

## S2k-Leitlinie

# Diagnostik und Therapie der zirkumskripten Sklerodermie

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

ICD-10 Code: L94.0

Schlagworte: Zirkumskripte Sklerodermie, Morphea, Sclerodermia circumscripta

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

Stand: 12/10/2023

Gültig bis: 11/10/2028

Leitlinienkoordination: Prof. Dr. Alexander Kreuter

Prof. Dr. Nicolas Hunzelmann

## S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der zirkumskripten Sklerodermie

### Autor\*innen:

Alexander Kreuter<sup>1,2</sup>, Pia Moinzadeh<sup>3</sup>, Maria Kinberger<sup>4</sup>, Gerd Horneff<sup>5</sup>, Margitta Worm<sup>6</sup>, Ricardo N. Werner<sup>4</sup>, Andreas Hammacher<sup>7</sup>, Thomas Krieg<sup>3</sup>, Jörg Wenzel<sup>8</sup>, Michael Oeschger<sup>9</sup>, Lisa Weibel<sup>10</sup>, Robert Müllegger<sup>11</sup>, Nicolas Hunzelmann<sup>3</sup>

### Affiliationen:

<sup>1</sup>Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Helios St. Elisabeth Hospital Oberhausen, Deutschland.

<sup>2</sup>Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Helios St. Johannes Hospital Duisburg, Deutschland.

<sup>3</sup>Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Uniklinik Köln, Deutschland.

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

<sup>5</sup>Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Asklepios Klinik St. Augustin, Deutschland

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

<sup>7</sup>Helios Klinik Duisburg Homberg

<sup>8</sup>Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Universität Bonn, Deutschland.

<sup>9</sup>Sklerodermie Selbsthilfe e.V., Deutschland.

<sup>10</sup>Universitäts-Kinderspital Zürich, Schweiz.

<sup>11</sup>Abteilung für Dermatologie und Venerologie am Landeskrankenhaus Wiener Neustadt, Österreich.

# 1 Inhalt

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

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

## **I. Tabellenverzeichnis**

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

## II. Abbildungsverzeichnis

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

### III. Abkürzungen

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

## **IV. Vorbemerkungen**

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

## **V. Was ist neu?**

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

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

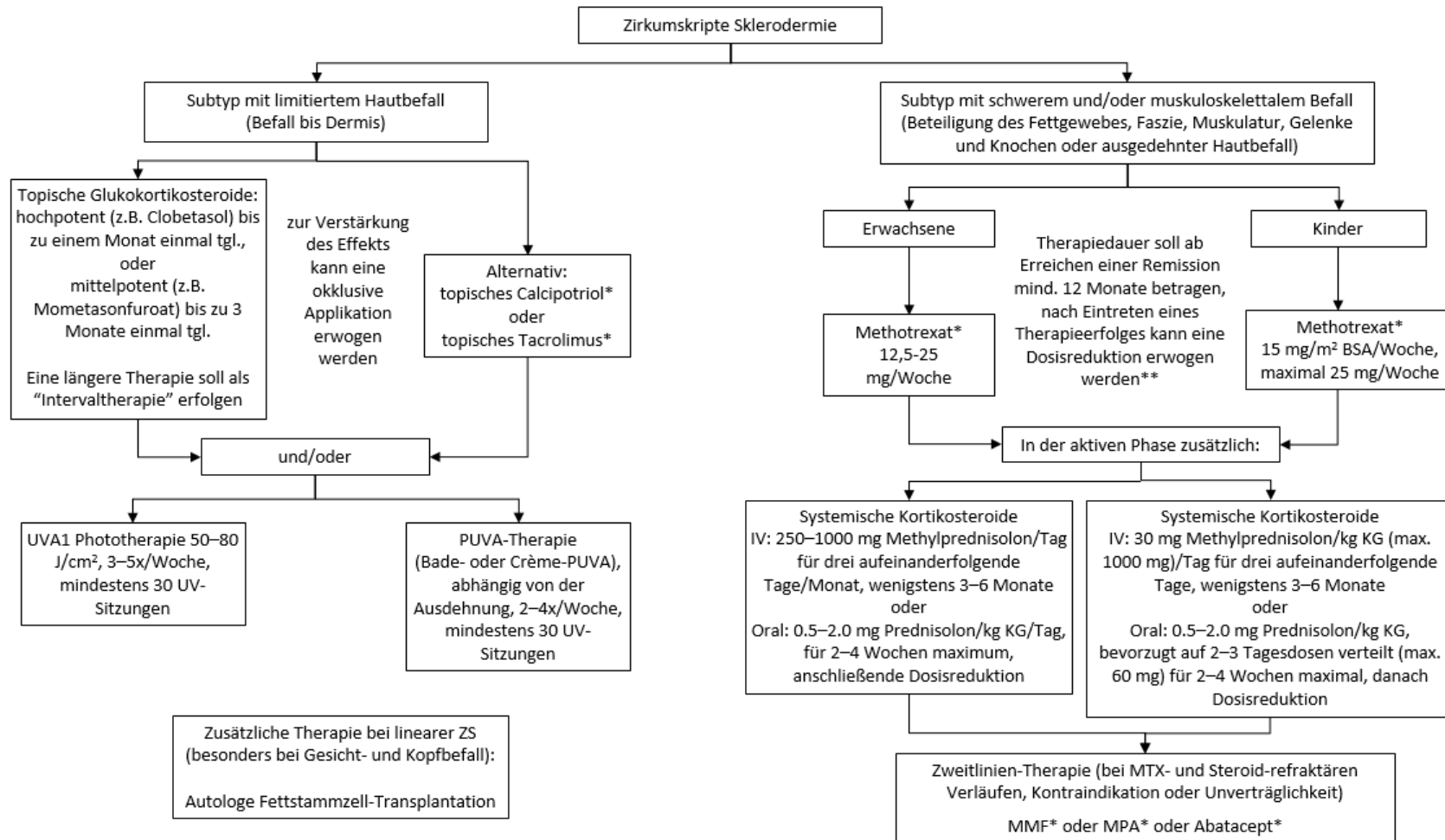
Bei der systemischen Therapie bleibt Methotrexat das Medikament der ersten Wahl. In der aktiven Phase der ZS können zusätzlich systemische Glukokortikosteroide eingesetzt werden. Bei MTX- und Steroid-refraktären Verläufen kann neben Mycophenolat-Mofetil (off-label) oder Mycophenolsäure (off-label) nun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

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

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



## VI. Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick



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

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

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

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

Abbildung 1: Therapiealgorithmus

## 1. Definition

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

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

## 2. Epidemiologie und Klassifikation

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

Klassifikation der zirkumskripten Sklerodermie	100% (8/8) Starker Konsens
<p><b>Limitierte Form</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morphea (Plaque-Typ)</li> <li>• Morphea guttata (Sonderform der Morphea)</li> <li>• Atrophodermia Pierini-Pasini (Sonderform der Morphea)</li> <li>• Tiefe Form der Morphea<sup>1</sup></li> </ul> <p><b>Generalisierte Form</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Generalisierte zirkumskripte Sklerodermie (Befall mindestens dreier anatomischer Areale)</li> <li>• Disabling pansclerotic morphea (schwer verlaufende Sonderform)</li> </ul> <p><b>Lineare Form</b></p>	

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

### Gemischte Form

Anmerkungen:

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

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

<sup>1</sup>synonymer Begriff: „deep morphea“

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

Abbildung 2: Klassifikation der zirkumskripten Sklerodermie

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

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

## 2.1 Limitierte Form der zirkumskripten Sklerodermie

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

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

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

## 2.2 Generalisierte Form der zirkumskripten Sklerodermie

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

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

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

### 2.3 Lineare Form der zirkumskripten Sklerodermie

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

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

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

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

#### 2.4 Gemischte Form der zirkumskripten Sklerodermie

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

### 3. Assoziation zu anderen Autoimmunerkrankungen

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

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

## 4. Pathogenese

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

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

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



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

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

## 5. Laborparameter

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

### Serologische Auffälligkeiten und diagnostisches Vorgehen

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

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

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

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

### **Serologische Verlaufsparemeter**

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

#### Basislabor und Speziallabor bei der zirkumskripten Sklerodermie\*

##### Basislabor

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

### Weiterführende Diagnostik

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

- Rheumafaktoren bzw. CCP bei arthritischen Beschwerden

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

*Abbildung 3: Basislabor und Speziallabor bei der zirkumskripten Sklerodermie*

## 6. Histologie

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

### Materialentnahme und Fixation

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

### Histologie der zirkumskripten Sklerodermie

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

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

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

### **Histologie der eosinophilen Faszitis**

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

## 7. Klinische Scores und apparative Diagnostik

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

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

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

### 7.1 Radiologische Untersuchungstechniken

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

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

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

## 7.2 Interdisziplinäre Diagnostik

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

## 7.3 3-dimensionale Stereophotographie

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

## 7.4 Klinische Haut-Scores

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

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



Haut-Läsionen und kann sowohl bei Erwachsenen, als auch bei Kindern angewendet werden.<sup>38,53-55</sup> Um nicht nur aktiv-entzündliche Herde, sondern auch den therapeutischen Effekt beurteilen zu können, wurde ein zusätzlicher Index entwickelt, der „Localized Scleroderma Skin Damage Index“ (LoSDA). Dieser beurteilt den bestehenden Hautschaden an 18 unterschiedlichen anatomischen Arealen auf einer Skala von 0-3 mit Beurteilung der dermalen und subkutanen Atrophie sowie dem Ausmaß der Dyspigmentierung und zentralen Hautverdickung.<sup>54</sup> Bei dem „Physician Global Assessment of Disease Activity“-Score (PGA-A) und dem „Physician Global Assessment of Disease Damage“-Score PGA-D werden 100-mm-Analogskalen genutzt, deren Skala von 0 (keine Aktivität/Schädigung) bis 100 (hohe Aktivität/Schädigung) geht. Durch den PGA-D werden sowohl kutane als auch extrakutane Schäden berücksichtigt (körperliche Beeinträchtigung, Gelenkkontrakturen, Knochen- oder Skelettmuskelatrophie, okuläre und ZNS Manifestationen).<sup>52,54</sup> Auch bei der juvenilen ZS wurde die Anwendung des LoSCAT, insbesondere mit dem mLoSSI, positiv beurteilt<sup>55</sup>, sodass der validierte LoSCAT zur Verlaufskontrolle sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern empfohlen werden kann. Die Übereinstimmung der verschiedenen Beurteiler\*innen war beim mLoSSI exzellent für Erythem und Hautverdickung, während eine nur mäßige Korrelation zwischen dem mLoSSI und dem PGA bestand, aber trotzdem beide sehr gut Therapieansprechen dokumentierten.<sup>53</sup> Der LoSDA dagegen, zusammen mit dem PGA, zeigten eine exzellente Reliabilität und sehr gute Validität. Demnach scheint zum aktuellen Zeitpunkt der LoSCAT eine sehr vielversprechende Methode zu sein, ZS-Herde einfach und ohne großen technischen Aufwand und mit guter inter- und intraindividuelle Zuverlässigkeit auf Seiten des Untersuchers messen zu können.<sup>54,56</sup>

## 7.5 Apparative Techniken zur Verlaufsbeurteilung der Hautbeteiligung

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

### Computerized Skin Score

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

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

## 20-MHz-Sonographie

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

## Cutometer

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

scheint ein reproduzierbares Verfahren zur Quantifizierung der Elastizität von sklerotischen Hautveränderungen zu sein, wenngleich die Studienlage nicht so umfangreich wie bei der 20-MHz-Sonographie ist<sup>67-69</sup> und Studien zur Validierung der Methode bisher nicht existieren.<sup>56</sup>

### Durometer

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

### Thermographie

Entzündliche Läsionen, wie sie bei der aktiven ZS gefunden werden, gehen mit Veränderungen der Mikrozirkulation einher und können indirekt mittels thermographischer Verfahren dargestellt werden. Die Infrarotthermographie wird zur Messung der Hautoberflächentemperatur verwendet. Mit dieser Methode ist es möglich, absolute Temperaturwerte punktuell, gemittelt über eine ganze Fläche oder auch Temperaturverteilungen zu bestimmen. Anhand von Temperaturdifferenzen zwischen befallenen und unbefallenen Hautarealen lassen sich indirekt Aussagen über die Mikrozirkulation und somit über die Entzündungsaktivität machen.<sup>71</sup> Die Infrarotthermographie ist eine validierte und reproduzierbare Methode zur Beurteilung der Erkrankungsaktivität der ZS und wurde als zuverlässig bei der Überwachung von Läsionen im Zeitverlauf beschrieben.<sup>72-76</sup> Die Sensitivitätsrate für die Erkennung der Krankheitsaktivität liegt bei der Infrarotthermographie zwischen 0.79 und 0.92.<sup>73</sup> In älteren oder ausgebrannten Läsionen steigt paradoxerweise die Rate an falsch-positiven Befunden.<sup>75</sup> Deshalb sollte die Methode nicht bei ausgeprägter Atrophie der Dermis und Subcutis angewendet werden.

## Laser-Doppler-Messungen

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

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

## 8. Differentialdiagnose – Abgrenzung zu anderen fibrotischen Erkrankungen

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

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

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

### **Differentialdiagnosen der zirkumskripten Sklerodermie**

#### Frühe entzündliche Phase der limitierten ZS (Morphea)

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

#### Spätes Stadium der limitierten ZS (Morphea) mit führender Hyperpigmentierung

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

#### Spätes Stadium der limitierten ZS (Morphea) mit führender Atrophie

- Acrodermatitis chronica atrophicans
- Lipodystrophie
- Lichen sclerosus
- Narbe

#### Spätes Stadium der limitierten ZS (Morphea) mit führender Sklerose

- Necrobiosis lipoidica
- Prätibiales Myxödem

#### Generalisierte ZS

- Systemische Sklerodermie
- Pseudosklerodermien
- Scleroderma adultorum Buschke
- Skleromyxödem

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

Lineare ZS vom Typ en coup de sabre

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

*Abbildung 4: Differentialdiagnosen der zirkumskripten Sklerodermie*

## 9. Besonderheiten im Kindesalter

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

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



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

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

### **Besonderheiten in Serologie und Diagnostik der zirkumskripten Sklerodermie im Kindesalter**

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

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

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

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

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

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

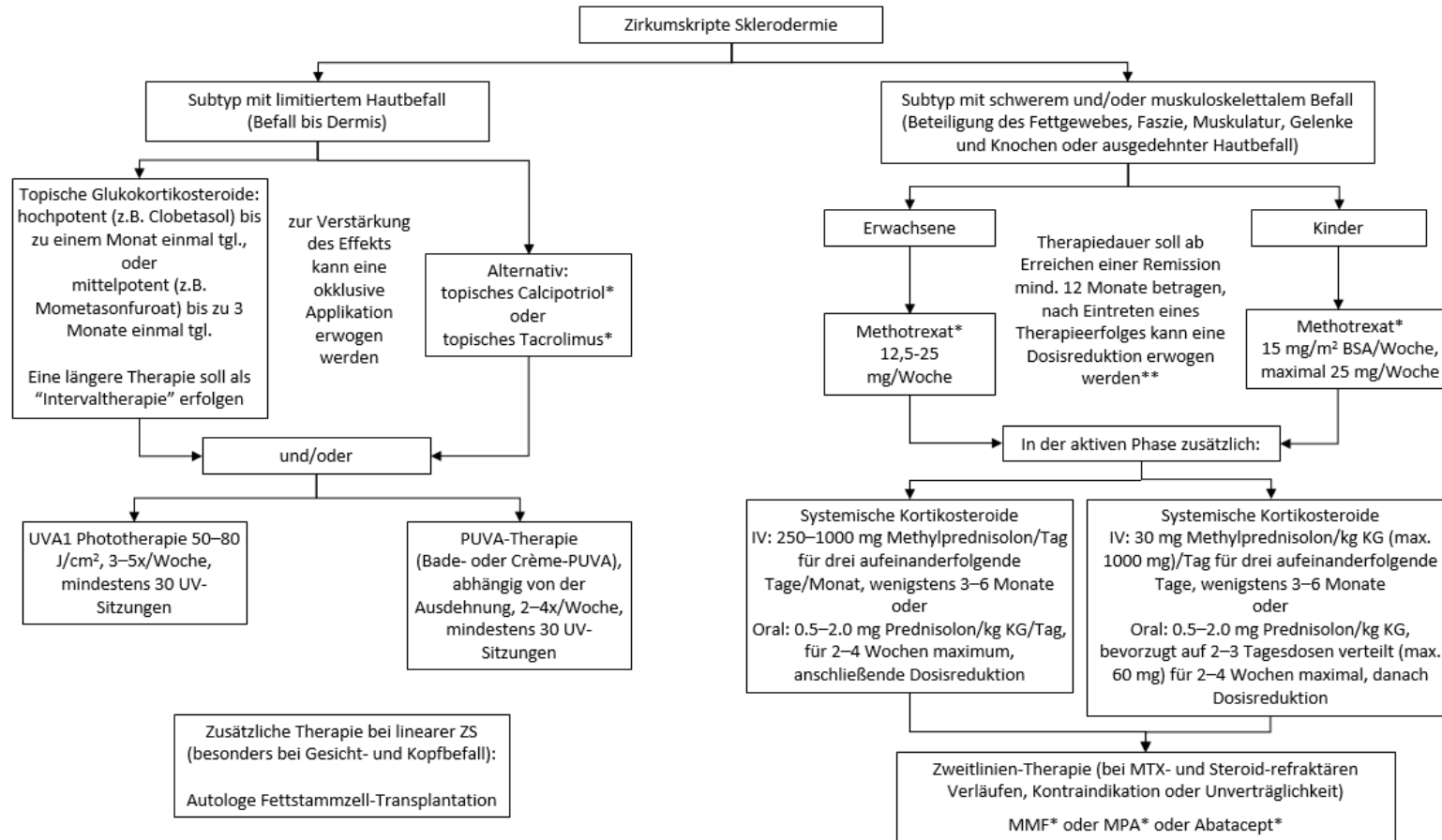
### **Besonderheiten in der Therapie der zirkumskripten Sklerodermie im Kindesalter**

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

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

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

## 10. Therapie der zirkumskripten Sklerodermie



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

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

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

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

Abbildung 5: Therapiealgorithmus

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

### 10.1 Topische Therapie

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

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

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

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

### Topische / intraläsional-applizierte Glukokortikosteroide

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

### Topisches Calcipotriol

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

## **Topische Calcineurin-Inhibitoren**

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

## **Imiquimod**

Imiquimod, ein topischer „immune response modifier“, führt über eine Induktion von Interferon- $\gamma$  zur Hemmung von TGF- $\beta$  und entfaltet somit anti-fibrotische Effekte. Dies ist die Rationale zum Einsatz von Imiquimod bei der ZS. Neben Fallberichten und kleinen Fallserien<sup>99-101</sup> existiert auch eine prospektive, multizentrische, Vehikel-kontrollierte Studie zu 25 Patient\*innen mit ZS.<sup>102</sup> In dieser Studie zeigte sich unter Imiquimod eine signifikante klinische Besserung, jedoch keine Unterschiede in der Sonographie. Der Einsatz von Imiquimod könnte aufgrund der derzeitigen Datenlage als mögliche Alternative zur Therapie der ZS (bei Erwachsenen und Kindern) in Betracht gezogen werden.

## **Intraläsionales Interferon- $\gamma$**

In einer doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studie konnte keine Wirksamkeit von intraläsionalem Interferon- $\gamma$  bei der ZS gezeigt werden und wird somit nicht zur Behandlung der Erkrankung empfohlen.<sup>103</sup>

## 10.2 Phototherapie

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

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

### PUVA Phototherapie

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

veröffentlichte Studie wurden 28 Patient\*innen (PUVA dreimal wöchentlich) inkludiert. In 39 % der Fälle zeigte sich eine komplette Abheilung, in 50% eine klinische Besserung und in 10 % kein Ansprechen<sup>114</sup>

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

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

### **Breitband UVA Phototherapie**

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

### **UVA1 Phototherapie**

Die Entwicklung einer Bestrahlungslampe mit einer Emission von 340 – 400 nm war 1981 der Grundstein für die heutige UVA1 Phototherapie.<sup>118</sup> In der Regel werden Lampen mit einem Emissionspeak bei etwa 370 nm verwendet.<sup>119,120</sup> Drei verschiedene Dosierungen werden unterschieden: low-dose UVA1 (10 – 20 J/cm<sup>2</sup>), medium-dose UVA1 (30 – 50 J/cm<sup>2</sup>), und high-dose UVA1 (130 J/cm<sup>2</sup>). Zur Therapie der ZS wurden alle drei Dosierungsregime verwendet. In der ersten prospektiven Studie zur UVA1 Phototherapie erwies sich high-dose UVA1 als hocheffektiv bei der ZS, keine wesentlichen Effekte zeigten sich im Gegensatz dazu unter low-dose UVA1.<sup>119</sup> In mehreren in den folgenden Jahren durchgeführten prospektiven Studien zeigten sich jedoch sowohl low-dose als auch medium-dose UVA1 als wirksam, wobei in den Studien jedoch überwiegend medium-dose UVA1 verwendet wurde.<sup>64,69,116,120-131</sup> In der bisher einzigen randomisierten kontrollierten Studie zur UVA1 Phototherapie bei der ZS erwies sich medium-dose UVA1 als wirksamer als low-dose UVA1.<sup>132</sup> Ob Patient\*innen mit dunklerem Hauttyp schlechter auf die UVA1 Phototherapie ansprechen ist bis dato noch unklar.<sup>133,134</sup> Bei bis zu 50 % aller mit UVA1 behandelten Patient\*innen kommt es innerhalb von 3 Jahren zu einem Rezidiv.<sup>135</sup> In diesen Fällen sollte ein erneuter



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

### **Schmalband (narrow-band) UVB Phototherapie**

Schmalband UVB (Peak bei 311 nm) ist eine wirksame und breit verfügbare Phototherapie, die überwiegend zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt wird. Zur Wirksamkeit von Schmalband UVB bei der ZS existieren neben einzelnen Fallberichten auch Daten aus einer kontrollierten Studie, in der 19 Patient\*innen mit Schmalband UVB (Startdosis war  $0.1 \text{ J/cm}^2$  für Hauttyp II und  $0.2 \text{ J/cm}^2$  für Hauttyp III, dann Steigerung wie bei Psoriasis) mit jeweils low-dose und medium dose UVA1 verglichen wurden.<sup>132</sup> In allen drei Armen der Studie zeigte sich eine signifikante Besserung des klinischen Scores, Schmalband UVB war jedoch medium-dose UVA1 bzgl. der Wirksamkeit unterlegen. Nach Meinung der Autor\*innen kann Schmalband UVB zur Therapie der ZS erwogen werden, wenn UVA1 nicht verfügbar ist. Eine UV Therapie ist im GKV Leistungskatalog bei der ZS leider nicht abgebildet.

### 10.3 Laser Therapie

Empfehlung (neu)	Stärke	Zustimmung
Gepulste Farbstofflaser (PDL) und fraktionierte Laser (CO2-Laser) <b>können</b> zur Behandlung der ZS bei Formen mit limitiertem Hautbefall <b>erwogen werden</b> , wenn gängige UV- und topische Therapien kontraindiziert sind oder nicht effektiv waren.	<b>0</b>	100% (8/8) Starker Konsens

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

#### Gepulste Farbstofflaser/PDL

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

Hierbei zeigte der Einsatz von PDL (585nm, 5 J/cm<sup>2</sup> zweimal pro Monat) basierend auf den Erfahrungen bei hypertrophen Narben nach 4 Sitzungen bei einem Patienten mit Morphea (Plaque-Typ) eine deutliche klinische Besserung.<sup>137</sup> Bis zum heutigen Zeitpunkt sind insgesamt 8 Berichte zum Einsatz von PDL verfügbar, wobei neben einzelnen Fallberichten auch eine Fallserie mit 26 Patient\*innen und 10 gesunden Kontroll-Patient\*innen existiert.<sup>138</sup> Hierbei zeigten 50% der Patient\*innen einen kompletten Rückgang der Hautindurationen sowie 27% eine geringgradige Verbesserung. Parallel zur klinischen Verbesserung zeigte sich auch ein histologischer Rückgang der Kollagenfaser-Dicke, was durch die Autor\*innen als PDL-induzierte Schrumpfung der Kollagenbündel gewertet wird. Zudem konnte eine signifikante Zunahme CD34+ dermaler dendritischer Zellen nach PDL beobachtet werden. Es sollte jedoch kritisch angemerkt werden, dass in einigen weiteren Fallberichten faziale Formen der ZS initial als Gefäßmale fehlgedeutet und mittels PDL behandelt wurden, worunter sich ein Rückgang des Erythems zeigte, die sich anschließend entwickelnde Sklerosierung jedoch nicht verhindert werden konnte.<sup>136</sup>

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

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

Epithelisation und Wundheilung anregen. Bei der ZS wird die Kollagen-Neusynthese sowie Induktion von Matrix-Metalloproteinasen und Wachstumsfaktoren als zentrales Wirkprinzip angesehen. In der bis dato vorhandenen Literatur existieren 24 Fälle von ZS, die erfolgreich mittels fraktionierter Lasertherapie behandelt wurden. Neben Fallberichten wurde in einer Studie zu 17 Patient\*innen der Einsatz des CO<sub>2</sub>-Lasers mit low-dose UVA1 verglichen, wobei klinisch, histopathologisch/immunhistochemisch und sonographisch für CO<sub>2</sub> bessere Resultate beobachtet wurden.<sup>139</sup> Zudem zeigte sich unter CO<sub>2</sub>-Laser eine höhere Patientenzufriedenheit sowie geringere Rate an postinflammatorischen Hyperpigmentierungen, die Schmerzrate innerhalb der ersten 24 Stunden war jedoch höher als bei UVA1.

Zum Einsatz des Erbium-YAG-Lasers, der noch oberflächlicher als der CO<sub>2</sub> Laser wirkt, existieren nur wenige Fallberichte (zwei Patient\*innen mit Morphea-Herden im Bereich der Beine sowie ein Fall von Parry-Romberg Syndrom), wobei langanhaltende Remissionen bzw. deutliche klinische Verbesserungen beschrieben wurden.<sup>140</sup>

#### **Weitere Lasermodalitäten:**

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

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

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

## 10.4 Systemische Therapie

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

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

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

## Systemische Glukokortikosteroide

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

## Methotrexat

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

### Dosierungs-Schemata der MTX-Steroid-Kombinationstherapie:

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

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

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

## Mycophenolat-Mofetil

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

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

### **Abatacept**

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

### **Janus-Kinase Inhibitoren**

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

## Tocilizumab

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

## Verschiedenes

In Fallberichten wurde über den erfolgreichen Einsatz von Ciclosporin A, Apremilast<sup>177</sup> Azathioprin, Chloroquin und Hydroxychloroquin, Phenytoin, Colchizin, Retinoiden, extrakorporaler Photopherese, Plasmapherese, intravenösen Immunglobulinen, Infliximab, Rituximab, Imatinib und anderen Therapieansätzen berichtet.<sup>178-181</sup> Dabei handelt es sich um Behandlungsverfahren, die nur nach sorgfältiger Abwägung im Einzelfall erwogen werden können.

## Nicht mehr empfohlene systemische Therapien

### Calcitriol

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

### D-Penicillamin

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

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

### Penicillin

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



## 10.5 Chirurgische Therapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 10.6 Autologe Fettstammzell-Transplantation

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

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

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

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

## 10.7 Physiotherapie

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

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

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

## **VII. Limitationen der Leitlinie**

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

## **VIII. Forschungsbedarf**

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

## IX. Informationen zu dieser Leitlinie

### Projektdaten

Tabelle 1: Projektdaten - Übersicht

Titel der Leitlinie:	Diagnostik und Therapie der zirkumskripten Sklerodermie
Art der Anmeldung:	<input type="checkbox"/> neue Leitlinie <input type="checkbox"/> Upgrade oder <input checked="" type="checkbox"/> Update von AWMF-Register-Nr.: 013-066
Geplante Klasse:	<input type="checkbox"/> S1 <input type="checkbox"/> S2e <input checked="" type="checkbox"/> S2k <input type="checkbox"/> S3
Anmeldedatum:	18.07.2019
Geplante Fertigstellung (Monat/Jahr):	30.06.2023
Gründe für die Themenwahl:	<p>Die Leitlinie soll dazu dienen, die heterogene Erkrankung zu klassifizieren und die diagnostischen Kriterien der verschiedenen klinischen Subtypen herauszustellen sowie die aktuellen therapeutischen Möglichkeiten aufzuzeigen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgrund der klinischen Heterogenität dieser Erkrankung kommt es häufig zu Schwierigkeiten in der Diagnosestellung sowie bei der Abgrenzung zu Differentialdiagnosen.</li> <li>• Die Unsicherheit in der Diagnostik führt häufig zu einer verzögerten Diagnosestellung und zu unnötigen diagnostischen Untersuchungen.</li> <li>• Eine Klassifikation der Subtypen dieser Erkrankung ist hinsichtlich der Wahl der Therapie sowie der Prognose sinnvoll, wird bislang aber nicht umfänglich vorgenommen.</li> </ul> <p>Therapeutische Optionen wie topische, systemische oder UV Therapien werden uneinheitlich und häufig ohne Therapie-Algorithmus angewandt.</p>
Zielorientierung der Leitlinie:	<p>Die geplante Leitlinie ist eine Aktualisierung der bereits bestehenden aber abgelaufenen AWMF-Leitlinie 013-066 zur zirkumskripten Sklerodermie mit dem Klassifizierungsgrad S2k</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung der Versorgungssituation von Patient*innen</li> <li>• Raschere Diagnosestellung</li> <li>• Sichere diagnostische Abgrenzung von Differentialdiagnosen</li> <li>• Einheitliche Klassifikation der Erkrankung nach Subtypen</li> <li>• Vermeidung unnötiger laborchemischer und apparativen Untersuchungen</li> <li>• Homogenisierung der Therapie</li> <li>• größere Behandlungssicherheit der betreuenden Ärzt*innen</li> </ul>
Verbindung zu vorhandenen Leitlinien:	<p>UV-Phototherapie und Photochemotherapie Kutane Lyme Borreliose Dermatosen bei dermalen Lymphostase Stationäre dermatologische Rehabilitation</p>
Anmeldung (Person):	Prof. Dr. Alexander Kreuter
Anmeldende Fachgesellschaft(en):	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften:	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)
Beteiligung weiterer Fachgesellschaften oder Organisationen:	<p>Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) Sklerodermie Selbsthilfe e.V. Schweizerischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (SGDV) Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV)</p>

Ansprechpartner (Leitliniensekretariat):	Martin Dittmann Division of Evidence Based Medicine (dEBM) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Charité Universitätsmedizin Berlin Charité-Platz 1 10117 Berlin
Leitlinienkoordination (Name):	Prof. Dr. Alexander Kreuter Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der HELIOS St. Elisabeth Klinik Oberhausen, Universität Witten/Herdecke  Prof. Dr. Nicolas Hunzelmann Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universität Köln
Versorgungsbereich	Ambulante/stationäre/teilstationäre Versorgung von Patient*innen mit zirkumskripter Sklerodermie
Patient*innenzielgruppe	Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit zirkumskripter Sklerodermie
Adressaten der Leitlinie (Anwenderzielgruppe):	Primär Dermatolog*innen sowie Kinderrheumatolog*innen und Mund-Kiefer- Gesichtschirurg*innen
Geplante Methodik (Art der <i>evidence</i> -Basierung, Art der Konsensusfindung):	S2k <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nominaler Gruppenprozess</li> <li>• Diskussion und Verabschiedung der Empfehlungen im Rahmen einer strukturierten Konsensuskonferenz</li> <li>• Methodische Betreuung dEBM, Moderation Konsensuskonferenz durch AWMF Leitlinienberater*in</li> </ul>
Ergänzende Informationen zum Projekt (vorhanden ja/nein, wenn ja: wo?):	

## Expertenkommission und Methodengruppe

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die an der Entwicklung der vorliegenden Leitlinie Beteiligten einschließlich der Rolle in der Leitlinienentwicklung, der benennenden Fachgesellschaft und der Fachrichtung bzw. Institution. Interessenkonflikterklärungen der Leitlinienmitglieder sind im Anhang aufgeführt.

Tabelle 2: Mitglieder der Expert\*innenkommission und Methodengruppe

Vertretung (Name)	Institut und Ort	Fachgesellschaft
<b>Expert*innenkommission</b>		
Prof. Dr. Alexander Kreuter	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, HELIOS St. Elisabeth Hospital Oberhausen	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) *
Prof. Dr. Nicolas Hunzelmann	Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Uniklinik Köln	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) *
Prof. Dr. Thomas Krieg	Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Uniklinik Köln	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) *
Prof. Dr. Margitta Worm	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité Universitätsmedizin, Berlin	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) *

Prof. Dr. Jörg Wenzel	Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Universität Bonn	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) *
Dr. Pia Moinzadeh	Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Uniklinik Köln	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) *
Prim. Univ.-Doz. Dr. Robert Müllegger	Abteilung für Dermatologie und Venerologie am Landeskrankenhaus Wiener Neustadt	Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV)*
PD Dr. Lisa Weibel	Universitäts-Kinderspital Zürich	Schweizerischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (SGDV)*
Dr. med. Dr. hc. Andreas Hammacher	Helios Klinik Duisburg Homberg	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)*
Prof. Dr. Gerd Horneff	Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Asklepios Klinik St. Augustin	Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)*
<b>Patient*innenvertretung</b>		
Michael Oeschger		Sklerodermie Selbsthilfe e.V.*
<b>Methodiker*innen</b>		
PD Dr. Ricardo N. Werner	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Division of Evidence based Medicine Charité - Universitätsmedizin Berlin	
Dr. Maria Kinberger	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Division of Evidence based Medicine Charité - Universitätsmedizin Berlin	
* <i>stimmberechtigt</i>		

### Hinweise zur Anwendung von Leitlinien

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

Die Medizin ist als Wissenschaft ständigen Entwicklungen unterworfen. Nutzer der Leitlinie werden aufgefordert, sich über neue Erkenntnisse nach Veröffentlichung der Leitlinie zu informieren. Anwender dieser Leitlinie sind zudem angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Angaben sowie unter Berücksichtigung der Produktinformationen der Hersteller zu überprüfen, ob die gegebenen



Empfehlungen bezüglich der Art der Durchführung der Interventionen, zu berücksichtigender Kontraindikationen, Arzneimittelinteraktionen etc. sowie hinsichtlich der Zulassungs- und Erstattungssituation vollständig und aktuell sind.

### **Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie**

Diese Leitlinie richtet sich an Dermatolog\*innen, Kinderrheumatolog\*innen, Mund- Kiefer-Gesichtschirurg\*innen und dient zur Information für alle Ärzt\*innen in Klinik und Praxis, die an der Behandlung von Patient\*innen mit ZS beteiligt sind. Darüber hinaus soll die Leitlinie Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern zur Orientierung dienen.

Ziel der Leitlinie ist es, die Versorgungssituation von Patient\*innen mit ZS zu verbessern und ihre Lebensqualität zu erhöhen. Die Leitlinie soll die Diagnosestellung beschleunigen und eine präzise Abgrenzung von Differentialdiagnosen ermöglichen. Desweiteren soll durch die Leitlinie eine einheitliche Klassifikation der Erkrankung nach Subtypen geschaffen werden.

Die Leitlinie strebt desweiteren an, unnötige laborchemische und apparative Untersuchungen zu vermeiden und stattdessen die Homogenisierung der Therapie zu fördern. Hierbei soll betreuenden Ärztinnen eine größere Behandlungssicherheit geboten werden.

### **Beteiligung von Interessengruppen**

Die Autorengruppe der Leitlinie setzte sich aus Expert\*innen der Bereiche der Dermatologie, Kinderrheumatologie und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie zusammen, die von ihren jeweiligen Fachgesellschaften nominiert wurden. Ein Vertreter, der vom Sklerodermie Selbsthilfe e. V. nominiert wurde, vertrat die Interessen der Patient\*innen. Bei der Konsensuskonferenz hatte jeder dieser Mitglieder ein Stimmrecht.

### **Finanzierung**

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

### **Umgang mit Interessenkonflikten**

Die Interessenskonflikte wurden mit Hilfe des AWMF-Formulars von allen, an der Leitlinie beteiligten, Personen erfasst. Anschließend erfolgte eine Klassifikation und Bewertung der Interessenskonflikte nach den Regeln der AWMF durch die Division of Evidence based Medicine (dEBM) nach den folgenden Kriterien:

- Kein: Keine Interessen, die als Interessenkonflikt bewertet wurden, d.h. es liegen keinerlei Sachverhalte vor oder diese haben keinen thematischen Bezug zur Leitlinie

- Gering: Persönliche Honorare (Vortrags-/ Schulungstätigkeit oder bezahlte Autorenschaften)  $\leq 1.500$  / Jahr absolut, Drittmittel für die Klinik/Institution unabhängig von der Höhe von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie
- Moderat: Persönliche Honorare (Advisory-Tätigkeit oder Berater-/Gutachtertätigkeit) unabhängig von der Höhe. Persönliche Honorare (Vortrags-/ Schulungstätigkeit oder bezahlte Autorenschaften)  $> 1.500$  / Jahr absolut von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie
- Hoch: Persönliche Eigentümerinteressen unabhängig von der Höhe von einer Firma mit Themenbezug zur Leitlinie

Es war geplant, Personen mit hohen Interessenskonflikten von der Leitlinienentwicklung auszuschließen. Da jedoch keiner der Beteiligten hohe Interessenskonflikte angab, kam es folglich zu keinem Ausschluss. Die Bewertung der Interessenskonflikt wurde zu Beginn der Konsensuskonferenz am 05.06.2023 vorgestellt. Eine geplante Diskussion dieser fand nicht statt, da keiner der Beteiligten Einwände hervorbrachte. Beteiligte mit moderaten Interessenskonflikte erhielten in den entsprechenden Bereichen der Leitlinie (topische und oder systemische Therapie) kein Stimmrecht. Beteiligte mit geringen Interessenskonflikten durften bei der Leitlinienerstellung keine alleinigen Leitungsfunktionen (Koordination, AG-Leitung, Moderation) übernehmen. Eine vollständige Darstellung der Interessenskonflikterklärungen ist im Anhang zu finden.

## **X. Methodik**

### **Literaturrecherche**

Entsprechend der gewählten Entwicklungsstufe erfolgte eine nicht systematische Literaturrecherche durch die Expert\*innengruppe selbst.

### **Auswahl und Bewertung der Evidenz**

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

### **Generierung von Empfehlungen / Konsensuskonferenz**

Im Rahmen einer Konsensuskonferenz am 05.06.2023 wurden die Vorschläge der Empfehlungen unter Verwendung eines nominalen Gruppenprozesses konsentiert. Der strukturierte Konsensfindungsprozess wurde durch PD Dr. Ricardo Niklas Werner und Isabell Vader (beide zertifizierte AWMF-Leitlinienberater\*innen) moderiert. Nach Präsentation der zu konsentierenden Empfehlungen wurde der Entwurf von jedem Gruppenmitglied kommentiert. Abweichende Vorschläge wurden notiert. Es folgten die Schritte Reihendiskussion, Vorherabstimmung, Debattieren/Diskutieren sowie die endgültige Abstimmung. Jedes Mitglied der Expertengruppe hatte jeweils eine Stimme. Es wurde generell ein starker Konsens (> 95% Zustimmung) angestrebt. Wenn dieser auch nach Diskussion nicht erreicht werden konnte, erfolgte eine Verabschiedung mit Konsens (> 75% Zustimmung). 26 Empfehlungen konnten mit „starkem Konsens“ verabschiedet werden. 6 Empfehlungen konnten mit „Konsens“ verabschiedet werden. Aufgrund von Interessenkonflikten und der geringen Größe des Expertengremiums gab es bei den Abstimmungen ein geringes Gesamtquorum, sodass bei 3 Empfehlungen kein Konsens, sondern nur eine „mehrheitliche Zustimmung“ erreicht werden konnte. Die Leitliniengruppen entschied sich dennoch dafür, diese Empfehlungen mit den entsprechenden Abstimmungsergebnissen abzubilden. Die entsprechenden Konsensstärken wurden dokumentiert. Die Empfehlungen im Kapitel der topischen Therapie zu Tacrolimus und Calcipotriol wurden nach der Konsensuskonferenz durch eine Online-Abstimmung via Lime-Survey abgestimmt, da zum Zeitpunkt der Konsensuskonferenz Unklarheiten bezüglich der Evidenzlage der Wirkstoffe vorlag.

### **Empfehlungsstärken, Wording und Symbolik**

Eine Darstellung der Wortwahl, Symbolik und Hinweise zur Interpretation der Empfehlungsstärken ist in der folgenden Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et. al, 2014<sup>193</sup>)

Empfehlungsstärke	Wortwahl	Symbol	Interpretation
<u>Starke</u> Empfehlung für eine Vorgehensweise	„... soll ...“	↑↑	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden. Kliniker*innen müssen sich weniger Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit den Patient*innen nehmen. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.
<u>Schwache</u> Empfehlung für eine Vorgehensweise	“ ... sollte ...”	↑	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden. Kliniker*innen und andere Anbieter von Gesundheitsleistungen müssen mehr Zeit aufwenden, um sicherzustellen, dass die Wahl des Verfahrens mitsamt den möglicherweise verbundenen Konsequenzen die Werte und Präferenzen individueller Patient*innen widerspiegelt. Entscheidungsprozesse im Gesundheitssystem erfordern eine tiefgehende Diskussion und die Einbeziehung vieler Stakeholder.
<u>Keine Empfehlung</u> bezüglich einer Vorgehensweise	„kann erwogen werden“	↔	Zur Zeit kann eine Empfehlung für oder gegen eine bestimmte Vorgehensweise aufgrund bestimmter Gegebenheiten nicht getroffen werden (z.B. keine verfügbare Evidenz, unklares oder ungünstiges Nutzen-/Risiko-Verhältnis, etc.)
Empfehlung <u>gegen</u> eine Vorgehensweise	“... soll nicht ...”	↓	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden.

### Begutachtung der Leitlinie

#### *Darstellung des internen und externen Begutachtungsverfahrens vor Publikation der Leitlinie:*

Am 12.10.2023 wurde das Leitlinienmanuskript nach Prüfung durch die 2+2-Kommission der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen final angenommen.

Die Freigabe durch die Vorstände der anderen beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen erfolgte bis zum 12.10.2023.

### Pilotierung, Evaluierung und Implementierung

Da die Implementierung maßgeblich am Erfolg einer Leitlinie beteiligt ist, wird ein umfangreiches Implementierungsprogramm initiiert. Zur möglichst breiten Disseminierung ist eine

Zugriffsmöglichkeit im Internet unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org) vorgesehen. Desweiteren ist eine Publikation im Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (JDDG) geplant. Weitere Implementierungsmaßnahmen erfolgen über das Implementierungsprogramm der Leitlinienkommission und über Aktivitäten der Mitglieder der Leitliniengruppe selbst.

#### **Aktualisierung der Leitlinie**

Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 11.10.2028. Ansprechpartner für eine Aktualisierung der Leitlinie ist *Herr Prof. Alexander Kreuter [alexander.kreuter@helios-gesundheit.de]*.

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

#### **Verwertungsrechte**

Die Verwertungsrechte der Leitlinie liegen bei der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG). Die Leitlinie wird unter der Creative Commons License CC BY-NC 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/de>) veröffentlicht.

## XI. Referenzen

1. Kreuter A, Krieg T, Worm M, et al. German guidelines for the diagnosis and therapy of localized scleroderma. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2016;14(2):199-216.
2. Silman A, Jannini S, Symmons D, Bacon P. An epidemiological study of scleroderma in the West Midlands. *Br J Rheumatol*. Aug 1988;27(4):286-90. doi:10.1093/rheumatology/27.4.286
3. Peterson LS, Nelson AM, Su WP, Mason T, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993. *J Rheumatol*. Jan 1997;24(1):73-80.
4. Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, Silman AJ, Baildam EM. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Feb 2010;62(2):213-8. doi:10.1002/acr.20070
5. Peterson LS, Nelson AM, Su WP. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc*. Nov 1995;70(11):1068-76. doi:10.4065/70.11.1068
6. Prasad S, Zhu JL, Schollaert-Fitch K, Torok KS, Jacobe HT. An Evaluation of the Performance of Current Morphea Subtype Classifications. *JAMA Dermatol*. Apr 1 2021;157(4):1-8. doi:10.1001/jamadermatol.2020.5809
7. S J. *Localised Scleroderma*. In: Jablonska S (ed) *Scleroderma and pseudoscleroderma*. PZWL; 1975.
8. Christianson HB, Dorsey CS, Kierland RR, O'Leary PA. Localized scleroderma; a clinical study of two hundred thirty-five cases. *AMA Arch Derm*. Dec 1956;74(6):629-39. doi:10.1001/archderm.1956.01550120049012
9. Zulian F, Athreya BH, Laxer R, et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology (Oxford)*. May 2006;45(5):614-20. doi:10.1093/rheumatology/kei251
10. Kencka D, Blaszczyk M, Jabłońska S. Atrophoderma Pasini-Pierini is a primary atrophic abortive morphea. *Dermatology*. 1995;190(3):203-6. doi:10.1159/000246685
11. Sommer A, Gambichler T, Bacharach-Buhles M, von Rothenburg T, Altmeyer P, Kreuter A. Clinical and serological characteristics of progressive facial hemiatrophy: a case series of 12 patients. *J Am Acad Dermatol*. Feb 2006;54(2):227-33. doi:10.1016/j.jaad.2005.10.020
12. Tollefson MM, Witman PM. En coup de sabre morphea and Parry-Romberg syndrome: a retrospective review of 54 patients. *J Am Acad Dermatol*. Feb 2007;56(2):257-63. doi:10.1016/j.jaad.2006.10.959
13. Kreuter A, Mitrakos G, Hofmann SC, et al. Localized Scleroderma of the Head and Face Area: A Retrospective Cross-sectional Study of 96 Patients from 5 German Tertiary Referral Centres. *Acta Derm Venereol*. Jun 8 2018;98(6):603-605. doi:10.2340/00015555-2920
14. Jablonska S. Facial hemiatrophy and its relation to localized scleroderma. *Scleroderma and pseudoscleroderma PZWL, Warsaw*. 1975:537-548.
15. Harrington CI, Dunsmore IR. An investigation into the incidence of auto-immune disorders in patients with localized morphea. *Br J Dermatol*. May 1989;120(5):645-8. doi:10.1111/j.1365-2133.1989.tb01350.x
16. Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, Adams-Huet B, Bergstresser PR, Jacobe HT. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. *Arch Dermatol*. May 2009;145(5):545-50. doi:10.1001/archdermatol.2009.79
17. Kreuter A, Wischniewski J, Terras S, Altmeyer P, Stücker M, Gambichler T. Coexistence of lichen sclerosus and morphea: a retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol*. Dec 2012;67(6):1157-62. doi:10.1016/j.jaad.2012.04.003
18. Uitto J, Santa Cruz DJ, Bauer EA, Eisen AZ. Morphea and lichen sclerosus et atrophicus. Clinical and histopathologic studies in patients with combined features. *J Am Acad Dermatol*. Sep 1980;3(3):271-9. doi:10.1016/s0190-9622(80)80190-3
19. Tremaine R, Adam JE, Orizaga M. Morphea coexisting with lichen sclerosus et atrophicus. *Int J Dermatol*. Sep 1990;29(7):486-9. doi:10.1111/j.1365-4362.1990.tb04840.x

20. Lutz V, Francès C, Bessis D, et al. High frequency of genital lichen sclerosus in a prospective series of 76 patients with morphea: toward a better understanding of the spectrum of morphea. *Arch Dermatol.* Jan 2012;148(1):24-8. doi:10.1001/archdermatol.2011.305
21. Jimenez SA, Hitraya E, Varga J. Pathogenesis of scleroderma. Collagen. *Rheum Dis Clin North Am.* Nov 1996;22(4):647-74. doi:10.1016/s0889-857x(05)70294-5
22. Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *Faseb j.* May 2004;18(7):816-27. doi:10.1096/fj.03-1273rev
23. Brinckmann J, Neess CM, Gaber Y, et al. Different pattern of collagen cross-links in two sclerotic skin diseases: lipodermatosclerosis and circumscribed scleroderma. *J Invest Dermatol.* Aug 2001;117(2):269-73. doi:10.1046/j.0022-202x.2001.01414.x
24. Papara C, De Luca DA, Bieber K, Vorobyev A, Ludwig RJ. Morphea: The 2023 update. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1108623. doi:10.3389/fmed.2023.1108623
25. Wu E, Li S, Torok K, Virkud Y, Fuhlbrigge R, Rabinovich C. The CRI. A28: Description of the Juvenile Localized Scleroderma Subgroup of the CARRA Registry *Arthritis & Rheumatology.* 2014;66:S43-S4.
26. Vierra E, Cunningham BB. Morphea and localized scleroderma in children. *Semin Cutan Med Surg.* Sep 1999;18(3):210-25. doi:10.1016/s1085-5629(99)80019-4
27. Rosenberg AM, Uziel Y, Krafchik BR, et al. Antinuclear antibodies in children with localized scleroderma. *J Rheumatol.* Dec 1995;22(12):2337-43.
28. Sato S, Ihn H, Soma Y, et al. Antihistone antibodies in patients with localized scleroderma. *Arthritis Rheum.* Aug 1993;36(8):1137-41. doi:10.1002/art.1780360815
29. Haustein U, Mittag M. Morphea. *Histopathologie der Haut, Springer, Berlin.* 2003:457-9.
30. McKee PH, Calonje E, Granter SR. *Pathology of the Skin: With Clinical Correlations.* Elsevier Mosby; 2005.
31. Sung JJ, Chen TS, Gilliam AC, McCalmont TH, Gilliam AE. Clinicohistopathological correlations in juvenile localized scleroderma: studies on a subset of children with hypopigmented juvenile localized scleroderma due to loss of epidermal melanocytes. *J Am Acad Dermatol.* Aug 2011;65(2):364-373. doi:10.1016/j.jaad.2010.02.065
32. Ghoreishi M, Vera Kellet C, Dutz JP. Type 1 IFN-induced protein MxA and plasmacytoid dendritic cells in lesions of morphea. *Exp Dermatol.* Jun 2012;21(6):417-9. doi:10.1111/j.1600-0625.2012.01475.x
33. Chiu YE, Vora S, Kwon EK, Maheshwari M. A significant proportion of children with morphea en coup de sabre and Parry-Romberg syndrome have neuroimaging findings. *Pediatr Dermatol.* Nov-Dec 2012;29(6):738-48. doi:10.1111/pde.12001
34. Blaszczyk M, Królicki L, Krasu M, Głinska O, Jabłonska S. Progressive facial hemiatrophy: central nervous system involvement and relationship with scleroderma en coup de sabre. *J Rheumatol.* Sep 2003;30(9):1997-2004.
35. Gambichler T, Kreuter A, Hoffmann K, Bechara FG, Altmeyer P, Jansen T. Bilateral linear scleroderma "en coup de sabre" associated with facial atrophy and neurological complications. *BMC Dermatol.* 2001;1:9. doi:10.1186/1471-5945-1-9
36. Appenzeller S, Montenegro MA, Dertkigil SS, et al. Neuroimaging findings in scleroderma en coup de sabre. *Neurology.* May 11 2004;62(9):1585-9. doi:10.1212/01.wnl.0000124518.25087.18
37. Amaral TN, Marques Neto JF, Lapa AT, Peres FA, Guirau CR, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma en coup de sabre. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:719685. doi:10.1155/2012/719685
38. Zulian F, Culpo R, Sperotto F, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile localised scleroderma. *Ann Rheum Dis.* Aug 2019;78(8):1019-1024. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214697
39. Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* Dec 2013;43(3):335-47. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.05.002

40. Horger M, Fierlbeck G, Kuemmerle-Deschner J, et al. MRI findings in deep and generalized morphea (localized scleroderma). *AJR Am J Roentgenol*. Jan 2008;190(1):32-9. doi:10.2214/ajr.07.2163
41. Shahidi-Dadras M, Abdollahimajd F, Jahangard R, Javinani A, Ashraf-Ganjouei A, Toossi P. Magnetic Resonance Imaging Evaluation in Patients with Linear Morphea Treated with Methotrexate and High-Dose Corticosteroid. *Dermatol Res Pract*. 2018;2018:8391218. doi:10.1155/2018/8391218
42. Schanz S, Henes J, Ulmer A, et al. Response evaluation of musculoskeletal involvement in patients with deep morphea treated with methotrexate and prednisolone: a combined MRI and clinical approach. *AJR Am J Roentgenol*. Apr 2013;200(4):W376-82. doi:10.2214/ajr.12.9335
43. Abbas LF, O'Brien JC, Goldman S, et al. A Cross-sectional Comparison of Magnetic Resonance Imaging Findings and Clinical Assessment in Patients With Morphea. *JAMA Dermatol*. May 1 2020;156(5):590-592. doi:10.1001/jamadermatol.2020.0036
44. Fett N, Arthur M. Eosinophilic fasciitis: Current concepts. *Clin Dermatol*. Jul-Aug 2018;36(4):487-497. doi:10.1016/j.clindermatol.2018.04.006
45. Trainito S, Favero L, Martini G, et al. Odontostomatologic involvement in juvenile localised scleroderma of the face. *J Paediatr Child Health*. Jul 2012;48(7):572-6. doi:10.1111/j.1440-1754.2012.02435.x
46. Zannin ME, Martini G, Athreya BH, et al. Ocular involvement in children with localised scleroderma: a multi-centre study. *Br J Ophthalmol*. Oct 2007;91(10):1311-4. doi:10.1136/bjo.2007.116038
47. Ullman S, Danielsen PL, Fledelius HC, Daugaard-Jensen J, Serup J. Scleroderma en Coup de Sabre, Parry-Romberg Hemifacial Atrophy and Associated Manifestations of the Eye, the Oral Cavity and the Teeth: A Danish Follow-Up Study of 35 Patients Diagnosed between 1975 and 2015. *Dermatology*. 2021;237(2):204-212. doi:10.1159/000507925
48. Bucher F, Fricke J, Neugebauer A, Cursiefen C, Heindl LM. Ophthalmological manifestations of Parry-Romberg syndrome. *Surv Ophthalmol*. Nov-Dec 2016;61(6):693-701. doi:10.1016/j.survophthal.2016.03.009
49. Prasad S, Black SM, Zhu JL, Sharma S, Jacobe H. Morphea patients with mucocutaneous involvement: A cross-sectional study from the Morphea in Adults and Children (MAC) cohort. *J Am Acad Dermatol*. Jul 2021;85(1):114-120. doi:10.1016/j.jaad.2020.10.093
50. Ganske IM, Cappitelli AT, Langa OC, et al. Pilot use of 3-dimensional photography to aid clinical decision-making in craniofacial morphea. *JAAD Case Rep*. Jul 2022;25:100-103. doi:10.1016/j.jdc.2022.05.038
51. Abbas LF, Joseph AK, Day J, et al. Measuring asymmetry in facial morphea via 3-dimensional stereophotogrammetry. *J Am Acad Dermatol*. Jan 2023;88(1):101-108. doi:10.1016/j.jaad.2022.05.029
52. Teske NM, Jacobe HT. Using the Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool (LoSCAT) to classify morphea by severity and identify clinically significant change. *Br J Dermatol*. Feb 2020;182(2):398-404. doi:10.1111/bjd.18097
53. Arkachaisri T, Vilaiyuk S, Li S, et al. The localized scleroderma skin severity index and physician global assessment of disease activity: a work in progress toward development of localized scleroderma outcome measures. *J Rheumatol*. Dec 2009;36(12):2819-29. doi:10.3899/jrheum.081284
54. Arkachaisri T, Vilaiyuk S, Torok KS, Medsger TA, Jr. Development and initial validation of the localized scleroderma skin damage index and physician global assessment of disease damage: a proof-of-concept study. *Rheumatology (Oxford)*. Feb 2010;49(2):373-81. doi:10.1093/rheumatology/kep361
55. Kelsey CE, Torok KS. The Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool: responsiveness to change in a pediatric clinical population. *J Am Acad Dermatol*. Aug 2013;69(2):214-20. doi:10.1016/j.jaad.2013.02.007
56. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part II. Outcome measures and treatment. *J Am Acad Dermatol*. Feb 2011;64(2):231-42; quiz 243-4. doi:10.1016/j.jaad.2010.05.046
57. Zulian F, Meneghesso D, Grisan E, et al. A new computerized method for the assessment of skin lesions in localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. May 2007;46(5):856-60. doi:10.1093/rheumatology/kel446



58. Bendeck SE, Jacobe HT. Ultrasound as an outcome measure to assess disease activity in disorders of skin thickening: an example of the use of radiologic techniques to assess skin disease. *Dermatol Ther*. Mar-Apr 2007;20(2):86-92. doi:10.1111/j.1529-8019.2007.00116.x
59. Li SC, Liebling MS, Haines KA. Ultrasonography is a sensitive tool for monitoring localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. Aug 2007;46(8):1316-9. doi:10.1093/rheumatology/kem120
60. Hoffmann K, Gerbaulet U, el-Gammal S, Altmeyer P. 20-MHz B-mode ultrasound in monitoring the course of localized scleroderma (morphea). *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1991;164:3-16.
61. Zhang S, Zhu QL, Xiao MS, Liu J. The value of dermoscopy and high-frequency ultrasound in staging morphea. *J Dermatol*. Apr 2023;50(4):511-517. doi:10.1111/1346-8138.16648
62. Porta F, Kaloudi O, Garzitto A, et al. High frequency ultrasound can detect improvement of lesions in juvenile localized scleroderma. *Mod Rheumatol*. Sep 2014;24(5):869-73. doi:10.3109/14397595.2013.844301
63. Vera-Kellet C, Meza-Romero R, Moll-Manzur C, Ramírez-Cornejo C, Wortsman X. Low effectiveness of methotrexate in the management of localised scleroderma (morphea) based on an ultrasound activity score. *Eur J Dermatol*. Dec 1 2021;31(6):813-821. doi:10.1684/ejd.2021.4189
64. Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, et al. Combined treatment with calcipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea. *Pediatr Dermatol*. May-Jun 2001;18(3):241-5. doi:10.1046/j.1525-1470.2001.018003241.x
65. Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, et al. Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma. *Arch Dermatol*. Jul 2005;141(7):847-52. doi:10.1001/archderm.141.7.847
66. Wortsman X. Why, how, and when to use color Doppler ultrasound for improving precision in the diagnosis, assessment of severity and activity in morphea. *J Scleroderma Relat Disord*. Feb 2019;4(1):28-34. doi:10.1177/2397198318799244
67. Morita A, Kobayashi K, Isomura I, Tsuji T, Krutmann J. Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. Oct 2000;43(4):670-4. doi:10.1067/mjd.2000.105165
68. Enomoto DN, Mekkes JR, Bossuyt PM, Hoekzema R, Bos JD. Quantification of cutaneous sclerosis with a skin elasticity meter in patients with generalized scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. Sep 1996;35(3 Pt 1):381-7. doi:10.1016/s0190-9622(96)90601-5
69. de Rie MA, Enomoto DN, de Vries HJ, Bos JD. Evaluation of medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma with the cutometer and fast Fourier transform method. *Dermatology*. 2003;207(3):298-301. doi:10.1159/000073093
70. Poff S, Li SC, Kelsey C, Foeldvari I, Torok KS. A48: durometer measures discriminate affected versus normal skin in pediatric localized scleroderma. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66:S72-S73.
71. Garcia-Romero MT, Randhawa HK, Laxer R, Pope E. The role of local temperature and other clinical characteristics of localized scleroderma as markers of disease activity. *Int J Dermatol*. Jan 2017;56(1):63-67. doi:10.1111/ijd.13452
72. Birdi N, Shore A, Rush P, Laxer RM, Silverman ED, Krafchik B. Childhood linear scleroderma: a possible role of thermography for evaluation. *J Rheumatol*. Jun 1992;19(6):968-73.
73. Martini G, Murray KJ, Howell KJ, et al. Juvenile-onset localized scleroderma activity detection by infrared thermography. *Rheumatology (Oxford)*. Oct 2002;41(10):1178-82. doi:10.1093/rheumatology/41.10.1178
74. Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT, Howell KJ, Woo P, Harper JI. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphoea) in children. *Br J Dermatol*. Nov 2006;155(5):1013-20. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07497.x
75. Ranosz-Janicka I, Lis-Święty A, Skrzypek-Salamon A, Brzezińska-Wcisło L. Detecting and quantifying activity/inflammation in localized scleroderma with thermal imaging. *Skin Res Technol*. Mar 2019;25(2):118-123. doi:10.1111/srt.12619
76. Agazzi A, Fadanelli G, Vittadello F, Zulian F, Martini G. Reliability of LoSCAT score for activity and tissue damage assessment in a large cohort of patients with Juvenile Localized Scleroderma. *Pediatr Rheumatol Online J*. Jun 18 2018;16(1):37. doi:10.1186/s12969-018-0254-9

77. Weibel L, Howell KJ, Visentin MT, et al. Laser Doppler flowmetry for assessing localized scleroderma in children. *Arthritis Rheum*. Oct 2007;56(10):3489-95. doi:10.1002/art.22920
78. Weibel L, Theiler M, Howell KJ, et al. Prospective evaluation of treatment response and disease reversibility of paediatric localized scleroderma (morphoea) to steroids and methotrexate using multi-modal imaging. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Jul 2020;34(7):1609-1616. doi:10.1111/jdv.16308
79. Shaw LJ, Shipley J, Newell EL, Harris N, Clinch JG, Lovell CR. Scanning laser Doppler imaging may predict disease progression of localized scleroderma in children and young adults. *Br J Dermatol*. Jul 2013;169(1):152-5. doi:10.1111/bjd.12255
80. Moore TL, Vij S, Murray AK, Bhushan M, Griffiths CE, Herrick AL. Pilot study of dual-wavelength (532 and 633 nm) laser Doppler imaging and infrared thermography of morphoea. *Br J Dermatol*. Apr 2009;160(4):864-7. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08933.x
81. Murray AK, Moore TL, Manning JB, et al. Non-invasive Imaging of Localised Scleroderma for Assessment of Skin Blood Flow and Structure. *Acta Derm Venereol*. Jun 15 2016;96(5):641-4. doi:10.2340/00015555-2328
82. Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D. Systemic and localized scleroderma. *Clin Dermatol*. Sep-Oct 2006;24(5):374-92. doi:10.1016/j.clindermatol.2006.07.004
83. Weibel L, Harper JI. Linear morphoea follows Blaschko's lines. *Br J Dermatol*. Jul 2008;159(1):175-81. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08647.x
84. Blaszczyk M, Janniger CK, Jablonska S. Childhood scleroderma and its peculiarities. *Cutis*. Aug 1996;58(2):141-4, 148-52.
85. Marzano AV, Menni S, Parodi A, et al. Localized scleroderma in adults and children. Clinical and laboratory investigations on 239 cases. *Eur J Dermatol*. Mar-Apr 2003;13(2):171-6.
86. Uziel Y, Krafchik BR, Silverman ED, Thorner PS, Laxer RM. Localized scleroderma in childhood: a report of 30 cases. *Semin Arthritis Rheum*. Apr 1994;23(5):328-40. doi:10.1016/0049-0172(94)90028-0
87. Zulian F, Vallongo C, Woo P, et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum*. Sep 2005;52(9):2873-81. doi:10.1002/art.21264
88. Holland KE, Steffes B, Nocton JJ, Schwabe MJ, Jacobson RD, Drolet BA. Linear scleroderma en coup de sabre with associated neurologic abnormalities. *Pediatrics*. Jan 2006;117(1):e132-6. doi:10.1542/peds.2005-0470
89. Stone J. Parry-Romberg syndrome: a global survey of 205 patients using the Internet. *Neurology*. Sep 9 2003;61(5):674-6. doi:10.1212/wnl.61.5.674
90. Ruiz-Sandoval JL, Romero-Vargas S, Gutierrez-Aceves GA, et al. [Linear scleroderma en coup de sabre: neurological symptoms, images and review]. *Rev Neurol*. Nov 1-15 2005;41(9):534-7. Esclerodermia lineal en coup de sabre. Manifestaciones neurologicas, imagenes y revision.
91. Arkachaisri T, Fertig N, Pino S, Medsger TA, Jr. Serum autoantibodies and their clinical associations in patients with childhood- and adult-onset linear scleroderma. A single-center study. *J Rheumatol*. Dec 2008;35(12):2439-44. doi:10.3899/jrheum.080098
92. Li SC, Higgins GC, Chen M, et al. Extracutaneous involvement is common and associated with prolonged disease activity and greater impact in juvenile localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. Dec 1 2021;60(12):5724-5733. doi:10.1093/rheumatology/keab238
93. Li S, Thammavongxay A, Ibarra M, et al. Long-Term Follow-up of Juvenile Localized Scleroderma Patients Treated with Methotrexate-Based Standardized Regimens (Consensus Treatment Plans) [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. Accessed April 18, 2023, <https://acrabstracts.org/abstract/long-term-follow-up-of-juvenile-localized-scleroderma-patients-treated-with-methotrexate-based-standardized-regimens-consensus-treatment-plans>
94. Cunningham BB, Landells ID, Langman C, Sailer DE, Paller AS. Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. Aug 1998;39(2 Pt 1):211-5. doi:10.1016/s0190-9622(98)70077-5
95. Kroft EB, Groeneveld TJ, Seyger MM, de Jong EM. Efficacy of topical tacrolimus 0.1% in active plaque morphea: randomized, double-blind, emollient-controlled pilot study. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(3):181-7. doi:10.2165/00128071-200910030-00004

96. Mancuso G, Berdondini RM. Localized scleroderma: response to occlusive treatment with tacrolimus ointment. *Br J Dermatol*. Jan 2005;152(1):180-2. doi:10.1111/j.1365-2133.2004.06318.x
97. Stefanaki C, Stefanaki K, Kontochristopoulos G, et al. Topical tacrolimus 0.1% ointment in the treatment of localized scleroderma. An open label clinical and histological study. *J Dermatol*. Nov 2008;35(11):712-8. doi:10.1111/j.1346-8138.2008.00552.x
98. Moelleken M, Kießler B, Hadaschik E, Dissemond J. Successful therapy of ulcerative morphea with topical application of pimecrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Mar 2023;37(3):e325-e326. doi:10.1111/jdv.18488
99. Dytoc M, Ting PT, Man J, Sawyer D, Fiorillo L. First case series on the use of imiquimod for morphea. *Br J Dermatol*. Oct 2005;153(4):815-20. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06776.x
100. Campione E, Paternò EJ, Diluvio L, Orlandi A, Bianchi L, Chimenti S. Localized morphea treated with imiquimod 5% and dermoscopic assessment of effectiveness. *J Dermatolog Treat*. 2009;20(1):10-3. doi:10.1080/09546630802132668
101. Pope E, Doria AS, Theriault M, Mohanta A, Laxer RM. Topical imiquimod 5% cream for pediatric plaque morphea: a prospective, multiple-baseline, open-label pilot study. *Dermatology*. 2011;223(4):363-9. doi:10.1159/000335560
102. Dytoc M, Wat H, Cheung-Lee M, Sawyer D, Ackerman T, Fiorillo L. Evaluation of the efficacy and safety of topical imiquimod 5% for plaque-type morphea: a multicenter, prospective, vehicle-controlled trial. *J Cutan Med Surg*. Mar-Apr 2015;19(2):132-9. doi:10.2310/7750.2014.14072
103. Hunzelmann N, Anders S, Fierlbeck G, et al. Double-blind, placebo-controlled study of intralesional interferon gamma for the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. Mar 1997;36(3 Pt 1):433-5. doi:10.1016/s0190-9622(97)80221-6
104. Breuckmann F, Gambichler T, Altmeyer P, Kreuter A. UVA/UVA1 phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue diseases and related disorders: a research based review. *BMC Dermatol*. Sep 20 2004;4(1):11. doi:10.1186/1471-5945-4-11
105. Sunderkötter C, Kuhn A, Hunzelmann N, Beissert S. Phototherapy: a promising treatment option for skin sclerosis in scleroderma? *Rheumatology (Oxford)*. Oct 2006;45 Suppl 3:iii52-iii54. doi:10.1093/rheumatology/kel293
106. Kroft EB, Berkhof NJ, van de Kerkhof PC, Gerritsen RM, de Jong EM. Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. Dec 2008;59(6):1017-30. doi:10.1016/j.jaad.2008.07.042
107. Gambichler T, Terras S, Kreuter A. Treatment regimens, protocols, dosage, and indications for UVA1 phototherapy: facts and controversies. *Clin Dermatol*. Jul-Aug 2013;31(4):438-454. doi:10.1016/j.clindermatol.2013.01.011
108. Stein B, Rahmsdorf HJ, Steffen A, Litfin M, Herrlich P. UV-induced DNA damage is an intermediate step in UV-induced expression of human immunodeficiency virus type 1, collagenase, c-fos, and metallothionein. *Mol Cell Biol*. Nov 1989;9(11):5169-81. doi:10.1128/mcb.9.11.5169-5181.1989
109. Scharffetter K, Wlaschek M, Hogg A, et al. UVA irradiation induces collagenase in human dermal fibroblasts in vitro and in vivo. *Arch Dermatol Res*. 1991;283(8):506-11. doi:10.1007/bf00371923
110. Gruss C, Reed JA, Altmeyer P, McNutt NS, Kerscher M. Induction of interstitial collagenase (MMP-1) by UVA-1 phototherapy in morphea fibroblasts. *Lancet*. Nov 1 1997;350(9087):1295-6. doi:10.1016/s0140-6736(05)62472-5
111. Wlaschek M, Wenk J, Brenneisen P, et al. Singlet oxygen is an early intermediate in cytokine-dependent ultraviolet-A induction of interstitial collagenase in human dermal fibroblasts in vitro. *FEBS Lett*. Aug 18 1997;413(2):239-42. doi:10.1016/s0014-5793(97)00919-8
112. Yin L, Yamauchi R, Tsuji T, Krutmann J, Morita A. The expression of matrix metalloproteinase-1 mRNA induced by ultraviolet A1 (340-400 nm) is phototherapy relevant to the glutathione (GSH) content in skin fibroblasts of systemic sclerosis. *J Dermatol*. Mar 2003;30(3):173-80. doi:10.1111/j.1346-8138.2003.tb00368.x

113. Kerscher M, Meurer M, Sander C, et al. PUVA bath photochemotherapy for localized scleroderma. Evaluation of 17 consecutive patients. *Arch Dermatol*. Nov 1996;132(11):1280-2.
114. Pavlitsky F, Sakka N, Lozinski A, Barzilai A. Bath psoralen-UVA photochemotherapy for localized scleroderma: experience from a single institute. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. Oct 2013;29(5):247-52. doi:10.1111/phpp.12063
115. Grundmann-Kollmann M, Ochsendorf F, Zollner TM, et al. PUVA-cream photochemotherapy for the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. Oct 2000;43(4):675-8. doi:10.1067/mjd.2000.105503
116. Malewska-Woźniak A, Osmola-Mańkowska A, Adamski Z. Effectiveness of PUVA vs. UVA1 phototherapy in the treatment of morphea patients. *Postepy Dermatol Alergol*. Aug 2022;39(4):757-761. doi:10.5114/ada.2021.108437
117. El-Mofty M, Mostafa W, El-Darouty M, et al. Different low doses of broad-band UVA in the treatment of morphea and systemic sclerosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. Jun 2004;20(3):148-56. doi:10.1111/j.1600-0781.2004.00081.x
118. Mutzhas MF, Hölzle E, Hofmann C, Plewig G. A new apparatus with high radiation energy between 320-460 nm: physical description and dermatological applications. *J Invest Dermatol*. Jan 1981;76(1):42-7. doi:10.1111/1523-1747.ep12524813
119. Stege H, Berneburg M, Humke S, et al. High-dose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. Jun 1997;36(6 Pt 1):938-44. doi:10.1016/s0190-9622(97)80277-0
120. Kerscher M, Volkenandt M, Gruss C, et al. Low-dose UVA phototherapy for treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. Jan 1998;38(1):21-6. doi:10.1016/s0190-9622(98)70533-x
121. Camacho NR, Sánchez JE, Martin RF, González JR, Sánchez JL. Medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma and its effect in CD34-positive dendritic cells. *J Am Acad Dermatol*. Nov 2001;45(5):697-9. doi:10.1067/mjd.2001.117735
122. Tuchinda C, Kerr HA, Taylor CR, et al. UVA1 phototherapy for cutaneous diseases: an experience of 92 cases in the United States. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. Oct 2006;22(5):247-53. doi:10.1111/j.1600-0781.2006.00245.x
123. Sator PG, Radakovic S, Schulmeister K, Hönigsmann H, Tanew A. Medium-dose is more effective than low-dose ultraviolet A1 phototherapy for localized scleroderma as shown by 20-MHz ultrasound assessment. *J Am Acad Dermatol*. May 2009;60(5):786-91. doi:10.1016/j.jaad.2008.12.013
124. Andres C, Kollmar A, Mempel M, Hein R, Ring J, Eberlein B. Successful ultraviolet A1 phototherapy in the treatment of localized scleroderma: a retrospective and prospective study. *Br J Dermatol*. Feb 1 2010;162(2):445-7. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09438.x
125. Su O, Onsun N, Onay HK, et al. Effectiveness of medium-dose ultraviolet A1 phototherapy in localized scleroderma. *Int J Dermatol*. Aug 2011;50(8):1006-13. doi:10.1111/j.1365-4632.2010.04843.x
126. Attili SK, Dawe RS, Ibbotson SH. Ultraviolet A1 phototherapy: One center's experience. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. Jan-Feb 2017;83(1):60-65. doi:10.4103/0378-6323.182805
127. Arisi M, Lorenzi L, Incardona P, et al. Clinical, histological and high-frequency ultrasonographic evaluation (50 MHz) of morphea treated with ultraviolet A1 phototherapy. *Clin Exp Dermatol*. Apr 2019;44(3):270-276. doi:10.1111/ced.13693
128. Tognetti L, Marrocco C, Carraro A, et al. UVA-1 phototherapy as adjuvant treatment for eosinophilic fasciitis: in vitro and in vivo functional characterization. *Int J Dermatol*. Jun 2022;61(6):718-726. doi:10.1111/ijd.16003
129. Tognetti L, Marrocco C, Carraro A, et al. Clinical and laboratory characterization of patients with localized scleroderma and response to UVA-1 phototherapy: In vivo and in vitro skin models. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. Nov 2022;38(6):531-540. doi:10.1111/phpp.12786
130. Ronen S, Ramot Y, Zlotogorski A, Shreberk-Hassidim R. Efficacy of ultraviolet A1 phototherapy for inflammatory, sclerotic and neoplastic dermatological diseases: A 10-year tertiary referral center experience. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. Sep 2 2022;doi:10.1111/phpp.12833

131. Velasco-Amador JP, Linares-Gonzalez L, De la Torre-Gomar FJ. Efficacy and Satisfaction of Low Doses UVA1 Phototherapy: A Spanish Experience from a Single Centre. *Life (Basel)*. Feb 28 2023;13(3)doi:10.3390/life13030669
132. Kreuter A, Hyun J, Stücker M, Sommer A, Altmeyer P, Gambichler T. A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. Mar 2006;54(3):440-7. doi:10.1016/j.jaad.2005.11.1063
133. Wang F, Garza LA, Cho S, et al. Effect of increased pigmentation on the antifibrotic response of human skin to UV-A1 phototherapy. *Arch Dermatol*. Jul 2008;144(7):851-8. doi:10.1001/archderm.144.7.851
134. Jacobe HT, Cayce R, Nguyen J. UVA1 phototherapy is effective in darker skin: a review of 101 patients of Fitzpatrick skin types I-V. *Br J Dermatol*. Sep 2008;159(3):691-6. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08672.x
135. Vasquez R, Jabbar A, Khan F, Bueth D, Ahn C, Jacobe H. Recurrence of morphea after successful ultraviolet A1 phototherapy: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. Mar 2014;70(3):481-8. doi:10.1016/j.jaad.2013.10.018
136. Szczepanik-Kuřak P, Michalska-Jakubus M, Krasowska D. Laser Therapy for the Treatment of Morphea: A Systematic Review of Literature. *J Clin Med*. Jul 30 2021;10(15)doi:10.3390/jcm10153409
137. Eisen D, Alster TS. Use of a 585 nm pulsed dye laser for the treatment of morphea. *Dermatol Surg*. Jul 2002;28(7):615-6. doi:10.1046/j.1524-4725.2002.01318.x
138. Tawfik AA, Shokir H, Soliman M, Salah L, Fathy S. Pulsed dye laser in the treatment of localized scleroderma and its effects on CD34+ and factor XIIIa+ cells: an immunohistochemical study. *Am J Clin Dermatol*. Jun 2013;14(3):235-41. doi:10.1007/s40257-013-0027-7
139. Shalaby SM, Bosseila M, Fawzy MM, Abdel Halim DM, Sayed SS, Allam RS. Fractional carbon dioxide laser versus low-dose UVA-1 phototherapy for treatment of localized scleroderma: a clinical and immunohistochemical randomized controlled study. *Lasers Med Sci*. Nov 2016;31(8):1707-1715. doi:10.1007/s10103-016-2041-5
140. Ghorbel HH, Lacour JP, Passeron T. Use of 2940-nm Erbium-Yag fractional laser for treating the skin texture changes in stabilized Parry Romberg syndrome. *Eur J Dermatol*. Nov-Dec 2013;23(6):908-9. doi:10.1684/ejd.2013.2217
141. Ly K, Smith MP, Thibodeaux QG, Beck KM, Liao W, Bhutani T. Beyond the Booth: Excimer Laser for Cutaneous Conditions. *Dermatol Clin*. Jan 2020;38(1):157-163. doi:10.1016/j.det.2019.08.009
142. Nisticò SP, Saraceno R, Schipani C, Costanzo A, Chimenti S. Different applications of monochromatic excimer light in skin diseases. *Photomed Laser Surg*. Aug 2009;27(4):647-54. doi:10.1089/pho.2008.2317
143. Hanson AH, Fivenson DP, Schapiro B. Linear scleroderma in an adolescent woman treated with methotrexate and excimer laser. *Dermatol Ther*. Jul-Aug 2014;27(4):203-5. doi:10.1111/dth.12117
144. Arpey CJ, Patel DS, Stone MS, Qiang-Shao J, Moore KC. Treatment of atrophoderma of Pasini and Pierini-associated hyperpigmentation with the Q-switched alexandrite laser: a clinical, histologic, and ultrastructural appraisal. *Lasers Surg Med*. 2000;27(3):206-12. doi:10.1002/1096-9101(2000)27:3<206::aid-lsm2>3.0.co;2-1
145. Hong JS, Park SY, Seo KK, et al. Long pulsed 1064 nm Nd:YAG laser treatment for wrinkle reduction and skin laxity: evaluation of new parameters. *Int J Dermatol*. Sep 2015;54(9):e345-50. doi:10.1111/ijd.12626
146. Bimbi C, Koumoundourou D, Kyriakou G, Brzezinski P. Improvement of linear scleroderma of the limbs after treatment with long-pulsed 1064 nm Nd: YAG laser: A case report. *Dermatol Online J*. 2020;11:376-378.
147. Joly P, Bamberger N, Crickx B, Belaich S. Treatment of severe forms of localized scleroderma with oral corticosteroids: follow-up study on 17 patients. *Arch Dermatol*. May 1994;130(5):663-4.
148. Michet CJ, Jr., Doyle JA, Ginsburg WW. Eosinophilic fasciitis: report of 15 cases. *Mayo Clin Proc*. Jan 1981;56(1):27-34.
149. Fitch PG, Rettig P, Burnham JM, et al. Treatment of pediatric localized scleroderma with methotrexate. *J Rheumatol*. Mar 2006;33(3):609-14.

150. Cox D, G OR, Collins S, Byrne A, Irvine A, Watson R. Juvenile localised scleroderma: a retrospective review of response to systemic treatment. *Ir J Med Sci*. Dec 2008;177(4):343-6. doi:10.1007/s11845-008-0217-0
151. Kroft EB, Creemers MC, van den Hoogen FH, Boezeman JB, de Jong EM. Effectiveness, side-effects and period of remission after treatment with methotrexate in localized scleroderma and related sclerotic skin diseases: an inception cohort study. *Br J Dermatol*. May 2009;160(5):1075-82. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.09017.x
152. Fadanelli G, Agazzi A, Vittadello F, Meneghel A, Zulian F, Martini G. Methotrexate in Linear Scleroderma: Long-Term Efficacy in Fifty Children From a Single Pediatric Rheumatology Center. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Sep 2021;73(9):1259-1263. doi:10.1002/acr.24260
153. Seyger MM, van den Hoogen FH, de Boo T, de Jong EM. Low-dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J Am Acad Dermatol*. Aug 1998;39(2 Pt 1):220-5. doi:10.1016/s0190-9622(98)70079-9
154. Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR, Yeung RS, Laxer RM. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr*. Jan 2000;136(1):91-5. doi:10.1016/s0022-3476(00)90056-8
155. Zulian F, Martini G, Vallongo C, et al. Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. Jul 2011;63(7):1998-2006. doi:10.1002/art.30264
156. Mirsky L, Chakkittakandiyil A, Laxer RM, O'Brien C, Pope E. Relapse after systemic treatment in paediatric morphoea. *Br J Dermatol*. Feb 2012;166(2):443-5. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10535.x
157. Li SC, Torok KS, Pope E, et al. Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: a roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Aug 2012;64(8):1175-85. doi:10.1002/acr.21687
158. Martini G, Ramanan AV, Falcini F, Girschick H, Goldsmith DP, Zulian F. Successful treatment of severe or methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma with mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford)*. Nov 2009;48(11):1410-3. doi:10.1093/rheumatology/kep244
159. Mertens JS, Marsman D, van de Kerkhof PC, et al. Use of Mycophenolate Mofetil in Patients with Severe Localized Scleroderma Resistant or Intolerant to Methotrexate. *Acta Derm Venereol*. May 2016;96(4):510-3. doi:10.2340/00015555-2297
160. Arthur M, Fett NM, Latour E, et al. Evaluation of the Effectiveness and Tolerability of Mycophenolate Mofetil and Mycophenolic Acid for the Treatment of Morphea. *JAMA Dermatol*. May 1 2020;156(5):521-528. doi:10.1001/jamadermatol.2020.0035
161. Martini G, Saggioro L, Culpo R, Vittadello F, Meneghel A, Zulian F. Mycophenolate mofetil for methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. Mar 2 2021;60(3):1387-1391. doi:10.1093/rheumatology/keaa392
162. Kalampokis I, Yi BY, Smidt AC. Abatacept in the treatment of localized scleroderma: A pediatric case series and systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. Aug 2020;50(4):645-656. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.03.020
163. Li SC, Torok KS, Ishaq SS, et al. Preliminary evidence on abatacept safety and efficacy in refractory juvenile localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. Aug 2 2021;60(8):3817-3825. doi:10.1093/rheumatology/keaa873
164. Attard M, O'Kane D. Rapid response to abatacept in treatment-resistant pansclerotic morphoea. *Clin Exp Dermatol*. Apr 2022;47(4):755-757. doi:10.1111/ced.15028
165. Mendoza FA, Piera-Velazquez S, Jimenez SA. Tyrosine kinases in the pathogenesis of tissue fibrosis in systemic sclerosis and potential therapeutic role of their inhibition. *Transl Res*. May 2021;231:139-158. doi:10.1016/j.trsl.2021.01.001
166. Talotta R. The rationale for targeting the JAK/STAT pathway in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Immunotherapy*. Feb 2021;13(3):241-256. doi:10.2217/imt-2020-0270
167. Dees C, Tomcik M, Palumbo-Zerr K, et al. JAK-2 as a novel mediator of the profibrotic effects of transforming growth factor  $\beta$  in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. Sep 2012;64(9):3006-15. doi:10.1002/art.34500

168. McGaugh S, Kallis P, De Benedetto A, Thomas RM. Janus kinase inhibitors for treatment of morphea and systemic sclerosis: A literature review. *Dermatol Ther*. Jun 2022;35(6):e15437. doi:10.1111/dth.15437
169. Khanna D, Denton CP, Jahreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. Jun 25 2016;387(10038):2630-2640. doi:10.1016/s0140-6736(16)00232-4
170. Foeldvari I, Anton J, Friswell M, et al. Tocilizumab is a promising treatment option for therapy resistant juvenile localized scleroderma patients. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 2017;2(3):203-207.
171. Martini G, Campus S, Raffeiner B, Boscarol G, Meneghel A, Zulian F. Tocilizumab in two children with pansclerotic morphoea: a hopeful therapy for refractory cases? *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2017;35 Suppl 106(4):211-213.
172. Lythgoe H, Baildam E, Beresford MW, Cleary G, McCann LJ, Pain CE. Tocilizumab as a potential therapeutic option for children with severe, refractory juvenile localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. Feb 1 2018;57(2):398-401. doi:10.1093/rheumatology/kex382
173. Zhang A, Nocton J, Chiu Y. A Case of Pansclerotic Morphea Treated With Tocilizumab. *JAMA Dermatol*. Mar 1 2019;155(3):388-389. doi:10.1001/jamadermatol.2018.5040
174. Magro CM, Halteh P, Olson LC, Kister I, Shapiro L. Linear scleroderma "en coup de sabre" with extensive brain involvement-Clinicopathologic correlations and response to anti-Interleukin-6 therapy. *Orphanet J Rare Dis*. May 16 2019;14(1):110. doi:10.1186/s13023-019-1015-7
175. Lonowski S, Goldman N, Kassamali B, Shahriari N, LaChance A, Vleugels RA. Tocilizumab for refractory morphea in adults: A case series. *JAAD Case Rep*. Dec 2022;30:27-29. doi:10.1016/j.jdcr.2022.09.024
176. Sloan SB. This Month in JAAD Case Reports: March 2023: Tocilizumab for refractory morphea. *J Am Acad Dermatol*. Mar 2023;88(3):547. doi:10.1016/j.jaad.2022.12.028
177. Koschitzky M, Khattri S. Apremilast as a treatment for morphea: A case series. *JAAD Case Rep*. Jan 2022;19:58-63. doi:10.1016/j.jdcr.2021.11.009
178. Chimenti MS, Teoli M, Di Stefani A, Giunta A, Esposito M, Perricone R. Resolution with rituximab of localized scleroderma occurring during etanercept treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Eur J Dermatol*. Apr 1 2013;23(2):273-4. doi:10.1684/ejd.2013.1929
179. Diab M, Coloe JR, Magro C, Bechtel MA. Treatment of recalcitrant generalized morphea with infliximab. *Arch Dermatol*. Jun 2010;146(6):601-4. doi:10.1001/archdermatol.2010.120
180. Moinzadeh P, Krieg T, Hunzelmann N. Imatinib treatment of generalized localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol*. Nov 2010;63(5):e102-4. doi:10.1016/j.jaad.2010.02.030
181. Stausbøl-Grøn B, Olesen AB, Deleuran B, Deleuran MS. Abatacept is a promising treatment for patients with disseminated morphea profunda: presentation of two cases. *Acta Derm Venereol*. Oct 2011;91(6):686-8. doi:10.2340/00015555-1136
182. Hulshof MM, Bouwes Bavinck JN, Bergman W, et al. Double-blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. Dec 2000;43(6):1017-23. doi:10.1067/mjd.2000.108369
183. Falanga V, Medsger TA, Jr. D-penicillamine in the treatment of localized scleroderma. *Arch Dermatol*. May 1990;126(5):609-12.
184. Schwarz F, Dünisch P, Walter J, Sakr Y, Kalff R, Ewald C. Cranioplasty after decompressive craniectomy: is there a rationale for an initial artificial bone-substitute implant? A single-center experience after 631 procedures. *J Neurosurg*. Mar 2016;124(3):710-5. doi:10.3171/2015.4.Jns159
185. Henry J, Amoo M, Taylor J, O'Brien DP. Complications of Cranioplasty in Relation to Material: Systematic Review, Network Meta-Analysis and Meta-Regression. *Neurosurgery*. Aug 16 2021;89(3):383-394. doi:10.1093/neuros/nyab180
186. von Beck FP, Rako I, Hammacher A, Masaeili M, Räder C. Therapie beim Goldenhar-Syndrom. *Zahnärztliche Mitteilungen* 2016;7:44-46.
187. Strong AL, Rubin JP, Kozlow JH, Cederna PS. Fat Grafting for the Treatment of Scleroderma. *Plast Reconstr Surg*. Dec 2019;144(6):1498-1507. doi:10.1097/prs.00000000000006291

188. Palmero ML, Uziel Y, Laxer RM, Forrest CR, Pope E. En coup de sabre scleroderma and Parry-Romberg syndrome in adolescents: surgical options and patient-related outcomes. *J Rheumatol*. Oct 2010;37(10):2174-9. doi:10.3899/jrheum.100062
189. Chen B, Wang X, Long X, et al. Supportive Use of Adipose-Derived Stem Cells in Cell-Assisted Lipotransfer for Localized Scleroderma. *Plast Reconstr Surg*. Jun 2018;141(6):1395-1407. doi:10.1097/prs.0000000000004386
190. Strong AL, Adidharma W, Brown OH, Cederna PS. Fat Grafting Subjectively Improves Facial Skin Elasticity and Hand Function of Scleroderma Patients. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. Jan 2021;9(1):e3373. doi:10.1097/gox.0000000000003373
191. Wang HC, Sun ET, Zhao RC, et al. Adipose-Derived Stem Cells Attenuate Skin Fibrosis and Improve Fat Retention of a Localized Scleroderma Mouse Model. *Plast Reconstr Surg*. Jan 1 2023;151(1):97-107. doi:10.1097/prs.0000000000009796
192. Rageh MA, El-Khalawany M, Ibrahim SMA. Autologous nanofat injection in treatment of scars: A clinico-histopathological study. *J Cosmet Dermatol*. Oct 2021;20(10):3198-3204. doi:10.1111/jocd.14363
193. Kaminski-Hartenthaler A, Meerpohl JJ, Gartlehner G, et al. [GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2014;108(7):413-20. GRADE Leitlinien: 14. Von der Evidenz zur Empfehlung: Die Bedeutung und Darstellung von Empfehlungen. doi:10.1016/j.zefq.2014.08.003



## XII. Vollständige Darstellung der Interessenkonflikterklärungen aller Beteiligten

Es erfolgt nur die Darstellung von Angaben welche in thematischer Relevanz zur Leitlinie stehen.

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz bei Abstimmung
Dr. med. Dr. h.c. Andreas Hammacher	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Topische Therapie: Keine Systemische Therapie: Keine Konsequenz: Keine
Prof. Dr. Gerd Horneff	Keine	GSK Pfizer Novartis	Pfizer Novartis Sanofi	Keine	MSD Roche	Keine	Keine	Topische Therapie: Moderat Systemische Therapie: Moderat Konsequenz: Enthaltung bei Abstimmung zur topischen und systemischen Therapie
Prof. Dr. Nicolas Hunzelmann	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Mitglied: DDG	Topische Therapie: Keine Systemische Therapie: Keine Konsequenz: Keine
Dr. med. Maria Kinberger	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Mitglied: DDG, BVDD, BDG	Topische Therapie: Keine Systemische Therapie: Keine Methodikerin, daher nicht stimmberechtigt

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz bei Abstimmung
Prof. Dr. Alexander Kreuter	MSD Sharp & Dohme GmbH, Böhringer Ingelheim	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., InfectoPharm, DERFO - Dermatologische Fortbildungs-Gesellschaft, MSD	Almirall Hermal GmbH Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Keine	Keine	Keine	Mitglied: Deutsche AIDS Gesellschaft (DAIG), Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), European Academy of Dermatology (EADV), Deutsche Gesellschaft für Photodermatologie, Deutsche STD-Gesellschaft (DSTIG), Israelisch Deutsche Dermatologische Gesellschaft (IDDG)	Topische Therapie: Moderat Systemische Therapie: Keine Konsequenz: Enthaltung bei Abstimmung zur topischen Therapie
Prof. Dr. Thomas Krieg	Keine	World scleroderma foundation Sklerodermie Stiftung Edith Busch Stiftung	Keine	Keine	DFG		Keine	Topische Therapie: Keine Systemische Therapie: Keine Konsequenz: Keine
Prof. Dr. Pia Moinzadeh	Keine	Keine	Keine	Keine	Sklerodermie Stiftung	Keine	Keine	Topische Therapie: Keine Systemische Therapie: Keine Konsequenz: Keine
Prim. Univ.-Doz. Dr. Robert Müllegger	Keine	Almirall Bristol-Myers Squibb Eli Lilly Glaxo Smith Kline LEO Pharma Merck Pfizer	Glaxo Smith Kline	Keine	Keine	Keine	Mitglied: ÖGDV, DDG, AADV, EADV, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, European Society of Pediatric Dermatology, Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Infektiologie  Task Force Co-Chair for Pregnancy Dermatosen  Wissenschaftliche Vereinigung Steirische Dermatologie, Ehrenpräsident	Topische Therapie: Moderat Systemische Therapie: Moderat Konsequenz: Enthaltung bei Abstimmung zur topischen und systemischen Therapie

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz bei Abstimmung
		Pierre Fabre Swedish Orphan Biovitrum						
Michael Oeschger	Keine	Boehringer Ingelheim, FESCA	Keine	Keine	Keine	Keine	Vorstandsvorsitzender der Sklerodermie Selbsthilfe e.V.	Topische Therapie: Keine Systemische Therapie: Keine Konsequenz: Keine
Isabell Vader	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Topische Therapie: Keine Systemische Therapie: Keine Methodikerin, daher nicht stimmberechtigt
PD Dr. Lisa Weibel	Novartis	Sanofi	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Topische Therapie: Keine Systemische Therapie: Gering Konsequenz: Keine
Prof. Dr. Jörg Wenzel	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Topische Therapie: Keine Systemische Therapie: Keine Konsequenz: Keine
PD Dr. Werner Ricardo Niklas	Keine	Keine	Keine	Keine	Sklerodermie Stiftung	Keine	Keine	Topische Therapie: Keine Systemische Therapie: Keine Methodikerin, daher nicht stimmberechtigt

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz bei Abstimmung
Prof. Dr. Margitta Worm	<p>ALK-Abello Arzneimittel GmbH</p> <p>Mylan Germany GmbH/Mice GmbH/Viatris</p> <p>Allergopharma GmbH Co.KG,</p> <p>Aimmune Therapeutics UK Limited</p> <p>Novartis AG</p> <p>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH/ Genzyme Europe B. B.</p> <p>Leo Pharma</p> <p>DBV Technologies S. A.</p> <p>Kymab Limited</p> <p>Lilly Deutschland GmbH</p>	<p>ALK-Abello Arzneimittel GmbH</p> <p>Mylan Germany GmbH/Mice GmbH/Viatris</p> <p>Aimmune Therapeutics UK Limited</p> <p>Novartis AG</p> <p>Lilly Deutschland GmbH</p> <p>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH/ Genzyme Europe B. B.</p> <p>Leo Pharma</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG</p> <p>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp;Co.KG</p> <p>Kymab Limited</p> <p>Amgen</p> <p>Almirall</p> <p>AstraZeneca GmbH</p>	<p>ALK-Abello Arzneimittel GmbH</p> <p>Mylan Germany GmbH/Mice GmbH/Viatris</p> <p>Allergopharma GmbH &amp; Co.KG</p> <p>Novartis AG</p> <p>Lilly Deutschland GmbH</p> <p>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH/ Genzyme Europe B. B.</p> <p>Leo Pharma</p> <p>Pfizer Pharma GmbH</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>AstraZeneca GmbH</p> <p>GSK</p>	<p>DKG</p> <p>IVDK</p>	<p>Eli Lilly</p> <p>Sanofi Aventis</p> <p>Leo Pharma</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG</p> <p>Pfizer Pharma GmbH</p>	<p>Keine</p>	<p>Mitglied: BDG</p> <p>DDG</p> <p>DGAKI (aktuell Präsidentin)</p> <p>EAACI</p> <p>Vorsitzende von NORA e. V. und NABB e. V.</p>	<p>Topische Therapie: Moderat</p> <p>Systemische Therapie: Moderat</p> <p>Konsequenz: Enthaltung bei Abstimmung zur topischen und systemischen Therapie</p>

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie <sup>1</sup> , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz bei Abstimmung
--	----------------------------------	---	---	---	--	--	----------------------	---

<sup>1</sup> In die tabellarische Zusammenfassung wurden hier nur die Angaben übertragen, für die nach Diskussion und Bewertung der vollständig entsprechend Formblatt der AWMF offengelegten Sachverhalte in der Leitliniengruppe ein thematischer Bezug zur Leitlinie festgestellt wurde. Die vollständigen Erklärungen sind im Leitliniensekretariat hinterlegt.

Alternativ kann auch nur ein „Ja“ eingetragen werden und auf die Nennung der Unternehmen verzichtet werden

**Versionsnummer:**

**3.1**

**Erstveröffentlichung:**

**11/2008**

**Überarbeitung von:**

**10/2023**

**Nächste Überprüfung geplant:**

**10/2028**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**