

Diagnostik und Therapie des kutanen Lupus erythematoses – Aktuelles aus der S2k-Leitlinie

Diagnosis and Management of Cutaneous Lupus Erythematosus – News from the S2k Guideline

Autor

Margitta Worm

Institut

Allergologie und Immunologie, Klinik für Dermatologie,
Venerologie und Allergologie, Charité-Universitätsmedizin
Berlin, Germany

Schlüsselwörter

kutaner Lupus erythematoses, Diagnostik, Therapie, Prävention, Risikofaktoren

Key words

cutaneous lupus erythematosus, therapy, prevention, risk factors, diagnosis

online publiziert 25.05.2022

Bibliografie

Akt Rheumatol 2022; 47: 285–289

DOI 10.1055/a-1794-5073

ISSN 0341-051X

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Univ. Prof. Margitta Worm
Allergologie und Immunologie
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Germany
Tel.: +4930450518105
margitta.worm@charite.de

ZUSAMMENFASSUNG

Das Therapiemanagement des CLE richtet sich nach der Ausbreitung und dem Schweregrad der Manifestation(en) einschließlich präventiver Maßnahmen (Lichtschutz). Bei ausgedehnten bzw. Läsionen, die nicht ausreichend auf topische Kortikosteroide ansprechen, sollte frühzeitig eine Systemtherapie mit Hydroxychloroquin eingeleitet werden. Sollte diese Therapie nicht ausreichend wirksam sein, können weitere Medikamente, wie MTX oder Acitretin in das Management aufgenommen werden. Bei sehr schweren Verläufen können intravenöse Immunglobuline aber auch neue Biologika, wie Belimumab zum Einsatz kommen. Ein Übergang eines CLE in einen SLE ist bei einem nicht geringen Anteil der Patienten möglich und sollte im Verlauf auch unter Einbezug von paraklinischen Befunden berücksichtigt werden.

ABSTRACT

The management of CLE depends on the localisation and severity of the manifestation(s) and includes preventive measures (photoprotection). Systemic therapy with hydroxychloroquine should be initiated early for extensive lesions or lesions that do not respond adequately to topical corticosteroids. If this therapy is not sufficiently effective, other drugs such as MTX or acitretin can be included into the management. For the most severe cases, intravenous immunoglobulins can be used, as can new biologics such as belimumab. A transition from CLE to SLE is possible in a significant proportion of patients and should be taken into account over the course of the disease, including paraclinical findings.

Klassifikation, Pathophysiologie und Epidemiologie

Der kutane Lupus erythematoses (CLE) wird vom systemischen Lupus erythematoses (SLE) unterschieden. In der hier vorgestellten Leitlinie wird ausschließlich auf das Krankheitsbild des CLE eingegangen, obgleich in Bezug auf die Hautveränderungen Überlappungen zum SLE entstehen können. Die Klassifikation der vielfältigen

Hautveränderungen des CLE basiert ursprünglich auf der Einteilung nach James N. Gilliam, in der aufgrund histologischer Kriterien LE-spezifische und LE-unspezifische kutane Manifestationen unterschieden wurden [1].

Die wichtigsten klinischen Manifestationen des chronisch kutanen Lupus erythematoses sind der diskoide Lupus erythematoses (DLE), der Chilblain Lupus erythematoses (CHLE) und der Lupus erythematoses profundus/panniculitis (LEP). Die wichtigsten Cha-

rakteristika dieser Manifestationen des chronisch kutanen Lupus erythematodes sind in ▶ **Tab. 1** dargestellt und ▶ **Abb. 1a, b, c** zeigen verschiedene klinische Ausprägungen eines CDLE.

Valide Daten zur Häufigkeit des CLE liegen aufgrund der verschiedenen Subtypen nur begrenzt vor. Der Übergang eines CLE in einen SLE wird bei ca. 20 % der Betroffenen im Verlauf von drei bis fünf Jahren beschrieben [2–5]. Bis zu 30 % aller Patienten mit CLE entwickeln mehr als einen Subtyp [3, 5]. Der CLE manifestiert sich hauptsächlich im dritten bis vierten Lebensjahrzehnt mit deutlich niedrigerem Geschlechterverhältnis von Frauen zu Männern (3 : 1 bis 3 : 2) im Vergleich zum SLE (9 : 1) [6, 7].

Diagnostik

Die Diagnostik des CLE sollte auf Grundlage der klinischen und histologischen Befunde der Patienten erfolgen. Um die klinische Diagnose eines CLE zu bestätigen, wird eine Biopsie aus der Läsion zur histologischen Sicherung empfohlen. Ausnahmen können beim Schmetterlingserythem und/oder bei mukosalen Läsionen gemacht werden. Sonderfärbungen und Immunhistologie können empfohlen werden, um die Diagnose zu sichern (zum Beispiel PAS, Alcian, CD123, MxA).

Die Leitlinie empfiehlt die EULAR/ACR-Kriterien 2019 anzuwenden, um zwischen einem CLE und SLE mit Hautbeteiligung zu unterscheiden. Es kann gemäß Leitlinie bei jeder Person mit CLE einmal jährlich oder bei klinischer und/oder laborchemischer Veränderung eine Überprüfung der EULAR/ACR-Kriterien 2019 durchgeführt werden.

Die Differenzialdiagnosen des kutanen Lupus erythematodes umfassen andere Kollagenosen, Arzneimittelreaktionen, die poly-

morphe Lichtdermatose sowie die Sarkoidose und Mykosen, um die wichtigsten zu nennen (▶ **Tab. 2**).

Bei Patienten mit CLE wurde eine hohe Lichtempfindlichkeit nachgewiesen, sodass konsequente Lichtschutzmaßnahmen eine sehr wichtige präventive Maßnahme im Management des CLE darstellen [8, 9]. Sonnenexposition sollte vor allem in den Mittagsstunden vermieden werden und auch von einer Exposition mit künstlicher UV-Strahlung (zum Beispiel in Sonnenstudios) wird abgeraten. Patienten sollten auch darauf hingewiesen werden, dass Fensterglas (auch Autoscheiben) für UVA-Strahlung durchlässig ist [10, 11].

Einsatz von Aktivitätsscores

Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität steht für den kutanen Lupus erythematodes der CLASI (*Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index*) zur Beurteilung von Krankheitsaktivität und Schaden zur Verfügung. Der CLASI bzw. der sogenannte *Revised-CLASI* wird zur Beurteilung von Krankheitsaktivität und Krankheitschaden des CLE empfohlen. Als Messinstrument zur Evaluation der Lebensqualität bei CLE Patienten wird der DLQI oder Skindex-29 (hautspezifische Messinstrumente) empfohlen.

Therapie

Zur Therapie des CLE sind bisher weder topische noch systemische Medikamente zugelassen. Die Behandlung basiert auf wenigen randomisierten kontrollierten Studien. Dennoch gibt es mittlerweile europäisch konsentrierte Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit CLE [12], die sich auch in einem Algorithmus widerspiegeln, der für die aktuell überarbeitete Leitlinie modifiziert wurde. Mepacrin, das häufig nicht von den Krankenkassen erstattet wird, wird daher nur als Therapie-Option, die gegebenenfalls in der Erstlinien-Therapie ergänzt werden kann, aufgeführt.

Ein CDLE sollte immer aktiv und zügig behandelt werden, da erstens die Läsionen mit einer irreversiblen Narbenbildung abheilen können und zweitens die chronische Entzündungsreaktion in der Haut einen Risikofaktor für die Entstehung eines Plattenepithelcarcinoms darstellt. Daher sollten langfristig bestehende Läsionen bei Auftreten morphologischer Veränderungen (z. B. Blutungen und/oder hämorrhagische Krusten) zum Ausschluss einer Neoplasie biopsiert werden.

Lokaltherapie(n)

Topische Glukokortikoide

Gemäß der Leitlinie werden topische Glukokortikoide zur Behandlung umschriebener CLE-Läsionen empfohlen. Die Anwendungsdauer sollte auf die kürzest mögliche Zeit begrenzt werden und bei ausgedehnten Läsionen, Neigung zur Vernarbung oder unzureichendem Ansprechen wird eine Kombination mit einer Systemtherapie empfohlen. Längerfristige Anwendungen sollten ausschließlich als Intervalltherapie (z. B. 2x pro Woche) erfolgen und es sollten Präparate mit einem günstigen therapeutischen Index bevorzugt eingesetzt werden, z. B. Prednicarbat oder Methylprednisolonaceponat. Insbesondere im Gesichtsbereich sollten Klasse 4 Kortikosteroide nicht eingesetzt werden. Auch topische Calcineurininhibitoren haben vor allem zur Behandlung von Läsionen im Gesicht ihr Einsatzgebiet, obgleich sie zur Behandlung des CLE

▶ **Tab. 1** Chronisch kutaner Lupus erythematodes (modifiziert nach Worm et al., JDDG, 2021).

Diskoider Lupus erythematodes (DLE)

Klinik und besondere Kennzeichen

- Lokalisierte Form (ca. 80 %)
- Disseminierte Form (ca. 20 %, häufiger mit SLE assoziiert)
- DLE der Mundschleimhaut
- Häufigste Manifestationsform des CLE
- Scheibenförmige (diskoide) erythematöse Plaques
- Vernarbung mit zentraler Atrophie und Hypopigmentierung
- Vermikuläre Narbenbildung perioral

Lupus erythematodes profundus (LEP; Synonym: LE panniculitis)

Klinik und besondere Kennzeichen

- Subkutane, knotige oder plattenartige, derbe Infiltrate
- Oberfläche der Läsionen: entzündlich gerötet
- Prädisloktionsstellen: Gluteal- und Hüftregion, Oberschenkel, Oberarme, Gesicht, Brust
- Bei Abheilung Vernarbung und tiefe Lipathrophie
- ANA bis zu 75 % positiv

Chilblain Lupus erythematodes (CHLE)

Klinik und besondere Kennzeichen

- druckdolente, lividrote Schwellungen und große, polsterartige Knoten
- Prädisloktionsstellen: symmetrische, kälteexponierte Areale der Akren
- ANA, anti-Ro/SSA-Antikörper und positiver Rheumafaktor variabel



► **Abb. 1 a, b, c** Beispielfotos eines multilokulären CDLE.

► **Tab. 2** Differenzialdiagnosen des kutanen Lupus erythematoses (modifiziert nach Worm et al., JDDG, 2021).

Subtyp	Differenzialdiagnosen
lokalisiert	Dermatomyositis, Rosazea, seborrhoisches Ekzem, Tinea faciei, Erysipel, periorale Dermatitis
generalisiert	Virus- und Arzneimittelexanthem, Erythema exsudativum multiforme, toxische epidermale Nekrolyse

nicht zugelassen sind. Bei hypertrophen DLE-Herden können topische Retinoide erwogen werden. Imiquimod, ein TLR-Agonist, wird nicht zur Behandlung eines CLE empfohlen.

Physikalische Therapien

Physikalische Therapien wurden in einzelnen Fallberichten zur Behandlung des CLE beschrieben, so kann beispielsweise eine Kryotherapie in ausgewählten Fällen bei therapierefraktären Herden erwogen werden [13].

Systemtherapie

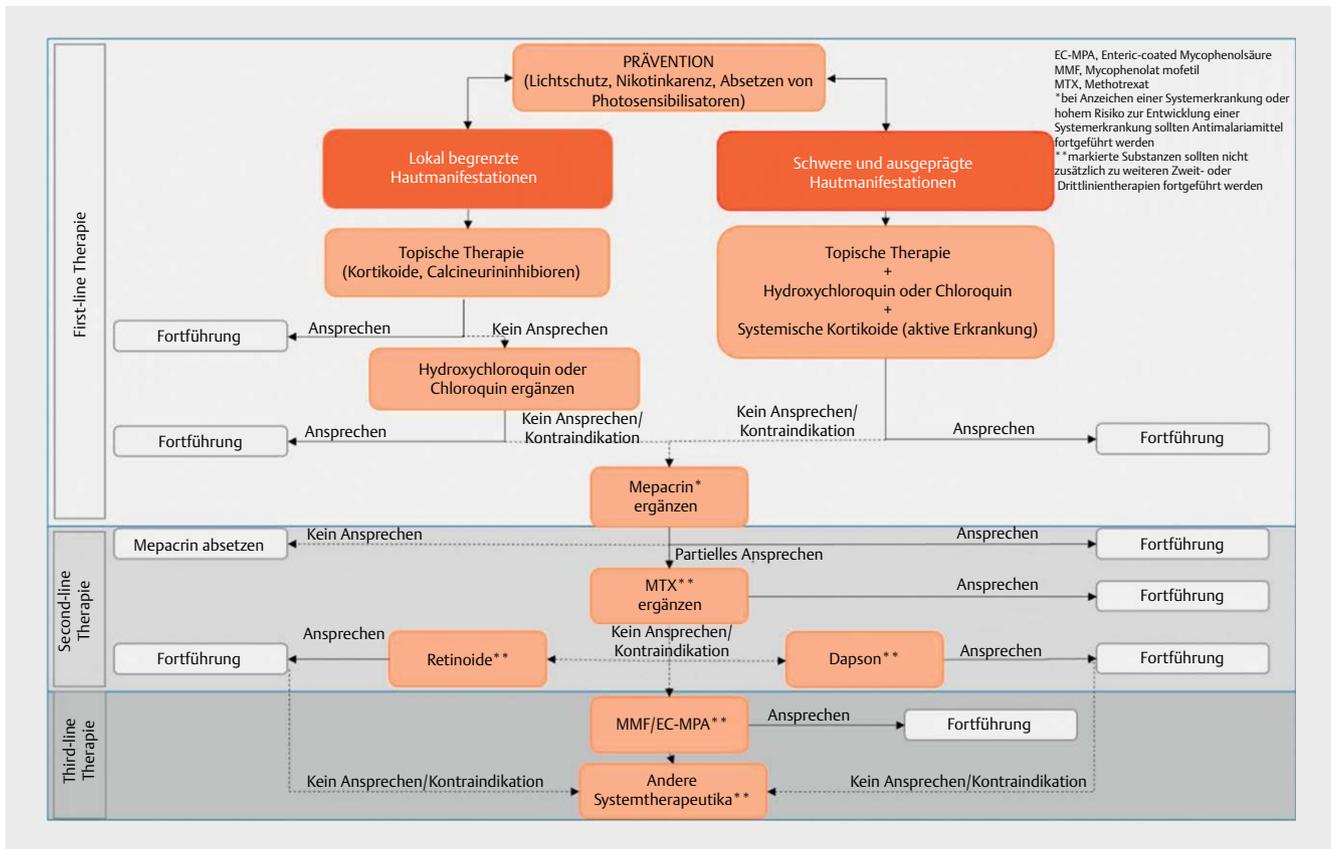
Antimalariamittel sind die wichtigsten Basismedikamente zur Behandlung des CLE wie auch in der Erstlinientherapie des SLE [14, 15]. Zwar ist die positive Wirkung der Antimalariamittel auf Hautläsionen bekannt, jedoch gibt es bisher nur wenige randomisierte, doppelblinde Studien beim CLE und/oder SLE. In einer randomisierten kontrollierten multizentrischen Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass HCQ im Vergleich zu Acitretin die Hautläsionen bei 50% der Patienten mit verschiedenen CLE-Typen verbesserte [16]. HCQ wird in der üblichen Dosierung von 5 mg/kg/KG empfohlen. Die klinisch wichtigste Nebenwirkung von HCQ ist die irreversible Retinopathie [17]. Durch ein regelmäßiges Screening können beginnende, noch reversible Netzhautveränderungen (die sogenannte Prämakulopathie) erkannt und die Therapie rechtzeitig beendet werden. Die Intervalle und Untersuchungstechnik für das Screening sollten z. B. den Richtlinien der "American Academy of Ophthalmology" folgen [18]. Diese Nebenwirkung kann weitgehend durch Beachtung einer maximalen Tagesdosis von 6 (- 6,5)

mg/kg Ideal-Körpergewicht bzw. tatsächlichem Gewicht (je nachdem was niedriger ist) HCQ vermieden werden. Mepacrin wird meistens nur in Kombination mit HCQ eingesetzt, da es synergistisch mit diesem wirkt und das Risiko einer Retinopathie nicht erhöht. Auch die aktuellen EULAR-Empfehlungen sehen den Einsatz von Mepacrin als Erstlinientherapie bei kutaner Beteiligung des SLE vor [14, 19–22].

Bei schweren oder disseminierten aktiven CLE-Läsionen werden neben Antimalariamitteln auch systemische Glukokortikoide als Erstlinientherapie zeitlich begrenzt empfohlen. Die systemischen Glukokortikoide sollten so schnell wie möglich ausgeschlichen werden. Bei nicht ausreichender Wirksamkeit kann als systemische Zweitlinienbehandlung MTX bis zu 25 mg pro Woche und möglichst zusätzlich zu Antimalariamitteln eingesetzt werden. Eine retrospektive Studie untersuchte 43 Patienten mit verschiedenen Subtypen von CLE [23], die teilweise intravenös mit MTX behandelt wurden (15–25 mg einmal wöchentlich). Achtundneunzig Prozent der Patienten zeigten eine signifikante Verbesserung der Krankheitsaktivität. Als weitere systemische Zweitlinienbehandlung und vor allem bei hypertrophen Läsionen eines CLE können Retinoide vorzugsweise zusätzlich zu Antimalariamitteln eingesetzt werden. Bei CLE beträgt die empfohlene Dosis für Acitretin und Isotretinoin 0,2–1,0 mg/kg KG/Tag. Das Ansprechen auf die Retinoidtherapie ist in der Regel schnell und tritt innerhalb der ersten 2–6 Wochen nach der Behandlung auf. Alitretinoin, ein weiteres Vitamin-A-Derivat, ist zur Behandlung von Patienten mit chronischem Handekzem, die auf topische Glukokortikoide nicht ansprechen, zugelassen. Ein aktueller Fallbericht von drei Patienten, die oral Alitretinoin erhielten [24], zeigt eine gute Wirksamkeit bei der Behandlung von Hautmanifestationen bei zwei Patienten mit CLE und einem Patienten mit SLE.

Dapsone kann gemäß der Leitlinie als Erstlinienbehandlung bei bullösem CLE empfohlen werden. Ansonsten wird es als Zweitlinienbehandlung zur Behandlung des refraktären CLE und auch hier vorzugsweise zusätzlich zu Antimalariamitteln empfohlen.

Es wird empfohlen mit einer niedrigdosierten Behandlung (50 mg/Tag) zu beginnen und je nach klinischem Ansprechen und Nebenwirkungen auf maximal 1,5 mg/kg KG zu steigern. Die Bestimmung der G6PD-Aktivität wird vor Therapieeinleitung empfohlen. Weitere Systemtherapeutika wie MMF, Azathioprin, Cyclo-



► **Abb. 2** Therapiealgorithmus zur Behandlung des kutanen Lupus erythematodes. Quelle: S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des kutanen Lupus erythematodes“ (AWMF-Registernummer 013-060), 2020 [rerif].

phosphamid und Ciclosporin können beim CLE eingesetzt werden, allerdings als Drittlinietherapie und hier muss berücksichtigt werden, dass dies im Off-label Bereich erfolgt.

Intravenöse Immunglobuline

„Hochdosiertes“ IVIG (2 g/kg KG/Monat) wurde erfolgreich bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Mehrere Fallberichte und Fallserien zeigten positive Effekte bei refraktärem CLE [25–27], aber auch eine Verschlechterung der Hautläsionen bei SCLÉ und SLE.

Belimumab

Belimumab ist seit 2012 für den aktiven SLE in Deutschland als Zweitlinientherapie zugelassen. Daten aus Phase-III-Studien zeigen für Belimumab eine verbesserte SLE-Krankheitsaktivität für mukokutane und muskuloskelettale Parameter. Kutane Parameter [28, 29] wurden ebenfalls erfasst und zeigten auch bei einigen Patienten ein Ansprechen. Die Studien wurden jedoch nicht konzipiert oder durchgeführt, um die Wirksamkeit von Belimumab in einer bestimmten Organdomäne (Haut) nachzuweisen. Aufgrund der positiven vorliegenden Literatur kann im Einzelfall bei therapierefraktären Patienten im Rahmen eines Off-label-use Belimumab eingesetzt werden.

Ein zusammenfassender Therapiealgorithmus zur Behandlung des CLE ist in ► **Abb. 2** dargestellt.

Risikofaktoren

Ultraviolette-Strahlung gilt als einer der wichtigsten Triggerfaktoren des Lupus erythematodes [30]. In Photoprovokationstestungen bei mehr als 400 Patienten mit CLE wurden LE-spezifische Hautläsionen durch UVA- und UVB-Strahlung induziert [9]. Dementsprechend wird in der Leitlinie empfohlen Patienten mit CLE darauf hinzuweisen, dass Sonnenexposition und künstliche UV-Quellen zu Exazerbation beziehungsweise Induktion von Hautveränderungen führen können.

Zusammenfassung

Zusammenfassend richtet sich das Therapiemanagement des CLE nach der Ausbreitung und dem Schweregrad der Manifestation(en) einschließlich präventiver Maßnahmen (Lichtschutz). Bei ausgedehnten bzw. Läsionen, die nicht ausreichend auf topische Kortikosteroide ansprechen, sollte frühzeitig eine Systemtherapie mit Hydroxychloroquin eingeleitet werden. Sollte diese Therapie nicht ausreichend wirksam sein, können weitere Medikamente, wie MTX oder Acitretin in das Management aufgenommen werden. Bei sehr schweren Verläufen können intravenöse Immunglobuline aber auch neue Biologika, wie Belimumab zum Einsatz kommen. Ein Übergang eines CLE in einen SLE ist bei einem nicht geringen Anteil der Patienten möglich und sollte im Verlauf auch unter Einbezug von paraklinischen Befunden berücksichtigt werden.

FAZIT

In der Regel ist der CLE gut therapeutisch einstellbar und nach Rückbildung der Hautläsion(en) unter konsequenter Einhaltung von Lichtschutzmaßnahmen ist es nicht selten möglich die Therapiemaßnahmen anzupassen und/oder auch vorübergehend zu pausieren.

Interessenkonflikt

AstraZeneca GmbH, Lilly Deutschland GmbH, Biotest AG, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Literatur

- [1] Gilliam JN. The cutaneous signs of lupus erythematosus. *Cont Educ Fam Phys* 1977; 6: 34–70
- [2] Ker KJ, Teske NM, Feng R et al. Natural history of disease activity and damage in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2018; 79: 1053. - + . doi:10.1016/j.jaad.2018.06.040
- [3] Petersen MP, Moller S, Bygum A et al. Epidemiology of cutaneous lupus erythematosus and the associated risk of systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study in Denmark. *Lupus* 2018; 27: 1424–1430. doi:10.1177/0961203318777103
- [4] Elman SA, Joyce C, Costenbader KH et al. Time to progression from discoid lupus erythematosus to systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *Clin Exp Dermatol* 2020; 45: 89–91. doi:10.1111/ced.14014
- [5] Verdelli A, Coi A, Marzano AV et al. Autoantibody profile and clinical patterns in 619 Italian patients with cutaneous lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol* 2019; 33: 742–752. doi:10.1111/jdv.15147
- [6] Popovic K, Nyberg F, Wahren-Herlenius M et al. A serology-based approach combined with clinical examination of 125 Ro/SSA-positive patients to define incidence and prevalence of subacute cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 255–264. doi:10.1002/art.22286
- [7] Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: 25-year evolution of a prototypic subset (subphenotype) of lupus erythematosus defined by characteristic cutaneous, pathological, immunological, and genetic findings. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 253–263. doi:10.1016/j.autrev.2004.10.003
- [8] Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Photosensitivity, phototesting, and photoprotection in cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 19: 1036–1046. doi:10.1177/0961203310370344
- [9] Kuhn A, Sonntag M, Richter-Hintz D et al. Phototesting in lupus erythematosus: A 15-year experience. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001; 45: 86–95. doi:10.1067/mjd.2001.114589
- [10] Hampton PJ, Farr PM, Diffey BL et al. Implication for photosensitive patients of ultraviolet A exposure in vehicles. *Brit J Dermatol* 2004; 151: 873–876. doi:10.1111/j.1365-2133.2004.06098.x
- [11] Johnson JA, Fusaro RM. Broad-Spectrum Photoprotection – the Roles of Tinted Auto Windows, Sunscreens and Browning Agents in the Diagnosis and Treatment of Photosensitivity. *Dermatology* 1992; 185: 237–241. doi:10.1159/000247459
- [12] Kuhn A, Gensch K, Haust M et al. Efficacy of tacrolimus 0.1 % ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 54–64. doi:10.1016/j.jaad.2010.03.037
- [13] Koch M, Horwath-Winter J, Aberer E et al. Cryotherapy in discoid lupus erythematosus (DLE). *Ophthalmologie* 2008; 105: 381–383. doi:10.1007/s00347-007-1548-3
- [14] Fanouriakis A, Bertsias G, Boumpas DT. Response to: ‘Concerns about the operational definition of remission in 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus’ by Rua-Figueroa and Erasmou. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: DOI: ARTN e132 10.1136/annrheumdis-2019-215810
- [15] Fairley JL, Oon S, Saracino AM et al. Management of cutaneous manifestations of lupus erythematosus: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50: 95–127. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.07.010
- [16] Ruzicka T, Sommerburg C, Goerz G et al. Treatment of Cutaneous Lupus-Erythematosus with Acitretin and Hydroxychloroquine. *Brit J Dermatol* 1992; 127: 513–518. doi:10.1111/j.1365-2133.1992.tb14851.x
- [17] Ugarte A, Danza A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30: 482–489. doi:10.1097/Bor.0000000000000527
- [18] Marmor MF, Kellner U, Lai TYY et al. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* 2016; 123: 1386–1394. doi:10.1016/j.optha.2016.01.058
- [19] Chasset F, Bouaziz JD, Costedoat-Chalumeau N et al. Efficacy and comparison of antimalarials in cutaneous lupus erythematosus subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Brit J Dermatol* 2017; 177: 188–196. doi:10.1111/bjd.15312
- [20] Ugarte A, Porta S, Rios R et al. Combined mepacrine-hydroxychloroquine treatment in patients with systemic lupus erythematosus and refractory cutaneous and articular activity. *Lupus* 2018; 27: 1718–1722. doi:10.1177/0961203318768877
- [21] Wallace DJ. The Use of Quinacrine (Atabrine) in Rheumatic Diseases – a Reexamination. *Semin Arthritis Rheum* 1989; 18: 282–297. doi:10.1016/0049-0172(89)90050-4
- [22] Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part II. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: e195–e213. doi:10.1016/j.jaad.2010.06.017
- [23] Islam MN, Hossain M, Haq SA et al. Efficacy and safety of methotrexate in articular and cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2012; 15: 62–68. doi:10.1111/j.1756-185X.2011.01665.x
- [24] Kuhn A, Patsinakidis N, Luger T. Alitretinoin for cutaneous lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2012; 67: E123–E126. doi:10.1016/j.jaad.2011.10.030
- [25] Penha MA, Liborio RD, Miot HA. Rituximab in the treatment of extensive and refractory subacute cutaneous lupus erythematosus. *An Bras Dermatol* 2018; 93: 467–469. doi:10.1590/abd1806-4841.20187561
- [26] Goodfield M, Davison K, Bowden K. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for therapy-resistant cutaneous lupus erythematosus (LE). *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 46–50. doi:10.1080/09541440042000269
- [27] Kreuter A, Hyun J, Altmeyer P et al. Intravenous immunoglobulin for recalcitrant subacute cutaneous lupus erythematosus. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 545–547. doi:10.1080/00015550510037071
- [28] Iaccarino L, Bettio S, Reggia R et al. Effects of Belimumab on Flare Rate and Expected Damage Progression in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 115–123. doi:10.1002/acr.22971
- [29] Strand V, Levy RA, Cervera R et al. Improvements in health-related quality of life with belimumab, a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor, in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomised controlled BLISS trials. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 838–844. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202865
- [30] Kuhn A, Beissert S. Photosensitivity in lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2005; 38: 519–529. doi:10.1080/08916930500285626