beispiel die typische Schmerzlokalisierung an der vorderen Brustwand, die entsprechenden radiologischen Befunde und die charakteristischen Hautveränderungen fehlen. Umso wichtiger ist in diesem Fall eine detaillierte Anamnese mit der Frage nach einer früheren Beteiligung der Haut und des Skeletts. Eine Knochen-Szintigraphie oder MRI können zusätzliche, klinisch noch stumme Läsionen aufdecken.

Es existieren keine spezifischen laborchemischen Befunde. In der aktiven Phase der Erkrankung kann es zur Erhöhung von Entzündungsparametern (Blutsenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein) kommen¹¹. Weiterhin können erhöhte Serumlevel von IL-6, -8, -17A und TNF-alpha vorhanden sein¹⁸. Beschrieben ist auch eine erhöhte IgG4-Konzentration

bei 23% der Patienten, bei welchen dies mit einer hohen Krankheitsaktivität assoziiert war¹⁹.

Es gibt keine validierten Diagnosekriterien, jedoch können die initialen Einschlusskriterien von Benhamou et al.³ zur Hilfe dienen oder auch die 1994 von Kahn und Kahn²⁰ vorgeschlagenen und einige Jahre später revidierten²¹ Diagnosekriterien, wobei eines der Kriterien zur Diagnosestellung ausreichen sollte (siehe **Tabelle 1**).

Differentialdiagnosen

Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen gehören, neben der bereits oben erwähnten bakteriellen Osteomyelitis und Knochentumoren (Osteosarkom, Ewing-Sarkom), Knochenmetastasen, Langerhans-Zell-Histiozytose, ein Morbus Paget des Knochens oder eine infektiöse Spondylodiszitis. Weiterhin sollten andere osteoartikuläre Erkrankungen mit kutanen Symptomen, wie zum Beispiel das PAPA-Syndrom (Pyogene Arthritis, Pyoderma gangraenosum und Akne) abgegrenzt werden¹⁰.

Therapie

Die Behandlung basiert aufgrund der geringen Prävalenz vor allem auf Fallberichten und Fallserien. Es existieren keine randomisierten klinischen Studien und somit auch keine evidenzbasierte, standardisierte Therapie des SAPHO-Syndroms. Initial steht

Benhamou et al.³ (1988)	Kahn und Kahn²⁰ (1994)	Kahn²¹ (2003)
Mindestens 1 der folgenden 4 Kriterien:	Mindestens 1 der folgenden 3 Kriterien:	Mindestens 1 der folgenden 5 Kriterien:
(1) Osteoartikuläre Manifestation von PPP;	(1) Akute, subakute oder chronische Arthritis in Verbindung mit PPP, pustulöser Psoriasis oder SA	(1) Knochengelenksbeteiligung in Verbindung mit SA
(2) Osteoartikuläre Manifestationen von Akne conglobata, Akne fulminans oder Hidradenitis suppurativa;	(2) Jede sterile Osteitis in Verbindung mit PPP, pustulöser Psoriasis oder SA	(2) Beteiligung der Knochengelenke in Verbindung mit PPP und Psoriasis vulgaris
(3) Hyperostose (der ACW, der Gliedmassen oder der Wirbelsäule) mit oder ohne Dermatose;	(3) Chronisch rezidivierende multifokale sterile und axiale Osteomyelitis, mit oder ohne Dermatose	(3) isolierte sterile Hyperostose/Osteitis
(4) CRMO mit Beteiligung des axialen oder peripheren Skeletts mit oder ohne Dermatose		(4) Knochengelenksbeteiligung im Zusammenhang mit chronischen Darmerkrankungen
		(5) CRMO (Kinder)
		Ausschluss: Infektiöse Osteitis, Tumorerkrankungen des Knochens, nicht entzündliche verdichtete Läsionen des Knochens.

Tab. 1: Diagnosekriterien für das SAPHO-Syndrom gemäss Benhamou et al.³ und Kahn und Kahn^{20,21}, adaptiert von Liu et. al.¹⁰. PPP = palmoplantare Pustulose; ACW = «anterior chest wall», anteriore Brustwand; CRMO = chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis; SA = schwere Akne

Neu:
Kassenzulässigkeit
für Risikopersonen ab 65 Jahren¹



Prevenar 13[®]

Schützen Sie Ihre kleinen (bis 5 Jahre) und grossen Patienten (ab 65 Jahren) gegen Pneumokokken-Erkrankungen.²



REFERENZEN: 1. Bundesamt für Gesundheit (BAG). Spezialitätenliste. Bern: BAG, Stand März 2023. 2. Prevenar 13[®]: Aktuelle Fachinformation auf www.swissmedinfo.ch. Referenzen auf Anfrage erhältlich.

GEKÜRZTE FACHINFORMATION PREVENAR 13[®]: Prevenar 13[®] (13-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff, Pneumokokkenpolysaccharide der Serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F und CRM₁₉₇-Trägerprotein). **Indikationen:** Aktive Immunisierung zur Prävention von invasiven Erkrankungen, Pneumonie und akuter Otitis media, die durch *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden, bei Säuglingen und Kindern im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren. Aktive Immunisierung zur Prävention von invasiven Erkrankungen und Pneumonien, die durch *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden, bei Erwachsenen ≥ 65 Jahren. Prevenar 13 schützt nicht gegen Erkrankungen verursacht durch *S. pneumoniae*-Serotypen, welche nicht in dem Impfstoff enthalten sind. **Dosierung:** Säuglinge im Alter von 6 Wochen – 6 Monaten: 3 Dosen im Abstand von mind. 1 Monat, erste Dosis normalerweise im Alter von 2 Monaten, mit vierter (Booster-)Impfung im Alter von 11–15 Monaten. Im Rahmen eines Standard-Impfprogramms alternatives Impfschema möglich: erste Dosis ab einem Alter von 2 Monaten, die zweite Dosis 2 Monate danach, mit dritter (Booster-)Dosis im Alter von 11–15 Monaten. Frühgeborene Säuglinge: Grundimmunisierung mit 3 Dosen im Abstand von mind. 1 Monat, erste Dosis normalerweise im Alter von 2 Monaten (möglich bereits im Alter von 6 Wochen), mit vierter (Booster-)Impfung im Alter von 11–15 Monaten. Ungeimpfte Säuglinge im Alter von 7–11 Monaten: 2 Dosen im Abstand von mind. 1 Monat sowie eine 3. Dosis im zweiten Lebensjahr; ungeimpfte Kinder zwischen 12 und 23 Monaten: 2 Dosen im Abstand von mind. 2 Monaten; ungeimpfte Kinder zwischen 2 und 5 Jahren: 1 Dosis. Erwachsene ≥ 65 Jahre: 1 Dosis. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe, einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Diphtherie-Toxoid. Schwere akute fiebrige Erkrankungen. **Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen:** Nicht intravaskulär verabreichen. Anaphylaktische Reaktion. Thrombozytopenie und andere Koagulationsstörungen. Schutz unter gewissen Umständen / bei bestimmten Personengruppen eingeschränkt oder keine Daten zur Sicherheit und Immunogenität verfügbar. Enthält Natrium. Säuglinge und Kinder im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren: Apnoerisiko bei extrem Frühgeborenen, Fieber/Antipyretikagabe. **Interaktionen:** Säuglinge und Kinder im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren: Kann gleichzeitig mit gängigen anderen pädiatrischen Impfstoffen unter Berücksichtigung des Schweizer Impfplans verabreicht werden. Erwachsene ≥ 65 Jahre: Gemeinsame Gabe mit Grippeimpfstoffen wurde untersucht. Gemeinsame Anwendung mit anderen Impfstoffen wurde nicht untersucht. **Unerwünschte Wirkungen:** Säuglinge und Kinder im Alter von 6 Wochen bis 5 Jahren: Appetit vermindert, Fieber, Reizbarkeit, Erythem, Verhärtung/Schwellung, Schmerzen/Druckschmerz an der Injektionsstelle, Schläfrigkeit, mangelhafte Schlafqualität, Krampfanfall (einschliesslich Fieberkrampf), u. a.. Erwachsene ≥ 65 Jahre: Lokale Reaktionen (Rötung, Schwellung, Schmerz, eingeschränkte Beweglichkeit des Arms), Fieber, Ermüdung, Kopfschmerz, Schüttelfrost, Ausschlag, Appetit vermindert, Muskelschmerz, Gelenkschmerz, u. a.. **Packungen:** 1 \times 0.5 ml und 10 \times 0.5 ml Injektionssuspension in einer Fertigspritze. Verkaufskategorie B. **Zulassungsinhaber:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. (V032)

Abbildung mit Personen zeigen fiktive Beispiele und dienen illustrativen Zwecken.



Pfizer AG
Schärenmoosstrasse 99
8052 Zürich

in der Regel die symptomatische Behandlung der Ostealgie und der kutanen Manifestation im Vordergrund. Dafür kommen nicht-steroidale Antirheumatika, wie zum Beispiel Ibuprofen oder Diclofenac zum Einsatz sowie eine topische, anti-inflammatorische Therapie mit steroidhaltigen Externa¹⁰. Im akuten Stadium können diese ergänzt werden durch eine Behandlung mit systemischen Steroiden, z. B. Prednisolon per os oder intraartikulär¹⁰. Im zweiten Schritt werden DMARDs (disease modifying anti-rheumatic drugs) wie Methotrexat, Hydroxychloroquin, Colchicin oder Sulfasalazin eingesetzt, um das Fortschreiten der Gelenksbeteiligung aufzuhalten.

Auch Bisphosphonate werden aufgrund ihrer Osteoklasten-hemmenden Wirkung und des anti-inflammatorischen Effekts eingesetzt, und vor allem die Anwendung von Pamidronat hat in der Vergangenheit gute Ergebnisse gezeigt²².

In letzter Zeit wurde vermehrt über den Einsatz von Biologics berichtet. TNF-alpha-Inhibitoren wie Adalimumab, Infliximab und Etanercept zeigen eine gute Effektivität bei der Behandlung der osteoartikulären Manifestationen²³⁻²⁵, behandeln aber teilweise die kutanen Entitäten ungenügend und können sogar zu paradoxen Hauterscheinungen mit psoria-

siformen Plaques und pustulösen Läsionen führen²⁶. Weiterhin existieren Berichte über die erfolgreiche Behandlungen mit Anakinra²⁷, Ustekinumab und Secukinumab²⁸ sowie Risankizumab²⁹.

Auch small molecules wie der JAK-Inhibitor Tofacitinib³⁰ und der PDE-4-Inhibitor Apremilast³¹ scheinen effektiv zu sein bei der Therapie des SAPHO-Syndroms.

Zusammenfassung

Es handelt es sich beim SAPHO-Syndrom um eine äusserst seltene, chronisch inflammatorische Erkrankungsgruppe, welche durch das Vorhandensein osteoartikulärer und kutaner Entitäten charakterisiert ist. Die Hauptmerkmale sind die Osteitis und Hyperostose, welche am häufigsten in der vorderen Brustwand lokalisiert sind. Zu den kutanen Assoziationen gehören eine Vielzahl an neutrophilen Dermatosen, allen voran pustulöse Veränderungen und schwere Akneverlaufsformen. Die Pathogenese ist noch nicht vollständig geklärt, vermutet wird aber ein autoinflammatorisches Geschehen, welches bei genetischer Prädisposition durch Umweltfaktoren getriggert werden kann. Die Diagnostikstellung kann sich vor allem bei atypischer Klinik als schwierig erweisen und basiert auf einer umfassenden Anamnese, der Erhebung der klinischen Merkmale und einer Bildgebung. Es existieren zahlreiche Therapieformen inklusive Bisphosphonaten, Biologics und small molecules, welche die Symptome mildern und den Krankheitsprogress aufhalten können.

Referenzen:

1. Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, Naguwa SM, Cheema G, Gershwin ME. The SAPHO Syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2012; 42(3): 254–65.
2. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beranek L, Kaplan G, Prost A. [Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1987; 54(3): 187–96.
3. Benhamou CL, Chamot AM, Kahn MF. Synovitis-acne-pustulosis hyperostosis-osteomyelitis syndrome (SAPHO). A new syndrome among the spondyloarthropathies? *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6(2): 109–12.
4. Rukavina I. SAPHO syndrome: A review. *Journal of Children's Orthopaedics* 2015; 9(1): 19–27.
5. Hayem G. [SAPHO syndrome]. *Rev Prat* 2004; 54(15): 1635–6.
6. Takigawa T, Tanaka M, Nakanishi K, et al. SAPHO syndrome associated spondylitis. *Eur Spine J* 2008; 17(10): 1391–7.
7. Daoussis D, Konstantopoulou G, Kraniotis P, Sakkas L, Lioussis SN. Biologics in SAPHO syndrome: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 48(4): 618–25.
8. Assmann G, Simon P. The SAPHO syndrome – Are microbes involved? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2011; 25(3): 423–34.
9. Li C, Cao Y, Zhang W. Clinical heterogeneity of SAPHO syndrome: Challenge of diagnosis. *Mod Rheumatol* 2018; 28(3): 432–4.
10. Liu S, Tang M, Cao Y, Li C. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: review and update. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 2020; 12: 1759720X20912865.
11. Cao Y, Li C, Xu W, et al. Spinal and sacroiliac involvement in SAPHO syndrome: A single center study of a cohort of 354 patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2019; 48(6): 990–6.
12. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29(3): 159–71.
13. Naves JE, Cabré E, Mañosa M, Grados D, Olivé A, Domènech E. A Systematic Review of SAPHO Syndrome and Inflammatory Bowel Disease Association. *Digestive Diseases and Sciences* 2013; 58(8): 2138–47.
14. Himuro H, Kurata S, Nagata S, et al. Imaging features in patients with SAPHO/CRMO: a pictorial review. *Japanese Journal of Radiology* 2020; 38(7): 622–9.
15. Leone A, Cassar-Pullicino VN, Casale R, Magarelli N, Semprini A, Colosimo C. The SAPHO syndrome revisited with an emphasis on spinal manifestations. *Skeletal Radiol* 2015; 44(1): 9–24.
16. Naik HB, Cowen EW. Autoinflammatory pustular neutrophilic diseases. *Dermatol Clin* 2013; 31(3): 405–25.
17. Freyschmidt J, Sternberg A. The bullhead sign: scintigraphic pattern of sternocostoclavicular hyperostosis and pustulotic arthroostetis. *European Radiology* 1998; 8: 807–12.
18. Hurtado-Nedelec M, Chollet-Martin S, Nicaise-Roland P, et al. Characterization of the immune response in the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(8): 1160–7.
19. Li C, Xiang Y, Wu X, et al. Serum IgG4 elevation in SAPHO syndrome: does it unmask a disease activity marker? *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38(1): 35–41.
20. Kahn M-F, Khan MA. The SAPHO syndrome. *Baillière's Clinical Rheumatology* 1994; 8(2): 333–62.
21. Kahn M. Proposed classification criteria of SAPHO syndrome. *American college of rheumatology 67th Annual Scientific Meeting*; 2003; 2003.
22. Aljuhani F, Tournadre A, Tatar Z, et al. The SAPHO syndrome: a single-center study of 41 adult patients. *J Rheumatol* 2015; 42(2): 329–34.
23. Genovese G, Caorsi R, Moltrasio C, Marzano AV. Successful treatment of co-existent SAPHO syndrome and hidradenitis suppurativa with adalimumab and methotrexate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33 Suppl 6: 40–1.
24. Fruehauf J, Cierny-Modrè B, Caelen LeL S, Schwarz T, Weinke R, Aberer E. Response to infliximab in SAPHO syndrome. *BMJ Case Rep* 2009; 2009.
25. Sáez-Martín LC, Gómez-Castro S, Román-Curto C, Palacios-Álvarez I, Fernández-López E. Etanercept in the treatment of SAPHO syndrome. *Int J Dermatol* 2015; 54(6): e206–8.
26. Li C, Wu X, Cao Y, et al. Paradoxical skin lesions induced by anti-TNF-α agents in SAPHO syndrome. *Clin Rheumatol* 2019; 38(1): 53–61.
27. Wendling D, Prati C, Aubin F. Anakinra treatment of SAPHO syndrome: short-term results of an open study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(6): 1098–100.
28. Wendling D, Aubin F, Verhoeven F, Prati C. IL-23/Th17 targeted therapies in SAPHO syndrome. A case series. *Joint Bone Spine* 2017; 84(6): 733–5.
29. Flora A, Holland R, Smith A, Frew JW. Rapid and sustained remission of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome with IL-23p19 antagonist (risankizumab). *JAAD Case Reports* 2021; 14: 33–6.
30. Li C, Li Z, Cao Y, et al. Tofacitinib for the Treatment of Nail Lesions and Palmoplantar Pustulosis in Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, and Osteitis Syndrome. *JAMA Dermatol* 2021; 157(1): 74–8.
31. Adamo S, Nilsson J, Krebs A, et al. Successful treatment of SAPHO syndrome with apremilast. *Br J Dermatol* 2018; 179(4): 959–62.

Condrosulf®

Dä 5er und s'Weggli bei Arthrose!



So wirksam wie Celecoxib **und** sehr gut verträglich.^{1,2}

www.condrosulf.swiss



- 6 Monate Mindesttherapiedauer gemäss aktualisierter Fachinformation.
- Medikamentöse 1. Linien- und Basistherapie zur Behandlung der Gonarthrose im ESCEO-Therapiealgorithmus.^{3,4}
- Bei allen Gelenken indiziert.
- 1-mal tägliche Einnahme.
- Wirkstoff (Chondroitinsulfat) mit einzigartiger Molekularstruktur.^{5,6}

1. Bzgl. Schmerzreduktion nach 6 Monaten sowie bzgl. Funktionsverbesserung nach 3 und nach 6 Monaten. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, et al. Pharmaceutical-grade chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis* 2017; 76(9): 1537–1543. 2. www.swissmedinfo.ch – keine schwerwiegenden oder irreversiblen unerwünschten Wirkungen bekannt. 3. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44(3): 253–263. 4. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49(3): 337–350. 5. Restaino OF, Finamore R, Stellavato A, et al. European chondroitin sulfate and glucosamine food supplements: A systematic quality and quantity assessment compared to pharmaceuticals. *Carbohydr Polym* 2019; 222: 114984. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.114984. Epub 2019 Jun 20. 6. Stellavato A, Restaino OF, Vassallo V, et al. Comparative analyses of pharmaceuticals or food supplements containing chondroitin sulfate: Are their bioactivities equivalent? *Adv Ther* 2019; 36(11): 3221–3237. – Fachpersonen können die Referenzen bei IBSA anfordern.

Z: chondroitini sulfas natricus. I: Symptomatische Behandlung bei Osteoarthrose. D: 800 mg täglich während mindestens 6 Monaten. KI: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff. UW: Leichte gastrointestinale Beschwerden, selten allergische Reaktionen. IA: Keine bekannt. P: Tabletten zu 800 mg: 30*/90*; Granulat in Beuteln zu 800 mg: 30*/90*; Tabletten zu 400 mg: 60*/180*; Granulat in Beuteln zu 400 mg: 60*/180*; Kapseln zu 400 mg: 60*/180*. Liste B. *Kassenzulässig. Ausführliche Informationen siehe www.swissmedinfo.ch

Formen des kutanen Lupus

Dr. med. Matiar Madanchi, Prof. Dr. med. Alexander Navarini, Dermatologie, Universitätsspital Basel



Dr. med.
Matiar Madanchi



Prof. Dr. med.
Alexander Navarini

1. Einführung

Lupus erythematoses ist eine systemische Erkrankung, die häufig die Haut betrifft. Der Begriff Lupus erythematoses wurde Mitte des 18. Jahrhunderts von Cazenave eingeführt¹.

Cazenave trug dazu bei, den Unterschied zwischen Lupus erythematoses (LE) und Lupus vulgaris (eine klinische Variante der Hauttuberkulose) zu definieren^{1,2}. Unter anderem aufgrund der Beobachtungen von Hutchinson, Osler und Jadassohn wurde erkannt, dass die kutanen Läsionen des LE mit erheblichen Anomalien wie Arthritis, Nephritis, Serositis, Zytopenien und neurologischen Erkrankungen assoziiert sein können².

1964 und in den folgenden Jahren entwickelte Dubois das Konzept des Lupus als Krankheitsspektrum, das von isolierten Hautläsionen bis zu lebensbedrohlichen Multiorganerkrankungen reicht³. Gilliam entwickelte auch das Konzept eines Spektrums von Hautkrankheiten und 1979 trennte zusammen mit Sontheimer und Thomas die heute als subakuter kutaner Lupus erythematoses (SCLE) bekannte Entität klar ab und benannte sie⁴.

Was die Behandlung betrifft, so wurde 1894 von Payne eine Malaria-Therapie in Form von Chinin bei kutanem Lupus eingesetzt⁵. In den späten 1950er Jahren wurden synthetische Antimalariamittel zu einer Hauptsäule der Therapie. Systemische Kortikosteroide und andere Immunsuppressiva wurden Mitte des 20. Jahrhunderts eingeführt⁵.

2. Epidemiologie

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine häufige Erkrankung mit signifikanter Inzidenz und Mortalität. Der wichtigste Faktor, der das Risiko für Lupus beeinflusst, ist das Geschlecht. Frauen mit SLE erkranken mindestens 6:1 häufiger als Männer⁶.

Da SLE am häufigsten bei Frauen im gebärfähigen Alter auftritt, ist es wahrscheinlich, dass hormonelle Faktoren das Risiko beeinflussen. Bei Patienten mit ausschliesslich kutanen Läsionen scheint die

weibliche Dominanz etwas geringer zu sein, und die Inzidenz ist zehnmal höher als bei Patienten mit SLE.

Die ethnische Zugehörigkeit ist ebenfalls ein wichtiger Risikofaktor, der in einigen Bevölkerungsgruppen fast so stark ist wie das Geschlecht (das Risiko ist bei afroamerikanischen Frauen höher als bei kaukasischen amerikanischen Frauen)⁶.

3. Pathogenese

Die Pathogenese des kutanen LE ist komplex und beruht auf einer Interaktion zwischen genetischen Faktoren und Umweltfaktoren (ultraviolette Strahlung, Medikamente, Zigarettenrauch und möglicherweise Viren). Diese Interaktion löst eine komplexe Entzündungskaskade von Zytokinen, Chemokinen und Entzündungszellen aus, an der sowohl Zellen innerhalb der Haut als auch Zellen, die in die Haut eindringen, beteiligt sind⁷.

Insgesamt ist die lichenoidale Gewebsreaktion, definiert als epidermale Basalzellschädigung und bandförmiges lymphozytäres Infiltrat in der oberen Dermis, charakteristisch für die meisten Untergruppen des kutanen LE.

Sie erfordert die Aktivierung von Keratinozyten, Endothelzellen und dendritischen Zellen der Haut sowie die Produktion von Interferonen des Typs I, gefolgt von der Rekrutierung und Aktivierung zytotoxischer CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen. Das Endergebnis ist eine zytotoxische Schädigung der Keratinozyten⁷.

Zu den Genen, die die gesamte Immunreaktivität beeinflussen können, gehören solche, deren Proteinprodukte an der Funktion von B- und T-Zellen, der angeborenen Immunität, der Eliminierung von Immunkomplexen, der Apoptose, der Ubiquitinierung, der DNA-Methylierung oder der Zelladhäsion beteiligt sind⁸.

Gene, die früher mit SLE in Verbindung gebracht wurden (TYK2, IRF5 und CTLA4), erhöhen ebenfalls das Risiko für die Entwicklung von DLE und SCLE⁹. Autoantikörper spielen eindeutig eine Rolle bei SCLE

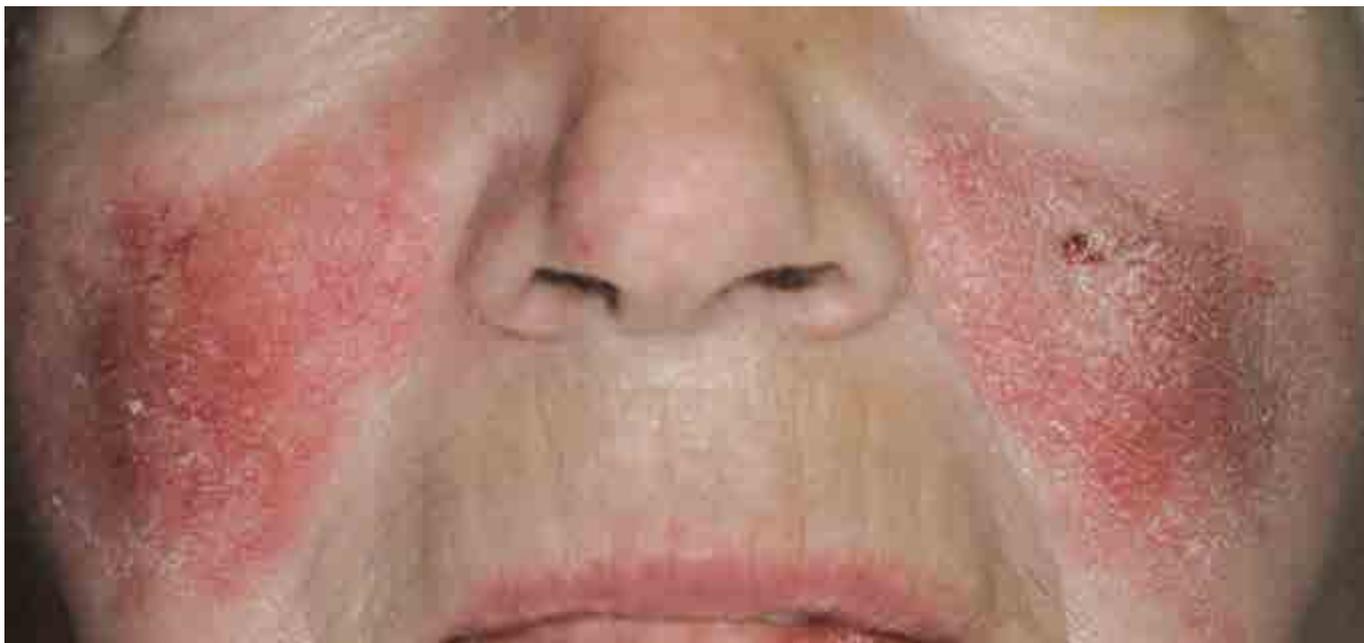


Abb. 1: Schmetterlingserythem (malar rash).

und neonatalem Lupus, wobei beim neonatalen Lupus häufig Anti-SSA/Ro und Anti-La Autoantikörper beobachtet werden, die transplazentar übertragen werden¹⁰.

Sowohl UVB- als auch UVA-Strahlung werden mit einer Verschlechterung des kutanen LE in Verbindung gebracht, wobei UVB die wirksamere Ursache für photoinduzierte Hautveränderungen ist¹¹.

4. Klassifizierung

Die am häufigsten verwendete Klassifikation des kutanen LE ist jene von Gilliam¹². Sie unterteilt die Hautläsionen in spezifische und unspezifische Läsionen, je nachdem, ob die Histopathologie eine Grenzflächendermatitis zeigt oder nicht. Innerhalb der Kategorie der spezifischen Hautläsionen erfolgt eine Stratifizierung in akuten kutanen LE, subakuten kutanen LE und chronischen kutanen LE, basierend auf dem Ausmass der Schädigung (leicht und reversibel bis hin zu bleibenden entstellenden Narben (Abb. 1).

Das Klassifikationsschema von Gilliam hat sich für die Einteilung der verschiedenen Formen des kutanen Lupus erythematodes als nützlich erwiesen und bildet die Grundlage für die vorliegende Klassifikation, wobei der Schwerpunkt auf den morphologischen und histopathologischen Läsionen liegt.

5. Formen des kutanen Lupus und klinische Merkmale

5.1 Akuter kutaner Lupus erythematosus (ACLE)

Es gibt zwei Formen von ACLE, die lokalisierte und die generalisierte Form. Die lokalisierte Form manifestiert sich hauptsächlich als bilaterales malartiges Erythem (Schmetterlingserythem) (siehe Abb. 1). Die generalisierte Form ist durch morbilliforme Läsionen (siehe Abb. 2) oder makulopapulöse Exantheme gekennzeichnet. Die Läsionen sind in der Regel transient, treten nach Sonnenexposition auf und



Abb. 2: Morbilliforme Läsionen am rechten Oberarm.

heilen ohne Narbenbildung ab. Eine Assoziation mit Anti-dsDNA-Antikörpern und Lupusnephritis ist möglich. Die Morphologie der Läsionen reicht von leichten Erythemen bis zu schweren Ödemen.¹³ Das Vorhandensein von Teleangiektasien, Depigmentierung, epidermaler Atrophie, Poikiloderma und Erosionen kann helfen, das maligne Erythem bei ACLE von den häufigen Eruptionen im Gesicht (Rosazea oder seborrhoische Dermatitis) zu unterscheiden. Nicht selten treten auch orale Ulzerationen auf.¹³

5.2 Subakut kutaner Lupus erythematoses (SCLE)

Patienten mit SCLE sind typischerweise lichtempfindlich. Die Läsionen treten am häufigsten auf der sonnenexponierten Haut auf, wobei die Haut des Mittelgesichts ausgespart wird und die Seiten des Gesichts, der obere Rumpf und die Streckseiten der oberen Extremitäten betroffen sind (siehe **Abb. 3**). SCLE-Läsionen können ringförmig mit erhabenen rosa-roten Rändern und zentraler Aufhellung (Lupus marginatus, Lupus erythematoses gyratus repens)

oder papulosquamös mit chronischer psoriatischer oder ekzematöser Präsentation (SCLE papulosquamös/psoriasiform) auftreten.¹³ Charakteristisch für SCLE-Läsionen sind ein oberflächliches (kaum tastbares) entzündliches Infiltrat, Dyspigmentierung und weder Narbenbildung noch Hautatrophie als Folgeerscheinung. Bei 20–30% der Patienten mit SCLE ist die Erkrankung medikamentenassoziiert (v.a. Hydrochlorothiazid).^{14,15} Etwa 1/3 der Patienten mit SCLE erfüllen 4 oder mehr Klassifikationskriterien für SLE¹³.

5.3 Chronisch kutaner Lupus erythematoses (CCLE)

5.3.1 Chronisch Diskoider Lupus erythematoses (CDLE)

Der häufigsten kutanen Manifestationen von Lupus sind Diskoide Läsionen und treten im Gesicht, auf der Kopfhaut und an den Ohren, können aber auch weiterverbreitet sein (siehe **Abb. 4**). Gelegentlich entwickeln sich diskoide Läsionen auf Schleimhautoberflächen wie Lippen, Nasenschleimhaut, Konjunktiven und Genitalschleimhaut.¹⁶



Abb. 3: Makulopapulöser Ausschlag in sonneexponierten Arealen.



**Tremfya®: Erster und einziger,
reiner, vollhumaner IL-23 Inhibitor
bei Psoriasis-Arthritis⁵**



**Schnelle³, starke^a, langanhaltende
Wirksamkeit auf die Gelenke¹**



**Rasch und anhaltend zur
Erscheinungsfreiheit der Haut^{2,3,4}**



Hohe Sicherheit^{1,2,b}



Einfache Applikation⁵



SafeReturns



**die Recycling-Initiative
von Janssen**



<https://jmc.link/TremfyaPsA-SafeReturns>

Konfektioniert in Schaffhausen. a. ACR20-Ansprechen von 75% in Woche 52 (NRI). b. Kein erhöhtes Risiko für chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Krebs, Depressionen, kardiovaskuläre Ereignisse und schwere Infektionen.
1. McInnes IB, et al. Long-term Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19 Subunit of Interleukin-23, Through 2 Years: Results from a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Conducted in Biologic-naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Mar;74(3):475-485. 2. Reich K, et al. Five-year maintenance of clinical response and health-related quality of life improvements in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab: results from VOYAGE 1 and VOYAGE 2. *Br J Dermatol.* 2021 Dec;185(6):1146-1159. 3. Nash P, et al. Guselkumab treatment shows rapid onset of effect on components of American College of Rheumatology response criteria: results of 2 randomized phase 3 trials Presented at EADV, Virtual, 29 September – 2 October 2021. P1433. 4. Blauvelt A, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:405-417. 5. Fachinformation TREMFYA®, 12/2020, www.swissmedicinfo.ch.

Tremfya® (Guselkumab, humaner IgG1λ-mAb) I: TREMFYA ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer, chronischer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. TREMFYA ist allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorgängige Therapie mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (DMARD) unzureichend angesprochen oder dieses nicht vertragen haben D: Anwendung sollte unter Anleitung und Aufsicht eines in der Diagnose und Behandlung der indizierten Therapiegebiete erfahrenen Arztes erfolgen, nach sachgemässer Schulung auch Selbstadministration. Die empfohlene Dosis beträgt 100mg als s.c. Injektion in Woche 0 und 4, dann alle 8 Wochen. Kein Ansprechen bei Plaque-Psoriasis nach 16 Wochen, bzw. bei Psoriasis-Arthritis nach 24 Wochen, Abbruch erwägen. KI: Schwerwiegende Überempfindlichkeit auf Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe. Klinisch relevante aktive Infektionen (z.B. aktive Tuberkulose). VM: Bei einer klinisch bedeutsamen oder schwerwiegenden Infektion, ist der Patient sorgfältig zu überwachen und TREMFYA ist abzusetzen, bis die Infektion abgeklungen ist. Abklärung auf Tuberkulose-Infektion vor Therapiestart, bei latenter TB zunächst antituberkulöse Therapie einleiten. Überwachung auf TB während der Therapie. Keine Lebendimpfstoffe geben während der Behandlung. Bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen Therapie abbrechen. UAW: Sehr häufig: Atemwegsinfektionen; Häufig: Kopfschmerzen, Diarrhö, Transaminasen erhöht, Bilirubin erhöht, Arthralgie, Reaktionen an der Injektionsstelle; Gelegentlich: Anaphylaxie; weitere UAW s. FI. IA: bisher keine relevanten Interaktionen beobachtet. **Packungen:** Injektionslösung in Fertigspritze oder Fertigtropfen (100mg/ml). **Abgabekat.:** B. Ausführliche Informationen: www.swissmedic.ch oder www.swissmedicinfo.ch; ZulassungsinhaberIn: Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug (CP-196560)
Belege können bei Janssen-Cilag angefordert werden.



Abb. 4: Diskoide Läsionen im Gesicht **a** und skapulär links **b**.



Abb. 5: Narbenbildung nasolabial links.



Abb. 6: Vernarbende Alopezie.



Abb. 7: Dyspigmentierung skapulär links.

Es gibt keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Sonnenexposition und dem Auftreten der Läsionen.

Diskoide Läsionen neigen zur Narbenbildung (siehe **Abb. 5**). Aktive Läsionen sind stark entzündlich mit einem ausgeprägten oberflächlichen und tiefen dermalen Entzündungsherd. Daher sind aktive Läsionen beim Abtasten in der Regel dicker und fester als die umgebende, nicht betroffene Haut. Die Adnexe sind stark betroffen, häufig mit Follikelverschluss und Narbenalopezie (siehe **Abb. 6**). Dyspigmentierung ist eine häufige Folgeerscheinung bei länger bestehenden Läsionen, typischerweise mit Hypopigmentierung im zentralen Bereich und Hyperpigmentierung in der Peripherie, manchmal aber auch mit vitiligo-ähnlicher Depigmentierung (siehe **Abb. 7**). Bei Patienten mit diskoiden Läsionen können Arthralgien auftreten, aber nur 10–20% dieser Patienten erfüllen letztendlich die Klassifikationskriterien für SLE.¹⁶

Eine seltene Variante des DLE ist der hypertrophe DLE, der durch eine dicke Schuppung über der diskoiden Läsion gekennzeichnet ist.^{13,16}

5.3.2 *Lupus erythematoses tumidus (LET)*

Einige Patienten entwickeln feste erythematöse Plaques ohne Schuppung oder Follikelverstopfung. Obwohl die Epidermis nicht am Krankheitsprozess beteiligt zu sein scheint, findet sich in der Dermis ein intensives perivaskuläres und periadnexales Entzündungsinfiltrat und eine Muzinablagerung. LE tumidus-Läsionen können mit den bei Lupus-Patienten beschriebenen «urtikariellen Plaques» identisch sein^{13,17} (siehe **Abb. 8**).

Bei Patienten mit LE tumidus ist es aufgrund der sehr geringen Prävalenz von SLE, des relativen Fehlens von serologischen Auffälligkeiten und der sehr geringen Prävalenz von Immunglobulinablagerungen in den Hautläsionen schwierig zu bestimmen, ob es sich bei LE tumidus tatsächlich um eine Variante von LE oder um eine eigenständige Entität handelt. Das Vorhandensein von LE tumidus-Läsionen bei Patienten mit anderen spezifischen Formen der kutanen LE deutet jedoch darauf hin, dass es sich um eine Form der kutanen LE handelt. Es wurde berichtet, dass LE tumidus bei der Mehrzahl der Patienten durch Phototests reproduzierbar ist. Die Läsionen heilen normalerweise ohne Narbenbildung oder Atrophie ab¹⁷.

5.3.3 *Lupus erythematoses profundus (LEP)*

Eine starke Entzündung des Fettgewebes führt zu verhärteten Plaques, die sich zu entstellenden, eingedrückten Stellen entwickeln können. Die Läsionen der Lupus-Pannikulitis haben eine charakteristische Verteilung und treten hauptsächlich im Gesicht, auf der Kopfhaut, den Oberarmen, dem oberen Rumpf, den Brüsten, dem Gesäss und den Oberschenkeln auf¹⁸. Einige Patienten haben diskoidale Läsionen, die die Pannikulitis überlagern, und in diesen Fällen wird die Erkrankung manchmal als Lupus profundus bezeichnet (siehe **Abb. 9**).^{13,18}

5.3.4 *Chilblain Lupus erythematoses (CHLE)*

Diese Erkrankungsform besteht aus roten oder dunkelvioletten Papeln und Plaques an Zehen (siehe **Abb. 10**), Fingern und manchmal auch an Nase, Ellbogen, Knien und Unterschenkeln. Die Läsionen werden durch Kälte, insbesondere feuchtkaltes Klima, ausgelöst oder verschlimmert. Diese Läsionen



Abb. 8: Lupus tumidus periokulär links.



Abb. 9: Lupus profundus am linken Oberarm.

können das Zusammentreffen von normalen Frostbeulen mit LE darstellen, obwohl die Läsionen mit der Zeit ein grobes und mikroskopisches Erscheinungsbild entwickeln können, das einer diskoiden Läsion entspricht.¹⁹ Betroffene können Arthralgien und positive ANA aufweisen, entwickeln aber ansonsten keine internistischen Erkrankungen.^{13,19}

5.3.5 Neonataler Lupus erythematosus (NLE)

Eine neonatale Form des SCLÉ kann bei Säuglingen auftreten, deren Mütter Anti-SSA/Ro-Autoantikörper haben. Bei Säuglingen mit neonatalen LE sind die SCLÉ-ähnlichen Läsionen histologisch identisch mit denen des SCLÉ bei Erwachsenen, und es besteht eine enge Korrelation mit Anti-SSA/Ro-Antikörpern. In der Regel weisen fast 100% der Säuglinge mit NLE Anti-SSA/Ro-Antikörper auf, und es gibt Berichte über das Vorhandensein von Anti-U1RNP-Autoantikörpern^{10,20}. Die Läsionen treten bevorzugt im Gesicht auf, insbesondere in der Periorbitalregion und auf der Kopfhaut.

Lichtempfindlichkeit ist sehr häufig, aber Sonnenbestrahlung ist für die Entwicklung der Läsionen nicht erforderlich, da die Läsionen bereits bei der Geburt vorhanden sein können. Normalerweise bilden sich die Hautveränderungen des neonatalen Lupus ohne Narbenbildung zurück. Die Dyspigmentierung kann über viele Monate bestehen bleiben, und bei einigen Kindern bleiben Teleangiektasien zurück.

Bei Säuglingen mit NLE-Hautläsionen können auch internistische Manifestationen auftreten (Herzblockade, hepatobiliäre Erkrankungen und Zytopenien)²⁰.

6. Histopathologie

Die histologischen Befunde des kutanen LE hängen weitgehend vom Subtyp ab. Einige charakteristische histologische Merkmale der kutanen LE sind Basalzellläsionen (Grenzflächendermatitis), lymphohistiozytäre entzündliche Infiltrate und, insbesondere bei diskoiden Läsionen, periadnexale Entzündungen, folliculäre Obstruktionen und Narbenbildung. Gelegentlich zeigt der kutane LE ein neutrophilenreiches Infiltrat, welches das einer neutrophilen Dermatose imitiert.^{21,22}

Die Untersuchung der Haut auf Ablagerungen von Immunreagenzien wird als direkte Immunfluoreszenz (DIF) bezeichnet. Die DIF von Hautläsionen ersetzt nicht die routinemässige histologische Färbung als Methode der Wahl zur Diagnosestellung eines kutanen LE. Der charakteristischste DIF-Befund bei kutanem LE sind Antikörperablagerungen an der dermo-epidermalen Junktionszone und um die Haarfollikel. Diese Ablagerungen sind in der Regel granulär und bestehen aus IgG und/oder IgM, obwohl gelegentlich auch IgA beobachtet wird^{23,24}.

7. Diagnostik

Bei der Untersuchung eines Patienten mit Hautveränderungen auf das Vorliegen einer systemischen Erkrankung kann der Dermatologe eine gezielte Anamnese erheben, eine Hautuntersuchung auf Anzeichen einer möglichen systemischen Erkrankung durchführen und Blut- und Urinuntersuchungen auf Anzeichen einer hämatologischen oder Nierenerkrankung, ANA und SLE-spezifische Autoantikörper



Abb. 10: a-b Chilblainlupus

Rheumatology eBook

Henning Zeidler | Sterling G. West | Beat A. Michel

Differential Diagnosis of Rheumatic Diseases and Musculoskeletal Disorders

The 1st complete rheumatology reference eBook edition for physicians, medical practitioners and doctors.

NEW

Download the eBook

rheumatologyebook.com

Price	79 \$
Devices	Kindle, eReader, iPad, Computer
Format	PDF, EPUB, MOBI, AZW
Editors	Zeidler, Henning West, Sterling G. Michel, Beat A.
Authors	Brunner, Florian Büchi, Stefan Hügler, Thomas Jenewein, Josef Kuchen, Stefan Maurer, Britta Michel, Beat Rubbert-Roth, Andrea Von Kempis, Johannes Zeidler, Henning
Language	English
ISBN	978-3-85928-105-9



durchführen²⁵. Autoantikörper gegen dsDNA, Sm und ribosomales P sind relativ spezifisch für SLE und hilfreiche Indikatoren für eine hohe Wahrscheinlichkeit einer systemischen Erkrankung. Autoantikörper gegen SSA/Ro, SSB/La, U1RNP, Histone und ssDNA sind bei Patienten mit SLE häufig, aber nicht krankheitsspezifisch²⁵. Ein ANA-Test ist hilfreich, wenn er negativ ist, da es sehr selten ist, dass Patienten mit SLE einen negativen ANA-Test haben. Bei Patienten mit Hautläsionen sind ANA häufig positiv, aber ein positive ANA sind kein Indikator für eine systemische Erkrankung oder für SLE. Positive ANA können auch bei Patienten mit anderen Erkrankungen gefunden werden (25% der scheinbar normalen Personen haben positive ANA)²⁶.

Die Diagnose des SLE wird nicht nur basiert auf Antikörperbefunde gestellt, sondern auch anhand anderer Klassifikationskriterien, die von Rheumatologen entwickelt wurden.

8. Differentialdiagnosen

In **Tab. 1** findet man die wichtigsten Differentialdiagnosen des kutanen Lupus. Die oben beschriebenen Merkmale (klinisch und wissenschaftlich) helfen bei der Präzisierung der Diagnose (**Tab. 1**).

9. Behandlung

Topische oder intraläsionale Kortikosteroide sind ein Eckpfeiler der Therapie des kutanen LE. Die systemischen Nebenwirkungen der Kortikosteroide werden weitgehend vermieden, die kutanen Nebenwirkungen jedoch nicht^{25,27}.

Die Antimalariatherapie bleibt der Goldstandard für die systemische Therapie (z. B. Hydroxychloroquin-sulfat).²⁷

Bei Patienten mit Malariaresistenz stehen orale Retinoide, Thalidomid oder Lenalidomid, Immunsuppressiva (Mycophenolatmofetil, Azathioprin oder Methotrexat, Apremilast, Ustekinumab, Sulfasalazin und systemische Kortikosteroide) zur Verfügung²⁷.

Als Begleittherapie ist der Sonnenschutz für viele Patienten ein wichtiger Bestandteil der Therapie, um eine Exazerbation oder das Auftreten neuer Hautveränderungen zu verhindern.

Akut kutaner Lupus erythematoses (ACLE)

Rosazea (einschliesslich Kortikosteroid-induzierte)

Seborrhoische Dermatitis (insbesondere lichtempfindliche Form)

Sonnenbrand

Medikamenteninduzierte Lichtempfindlichkeit (phototoxisch und photoallergisch)

Dermatomyositis

Erysipel

Pemphigus erythematosus und foliaceus

Dermatitis - atopisch, Kontakt- und Photokontaktdermatitis

Subakut kutaner Lupus erythematoses (SCLE)

Psoriasis

Dermatophytose

Lichenoides Arzneimittelexanthem

Polymorphelichtdermatose

Granuloma anulare

Erythema anulare centrifugum

Dermatitis - atopisch, Kontakt- und Photokontaktdermatitis

Pemphigus foliaceus

Chronisch diskoider Lupus erythematoses (CDLE)

Tinea faciei/capitis/corporis, Pityriasis versicolor

Lichen planus und Lichen planopilaris

Sarkoidose

Granuloma faciale

Alopecia mucinosa

Lupus erythematoses tumidus (LET)

Lymphozytäre Infiltration von Jessner

Polymorphe Lichtdermatose

Lupus erythematoses profundus (LEP)

Andere Panniculitiden

Tab. 1: (Differentialdiagnosen des kutanen Lupus).

Abkürzungen: Lupus erythematoses (LE), Systemischer Lupus erythematoses (SLE), Akuter kutaner Lupus erythematosus (ACLE), Subakut kutaner Lupus erythematosus (SCLE), Chronisch kutaner Lupus erythematoses (CCLE), Chronisch diskoider Lupus erythematoses (CDLE), Lupus erythematoses tumidus (LET), Lupus erythematoses profundus (LEP), Chilblain Lupus erythematoses (CHLE), Neonataler Lupus erythematosus (NLE), Direkte Immunfluoreszenz (DIF)

Referenzen

1. Felten R, Lipsker D, Sibilia J, Chasset F, Arnaud L. The history of lupus throughout the ages. *J Am Acad Dermatol.* Dec 2022;87(6):1361-1369. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.150
2. Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am.* Apr 1988;14(1):1-14.
3. Mallavarapu RK, Grimsley EW. The history of lupus erythematosus. *South Med J.* Sep 2007;100(9):896-8. doi:10.1097/SMJ.0b013e318073c9eb
4. David-Bajar KM. Subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol.* Jan 1993;100(1):25-85. doi:10.1111/1523-1747.ep12355164
5. Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(6):365-81. doi:10.2165/11310780-000000000-00000
6. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.*

Weitere Referenzen auf: rheuma-schweiz.ch/fachzeitschrift

Ein TNF-Inhibitor, der anhaltend wirkt¹⁻⁴

SIMPONI® behält seine
Wirksamkeit über 5 Jahre
und demonstrierte rund
70 % Therapietreue²⁻⁴


Simponi®
golimumab

Für eine aktive Zukunft

Referenzen: **1.** Fachinformation SIMPONI® (Golimumab), www.swissmedicinfo.ch. **2.** Deodhar A et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):757–761 and online supplement. **3.** Kavanaugh A et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):1689–1694. **4.** Keystone E C. et al. Safety and Efficacy of Subcutaneous Golimumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy: Final 5-year Results of the GO-FORWARD Trial. *J Rheumatol.* 2016;43:298–306. Kopien der Studienpublikationen können bei Bedarf unter der unten angegebenen Adresse angefordert werden.

Kurzfachinformation SIMPONI® (Golimumab). **Simponi®: W:** Golimumab. **I:** Erw.: mittelschwere bis schwere aktive rheumatoide Arthritis (**RA**) bei unzureichendem Ansprechen auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs, einschliesslich MTX) und bei schwerer, aktiver und progredienter RA ohne MTX-Vorbehandlung; Axiale Spondyloarthritis (**AxSpA**): schwere, aktive ankylosierende Spondylitis (**AS**), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend anspricht sowie bei schwerer, aktiver nicht-radiographischer axialer Spondyloarthritis (**nr-axiale SpA**) mit objektiven Anzeichen einer Entzündung mit erhöhtem C-reaktivem Protein und Magnetresonanztomographie-Befund, die auf nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente (NSAR) unzureichend ansprechen; aktive und fortschreitende Psoriasis-Arthritis (**PsA**) nach unzureichendem Ansprechen auf antirheumatische Basistherapie (DMARD-Therapie); mässige bis schwere, aktive Colitis ulcerosa (**CU**), die auf eine konventionelle Therapie (inkl. Kortikosteroiden und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA)) unzureichend anspricht; **D:** s. c. Injektion; **RA, AxSpA, PsA:** 50 mg einmal im Monat, bei Körpergewicht > 100 kg ist eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen; **CU:** Körpergewicht ≥ 80 kg: Initial 200 mg gefolgt von 100 mg nach 2 Wochen und danach alle 4 Wochen 100 mg; Körpergewicht < 80 kg: initial 200 mg anschliessend 100 mg nach 2 Wochen, danach 50 mg alle 4 Wochen ab Woche 6 oder bei ungenügendem Ansprechen bis Woche 6 und danach alle 4 Wochen 100 mg; **KI:** SIMPONI® darf nicht angewendet werden bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, bei aktiver Tuberkulose (TB) oder anderen schweren Infektionen wie einer Sepsis und opportunistischen Infektionen, bei mittelschwerer oder schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV); **WH:** Infektionen; latente TB (prophylaktische tuberkulostatische Therapie empfohlen), Hepatitis-B (HBV)-Reaktivierung, Lymphome und Malignome, Leukämie, COPD, Kolondysplasie/-karzinom; Hautkrebs (nicht-melanomatös, Melanom und Merkelzellkarzinom); dekompensierte Herzinsuffizienz, Neurologische Ereignisse, chirurgischer Eingriff, Immunsuppression, Autoimmunprozesse, hämatologische Reaktionen, gleichzeitige Anwendung mit anderen Biologika, Lebendimpfstoffe/infektiöse therapeutische Agenzien, Überempfindlichkeitsreaktionen, Latempfindlichkeit. Eine Überwachung ist erforderlich bei allen Patienten auf das Auftreten von Infektionen, einschliesslich Sepsis und Tuberkulose, auf das Neuauf-treten oder eine Verschlechterung einer Herzinsuffizienz, auf anaphylaktische oder andere schwerwiegende allergische Reaktionen, sowie regelmäßige Hautuntersuchungen, besonders für solche mit Risikofaktoren für Hautkrebs und sowie bei HBV-Trägern auf Hepatitis B. **S/S:** Verabreichung nur, wenn eindeutig medizinisch indiziert, Empfängnisverhütungsmassnahmen über ≥ 6 Monate nach letzter Behandlung, nicht stillen während ≥ 6 Monaten nach letzter Behandlung, Säuglinge: Lebendimpfstoffe erste 6 Monate nach Geburt nicht empfohlen; **UAW:** Sehr häufig: Infektion der oberen Atemwege (Nasopharyngitis, Pharyngitis, Laryngitis und Rhinitis); **P:** Packungen mit 1 Fertigspritze oder 1 Fertigtippen à 50 mg oder 100 mg; **AK: B; Z:** MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, CH-6005 Luzern; (V3.0); CH-GOL-00003.

 **MSD Merck Sharp & Dohme AG**
Werftstrasse 4, CH-6005 Luzern
T +41 58 618 30 30, F +41 58 618 30 40
msd.ch

Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation, publiziert auf der Homepage von Swissmedic (www.swissmedicinfo.ch).
© MSD Merck Sharp & Dohme AG, Luzern, Schweiz. Alle Rechte vorbehalten. CH-GOL-00432; erstellt im Juni 2021.

Rezidivierende nekrotisierende palpable Purpura – Ein Case Report

Dr. med. Tobias Redmann, Rheumatologie, Universitätsspital Basel



Dr. med.
Tobias Redmann

Ein 63-jähriger Patient wird mit polyartikulärem Arthritisschub und 38,1°C überwiesen. Auffallend ist ein disseminiertes gemischt petechiales bis teils münzgross purpuriformes Exanthem der Unterschenkel (Abb. 1) sowie der Unterarme und Hände (Abb. 2). Die Hautveränderungen sind nicht wegdrückbar, teils spürbar erhaben. Es liegt eine palpable Purpura vor.

Vorgeschichte

Der Patient hat mehrere relevante Vorerkrankungen. Vor einem Jahr wurde ein metastasiertes nicht-kleinzelliges Plattenepithelkarzinom des distalen linken Hauptbronchus diagnostiziert, in palliativer Situation mit offener Pneumonektomie links und adjuvanter Radiochemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel behandelt. Bei Fistelbildung ergaben sich rezidivierend Pleuraempyeme links, mit zuletzt frustanem Débridement (Abb. 3). Bis vor kurzem hatte der Patient Co-Amoxicillin und Meroopenem, aktuell Bactrim forte und Clindamycin.

Seit 7 Jahren ist eine nicht klassifizierbare seronegative, anerosive Polyarthrititis bekannt, betreffend Hände inkl. DIPs, Füsse, Schultern und Sternoclaviculargelenke. Die Einstellung war unter Tocilizumab

erfreulich, nun jedoch seit 2 Monaten wegen des Pleuraempyems auf Monotherapie mit Prednison in Dosen <5mg umgestellt.

Erst kürzlich erlitt der Patient einen Grandmal-Anfall, weshalb eine Therapie mit Lamotrigin begonnen wurde.

Dies sei bereits die dritte Episode einer solchen Hautveränderung. Die erste Episode sei 2 Jahre nach Diagnose der Polyarthrititis aufgetreten, damals unter der neu eingesetzten Therapie mit Tocilizumab rasch abgeklungen. Die zweite Episode (Abb. 4) ist 1 Jahr vor der aktuellen Episode aufgetreten und ist bioptisch untersucht worden. Hier wurde histologisch keine leukozytoklastische Vaskulitis festgestellt, es wurden keine Immunablagerungen gefunden, die Immunfluoreszenz war negativ. Es wurden jedoch extravasiierte Erythrozyten gefunden. Die Verdachtsdiagnose damals war eine Purpura progressiva pigmentosa, siehe Box 1. Der Patient berichtet, die Läsionen seien schmerzhaft gewesen, hätten teils ulzeriert (Abb. 5, drei Monate nach Abb. 4). Unter Vitamin C und Rutosid sei es zu einer langsamen Abheilung gekommen. Neben Vernarbungen der Ulzera waren keine Residuen verblieben.

Weitere Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Läsionen seien juckend bis schmerzhaft. Die Purpura sei rasch mit den Gelenkschmerzen entstanden. Obwohl die Gelenkschmerzen unter Erhöhung des Prednisons besserten, kamen weiterhin täglich neue Läsionen hinzu, mit im weiteren Verlauf Konfluenz und Bildung von Nekrosen (Abb. 6). Klinisch ergeben sich Synovitiden der Handgelenke, MCP II bis V, sowie einzelner PIP als auch DIP beidseits.

Die Effloreszenzen der leukozytoklastischen Vaskulitis sind hämorrhagische Papeln, Makulae, und Noduli – die klassische palpable Purpura. Das Auftreten von Livedo reticularis wäre Ausdruck relevanten

Purpura progressiva pigmentosa, Synonym Morbus Schamberg

- Häufigste Erkrankung aus der Gruppe der progressiven pigmentierten Dermatosen
- Extravasation von Erythrozyten idiopathischer Genese
- Charakteristische «Cayennepfeffer»-artige Pigmentierung v.a. tibial, jedoch potentiell auch andere Hautareale betreffend
- Meistens asymptomatisch, manchmal juckend
- Benigne Prognose, jedoch oft chronische Hautveränderungen



Abb. 1



Abb. 2

Befalls der Arteriolen. Ulzera sind bei ausgeprägtem Gefässschaden möglich. In unserem Fall also bietet sich die typische Effloreszenz. Die früheren Ulzerationen passen durchaus in das Spektrum.

Wie lautet Ihre Arbeitsdiagnose?

- Leukozytoklastische Vaskulitis, Kollagenose-assoziiert
- Leukozytoklastische Vaskulitis, Malignom-assoziiert
- Leukozytoklastische Vaskulitis, Infekt-assoziiert
- Leukozytoklastische Vaskulitis, medikamentös-assoziiert mit Lamotrigin oder Co-Amoxicillin
- Palpable Purpura ohne leukozytoklastische Vaskulitis

Differentialdiagnose

In unserem Fall dürfen wir festhalten:

In einem Biopsat vor einem Jahr wurden extravasiierte Erythrozyten dargestellt, welche im späten histologischen Stadium der Vaskulitis als Residuum verbleiben können, aber nicht spezifisch sind. Der ulzerierende Verlauf ohne verbleibende Hämosiderinablagerungen ist untypisch für eine progressive pigmentierte Dermatose.

Zahlreiche Erkrankungen können einer leukozytoklastischen Vaskulitis zugrunde liegen. Gemäss der

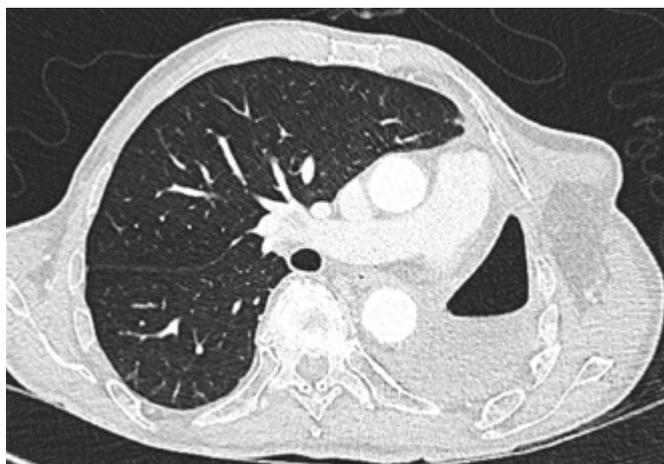


Abb. 3: CT Thorax: St. n. Pneumektomie links, Teilresektion Costa IV und V links, definitiver Thoraxwanddeckung mittels Muskelflaps Gas-Flüssigkeits-gefüllte Pneumektomiehöhle links als Hinweis auf eine Fistelung. Keine abgrenzbare Verbindung an das Bronchialsystem oder nach extrathorakal. Basal randständige Kontrastmittelaufnahme der Pneumektomiehöhle als möglicher Hinweis auf ein Empyem.



Abb. 4



Abb. 5



Abb. 6

Chapel Hill Consensus Conference 2012⁴ ist eine ätiologische Gruppierung der Vaskulitis in (1) ANCA-assoziierte, (2) Immunkomplex-assoziierte, (3) assoziiert mit systemischer rheumatischer Erkrankung, und (4) in Assoziation weiterer «wahrscheinlich kausaler Ätiologie» möglich. Unter (4) sind Arzneimittel, Infektionen, und Krebserkrankungen subsumiert. Für eine Übersicht, siehe **Tabelle 1**. Da der Patient systemisch schwerkrank ist, erfolgt eine breite Labordiagnostik und eine Hautbiopsie.

Histopathologie

Die Histopathologie ist instruktiv im Verständnis der Krankheit. Der Begriff der leukozytoklastischen Vaskulitis als Kleingefässerkrankung beschreibt eigentlich einen histopathologischen Befund unabhängig dessen Genese. Die drei Charakteristika sind lokalisiert in und um die Gefässwand mit (1) neutrophilem Infiltrat mit Zeichen fragmentierter Neutrophilenzellkerne, mit (2) fibrinoide Nekrose, und

CHCC 2012 Kategorie	Assoziierte Erkrankungen	CHCC 2012 Definition
ANCA-assoziierte Vaskulitis	Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) Mikroskopische Polyangiitis (MPA)	Pauci-immune, nekrotisierende Vaskulitis mit ANCA-Assoziation, hauptsächlich kleine Gefässe betreffend
Immunkomplex-assoziierte Vaskulitis	Kryoglobulinämische Vaskulitis IgA-Vaskulitis (Purpura Schönlein-Henoch) Hypokomplementämische urtikarielle Vaskulitis (anti-C1q-Vaskulitis) IgM/IgG-Immunkomplex-Vaskulitis	Vaskulitiden mit mässig-bis-ausgeprägten Gefässwandablagerungen von Immunglobulinen und/oder Komplement, hauptsächlich kleine Gefässe betreffend Kryoglobulin-Immunablagerungen mit Assoziation zu Kryoglobulinämie IgA1-dominante Immunablagerungen Kleingefässvaskulitis mit Urtikaria, Hypocomplementämie, und Assoziation mit Antikörpern gegen C1q IgM- und/oder IgG-dominante Immunablagerungen
Vaskulitis assoziiert mit systemischer Erkrankung	Rheumatoide Arthritis Systemischer Lupus Erythematoses Sjögren Syndrom Sarkoidose	Kleingefässvaskulitis assoziiert oder verursacht durch systemische Erkrankung
Vaskulitis assoziiert mit wahrscheinlich kausaler Ätiologie	Medikamentös Infektion Sepsis Tumor	Vaskulitis assoziiert mit genannter Ätiologie

Tab. 1: Klassifikation und Ursachen leukocytoclastischer Vaskulitis (adaptiert nach³).



Bei RA, AS, PsA, JIA und PsO.^{◇,2}

STARTEN[◇] SIE MIT ENBREL[®].

[◇] Wenn die vorangegangene DMARD-Therapie (bei RA und PsA) bzw. konventionelle Therapie (bei AS) unzulänglich war. Des Weiteren ist Enbrel[®] indiziert zur Behandlung von schweren aktiven und progressiven Formen der rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis (PsO). Kinder und Jugendliche: juvenile idiopathische Arthritis (JIA): Polyarthritis (Rheumafaktor positiv oder negativ) und erweiterte Oligoarthritis ab dem Alter von 2 Jahren, wenn die vorhergehende Methotrexat-Behandlung unzureichend war, Psoriasis-Arthritis ab dem Alter von 12 Jahren, wenn die vorhergehende Methotrexat-Behandlung unzureichend war, und Enthesitis-assoziierte Arthritis ab dem Alter von 12 Jahren, wenn die vorhergehende konventionelle Therapie unzureichend war. Chronisch schwere Plaque-Psoriasis (PsO) bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, wenn eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie unzulänglich war.²

AS: ankylosierende Spondylitis, **JIA:** juvenile idiopathische Arthritis, **PsA:** Psoriasis-Arthritis, **PsO:** Plaque-Psoriasis, **RA:** rheumatoide Arthritis

1. Enbrel[®] Erstzulassung 1.2.2000_Swissmedic Zugelassene Arzneimittel HAM_Stand 30.6.2021 **2.** Fachinformation Enbrel[®], www.swissmedicinfo.ch

Referenzen sind auf Anfrage erhältlich. Fiktive Patientenbeispiele.

Gekürzte Fachinformation - Enbrel[®] (Etanercept)

Indikationen: *Erwachsene:* aktive rheumatoide Arthritis (RA) und Psoriasis-Arthritis (PsA), wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzulänglich war. Bei schweren aktiven und progressiven Formen der RA ohne Vorbehandlung mit Methotrexat. Ankylosierende Spondylitis (AS) / Morbus Bechterew ohne Ansprechen auf konventionelle Therapie. Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis (PsO). *Kinder und Jugendliche:* juvenile idiopathische Arthritis (JIA): Polyarthritis (Rheumafaktor-positiv oder -negativ) und erweiterte Oligoarthritis ab dem Alter von 2 Jahren, wenn die vorhergehende Methotrexat-Behandlung unzureichend war, Psoriasis-Arthritis ab dem Alter von 12 Jahren, wenn die vorhergehende Methotrexat-Behandlung unzureichend war und Enthesitis-assoziierte Arthritis ab dem Alter von 12 Jahren, wenn die vorhergehende konventionelle Therapie unzureichend war. PsO bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, wenn eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie unzulänglich war.

Dosierung: *Erwachsene:* 25 mg 2x wöchentlich s.c. oder alternativ: 50 mg 1x wöchentlich (PsO: alternativ 2x 50 mg wöchentlich initial für 12 Wochen). *Kinder und Jugendliche:* JIA: 0.4 mg/kg Körpergewicht (KG) (max. 25 mg pro Dosis) 2x wöchentlich oder einmal wöchentlich 0.8 mg/kg KG (max. 50 mg pro Dosis) s.c. PsO: 0.8 mg/kg KG (max. 50 mg pro Dosis) 1x wöchentlich s.c. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Sepsis oder Risiko einer Sepsis. Die Behandlung sollte bei Patienten mit aktiven, einschliesslich chronischen oder lokalisierten Infektionen nicht begonnen werden. **Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen:** Infektionen (inkl. Sepsis und opportunistische Infektionen), Tuberkulose, Hepatitis-B-Reaktivierung, Verschlechterung einer Hepatitis C, kongestive Herzinsuffizienz, allergische Reaktionen, Immunsuppression, maligne lymphoproliferative Erkrankungen (solide Tumore, hämatopoetische maligne Erkrankungen und Leukämie), Hautkrebs, Impfungen, Lebendimpfungen, Autoantikörperbildung/Autoimmunerkrankungen, hämatologische Reaktionen, neurologische Störungen inkl. demyelinisierende Neuropathien, Alkohol-Hepatitis, Wegeners Granulomatose, Hypoglykämie bei Patienten unter einer Diabetes-Behandlung, gleichzeitige Anwendung von TNF- α -Inhibitoren und Abatacept. Natriumgehalt <1 mmol Natrium pro Dosis. Die Anwendung von Enbrel[®] bei schwangeren und stillenden Frauen wird nicht empfohlen. **Interaktionen:** Methotrexat hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Etanercept. Gleichzeitige Behandlung mit Anakinra (erhöhtes Risiko von schwerwiegenden Infektionen und Neutropenie) oder Sulfasalazin (Leukopenie). **Unerwünschte Wirkungen:** Infektionen (inkl. Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, Zystitis, Hautinfektion), schwere Infektionen inkl. Tuberkulose und opportunistische Infektionen, allergische Reaktion, Kopfschmerz, Hautausschlag, Pruritus, Malignome, Reaktionen an der Injektionsstelle (inkl. Blutung, Bluterguss, Erythem, Juckreiz, Schmerz, Schwellung), Pyrexie, Bildung von Autoantikörpern und Enbrel-Antikörper, interstielle Lungenerkrankung, Verschlechterung einer kongestiven Herzinsuffizienz, entzündliche Darmerkrankungen, erhöhte Leberenzyme, Autoimmunhepatitis u.a. Seit der Markteinführung wurden Fälle von Blutbildungsstörungen und ZNS-Demyelinisierungsstörungen gemeldet. **Packungen:** Enbrel[®] Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: 4 Stechampullen zu 25 mg, Enbrel[®] Injektionslösung in Fertigspritzen: 4 Fertigspritzen zu 25 mg oder 2 Fertigspritzen zu 50 mg, Enbrel[®] MyClic (Injektionslösung im Fertigpen): 2 Fertigpens zu 50 mg, Verkaufskategorie B. **Zulassungsinhaberin:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. (V052)

(3) Zeichen des Gefässwandschadens an sich.² Potenziell betroffen als Kleingefässvaskulitis werden die Arteriole, die Venole, und das verbindende Kapillarbett, obwohl die Vaskulitis sich auch in den nächstgrösseren Gefässen manifestieren kann. Typischerweise wird die Kleingefässvaskulitis biopisch an der Haut beurteilt, da Läsionen sowohl offen ersichtlich als auch gezielt und unkompliziert zugänglich sind.

Die drei histopathologischen Charakteristika sind nicht in jedem Stadium der Vaskulitis darzustellen, sodass die Diagnose erschwert sein kann. Im Frühstadium zeigt sich eine über den Verlauf zunächst zunehmende neutrophile Infiltration, folgend hieraus eine zunehmende Anzahl an fragmentierten Neutrophilenkernen und Fibrinablagerungen. Im späten Stadium werden diese Zeichen durch ein mononukleäres Infiltrat beseitigt, Erythrozyten können sich als Zeichen des Gefässwandschadens extravaskulär noch darstellen lassen.² Ein eosinophiles Infiltrat kann als Hinweis auf arzneimittelinduzierte Vaskulitis interpretiert werden. Eine Immunfluoreszenzuntersuchung auf IgA, IgG, IgM, und C3 kann helfen, die Differenzialdiagnose einzugrenzen; negative Befunde sind jedoch besonders in Spätstadien bei entsprechend eingetretenem Abbau von Immunkomplexen nicht ausschliessend.

Entsprechend des oben genannten Verlaufs sollte der Zeitpunkt einer Hautbiopsie an das Auftreten der Hautläsion angepasst erfolgen. Optimal wäre das Biopsat aus einer frischen Läsion nach ein oder zwei Tagen zu entnehmen, um möglichst ein mittleres histopathologisches Stadium mit charakteristischen Befunden zu detektieren. In den meisten Fällen, in denen eine Biopsie dringend empfohlen werden muss, sollte dies möglich sein, da bei aktiver Erkrankung fortlaufend neue Läsionen auftreten können. Hingegen wäre das synchrone Auftreten aller Läsionen typisch für Arzneimittel- oder Infekt-getriggerte Vaskulitiden.

In etwa der Hälfte der Fälle lässt sich eine systemische Ursache der Vaskulitis identifizieren. Die rest-

lichen Fälle sind entweder flüchtig, wie die übliche Arzneimittel-getriggerte Vaskulitis, oder verbleibt auf die Haut begrenzt³.

Unser Fall: Labor und Hautbiopsie

In unserem Fall bleibt die Labordiagnostik nicht wegweisend: RF, aCCP, ANA, ANCA, Kryoglobuline, Antiphospholipidantikörper bleiben negativ, Komplement bleibt normal.

Hingegen hilft die Hautbiopsie der Diagnosestellung: «Hautbiopsat mit zentralständiger nekrotischer Epidermis. Sowohl oberflächlich, als auch tief zeigen sich dilatierte kleine und mittelgrosse kutane Gefässe angeschoppt mit Fibrinthromben. Ein Teil der Gefässe zeigt fibrinoide endotheliale Nekrosen und Erythrozytenextravasate. Herdförmige Ansammlungen neutrophiler Granulozyten im Bereich der nekrotischen Epidermis, teils intraluminal im Bereich der Fibrinthromben und weniger auch perivaskulär. Neutrophile Granulozyten sowie Karyorrhesis sind darstellbar. Die histologischen Veränderungen sind [...] im Sinne einer teils nekrotisierenden septischen Vaskulitis vereinbar.»

Diagnose und Fazit

Wir interpretieren diesen Fall als **infektiös-getriggerte Episode einer leukozytoklastischen Vaskulitis**. Als Infektfokus lag das Pleuraempyem vor. Der chronische Infekt mag die asynchrone, sich kontinuierlich entwickelnde Purpura erklären. Die beiden früheren Episoden hingegen sind hierdurch rein zeitlich nicht erklärt. Der Fall unterstreicht den besonderen Wert der raschen Hautbiopsie für die Diagnosestellung. Eine Biopsie sollte in jedem Fall erfolgen, wenn kein banaler Auslöser, wie z. B. eine neue Medikation, klar verantwortlich gemacht werden kann.

Wenig später verschlechtert sich der Patient respiratorisch mit neuen pneumonischen Infiltraten rechts (**Abb. 7**) und verstirbt in palliativem Setting.



Abb. 7

Referenzen

1. Sardana K, Sarkar R, Sehgal VN. Pigmented purpuric dermatoses: an overview. *Int J Dermatol.* 2004 Jul;43(7):482–8.
2. Carlson JA. The histological assessment of cutaneous vasculitis. *Histopathology.* 2010 Jan;56(1):3–23.
3. Fraticelli P, Benfaremo D, Gabrielli A. Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis. *Intern Emerg Med.* 2021 Jun;16(4):831–841.
4. Sunderkötter CH, Zelger B, Chen KR, Requena L, Piette W, Carlson JA, Dutz J, Lamprecht P, Mahr A, Aberer E, Werth VP, Wetter DA, Kawana S, Luqmani R, Frances C, Jorizzo J, Watts JR, Metzger D, Caproni M, Alpsoy E, Callen JP, Fiorentino D, Merkel PA, Falk RJ, Jennette JC. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Feb;70(2):171–184.

Liebe Leser:innen Ihre Meinung ist uns wichtig.

Wir entwickeln die «Rheuma Schweiz Fachzeitschrift» stetig weiter und prüfen unter anderem auch, auf welchen Kanälen Sie die Inhalte künftig lesen wollen. Deshalb möchten wir Ihre Meinung zu der «Rheuma Schweiz Fachzeitschrift» der Zukunft kennen.

Bitte nehmen Sie sich zum Ausfüllen dieser Online-Befragung wenige Minuten Zeit.

Herzlichen Dank für Ihre wertvolle Unterstützung!

Ihr Rheuma Schweiz-Team

rheuma[®]
Schweiz ■ Suisse ■ Svizzera ■ Svizra



www.rheuma-schweiz.ch/leserumfrage

Hautveränderungen bei idiopathischen inflammatorischen Myopathien

Dr. med. Velina Widmer, Rheumatologie, Universitätsspital Basel



Dr. med.
Velina Widmer

Ausgangslage

Eine 67-jährige Patientin wurde dem Universitätsspital Basel 10/2021 zur Abklärung einer progredienten, proximalen Muskelschwäche der oberen und unteren Extremitäten bei V.a. Myositis zugewiesen. Die Patientin war zuvor 3 Wochen in einem anderen Spital hospitalisiert. Laborchemisch fiel dort eine erhöhte CK von 5741 U/L auf und bei fehlender Anamnese hinsichtlich medikamentös-toxischer Ursache wurde eine autoimmune Myositis postuliert. Extern wurde eine Kortikosteroidtherapie mit Solumedrol 1000 mg während 3 Tagen etabliert, worunter die CK rückläufig gewesen ist. Nach Umstellung auf Prednison per os 0,5 mg/kg/Tag ist die CK wieder angestiegen und die Muskelschwäche war wieder progredient, daher erfolgte die Verlegung zu uns zur weiteren Diagnostik und Therapie.

Bei Eintritt bei uns präsentierte sich die Patientin mit einer proximalen Muskelschwäche der Oberarme und Oberschenkel mit Kraftgrad M3. Zudem fiel ein Erythem im Bereich des Décolleté und der Stirn auf. Bei der Anamnese und der klinischen Untersuchung gab es keine weiteren Auffälligkeiten, keine Arthralgien, keine Dysphagie, keine Dysphonie, keine Dyspnoe oder thorakale Schmerzen, kein Raynaud-Phänomen. Aufgrund einer Klaustrophobie konnte kein MRI der Extremitäten durchgeführt werden. Im veranlassten ENMG imponierten myopathische Potentiale mit einem kleinamplitudigen Bild. In der weiteren Abklärung mittels einer Muskelbiopsie zeigte sich eine nekrotisierende Myositis mit perivaskulären Veränderungen. Zusätzlich erfolgte auch eine Hautbiopsie vom Décolleté -Bereich, welche histologisch Dermatomyositis-typische Veränderungen mit ausgeprägter Pigmentinkontinenz im Stratum papillare, Muzinnachweis in der gesamten Dermis, sowie ein diskretes, periadnexelles und tiefreichendes Lym-

phozyteninfiltrat zeigte. Im Verlauf zeigten sich serologisch positive NXP2-Antikörper, der ANA-Titer lag bei 1:80 mit diffusem Muster. Da NXP2-AK Positivität mit erhöhtem Malignomrisiko assoziiert ist, erfolgte ein Tumorscreening mittels CT Hals-Thorax-Abdomen-Becken, Koloskopie, gynäkologische Abklärung inkl. Mammographie, sowie eine Serumelektrophorese mit Immundefixation, wobei sich keine Hinweise auf eine Neoplasie ergaben.

In Zusammenschau der Befunde konnte die **Diagnose einer NXP2-positiven Dermatomyositis** gestellt werden. Da die Patientin im weiteren Verlauf neu eine Dysphagie als mögliche weitere DM-Manifestation entwickelt hat, sowie bei persistierender Muskelschwäche haben wir mit Privigen 400 mg/kg zusätzlich zur laufenden Prednison-Therapie begonnen. Nach Überprüfung allfälliger Kontraindikation (Hepatitis B, C, HIV, Tuberkulose) und Optimierung des Impfstatus wurde eine steroidsparende Therapie mit Azathioprin (Imurek) begonnen, welche jedoch bei Transaminasen- und Cholestaseparameter-Anstieg im Verlauf wieder gestoppt wurde. Nach Normalisierung der Leberwerte wurde im Verlauf Methotrexat (MTX) 15 mg/Woche s.c. gestartet und es wurde ein Steroidtapering bis 10 mg/tgl. vereinbart. Bei Austritt hat sich die CK normalisiert.

Weiterer Verlauf

Nach der Hospitalisation erfolgte im Anschluss eine Verlegung zur muskulo-skelettalen Rehabilitation, wo die Patientin drei Monate hospitalisiert war. Seit Rehabilitations-Beginn und unter laufender Therapie mit Privigen, MTX und Prednison 10 mg/tgl hatte sich die Muskelkraft nur leicht gebessert und es persistierte eine proximale Muskelschwäche mit Kraft M3, die Patientin war weiterhin nur im Rollstuhl mobil (vor Krankheitsbeginn mobil ohne Hilfsmittel), die CK war jedoch normal. Zudem traten

Myositis- Autoantikörper und ihre klinische Assoziation

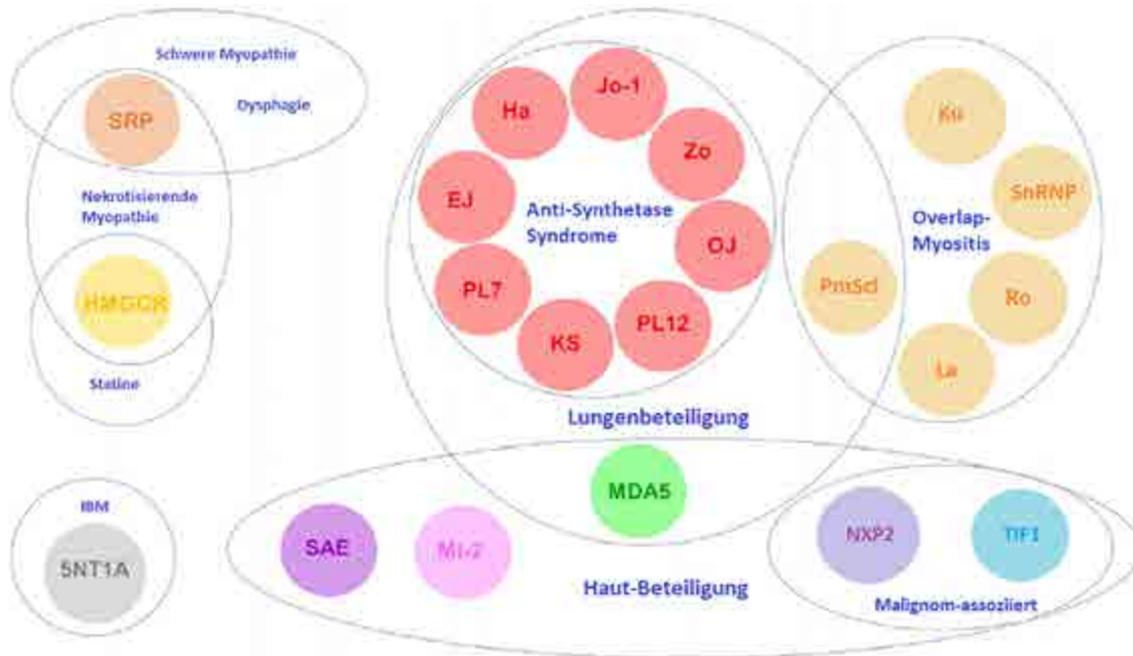


Abb. 1: Abbildung modifiziert nach Betteridge & McHugh (2).
Abkürzungen: IBM= inclusion body myositis; SRP= signal recognition particle; HMGCR= 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase; TIF1= transcription intermediary factor 1; NXP2= nuclear matrix protein 2; MDA5= melanoma differentiation-associated gene 5; SAE= small ubiquitin-like modifier activating enzyme; 5NT1A= cytosolic

5'nucleotidase 1A; Mi-2, nucleosome-remodelling deacetylase complex; Jo-1= histidyl tRNA synthetase; PL7= threonyl tRNA synthetase; PL12= alanyl tRNA synthetase; OJ= isoleucyl tRNA synthetases; EJ= glycyl tRNA synthetase; KS= asparaginyl tRNA synthetase; Zo= phenylalanyl tRNA synthetase, Ha= tyrosyl tRNA synthetase; snRNP= small nuclear ribonucleic protein (2)

neue Hautmanifestationen auf: Ulcera der Oberarme, neue Nagelveränderungen mit Nagelfalzhämatomen, heliotrope Erytheme auf den beiden Oberlidern mit violetten, symmetrischen Erythemen, neue Livedo reticularis beider Oberarme und weniger ausgeprägt beider Oberschenkel, sowie mehrere Stellen mit Teleangiektasien. Das Erythem an Stirn und Décolleté (V-sign) persistierte. Aufgrund der Progredienz der Hautmanifestationen erfolgte die Therapie-Eskalation auf Rituximab sowie Therapiebeginn mit Plaquenil, MTX-Erhöhung und vorübergehende Steroid-Erhöhung von 10 mg/tgl auf 50 mg/tgl (0,5 mg/kg). Darunter waren die Hautmanifestationen langsam regredient und die Muskelkraft normalisierte sich innerhalb von 6 Monaten nach Rituximab-Induktion. Die Patientin war wieder ohne Hilfsmittel mobil und es wurden die weiteren Gaben von Rituximab als Erhaltungstherapie geplant. Zum aktuellen Zeitpunkt (mittlerweile fast 1 Jahr nach Rituximab-Beginn) ist die Patientin in Remission.

Diskussion

Die idiopathischen inflammatorischen Myopathien (IIM) sind eine Gruppe von seltenen Muskelerkrankungen. Zur IIM-Gruppe gehören die Dermatomyositis (adoleszente DM und DM bei Erwachsenen), die Polymyositis, die immun-vermittelten nekrotisierenden Myopathien (IMNM), das Anti-Synthetase Syndrom, die Tumor-assoziierte Myositis (TAM), Overlap-Myositis, sowie die Einschlusskörpermyositis (IBM). Gemäss den neuen Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Myositissyndrome (S2k-Leitlinie) der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sind die IMNM und das Anti-Synthetase-Syndrom neulich als eigenständige Entitäten dargestellt¹. Auf **Abbildung 1** sind die typischen Antikörper der verschiedenen Subgruppen dargestellt, sowie ihre klinische Assoziation.

Einige wichtige Unterschiede zwischen den Subgruppen der inflammatorischen Myopathien sind in der **Tabelle 1** gezeigt.

Dermatomyositis

Die Dermatomyositis hat eine Inzidenz von 1–6 pro 100 000 Erwachsenen. Frauen sind häufiger betroffen als Männer im Verhältnis 2:1, bei Kindern ist die Geschlechtsverteilung ausgeglichen. Das Durchschnittsalter bei der Diagnose von DM ist bimodal, wobei die juvenile DM im Alter von 4–14 Jahren auftritt. Im Erwachsenenalter manifestiert sich eine adulte DM am häufigsten zwischen 40–60 Jahren. Die DM im Erwachsenenalter ist mit einem erhöhten Malignomrisiko assoziiert, im Unterschied zur juvenilen DM.

Zu den pathognomonischen Merkmalen der Dermatomyositis gehören die Gottron-Papeln, das

Gottron-Zeichen, ein heliotropes Hautexanthem, das als periorbitales Erythem erscheint, sowie das Shawl-Sign und das V-Sign. Die Charakteristika der Hautmanifestationen bei Dermatomyositis sind in **Tabelle 2** aufgelistet.

Zu den extrakutanen Merkmalen neben der proximalen Muskelschwäche können Müdigkeit, Arthralgien, Dysphonie, Dysphagie und Schwäche der Atemmuskulatur gehören.

Histopathologische Merkmale der DM

Haut: Hautbiopsie-Proben von Patienten mit DM sind durch Hyperkeratose, Atrophie der Epidermis, vakuoläre Interface-Dermatitis, Verdickung der

Merkmale	PM	DM	IBM	IMNM
Frauen:Männer	2:1	2:1	1:3	1:1
Erkrankungsalter	> 18 Jahre	5–15 und 45–65 Jahre	> 45 Jahre	> 18 Jahre
Verlauf	Akut-subakut	Akut-subakut	Chronisch > 12 Monate	Akut-subakut
Hautveränderungen	Nein	Ja	Nein	Nein
Paresen	Proximal > distal Symmetrisch	Proximal > distal Symmetrisch	Proximal = distal Asymmetrisch, Prädilektion: Kniestrecker > Hüftbeuger, Fingerbeuger > Schulterabduktoren	Proximal > distal Symmetrisch
Muskelschmerzen	(+)	+	(+)	+
Muskelatrophien	+	(+)	++	+
EMG	Myopathisch	Myopathisch	Myopathisch und neurogen	Myopathisch
CK	Bis 50×	Normal bis 50×	Normal bis < 15×	Bis 50×
Muskelbiopsie	<u>Infiltrate:</u> endomyiales Rundzellinfiltrat aus vorwiegend Lymphozyten mit Assoziation zu und Invasion von intakten Muskelfasern <u>Gefässe:</u> – <u>Muskelfasern:</u> Nekrosen in einzelnen Fasern <u>Bindegewebe:</u> –	<u>Infiltrate:</u> perimysiale und perivaskuläre Rundzellinfiltrate aus vorwiegend Lymphozyten <u>Gefässe:</u> Komplementablagerung um die Kapillaren <u>Muskelfasern:</u> perifaszikuläre Atrophie, Nekrosen betreffen kleine Fasergruppen <u>Bindegewebe:</u> –	<u>Infiltrate:</u> endomyiales Rundzellinfiltrat mit Assoziation zu und Invasion von intakten Muskelfasern <u>Gefässe:</u> – <u>Muskelfasern:</u> Myodegeneration mit Faseratrophien, geänderten Vakuolen («rimmed vacuoles») und eosinophilen Einschlüssen <u>Bindegewebe:</u> –	<u>Infiltrate:</u> sekundäre Makrophageninfiltration, keine wesentliche T-Zell-Infiltration <u>Gefässe:</u> – <u>Muskelfasern:</u> ausgedehnte Nekrosen <u>Bindegewebe:</u> –

Tabelle 1: Klinische und diagnostische Charakteristika von PM, DM, IBM und NM.

Abkürzungen: PM= Polymyositis; DM= Dermatomyositis, IBM= inclusion body Myositis; IMNM= immunvermittelte nekrotisierende Myopathien; EMG= Elektromyographie; CK= Kreatinkinase



Rheuma Schweiz Weekly Newsletter abonnieren!

von Ärzten für Ärzte

Mit dem Rheuma Schweiz eNewsletter «Weekly» bringen wir wöchentlich digitale Informationen aus der Rheumatologie-Szene zu Ihnen.



[www.rheuma-schweiz.ch/
profil/weekly-newsletter](http://www.rheuma-schweiz.ch/profil/weekly-newsletter)

**SGR-
Fortbildungs-
Credits**
für Abonnenten
des Weekly-
Newsletters





Abb. 2: Gottron Papeln.



Abb. 3: Heliotroper Rash.

Basalmembran, Hautödeme, Pigmentinkontinenz, Muzinablagerungen und perivaskuläre Infiltrate, bestehend aus CD41-Lymphozyten, charakterisiert³. Endothelzellschäden, Verlust von Kapillaren und Gefäßweiterungen können ebenfalls beobachtet werden⁴.

Muskel: Biopsieproben von Muskeln bei DM-Patienten zeichnen sich durch perifasziale Atrophie aus^{5,6}. Weitere beobachtete Merkmale sind Ablagerungen

von Komplement auf die endomysialen Kapillaren (35% sensitiv und 93% spezifisch) und eine verminderte Kapillardichte⁷. Die entzündlichen Infiltrate befinden sich sowohl perimysial als auch perivaskulär und enthalten Makrophagen, CD20+-B-Zellen, CD4+-T-Zellen, CD25+-Plasmazellen und dendritische Zellen^{8,9}. Erhöhte perifaszikuläre Expression von Major Histocompatibility Complex (MHC) Klasse I Molekülen wird auch beschrieben.

	Hautbefund	Klinische Merkmale
Pathognomonisch	Gottron Papeln (Bild 1)	Violette Papeln und Plaques über den MCP- und PIP Gelenken
	Gottron Zeichen	Erythematöse Flecken über den Extensor-Seiten der Fingergelenken, Ellenbogen, Knie und Knöchel
	Heliotroper Rash (Bild 2)	Periorbitales Erythem mit Ödem, am häufigsten über den Oberlidern bds.
Typisch	Nagelfalz-Veränderungen (Bild 3)	Periunguales Erythem und Teleangiektasien, dystrophische Nagelhaut und hämorrhagische Nagelfalzinfarkte.
	Shawl Sign	Violette oder erythematöse Läsionen über den Schultern dorsal, Nacken, oberer Rücken und evtl. Oberarme lateral
	V Sign	Erythematöse, konfluierende Makulae im Decolletée Bereich
	Holster Sign	Symmetrisches Poikyloderm der Hüfte und lateraler Unterschenkel
	Poikyloderma	Hypo- oder Hyperpigmentation, Teleangiektasien und Atrophie, häufig im oberen thorakalen Bereich und Oberarme
Weniger häufig	Vesikulo-bullöse, nekrotische oder ulzerative Läsionen (Bild 4)	Ulzera sind häufig mit anti-MDA5 assoziiert.
	Calcinosis cutis	Oberflächliche weisse Papeln oder Knötchen. Häufiges Merkmal der juvenilen DM
	Mechanikerhände («Mechanic's hands»)	Hyperkeratotisch, Schuppung und Rissbildung von Fingern und/oder Handflächen

Tab. 2: Hautmanifestationen bei DM.

Deratomyositis-spezifische Antikörper

Zu den DM-spezifischen Antikörpern gehören anti-Mi2, anti-MDA5, anti-NXP2, anti-TIF1 und anti-SAE. Wichtig ist jedoch, dass ein erheblicher Anteil von DM-Patienten keine spezifischen AK aufweist, sowie dass die Labortestresultate je nach verwendeten Testverfahren in ihrer Empfindlichkeit und Spezifität variieren können.

Anti-Mi2: Die Inzidenz der Mi2-positiven DM beträgt 11–59% der adulten DM und 4–10% der JDM. Die Mi2-AK-positiven DM manifestiert sich mit «klassischen» und ausgeprägten Hautveränderungen (Gottronsche Papeln, heliotropes Erythem im Decolleté und Nackenbereich, sowie auf den Wangen), sowie mit relativ ausgeprägter proximaler Muskelschwäche bei erhöhten CK-Werten. Schwere kutane Manifestationen wie Calcinosis cutis und ulcerative Vaskulopathie werden nicht häufig beobachtet. Die Mi2-DM spricht in der Regel gut auf eine Therapie an und hat eine gute Prognose. Die Mi2-DM ist nicht assoziiert mit Tumorerkrankungen^{10,11}.

Anti-TIF1: Anti-TIF1-Antikörper treten bei 13–31% der DM Patienten auf. Trotz schwerem Krankheitsbild mit ausgeprägter Muskelschwäche und den klassischen Hautveränderungen einer DM ist der CK-Wert oft nur leicht-mässig erhöht und lässt sich nur begrenzt für das Monitoring verwenden. Histo-morphologisch ist die Atrophie der perifaszikulären Muskelfasern sehr ausgeprägt und von allen DM-Formen am auffälligsten. Wichtigstes Merkmal sind ausgeprägte oft fokal betonte Komplementablagerungen

auf Kapillaren. Eine Tumorassoziation im Sinne einer «cancer associated myositis (CAM)» ist bei Erwachsenen >60 J. besonders häufig¹². Eine Malignom-Assoziation bei Kindern ist nicht beschrieben.

Anti-NXP2: Bei Erwachsenen ist die Inzidenz 14–25% aller DM-Patienten, bei der juvenilen DM sind NXP2-AK häufiger. Spezifisch für die juvenile NXP2-positiven DM sind ausgeprägte subkutane Kalzifikationen, die im Erwachsenenalter gelegentlich auftreten können. Bei Erwachsenen besteht eine klare Tumorassoziation im Sinne einer CAM¹³.

Histo-morphologisch zeigen sich die typische perifaszikuläre Atrophie, MHC Klasse I-Färbung mit perifaszikulär nach zentrofaszikulär abnehmendem Gradienten. Es können teils flächig verteilte nekrotische Fasern oder Myophagozytosen bei sogenannten Mikroinfarkten vorkommen¹⁴. Lymphozyten sind etwas reichlicher als bei der anti-TIF1y positiven DM im Perimysium betont und Komplementablagerungen sind sarkolemmal auf Fasern und manchmal auf Kapillaren zu finden¹⁵.

Anti-MDA5: Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5-AK) zeichnen sich durch ein erhöhtes Risiko für ILD (interstitielle Lungenerkrankung) aus, welche in manchen Fällen schnell progressiv und vital bedrohlich sein kann (rapidly progressive ILD (RP-ILD)). Die mit der RP-ILD assoziierte Mortalität kann bis 60% betragen¹⁶. Die Myopathie ist häufig nur mild, mit diskreter oder auch fehlender CK-Erhöhung (amyopathische DM).



Abb. 4: Nagelfalzveränderungen mit periungualem Erythem und hämorrhagischen Nagelfalzinfarkten.



Abb. 5: Ulzerative Hautläsionen am ventralen Unterarm.

Anti-MDA5-DM ist mit typischen kutanen Befunden assoziiert, welche vermutlich auf die Entwicklung einer kutanen Vaskulopathie zurückzuführen sind. Dazu gehören kutane Ulzerationen (häufig an denselben Stellen wie Gottron-Papeln), schmerzhafte Papeln an der Handfläche (sogenannte inverse Gottron-Papeln) und Pannikulitis.

Anti-SAE: Anti-SAE-Antikörper werden bei ca. 8–10% der DM-Patienten gefunden¹⁷. Dieser Subtyp von Dermatomyositis ist stark mit HLA-DQB1*03 assoziiert. Die Hautmanifestationen sind stark ausgeprägt und gehen der Myositis oft voraus. Eine Dysphagie ist häufig und tritt bei 78% der Patienten auf¹⁸. Maligne Erkrankungen sind gemäss neueren Studiendaten bei anti-SAE-DM möglicherweise gehäuft (Tumore bei 14–57% der Patienten mit anti-SAE-DM)¹⁹.

Allgemeine Symptome wie Fieber oder Gewichtsverlust können auftreten.

Tumordiagnostik-Empfehlungen

Gemäss Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie wird eine ausführliche Malignom-Anamnese inkl. B-Symptome, ausführliche körperliche Untersuchung, CT-Thorax und Abdomen (alternativ: Röntgen Thorax und Abdomen-Sonographie) sowie eine gynäkologische/urologische und gastroenterologische Screening-Untersuchung bei allen Myositis-Patienten bei Diagnosestellung empfohlen. Für Patienten mit Nachweis von anti-TIF1 und anti-NXP2-AK wird ein FDG-PET-CT oder alternativ eine Ganzkörper-CT bei Diagnosestellung empfohlen. Eine Wiederholung der Screening-Massnahmen sollte innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung erfolgen und je nach Anamnese und Verlauf erneut im Zeitraum der folgenden zwei Jahre¹.

Kommentar zu unserer Patientin

Der oben beschriebene Fall unserer Patientin manifestierte sich initial mit einer schweren Myopathie mit deutlich erhöhtem CK-Wert. Die Hautmanifestationen bei der Erstvorstellung waren eher mild und erst im späteren Verlauf zeigte sich trotz Therapie mit Privigen, MTX und Prednison eine deutliche Zunahme der Hautmanifestationen bei refraktärer Muskelschwäche. In der Muskelbiopsie unserer Patientin wurde eine nekrotisierende Myositis mit perivaskulären Veränderungen beschrieben. Kalzifikationen, welche häufig bei Kindern auftreten, aber auch bei Erwachsenen vorkommen können, haben

wir bei unserem Fall nicht beobachtet. Hingegen fielen mehrere Hautulzera auf. Nach ausführlichem Work-Up konnte eine Malignität und somit CAM ausgeschlossen werden. Aufgrund der Krankheitsprogredienz erfolgte der Therapiewechsel auf RTX, worunter klinisch eine Remission der kutanen und muskulären Beschwerden erreicht werden konnte.

Fazit für die Praxis

Die idiopathischen inflammatorischen Myopathien sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, welche sich typischerweise mit einer Muskelschwäche manifestieren und eine rasche Diagnose und Therapie erfordern. Bei der Dermatomyositis treten charakteristische Hautmanifestationen auf, welche für die Diagnosestellung wichtig sind. Die Bestimmung der Autoantikörper ist von grosser Wichtigkeit für die Diagnosestellung und Klassifikation. Spezifische Autoantikörper haben einen hohen prognostischen Wert für bestimmte Krankheitsverläufe und können formal somit auch als Biomarker gesehen werden.

Alle Bilder wurden uns mit Patientenbewilligung zur Verfügung gestellt.

Referenzen:

1. Wiendl H., Schmidt J. et al., Myositis-syndrom, S2k-Leitlinie, 2022; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie
2. Betteridge Z. and McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *Journal of Internal Medicine*. 2015; 280(1):8–23
3. Aussy A, Boyer O, Cordel N. Dermatomyositis and immune-mediated necrotizing myopathies: a window on autoimmunity and cancer. *Front Immunol*. 2017;8:992
4. Wong D, Kea B, Pesich R, et al. Interferon and biologic signatures in dermatomyositis skin: specificity and heterogeneity across diseases. *PLoS One*. 2012;7:e29161
5. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med*. 2015;372:1734–1747
6. De Bleecker JL, De Paepe B, Aronica E, et al. 205th ENMC International Workshop: pathology diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies part II 28e30 March 2014, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2015;25: 268–272
7. Aussy A, Boyer O, Cordel N. Dermatomyositis and immune-mediated necrotizing myopathies: a window on autoimmunity and cancer. *Front Immunol*. 2017;8:992
8. Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve*. 2015;51:638–656
9. Lahoria R, Selcen D, Engel AG. Microvascular alterations and the role of complement in dermatomyositis. *Brain*. 2016; 139 (pt 7):1891–1903
10. Lim J, Raaphorst J, van der Kooij AJ. Comment on Systematic retrospective study on 64 patients anti-Mi2 dermatomyositis: A classic skin rash with a necrotizing myositis and high risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: e459–e460. doi:10.1016/j.jaad.2020.06.1032
11. Monseau G, Landou-Cardinal O, Stenzel W et al. Systematic retrospective study of 64 patients with anti-Mi2 dermatomyositis: A classic skin rash with a necrotizing myositis and high risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 1759–1763. doi:10.1016/j.jaad.2020.03.058
12. Dani L, Holmqvist M, Martinez MA et al. Anti-transcriptional intermediary factor 1 gamma antibodies in cancer-associated myositis: a longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38: 67–73
13. Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L et al. Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1 gamma. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2954–2962. doi:10.1002/art.38093
14. Inoue M, Tanboon J, Hirakawa S et al. Association of Dermatomyositis Sine Dermatitis With Anti-Nuclear Matrix Protein 2 Autoantibodies. *JAMA Neurol* 2020; 77: 872–877. doi:10.1001/jamaneurol.2020.0673
15. Pinal-Fernandez I, Casciola-Rosen LA, Christopher-Stine L et al. The Prevalence of Individual Histopathologic Features Varies according to Autoantibody Status in Muscle Biopsies from Patients with Dermatomyositis. *J Rheumatol* 2015; 42: 1448–1454
16. Chen Z, Cao M, Plana MN, et al. Utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody measurement in identifying patients with dermatomyositis and a high risk for developing rapidly progressive interstitial lung disease: a review of the literature and a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:1316–1324
17. Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med*. 2016;280:8–23
18. Merlo G, Clapasson A, Cozzani E, et al. Specific autoantibodies in dermatomyositis: a helpful tool to classify different clinical subsets. *Arch Dermatol Res*. 2017;309:87–95
19. Autoantibody Markers of Increased Risk of Malignancy in Patients with Dermatomyositis Milena Marzęcka. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022; 63(2): 289–296. Published online 2022 Feb 11. doi: 10.1007/s12016-022-08922-4



KEEP IT SIMPLE

1× täglich, 1 Tablette, 1 Dosierung⁵
Mit und ohne MTX^{5§}

RINVOQ® – mehr Remission, weniger Schmerz¹⁻⁴

In der RA, AS & PsA⁵:

- **SCHNELLE*** und **ANHALTENDE*** Wirksamkeit¹⁻⁴
- **STARK**** und **KONSISTENT**** auf Gelenke und Schmerzen¹⁻⁴
- **GUT UNTERSUCHTES** Sicherheitsprofil^{1-4,6}



shown as of week 2 in RA (DAS28(CRP); ACR20/50/70), AS (ASAS40; pain components), PsA (ACR20/50/70; pain)
* RA: high remission rate (DAS28(CRP) <2.6) over 156 weeks. AS: ASAS40 and pain components over 64 weeks, PsA: ACR20/50/70 over 56 weeks
** RA: better clinical response than adalimumab consistently through 156 weeks including remission, LDA, physical function and pain severity, AS: efficacy on disease control in ASAS40, ASDAS LDA and ASDAS ID and individual pain components, PsA: efficacy on joints in ACR20/50/70 and MDA, consistent in all major manifestations (peripheral arthritis, enthesitis, dactylitis, skin, axial involvement) and consistent stronger reduction in pain vs adalimumab.
§ RINVOQ® ist in der RA und PsA als Kombinations- oder Monotherapie zugelassen.

ACR20/50/70=American College of Rheumatology, 20/50/70% improvement of tender or swollen joint counts and improvement in at least three of the following five parameters: patient pain scale, patient global assessment of disease activity, disability/ functional questionnaire (Health Assessment Questionnaire Disability Index), physician global assessment of disease activity, acute phase reactant (ESR or C-Reactive Protein) | **AS**=Ankylosing Spondylitis | **ASAS40**=Assessment of SpondyloArthritis International Society with at least 40% improvement in the evaluation of the criteria | **ASDAS**=Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score | **DAS28-CRP**= Disease Activity Score in 28 Joints calculated with C-reactive protein | **DMARD**=Disease-Modifying Antirheumatic Drug | **ID**=Inactive Disease | **IR**=Inadequate Response | **LDA**=Low Disease Activity | **MDA**=Minimal Disease Activity | **MTX**=Methotrexate | **PsA**=Psoriatic Arthritis | **RA**=Rheumatoid Arthritis.

Referenzen

1. Fleischmann R et al. Long-term safety and efficacy of upadacitinib or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results through 3 years from the SELECT-COMPARE study. RMD Open 2022;8(1):e002012. 2. Deodhar A et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis and an inadequate response to nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy: One-year results of a double-blind, placebo-controlled study and open-label extension. Arthritis Rheumatol 2022;74(1):70-80. 3. McInnes IB et al. Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and an inadequate response to non-biological therapy: 56-week data from the phase 3 SELECT-PsA 1 study. RMD Open 2021;7(3):e001838. 4. Fleischmann RM et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. Annals of the rheumatic diseases 2019;78(11):1454-1462. 5. Fachinformation RINVOQ® (Upadacitinib), www.swissmedinfo.ch 6. Burmester GR et al. Long-term safety profile of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis (abstract 1691 presented at ACR, Nov2021). Arthritis Rheumatol 2021;73 (suppl 10). Die Referenzen können durch Fachpersonen bei medinfo.ch@abbvie.com angefordert werden.

Kurzfassung Fachinformation RINVOQ® (Upadacitinib): I: Mittelschwere bis schwere aktive Rheumatoide Arthritis (RA) mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf ein oder mehrere konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARD). In Kombination mit Methotrexat oder anderen csDMARDs oder als Monotherapie. Aktive Psoriasis-Arthritis (PsA) mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf ein oder mehrere Antirheumatika (DMARDs). Als Monotherapie oder in Kombination mit nicht biologischen DMARDs. Aktive Ankylosierende Spondylitis (AS, Morbus Bechterew) mit unzureichendem Ansprechen auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID). Mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis (AD), wenn eine Therapie mit konventionellen topischen Medikamenten keine angemessene Krankheitskontrolle ermöglicht oder nicht angewendet werden kann. **D:** Empfohlene orale Dosis 15 mg einmal täglich. Anwendung bei absoluter Lymphozytenzahl (ALC) <500 Zellen/mm³, absoluter Neutrophilenzahl (ANC) <1000 Zellen/mm³, Hämoglobinspiegel (Hb) <8 g/dl oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) nicht empfohlen. Unterbruch bei schwerwiegender Infektion. **KI:** Überempfindlichkeit gegen Wirkstoff/Hilfsstoffe. **W:** Bei folgenden Patienten Anwendung nur, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen: Über 65 Jahre, (Ex-) Raucher, kardiovaskuläre Risikofaktoren oder andere Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (inkl. NMSC). Anwendung bei aktiver schwerwiegender Infektion vermeiden, sonst engmaschig auf Anzeichen einer Infektion achten. Vor Therapiebeginn Tuberkulose (TB) und virales Hepatitis-Screening durchführen, bei aktiver TB nicht anwenden, bei latenter TB Prophylaxe einleiten, bei Herpes zoster Unterbruch in Erwägung ziehen. Aktualisierung des Impfstatus vor Beginn empfohlen. Lebendimpfstoffe nicht empfohlen. Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse über- wachen und bei Symptomen Therapie abbrechen. Divertikulitis und seltene gastrointestinale Perforationen beobachten. ANC, ALC, Hb, Lipide und hepatische Transaminasen über- wachen. **IA:** Vorsicht bei gleichzeitiger Verabreichung mit starken CYP3A4 Inhibitoren. Gleichzeitige Verabreichung mit starken CYP3A4 Induktoren nicht empfohlen (z.B. Rifampicin). **SS:** Während Schwangerschaft oder Stillzeit nicht anwenden. **UW:** *Sehr häufig:* Akne (bei AD), Infektionen der oberen Atemwege, umfasst: akute Sinusitis, Laryngitis, Nasopharyn- gitis, oropharyngeale Schmerzen, Pharyngitis, Pharyngotonsillitis, Rhinitis, Sinusitis, Tonsillitis, Virusinfektion der oberen Atemwege **P:** 15 mg: 28 Retardtabletten. Abgabekategorie B. **Z:** AbbVie AG, Alte Steinhauserstrasse 14, 6330 Cham, Tel. (+41) 41 399 15 00 (V6).

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen, siehe Arzneimittel-Fachinforma- tion RINVOQ® auf www.swissmedinfo.ch.

abbvie

Fokus auf die Haut- und Nagelbeteiligung bei Psoriasis Arthritis und Therapieentscheid gemäss den aktuellen GRAPPA-Empfehlungen

Dr. med. Andrea Amstad, Rheumatologie, Universitätsspital Basel



Dr. med.
Andrea Amstad

Einleitung

Ende 2021 wurden die neuen GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) Empfehlungen zur Behandlung der Psoriasis Arthritis publiziert¹.

Die aus Rheumatologen und Dermatologen bestehende Expertengruppe gibt Empfehlungen zu den klinischen Hauptdomänen der Psoriasisarthritis ab inklusive dem Haut- und/oder Nagelbefall als Hilfe für den individuellen Therapieentscheid (Tab. 1).

Dies im Unterschied zu den EULAR Empfehlungen (aktuellster Stand 2019), wo die Psoriasis Arthritis und deren muskuloskeletale Beteiligung mit peripheren Arthritiden, axialem Befall, Daktylitiden oder Enthesitiden im Vordergrund steht.

Methodik

Die wenigen Abweichungen der EULAR und GRAPPA Empfehlungen ergeben sich auch aus einer unterschiedlichen Anwendung der Evidenzbeurteilung der aktuellen Studienlage. EULAR bedient sich den Oxford Criteria for Evidence Based Medicine levels, GRAPPA benutzt seit 2015 die GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Methodik², beides sind standardisierte methodische Vorgehen, um eine systemische Evidenzgraduierung und somit Empfehlungen für Leitlinien vorzunehmen.

Psoriasis und Psoriasis-Arthritis

Die Psoriasis und Psoriasis Arthritis sind chronische Autoimmunerkrankungen mit Beteiligung des angeborenen und erworbenen Immunsystems³. Die Psoriasis kann sich sehr heterogen manifestieren, vereinfacht beziehen wir uns nachfolgend hauptsächlich

auf die Plaque-Psoriasis (frühere Psoriasis vulgaris). Insgesamt sind ca. 125 Millionen Individuen weltweit von einer Psoriasis betroffen, mit regionalen Unterschieden. Die Inzidenz ist aus noch unbekanntem Gründen zunehmend. Männer und Frauen scheinen gleich stark betroffen, die meisten Erkrankten sind bei Erstdiagnose zwischen 30–60-jährig. Ca. 11–30% der Psoriasis-Patienten leiden an einer begleitenden Psoriasis Arthritis^{4,5}, die sich mit peripherer und/oder axialer Gelenkbeteiligung, Enthesitiden und Daktylitiden manifestieren kann.

Typischerweise geht bei der Psoriasis Arthritis die Haut- der Gelenkbeteiligung voraus, bei ca. 30% ist die Gelenksmanifestation jedoch Erstsymptom. Bei Befall der Kopfhaut, der interglutealen und perianalen Region, sowie bei Nagelbefall kommt es häufiger zu begleitender Arthritis⁶.

Therapie der Haut-Psoriasis

Die Haut-Psoriasis kann bei mildem Befall mittels topischer Therapie oder bei moderat-schwerer Psoriasis mittels systemischer Therapie inkl. Biologika und UV-Therapie behandelt werden.

Unabhängig von einer assoziierten Psoriasis Arthritis empfiehlt der International Psoriasis Council eine systemische Therapie der Haut-Psoriasis bei⁷:

- A. Betroffenen Body Surface Area (BSA) >10%,
- B. Schwere Beteiligung der Kopfhaut, des Genitalbereichs des sichtbaren Hautareals, Nagelablösung/Verformung von min. 2 Nägeln, begleitender starker Juckreiz oder
- C. Versagen der topischen Therapie.

Für die systemische Therapie werden konventionelle DMARDs (Vitamin-A-Derivat Acitretin, Ciclosporin,

Fumarate, Methotrexat), als auch small molecules (Apremilast), targeted synthetic (ts) DMARDS (JAKi) und Biologika (TNF-i, IL-17i, IL-12i/23i, IL-23i) eingesetzt.

Hautbeteiligung bei Psoriasis Arthritis

Die topische Behandlung wird bei limitiertem Befall der Körperoberfläche (<10%) als Erstlinientherapie empfohlen.

Bei Patienten mit ungenügendem Ansprechen kann des Weiteren eine Phototherapie (bei Befall des

Stamms und der Extremitäten) und/oder eine Erweiterung zur systemischen Therapie mit csDMARDS, tsDMARDS oder bDMARDS empfohlen werden.

Für die csDMARDS Leflunomid und Sulfasalazin liegt im Gegensatz zu Methotrexat nur eine bedingte Therapieempfehlung vor, aufgrund der weniger starken Wirkung auf die Haut-Psoriasis⁸.

Welche Therapie ist zu bevorzugen?

Die Grappa Empfehlungen geben aus den möglichen effektiven Therapien bei Hautbeteiligung keine klare

Die Therapie sollte so viele Manifestationen wie möglich abdecken, die Wahl erfolgt nach Patientenpräferenz / früheren Therapien / Komorbiditäten und assoziierten Erkrankungen

Periphere Arthritis	Axiale Manifestation	Enthesitis	Daktylitis	Haut	Nägel
Cs DMARDS (+- NSAR/Steroidinjektionen)	NSAR (Physiotherapie)	NSAR	NSAR	Topische Therapie	Topische Therapie
↓	↓	↓	↓	↓	↓
TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i CTLA-4-Ig	TNFi, IL-17i oder JAKi	MTX, TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i CTLA-4-Ig	MTX, TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i CTLA-4-Ig	UV-Therapie csDMARDS TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i	TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, PDE4i

bei ungenügendem Ansprechen Biologika wechseln, regelmässige Überprüfung des Therapieziels

Fett = starke Empfehlung, **Standard** = bedingte Empfehlung

Tab 1: GRAPPA 2021 Empfehlungen zur Behandlung der Psoriasis Arthritis (adaptiert nach Coates et al.)

Medikament	Wirkungsweise	Kassenzulässige Indikation	Anwendung (s.c.)
Stelara® (Ustekinumab)	Anti p40 IL12/23	Aktive Psoriasis Arthritis +- MTX	45mg Woche 0, 4. Dann alle 12 Wochen
Tremfya® (Guselkumab)	Anti p19 IL-23	Aktive Psoriasis Arthritis +- csDMARD	100 mg Woche 0, 4, dann alle 8 Wochen
Skyrizi® (Risankizumab)			150mg Woche 0, 4, dann alle 12 Wochen
Ilumetri® (Tildrakizumab)		Mittel-Schwere Plaque Psoriasis nach Versagen eines DMARD	100 mg Woche 0, 4, dann alle 12 Wochen

Tab. 2: Aktuelle in der Schweiz zugelassene IL-12/23 oder IL-23 Inhibitoren

Priorisierung zur Wahl der Erstlinientherapie. Eine mögliche Überlegenheit von IL-17 und IL-12/23 Inhibitoren gegenüber den TNF alpha Inhibitoren für die Hautbeteiligung wird aber postuliert.

Dies begründet sich auf den folgenden Vergleichsstudien:

- **IL-17A vs. TNFi:** In der SPIRIT-H2H Studie erreichten 80,2% unter Ixekizumab PASI75 nach 24 Wochen im Vergleich zu 68,9% unter Adalimumab ($p = 0,02$)⁹
- In der EXCEED Studie erreichten 31% den kombinierten Endpunkt aus ACR50 und PASI100 unter Secukinumab im Vergleich zu 19% unter Adalimumab ($p=0,009$)¹⁰.
- **IL12/23i vs. TNFi:** In der ECLIPSA Studie erreichten 86% unter Ustekinumab PASI90 nach 12 Wochen, verglichen mit 29% unter TNFi¹¹.

Nagelbeteiligung

Je nach Lokalisation des Entzündungsprozesses finden sich bei der Nagelpsoriasis unterschiedliche Phänotypen. Bei Beteiligung der Nagelmatrix, welche die Keratin-bildenden Zellen beherbergt, aus denen sich die Nagelplatte schiebt, bilden sich klinisch Tüpfelnägel oder eine proximale Leukonychie.

Bei Inflammation des unter der Nagelplatte liegenden Nagelbetts finden sich Ölflecken, Onycholyse oder subungale Hyperkeratose¹².

Die Onycholyse ist häufiger mit einer Psoriasis-Arthritis assoziiert, wahrscheinlich als Ausdruck einer enthesealen Entzündung. Insgesamt gilt die Nagelbeteiligung als negativer prognostischer Faktor für das Therapie-Ansprechen der Haut³.

Aufgrund der ungenügenden Studienlage mit meist Subanalysen und kleinen Fallzahlen ist eine Aussage zu vielen topischen Behandlungen eingeschränkt¹³.

Bei isolierter Nagelpsoriasis wird bei zwei bis drei betroffenen Nägeln eine topische Behandlung und bei >3 betroffenen Nägeln ergänzend eine systemische Behandlung empfohlen¹⁴.

Bei der Nagelbehandlung ist Geduld gefragt. Die Erneuerung des Daumennagels benötigt beispielsweise ca. 6 Monate.

Unterstützend sollten die Patienten mechanische, thermische oder chemische Irritationen der Nägel vermeiden, die die Bildung von Psoriasis-Efflo-

Therapie	Empfehlungsgrad		
	Ungenügende Evidenz	Bedingte Empfehlung	Gute Evidenz
Topisch	Corticosteroide Calcipotriol Tazarotene Cyclosporin	Tacrolimus Calcipotriol/Betamethason	
Interventionen	Phototherapie	Intraläsionale Triamcinolon-Injektionen Gepulster Farbstofflaser	
Oral	Alitretinoin Fumarate	JAKi Apremilast Acitretin Methotrexat Cyclosporin	
Biologika			IL-12/23i IL-23i IL-17i TNFi

Tab. 3: GRAPPA Therapie-Empfehlungen 2021 zur Nagelbeteiligung bei Psoriasis-Arthritis.

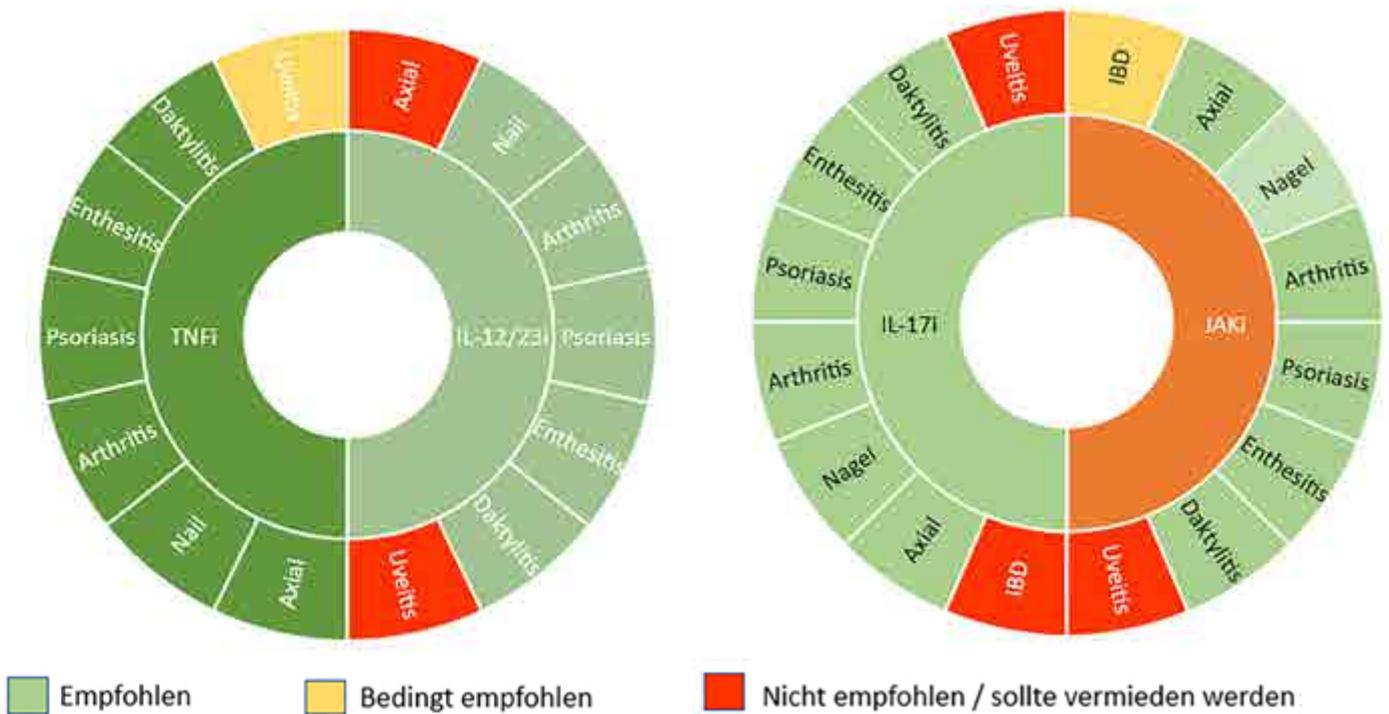


Abb. 1: Übersicht der GRAPPA 21 Empfehlungen.

Adaptiert nach Sunzini et.al. – What’s new and what’s next for biological and targeted synthetic treatments in psoriatic arthritis?¹⁶

reszenzen triggern können (Köbner Phänomen), indem sie die Nägel kurz schneiden und nicht mit scharfen/spitzigen Gegenständen unter dem Nagelrand reinigen¹⁵.

Dermatologische und Rheumatologische Co-Betreuung ist wichtig

Die Wahl der individuellen Therapie sollte wie gewohnt unter Berücksichtigung der begleitenden Komorbiditäten (wie Herzinsuffizienz, kardiovaskuläre Risikofaktoren oder psychische Grunderkrankungen) und assoziierten Pathologien wie Uveitis /chronisch entzündliche Darmerkrankungen erfolgen.

Zusammenfassend verdeutlicht die Komplexität der mannigfaltigen Therapieoptionen die Wichtigkeit der idealerweise gemeinsamen dermatologischen und rheumatologischen Co-Betreuung der Patienten mit Psoriasis-Arthritis.

Referenzen:

- Coates, L.C., et al., Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*, 2022. 18(8): p. 465–479.
- Guyatt, G.H., et al., GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008. 336(7650): p. 924–6.
- Greb, J.E., et al., Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers*, 2016. 2: p. 16082.
- Gelfand, J.M., et al., Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol*, 2005. 53(4): p. 573.
- Mease, P.J., et al., Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*, 2013. 69(5): p. 729–735.
- Wilson, F.C., et al., Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*, 2009. 61(2): p. 233–9.
- Nast, A., et al., EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020. 34(11): p. 2461–2498.
- Duffin, K.C., et al., Treatment of Psoriasis in Patients With Psoriatic Arthritis: An Updated Literature Review Informing the 2021 GRAPPA Treatment Recommendations. *J Rheumatol*, 2023. 50(1): p. 131–143.
- Mease, P.J., et al., A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*, 2020. 79(1): p. 123–131.
- McInnes, I.B., et al., Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet*, 2020. 395(10235): p. 1496–1505.
- Araujo, E.G., et al., Effects of ustekinumab versus tumor necrosis factor inhibition on enthesitis: Results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study. *Semin Arthritis Rheum*, 2019. 48(4): p. 632–637.
- Schons, K.R., et al., Nail psoriasis: a review of the literature. *An Bras Dermatol*, 2014. 89(2): p. 312–7.
- Laheru, D., et al., Management of Nail Disease in Patients With Psoriatic Arthritis: An Updated Literature Review Informing the 2021 GRAPPA Treatment Recommendations. *J Rheumatol*, 2022. 14. Rigopoulos, D., N. Rompoti, and S. Gregoriou, Management of Nail Psoriasis. *Dermatol Clin*, 2021. 39(2): p. 211–220.
- Richert, P.B., Nagelpsoriasis Praktische Tipps zum optimalen Management. 2022: European Academy of Dermatology and Venereology Congress.
- Sunzini, F., et al., What’s new and what’s next for biological and targeted synthetic treatments in psoriatic arthritis? *Expert Opin Biol Ther*, 2022. 22(12): p. 1545–1559.

Derma-Rheuma – Fallbeispiele aus der interdisziplinären, pädiatrischen Sprechstunde

Dr. med. Silke Schroeder-Kohler, pädiatrische Rheumatologie, Universitäts-Kinderspital Zürich

Dr. med. Martin Theiler, Zentrum Kinderhaut, Dermatologie, Universitäts-Kinderspital Zürich



Dr. med.
Silke
Schroeder-Kohler

Einleitung

Am Universitäts-Kinderspital Zürich existiert seit 2009 eine interdisziplinäre dermatologisch-rheumatologische Sprechstunde. Während zu Beginn lediglich einzelne Patienten und Patientinnen gemeinsam beurteilt wurden, findet sie aufgrund der positiven Erfahrungen und des zunehmenden Bedarfs zwischenzeitlich in regelmässigem Rhythmus statt.

Die Patienten und Patientinnen werden einerseits von externen Kollegen und Kolleginnen bei interdisziplinären Fragestellungen direkt zugewiesen. Andererseits stammen die Kinder aus der internen dermatologischen respektive rheumatologischen Sprechstunde, sowie von vielen anderen Disziplinen wie der allgemeinen Pädiatrie, der Gastroenterologie oder auch der interdisziplinären Notfallstation.

Das Spektrum der in diesem Rahmen behandelten Krankheitsbilder ist breit und umfasst alle Formen der entzündlichen Bindegeweberkrankungen, Vasculitiden, die unterschiedlichen Typen der juvenilen idiopathischen Arthritis mit begleitenden kutanen Symptomen und vasookklusive Erkrankungen, um nur einige Beispiele zu nennen.

Im Laufe der Zeit sind zudem neue Krankheitsbilder hinzugekommen wie beispielsweise durch COVID-19 hervorgerufene Manifestationen an Gelenken und Haut. Daneben wurde in den letzten Jahren auch für Kinder eine Vielzahl neuer immunmodulatorischer Medikamente zugelassen, welche ganz neue Behandlungsmöglichkeiten eröffnen. Damit einhergehend sind zunehmend spezifisch auf das Kindesalter fokussierte Studiendaten verfügbar, was zur Entwicklung von internationalen Thera-

piestandards auch in dieser Patientengruppe geführt hat.

Von der interdisziplinären Sprechstunde profitieren in erster Linie die Patienten und Patientinnen, da sie gleichzeitig die Expertise beider Fachdisziplinen in Anspruch nehmen können. Abklärungen, Beratung und Therapie erfolgen entsprechend koordiniert, was Doppelspurigkeiten und unnötige Termine vermeidet. Auch ist eine kontinuierliche Betreuung mit gleichbleibenden Ansprechpartnern gewährleistet.

Umgekehrt ermöglicht dieses Gefäss auch ein gegenseitiges sowie gemeinsames Lernen. Der jeweils andere Hintergrund erweitert den eigenen Horizont und trägt damit massgeblich zu einer Steigerung der Behandlungsqualität bei.

In der Folge möchten wir anhand von drei klinischen Beispielen Einblick in unsere klinische Tätigkeit geben.

Dermatologische Nebenwirkung bei rheumatologischer Therapie

Fallbeschreibung 1: In der rheumatologischen Sprechstunde stellte sich eine 10-jährige Patientin aufgrund jahrelanger Schmerzen im Bereich des rechten Sprunggelenkes vor. Mittels MRI und weiterer Diagnostik wurde die Diagnose einer chronisch rekurreierenden, multifokalen Osteomyelitis (CRMO) gestellt mit ausgedehntem Befall der distalen Tibiametaphyse und des Os naviculare rechts. Zudem bestanden Signalalterationen auch in der proximalen Tibia links. Bei Persistenz der Beschwerden und einer Zunahme der ossären Manifestationen im MRI unter NSAR wurde die Behandlung gemäss aktueller Behandlungsempfehlungen auf Adalimumab umgestellt¹.

Schon drei Monate nach Therapiestart war die Patientin im Alltag absolut beschwerdefrei und konnte wieder uneingeschränkt ihren sportlichen Aktivitäten nachgehen.

Allerdings traten nach weiteren fünf Monaten Behandlung erythematöse, teils exsudative, krustige, juckende bis schmerzhafte Plaques im Bereich des Skalps auf (Abb. 1a und b). Vereinzelt bestanden auch erythemasquamöse Plaques an anderer Lokalisation und ein Befall einzelner Nägel (Abb. 1c und d). Es erfolgte eine dermatologische Mitbeurteilung und aufgrund des Kontexts und der charakteristischen klinischen Präsentation wurde die Diagnose einer paradoxen psoriasiformen Reaktion unter TNF-alpha-Inhibition gestellt²⁻⁴. Eigen- wie Familienanamnese waren hinsichtlich Psoriasis bland.

Unter prolongierter Behandlung mit potenten topischen Steroiden und Vitamin-D-Analoga konnten die Hautmanifestationen so weit kontrolliert werden, dass eine Fortsetzung des TNF-Blockers möglich war.

Diskussion: Das Auftreten paradoxer psoriasiformer Reaktionen unter TNF-Blockern (paradox, da die TNF-Inhibitoren sehr erfolgreich zur Therapie der Psoriasis eingesetzt werden) ist bei Erwachsenen wie Kindern gut bekannt und betrifft deren Einsatz in allen Bereichen, namentlich der Dermatologie, Rheumatologie und Gastroenterologie^{2,3}. Pathogenetisch dürfte eine dysregulierte Typ-I-Interferonantwort unter TNF-Inhibition zugrunde liegen³.

Das Risiko des Auftretens psoriasiformer Manifestationen scheint abhängig zu sein vom eingesetzten TNF-Blocker und der behandelten Erkrankung. Über alle TNF-Blocker und Erkrankungen gesehen, beträgt das Risiko 3–5%^{2,3,5}. Unter Infliximab dürften etwa 8%, unter Adalimumab 3–4% und unter Etanercept 1% betroffen sein². Mehrere Arbeiten weisen zudem darauf hin, dass Patienten und Patientinnen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, namentlich M. Crohn, am häufigsten betroffen sind^{4,5}.

In unserem Kollektiv an pädiatrischen Patienten und Patientinnen mit CRMO entwickelten um die 50% paradoxale psoriasiforme Reaktionen. Ob diese Beobachtung einer zufälligen Häufung entspricht, ist schwierig zu beurteilen. Die limitierte Literatur legt für CRMO-Patienten und Patientinnen mit bis zu 18% eine deutlich höhere Inzidenz paradoxer psoria-



Abb. 1: Paradoxe psoriasiforme Reaktion unter TNF-Blocker mit charakteristischem Skalpbefall (a, b) Psoriasiforme Plaques im Bereich des Unterschenkels (c) sowie psoriatische Nagelveränderungen (d).

siformer Reaktionen als bei anderen Grunderkrankungen nahe⁶⁻⁸. Es bleibt jedoch zu erwähnen, dass das Hintergrundrisiko für Psoriasis bei CRMO bereits ohne TNF-Inhibitor deutlich erhöht ist⁹.

Die paradoxen psoriasiformen Manifestationen unter TNF-Blockade sind oftmals durch einen ausge-

Milde bis mittelschwere psoriasiforme Reaktion

Gesicht: TCS Klasse I–II; TCI

Stamm/Extremitäten: TCS Klasse III; TCI; Vitamin-D-Analoga

Handflächen/Fusssohlen: TCS Klasse III–IV

Skalp: TCS Klasse III–IV, Vitamin-D-Analoga; Ketoconazol-, Selen- oder Ciclopirox-haltige Shampoos

Mittelschwere bis schwere psoriasiforme Reaktion, ungenügendes Ansprechen auf Topika

TNF-Blocker stoppen (falls möglich), allenfalls TNF-Blocker rotieren

Sofern TNF-Blocker weitergegeben werden muss:

Lichtbehandlung

Methotrexat

Ciclosporin A

Anderes Biologikum (ustekinumab, ixekizumab, secukinumab)

Tab.: Behandlungsmöglichkeiten der paradoxen psoriasiformen Reaktionen unter TNF-Blocker. Modifiziert nach^{2,8}. TCS: topische Kortikosteroide, TCI: topische Calcineurininhibitoren (Protopic®, Elidel®).



Abb. 2: Inflammatorische Akne vulgaris unter Behandlung mit Isotretinoin.

prägten und prädominanten Skalpbefall gekennzeichnet mit Ausbildung einer Alopezie. Auch die palmoplantare Haut ist häufig betroffen, nicht selten mit Ausbildung von Pusteln²⁻⁴.

Die Behandlung der Hautmanifestationen ist abhängig von Schweregrad und Lokalisation (vgl. **Tabelle**)^{2,8}. Milde bis mittelschwere psoriasiforme Läsionen können oft mittels Topika wie potenten Kortikosteroiden, Vitamin-D-Analoga und Calcineurininhibitoren kontrolliert werden. Bei schwererem Hautbefall soll nach Möglichkeit der TNF-Blocker gestoppt (oder gewechselt) werden. Ist dies nicht möglich oder kommt es nicht zu einer Resolution nach Beendigung der Behandlung, können eine Phototherapie oder weitere Immunmodulatoren wie Methotrexat, Ciclosporin A, Ustekinumab oder IL-17-Blocker eingesetzt werden^{2,8}.

Wir mussten bei zwei von uns behandelten Kindern mit CRMO den TNF-Blocker stoppen, die anderen liessen sich wie im Patientenbeispiel mit Topika ausreichend behandeln.

Rheumatologische Nebenwirkung bei dermatologischer Therapie

Fallbeschreibung 2: Ein 14-jähriger, aus Griechenland stammender Patient stellte sich notfallmässig bei seit 2 Wochen rasch progredienten, immobilisierenden Rückenschmerzen tieflumbal und sakral vor. Die klinische Untersuchung war vereinbar mit einer Sakroiliitis. Der übrige Gelenkstatus sowie die klinische Untersuchung waren unauffällig, laborche-

misch zeigten sich leicht erhöhte Entzündungsparameter, HLA-B27 war negativ.

In der Systemanamnese bestanden abgesehen von einer ausgeprägten Akne vulgaris, welche seit 2 Monaten mit Isotretinoin behandelt wurde und darunter aufflammte, keine Auffälligkeiten (**Abb. 2**). Auch die Familienanamnese war unauffällig, insbesondere ohne Hinweise auf eine Psoriasis oder Spondarthropathien.

Im MRI bestätigte sich eine beidseitige Sakroiliitis, zudem bestand eine Enthesitis mit Ostitis an den Deckplatten von LWK 2 und 3 ohne Zeichen einer Osteomyelitis, so dass die Diagnose einer enthesitis-assoziierten juvenilen idiopathischen Arthritis gestellt wurde (**Abb. 3**).

In den differentialdiagnostischen Überlegungen wurde in Anbetracht der schweren Akne vulgaris an ein SAPHO-Syndrom gedacht. Auch andere mit pustulösen Hautmanifestationen assoziierte Erkrankungen wie monogenetische autoinflammatorische Syndrome (DIRA, DITRA, PAPA, PAPASH) wurden in Betracht gezogen, schienen aber weniger passend. Als Arbeitshypothese im Vordergrund stand jedoch aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs eine durch Isotretinoin induzierte Sakroiliitis.

Isotretinoin wurde sofort gestoppt und eine Behandlung mit einem NSAR begonnen. Aufgrund der exazerbierten Akne wurde parallel mit Spiricort für 2 Wochen und Dapson begonnen. Unter diesen Massnahmen kam es innert weniger Tage zu einer deutlichen Besserung der rheumatologischen Symptomatik. Das NSAR konnte nach 8 Wochen gestoppt werden und die Befunde zeigten sich im Verlaufs-MRI nach 3 Monaten normalisiert. Das Dapson wurde bei ausgeheilter Akne vulgaris nach 9 Monaten ebenfalls gestoppt und der Patient ist seit nunmehr 2 Jahren ohne Behandlung symptomfrei.

Diskussion: Isotretinoin stellt seit Jahrzehnten die Therapie der Wahl für schwere Formen der Akne vulgaris dar. Systemische Retinoide können mit Nebenwirkungen am Bewegungsapparat assoziiert sein. Diese umfassen Myalgien und Arthralgien, Verkalkungen von Sehnen und Bändern, sowie in Abhängigkeit von Dosis und Therapiedauer auch Hyperostosen an der Wirbelsäule (DISH-like) und vorzeitigen Epiphysenschluss¹⁰. In den letzten Jahren haben sich zudem Berichte zu Beschwerden

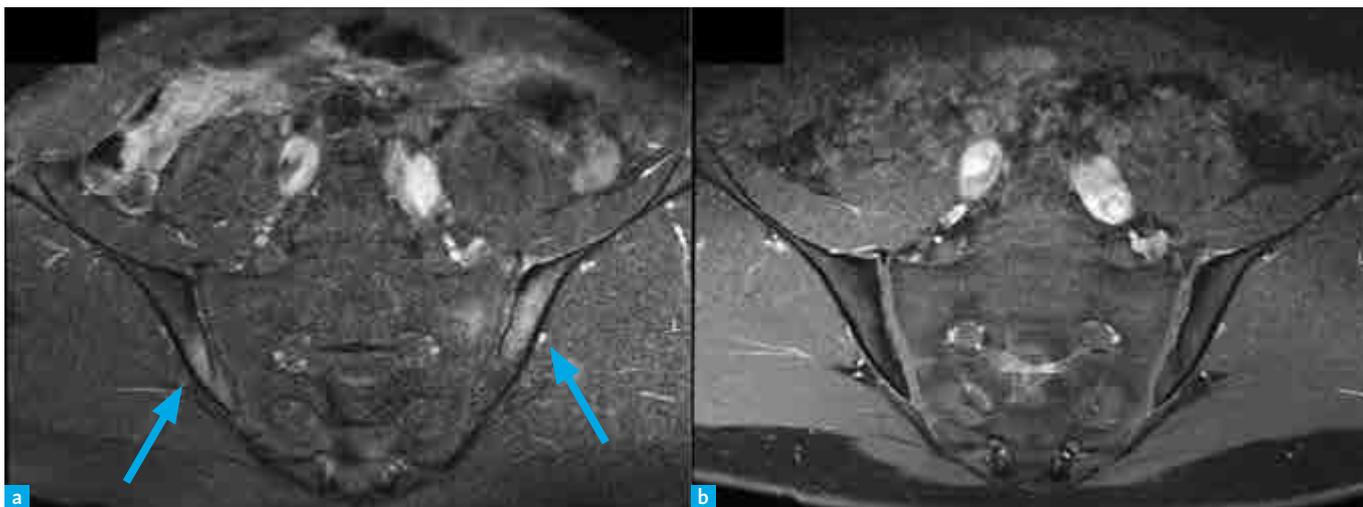


Abb. 3: Akute beidseitige Sakroiliitis (a, Pfeile) zwei Monate nach Beginn einer Behandlung mit Isotretinoin. Vollständige Regredienz 3 Monate nach Stopp von Isotretinoin und kurzzeitiger Behandlung mit NSAR (b).

der unteren Wirbelsäule bei bis zur Hälfte der mit Isotretinoin behandelten PatientInnen gehäuft^{11,12}. Während diese oftmals mechanischer Natur sind, scheinen entzündliche Veränderungen im Sinne einer Sakroiliitis und anderer Spondarthropathie-assoziiierter Manifestationen über mehrere Publikationen hinweg konsistent bei ca. 10% der mit Isotretinoin behandelten Jugendlichen aufzutreten, wobei ein Grossteil der PatientInnen HLA-B27 negativ ist¹⁰⁻¹⁵. Die meisten dieser Berichte stammen aus dem Nahen Osten, so dass die hohe Inzidenz möglicherweise auf Kofaktoren zurückzuführen ist. Kürzlich haben wir aber auch eine Schweizer Patientin mit ausgeprägter Sakroiliitis unter Isotretinoin behandelt, so dass bei allen PatientInnen mit entsprechender Symptomatik unter Isotretinoin an diese Zusammenhänge zu denken ist.

Therapie der Wahl ist ein sofortiger Stopp von Isotretinoin und Beginn mit einem NSAR, worunter die meisten Betroffenen rasch beschwerdefrei werden. In Einzelfällen waren Methotrexat oder ein TNF-alpha-Blocker erforderlich¹⁵.

Lokalisierte Sklerodermie (Morphea) – auf die frühere Therapie kommt es an

Fallbeschreibung 3: Die Patientin wurde zugewiesen aufgrund einer rasch progredienten Verdickung und Sklerose der Haut im Bereich der Wange rechts über die vergangenen zwei Monate (Abb. 4a und c). Anamnestisch hatte der Prozess bereits 6 Monate davor begonnen mit einer hellen Makula, zudem

wurde eine zunehmende Anhebung des rechten Mundwinkels beobachtet.

Im Rahmen der klinischen Untersuchung wurde eine vergleichbare, lineäre Läsion auch im Bereich der rechten Schulter inklusive Oberarm ersichtlich (Abb. 4e). Zudem war eine Verhärtung des Tractus iliotalialis am Oberschenkel rechts ohne Oberflächenveränderung, aber mit geringerem Umfang im Vergleich zu links, augenfällig.

Der rheumatologische Status ergab eine eingeschränkte Extension des rechten Ellbogens, des rechten Knies und des rechten OSG. Das Kiefergelenk war, soweit beurteilbar, uneingeschränkt.

Die Diagnose einer ausgedehnten, rasch progredienten, lineären lokalisierten Sklerodermie (Morphea) wurde gestellt. Im Schädel-MRI fanden sich keine Hinweise auf eine Kiefergelenksarthrititis und keine Hinweise auf intrazerebrale Manifestationen einer zirkumskripten Sklerodermie¹⁶. Allerdings wurde bei deutlicher Unterkieferasymmetrie zur Beobachtung des Kieferwachstums eine kieferorthopädische Anbindung bei einem für Kiefergelenksarthrititis spezialisierten Kollegen initiiert.

Eine Therapie mit i.v.-Methylprednisolonpuls, oralen Steroiden und Methotrexat s.c. wurde initiiert¹⁷. Zudem wurde mit Physiotherapie gestartet.

Unter der etablierten Therapie kam es nur zu einem ungenügenden Ansprechen, weswegen nach 3 Mo-

naten zusätzlich mit Abatacept i.v. gestartet wurde¹⁸. In der Folge zeigte sich ein sehr gutes Therapieansprechen mit praktisch vollständiger Regredienz der kutanen Sklerose (Abb. 4b und d). Die orale Steroidtherapie wurde nach 8 Monaten,

Abatacept nach 12 Monaten beendet und mit Methotrexat alleine fortgefahren.

Im Rahmen der regelmässigen interdisziplinären Kontrollen fiel im Verlauf eine Beinlängendifferenz zu Ungunsten des betroffenen Beins auf, was bei der lineären zirkumskripten Sklerodermie gut bekannt ist. Zusätzlich zeigten sich eine leicht zunehmende Einsenkung im Bereich der Stirn und ein neues, kleines alopezisches Areal parietal rechts als Zeichen einer neuen Aktivierung der Erkrankung, weswegen nach 1,5 Jahren Pause wieder mit Abatacept i.v. begonnen werden musste. Kurz darauf musste das Methotrexat bei massiver Übelkeit gestoppt und mit Abatacept alleine fortgefahren werden.

Unter Physiotherapie kam es zu einer deutlichen Besserung der Beweglichkeit v.a. im Ellbogen- und Kniegelenk. Das Sprunggelenk zeigte weiter leichte Einschränkungen in der Flexion/Extension, was die Patientin aber im Alltag nicht einschränkte.

Nach knapp 2 Jahren Monotherapie und stabilen Befunden erfolgte ein neuerlicher Therapiestopp. Allerdings bestanden schon nach 4 Monaten in der ambulanten Verlaufskontrolle erneute Aktivitätszeichen, so dass Abatacept wiederum gestartet werden musste.

Diskussion: Die lokalisierte Sklerodermie oder Morphea ist eine entzündliche Erkrankung der Haut und des subkutanen Fettgewebes, die zu einer Verhärtung dieser Strukturen durch Kollagenvermehrung und im Verlauf zu einer Atrophie führt. Je nach Subtyp können tiefere Strukturen wie Muskeln, Gelenke und Knochen mitbefallen sein^{16,19}. Die Morphea ist die häufigste Form der Sklerodermie im Kindesalter und von der systemischen Sklerose klar abzugrenzen^{19,20}. Übergänge werden nicht beobachtet.

Die Pathogenese der lokalisierten Sklerodermie ist bis heute nicht gänzlich geklärt. Es wird von einer genetischen Disposition ausgegangen²¹. Wie bei vielen Autoimmunerkrankungen wurden zudem verschiedene Auslöser beschrieben, die als Trigger der Erstmanifestation in Frage kämen²¹. Bisher konnte allerdings kein eindeutiger kausaler Zusammenhang nachgewiesen werden. Insbesondere gilt dies auch für die früher oft berichtete Induktion durch eine stattgehabte Infektion mit Borrelia.

Die Inzidenz der lokalisierten Sklerodermie im Kindesalter beträgt 3,4/1000 000²². Dieses seltene

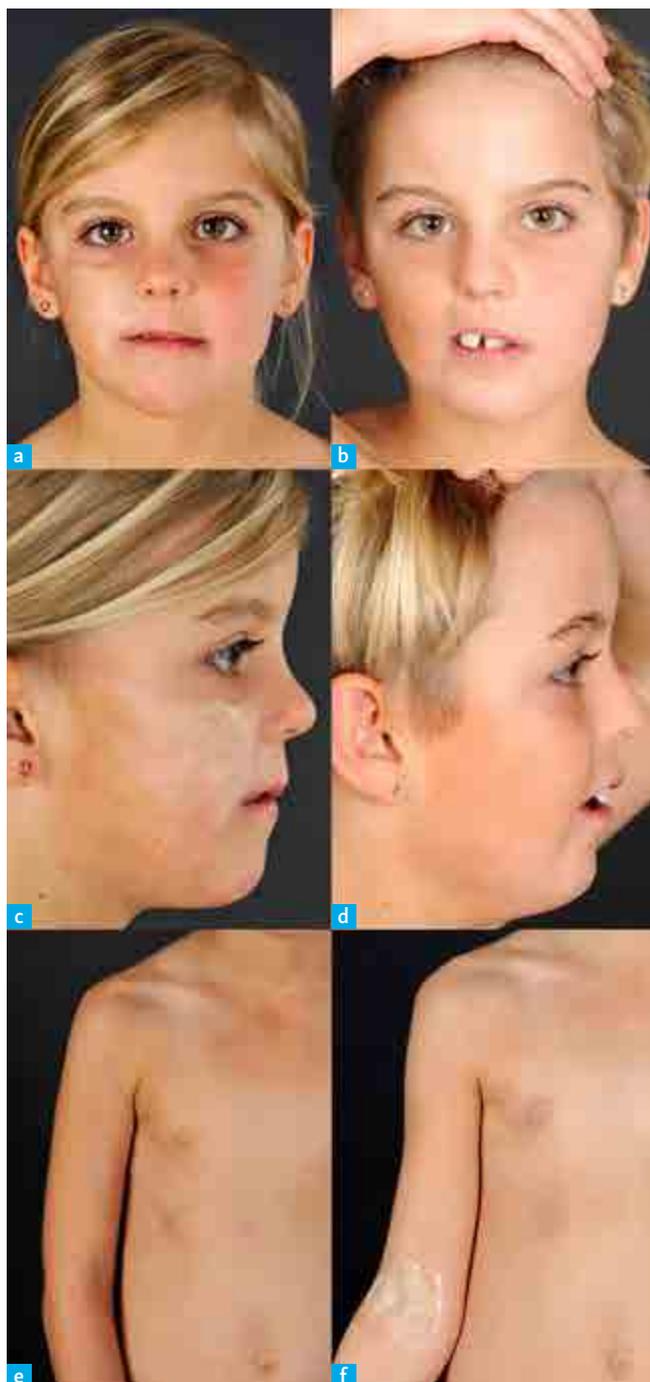


Abb. 4: a, c Rasch progrediente lineäre lokalisierte Sklerodermie an der rechten Wange und e an Schulter und Arm rechts. b, d, f Eindrückliche Regredienz der Sklerose unter Behandlung mit systemischen Steroiden, Methotrexat und Abatacept.

Auftreten führt gemeinsam mit dem schleichenden, initial oft unspezifischen Beginn häufig zu einer verzögerten Zuweisung und Diagnosestellung²³. Ein ungünstiges Outcome mit irreversiblen Residuen ist die Folge einer verspäteten Therapieeinleitung. Zudem zeigen spät diagnostizierte und behandelte Patienten und Patientinnen auch eine höhere Rückfallrate²⁴.

Ein grosses Problem stellt die Einschätzung der entzündlichen Aktivität der Erkrankung dar. Bis heute gibt es keine validierten Parameter, die diese sicher darstellen können. Weder eine Biopsie noch Laborparameter oder das MRI können die Entzündungsaktivität zuverlässig einschätzen^{17,25}. Vor allem klinische Verlaufsuntersuchungen und eine gute Fotodokumentation können bei der Einschätzung der Aktivität hilfreich sein.

Es werden verschiedene Formen der lokalisierten Sklerodermie unterschieden, wobei im Kindesalter mit Abstand am häufigsten die lineäre Form auftritt^{19,26,27}. Sie tritt meist unilateral am Kopf («en coup de sabre» – Säbelhieb) oder an den Extremitäten auf. Oftmals sind bei dieser Manifestation auch die darunter liegenden Muskeln und Knochen und infolgedessen Gelenke betroffen, was zu Bewegungseinschränkungen und/oder zu Wachstumsstörungen an der betroffenen Lokalisation führen kann^{16,28}. Bei Läsionen am Kopf können auch ZNS-Manifestationen wie lokalisierte Atrophien, Verkalkungen bis hin zur ZNS-Vaskulitis auftreten. Entsprechend ist bei Befall des Kopfes ein Schädel-MRI als Baseline-Untersuchung indiziert^{17,27}. Aufgrund des gehäuften Auftretens von Uveitiden sollten insbesondere in den ersten Jahren der Erkrankung regelmässige ophthalmologische Kontrollen erfolgen¹⁷.

Ziel der Therapie ist, das Fortschreiten des entzündlichen Prozesses zu stoppen und weitere Komplikationen zu vermeiden. Entgegen früheren Annahmen zeigen sklerosierte Areale unter antientzündlicher Therapie durchaus das Potential zur Regredienz²⁹.

Therapie der Wahl für alle Formen der aktiven lineären lokalisierten Sklerodermie ist eine Kombinationstherapie mit systemischen Steroiden und Methotrexat^{17,27,29-31}. Als klassische second-line Behandlung bei Methotrexat-Unverträglichkeit oder ungenügendem Ansprechen gilt Mycophenolat-Mofetil³²⁻³⁴.

Zunehmend erscheinen Berichte zum erfolgreichen Einsatz von Abatacept bei therapierefraktären oder rasch progredienten Formen der lokalisierten Sklerodermie im Kindesalter^{18,35}. Auch in unserer Erfahrung bewährt sich dieses Medikament sehr und wird von uns zunehmend grosszügig in dieser Indikation eingesetzt.

Hinsichtlich Dauer der antientzündlichen Systemtherapie existiert kein Konsens. Sicherlich sollten 1–2 Jahre keine Hinweise auf Aktivität vorliegen, bevor die Therapie gestoppt wird. Aufgrund des hohen Rezidivrisikos von mind. 25% (auch nach Jahren!) sind regelmässige Verlaufskontrollen nach Therapieende zwingend indiziert³⁶.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Wir hoffen, mit diesen Ausführungen und Beispielen den Wert und Nutzen einer interdisziplinären, pädiatrischen dermatologisch-rheumatologischen Sprechstunde aufgezeigt zu haben. Wir sind überzeugt, dass dieses Angebot einen Mehrwert schafft und betroffenen Kindern eine raschere Beurteilung, diagnostische Einordnung und Therapie und damit ein besseres Outcome ermöglicht.

Insbesondere im Hinblick auf die neuen, in naher Zukunft zur Verfügung stehenden Systemtherapien ist der interdisziplinäre Austausch und das Teilen von Erfahrungen zwischen unterschiedlichen Spezialist*innen wichtig. Dies gilt umso mehr für die pädiatrische Altersgruppe, wo klinische Studien oftmals verzögert durchgeführt werden und somit neue Medikamente häufig über lange Zeit off-label eingesetzt werden müssen.

Auch im Hinblick auf die Diskussion mit den Krankenkassen hinsichtlich Kostenübernahme von neuen immunmodulierenden Behandlungen ist eine interdisziplinäre Indikationsstellung und Argumentation hilfreich.

Wir sind überzeugt, dass die interdisziplinäre und interprofessionelle Betreuung in Zukunft einen immer grösseren Stellenwert einnehmen und der Bedarf für diese Sprechstunden weiter wachsen wird.

Literatur

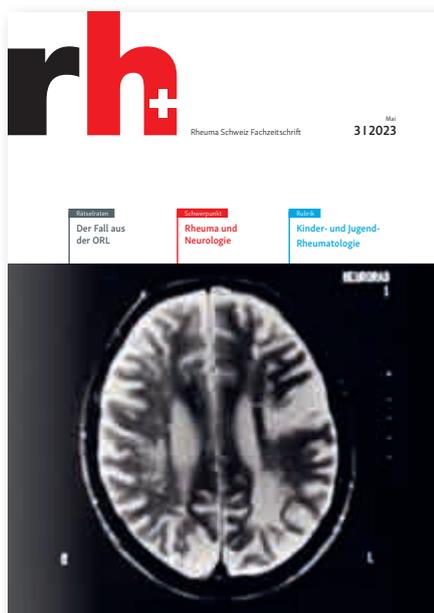
1. Koryllou A, Mejri M, Theodoropoulou K, Hofer M, Carlomagno R. Chronic nonbacterial osteomyelitis in children. *Children*. 2021 Jul 1;8(7).
2. Cyrenne BM, Parpia AS, Sibbald C. Paradoxical psoriasis in pediatric patients: A systematic review. *Pediatr Dermatol*. 2021;(June):1086–93.
3. Conrad C, di Domizio J, Mylonas A, Belkhdja C, Demaria O, Navarini AA, et al. TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoim-

Weitere Referenzen auf: [rheuma-schweiz.ch/fachzeitschrift](https://www.rheuma-schweiz.ch/fachzeitschrift)

Fortbildung / Kongresse		
<p>30. März 2023</p> <p>Pädiatrische und adulte neuromuskuläre Erkrankungen</p> <p>Inselspital Bern, 13:30 – 17:30 Uhr</p>	<p>17. April 2023</p> <p>Riesenzellarteriitis: ein Update (hybrid)</p> <p>Kantonsspital St. Gallen, 18:15 – 19:15 Uhr</p>	<p>25. Mai 2023</p> <p>4. virtueller & interaktiver Ultraschallkurs von Rheuma Schweiz</p> <p>14:00 – 17:30 Uhr</p>

Sie finden die aktuellsten Termine auf dem Fortbildungskalender unter www.rheuma-schweiz.ch/fortbildung

Vorschau Rheuma Schweiz Fachzeitschrift Mai 2023



Rheuma und Neurologie

Wie die Dermatologie bildet auch die Neurologie ein wichtiges Fachgebiet für Rheumaerkrankungen. Vielfach sind es diagnostisch einfachere Entitäten wie Kompressionen, aber auch grosse Herausforderungen wie die Abklärung von Myopathien erfordern die Zusammenarbeit der beiden Fachgebiete.

Koordination: PD Dr. med. Tobias Manigold, Universitätsklinik für Rheumatologie und Immunologie, Bern.

NEU auch für Kinder
mit EAA[#] und jPsA[§]
zugelassen!¹



„Dank Cosentyx[®] wieder ein Alltagsheld!“^{*}

KOMPLETTE COSENTYX[®] KONTROLLE[°] SCHNELL. WIRKSTARK. LANGANHALTEND.¹⁻³

[#] Cosentyx/- SensoReady ist indiziert zur Behandlung von aktiver Enthesitis-assoziiierter Arthritis (EAA) bei Patient:innen ab 6 Jahren und älter, deren Erkrankung nur unzureichend auf nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente (NSAIDs) und krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen hat.¹ [§] Cosentyx/- SensoReady ist indiziert zur Behandlung von aktiver juveniler Psoriasis-Arthritis (jPsA) bei Patient:innen ab 6 Jahren und älter, deren Erkrankung nur unzureichend auf nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente (NSAIDs) und krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen hat.¹ ^{*} Fiktives Patientenzitat, illustratives Patientenbeispiel. [°] Komplette Cosentyx[®] Kontrolle ist definiert als Wirksamkeit sowohl auf Plaque-Psoriasis als auch auf schwierig behandelbare Hautmanifestationen, wie palmoplantare, Kopfhaut- und Nagelpsoriasis, sowie als Wirksamkeit auf Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis, sowie als Verbesserung der Lebensqualität.¹⁻³ [§] Cosentyx[®] wird in der Schweiz (Stein/AG) bei Novartis Pharma Stein AG konfektioniert.

EAA: Enthesitis-assoziierte Arthritis; **jPsA:** juvenile Psoriasis-Arthritis.

1. Cosentyx[®] (Secukinumab) Fachinformation. Stand der Information: Oktober 2022. www.swissmedinfo.ch. 2. Blair HA. Secukinumab: A Review in Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2021 Mar;81(4):483-494. doi: 10.1007/s40265-021-01476-3. Epub 2021 Mar 4. 3. Braun J et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(5):859-868.

Novartis stellt die aufgeführten Referenzen auf Anfrage zur Verfügung.

Cosentyx[®] (Secukinumab) gekürzte Fachinformation

Z: Secukinumab + Hilfsstoffe. **I:** *Plaque-Psoriasis:* Cosentyx/- SensoReady /-UnoReady ist zur Behandlung von Patienten ab 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, die auf andere systemische Therapien einschliesslich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA nicht angesprochen haben, bei denen diese Therapien kontraindiziert sind oder die diese Therapien nicht tolerieren. *Psoriasis-Arthritis:* Cosentyx/- SensoReady/-UnoReady, alleine oder in Kombination mit Methotrexat, ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis indiziert, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) angesprochen haben. Cosentyx/- SensoReady /-UnoReady verzögert die Progression struktureller Schäden und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. *Axiale Spondyloarthritis (axSpA) - Ankylosierende Spondylitis (AS, Morbus Bechterew):* Cosentyx/- SensoReady ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver ankylosierender Spondylitis indiziert, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie (beispielsweise NSAIDs) angesprochen haben. *Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA):* Cosentyx ist für die Behandlung von schwerer aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung mit erhöhtem C-reaktiven Protein (CRP) und Magnetresonanztomographie-(MRT)-Befund bei Erwachsenen indiziert, die unzureichend auf eine Therapie mit nichtsteroidalen entzündungshemmenden Medikamenten (NSAIDs) angesprochen haben. *Juvenile idiopathische Arthritis (JIA):* Cosentyx/- SensoReady ist indiziert zur Behandlung von aktiver Enthesitis-assoziiierter Arthritis (EAA) und aktiver Juvenile Psoriasis-Arthritis (jPsA) bei Patienten ab 6 Jahren und älter, deren Erkrankung nur unzureichend auf nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente (NSAIDs) und krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen hat. Siehe «Dosierung/Anwendung». **D:** *Plaque-Psoriasis:* Empfohlene Dosis bei Erwachsenen beträgt 300 mg mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen. Manche Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 90 kg können einen zusätzlichen Nutzen aus der Einnahme von 300 mg alle 2 Wochen ziehen. Bei schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen soll eine temporäre Unterbrechung der Therapie erwogen werden. In schwerwiegenden Fällen von mukokutaner Candida-Infekte ist eine Dosisreduktion auf 150 mg zu erwägen. Die empfohlene Dosis bei Kindern ab 6 Jahren beträgt unter 50 kg Körpergewicht 75 mg und ab 50 kg 150 mg. Injiziert wird in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen. *Psoriasis-Arthritis:* Die empfohlene Dosis liegt bei 150 mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen. Die Dosis kann, abhängig vom klinischen Ansprechen, auf 300 mg erhöht werden. Bei Patienten, die ungenügend auf Anti-TNF α ansprechen liegt die empfohlene Dosis bei 300 mg, bei begleitender mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis siehe Dosierungs- und Anwendungsempfehlungen für Plaque-Psoriasis. *Axiale Spondyloarthritis (axSpA) - Ankylosierende Spondylitis (AS, Morbus Bechterew) und Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA):* Die empfohlene Dosis liegt bei 150 mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen. *Juvenile idiopathische Arthritis (JIA) und Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA) und juvenile Psoriasis-Arthritis (jPsA):* Die empfohlene Dosis richtet sich nach dem Körpergewicht. Für Patienten mit einem Körpergewicht von 15 kg bis < 50 kg beträgt die Dosis 75 mg. Für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg beträgt die Dosis 150 mg. Cosentyx wird als subkutane Injektion in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4 verabreicht, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen (alle 4 Wochen). Jede 75-mg-Dosis wird als eine subkutane Injektion von 75 mg verabreicht. Jede 150-mg-Dosis wird als eine subkutane Injektion von 150 mg verabreicht. **Kf:** Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Wirkstoff oder Hilfsstoffe. Schwere aktive Infektionen. **Vm:** Vorsicht bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder rezidivierenden Infektionen in der Vorgeschichte; bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (inkl. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) und bei Impfungen. Bei Auftreten einer anaphylaktischen oder anderen schwerwiegenden allergischen Reaktionen die Gabe unverzüglich abbrechen und Therapiemassnahmen einleiten. Risiko bezüglich Aufblähen der Psoriasis bei Absetzen der Therapie („Rebound“) berücksichtigen. Gleichzeitige Verabreichung mit anderen Biologika wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen. Die Nadelkappe kann Trockenkautschuk (Latex) enthalten. **Ia:** Lebendvaktinen sollten nicht gleichzeitig verabreicht werden. Patienten, die Arzneimittel einnehmen, deren Dosis individuell eingestellt wird und die durch CYP450 3A4, 1A2 und 2C9 metabolisiert werden, sollten zu Beginn und Ende einer Therapie mit Secukinumab kontrolliert werden und die Dosis dieser Substanzen bei Bedarf angepasst werden. **Uw:** Infektionen der oberen und unteren Atemwege, Oraler Herpes, Rhinorrhö, Diarrhö, Übelkeit, Orale Candidose, Tinea pedis, Candidose des Oesophagus, Neutropenie, Kopfschmerzen, Bindehautentzündung, Leberenzyme erhöht, Bilirubin erhöht, Urtikaria, Entzündliche Darmerkrankungen (inkl. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Ermüdung. **P:** Cosentyx /-UnoReady 300mg; 1 Fertigtippen / 1 Fertigspritze; Cosentyx/- SensoReady 150 mg; 1 oder 2 Fertigtippen / 1 oder 2 Fertigspritze(n) / 1 Cosentyx 75 mg; 1 Fertigspritze / Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Abgabekategorie: B Weitere Informationen finden Sie unter www.swissmedinfo.ch. Stand der Information: Oktober 2022 V11. Novartis Pharma Schweiz AG, Risch, Adresse: Suurstoffi 14, 6343 Rotkreuz, Tel. 041 763 71 11

 NOVARTIS



Aus der Schweiz.
Für die Schweiz.[§]

 Cosentyx[®]
secukinumab

AN IHRER SEITE

Pfizer. Competence in Rheumatology.*

Fictitious patient example



* Pfizer AG is the marketing authorization holder for 4 products on the Swiss market in the field of rheumatology (as of March 31, 2022).¹
1. List of approved drugs in Switzerland. https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/services/listen_neu.html#319575900 (as of March 31, 2022).

Reference is available upon request.

Abrilada® (adalimumab). Sales Category B. For detailed information, see prescribing information at www.swissmedicinfo.ch.

▼ The drug Abrilada® is subject to additional monitoring. For more information, see Abrilada® prescribing information/patient information at www.swissmedicinfo.ch.

Enbrel® (etanercept) sales category B; Inflectra® (infliximab), sales category A; XELJANZ® (tofacitinib), sales category B. For detailed information, see prescribing informations at www.swissmedicinfo.ch.



Pfizer AG
Schärenmoosstrasse 99
Postfach
8052 Zürich