

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

Übersetzte und bearbeitete Ausgabe von
„The General Practice Guide to Autoimmune Diseases“,
herausgegeben von Y. Shoenfeld und P. L. Meroni,
Pabst Science Publishers 2012



PABST SCIENCE PUBLISHERS
Lengerich, Berlin, Bremen, Miami,
Riga, Viernheim, Wien, Zagreb

Bibliografische Information Der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnis, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwendet haben, dass diese Angaben genau dem *Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes* entsprechen. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Benutzer außerhalb der Bundesrepublik Deutschland müssen sich nach den Vorschriften der für sie zuständigen Behörde richten.

© 2013 Pabst Science Publishers, 49525 Lengerich

<http://www.pabst-publishers.de>

Druck: AZ-Druck, Berlin

Satz+Produktion: Hilmar Schlegel, Berlin

Cover: Agentur für zeitgemäße Kommunikation Kaner Thompson
www.kanerthompson.de

ISBN 978-3-89967-888-8

Systemischer Lupus erythematodes

Jaime Solís, Torsten Witte, Falk Hiepe, Gerald Messer, Georges Chyderiotis,
Lucile Musset, Bach-Nga Pham, Nicole Fabien, Nils-Olivier Olsson,
Ricard Cervera

Übersetzung überprüft und geringfügig geändert von Karsten Conrad

1 Einleitung

Der systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine chronische multisystemische Autoimmunerkrankung mit noch unbekannter Ätiologie. Der SLE ist durch die Produktion von nicht-organspezifischen Autoantikörpern und die Ablagerung von Immunkomplexen in Geweben charakterisiert, die potentiell jedes Organ betreffen und damit eine große Breite an klinischen Manifestationen induzieren können (Tabelle 1). Eine Nierenbeteiligung tritt häufig auf (30–50 %) und wird als der wichtigste Prädiktor für das Outcome der Erkrankung angesehen [1–3].

Der SLE betrifft vorwiegend junge Frauen (Frauen sind 9 × häufiger betroffen als Männer) mit einem Erstmanifestationsalter zwischen 5 und 55 Jahren. Der SLE ist am häufigsten bei afrokaribischen und asiatischen Frauen. In Deutschland liegt die Prävalenz bei ca. 1 : 2500.

Tabelle 1. Die häufigsten Zeichen und Symptome in der „Euro-Lupus“ Kohorte ($n = 1000$) während einer 10jährigen prospektiven Studie (1990–2000) [4].

Arthritis	84 %	Sicca-Symptomatik	16 %
Schmetterlingserythem	58 %	Livedo	14 %
Fieber	52 %	Thrombose	14 %
Photosensibilität	45 %	Lymphadenopathie	12 %
Nephropathie	39 %	Diskoide Läsionen	10 %
Serositis	36 %	Myositis	9 %
Raynaud-Syndrom	34 %	Hämolytische Anämie	8 %
Neurologische Beteiligung	27 %	Lungenbeteiligung	7 %
Orale Ulzerationen	24 %	Subakut kutane Läsionen	6 %
Thrombozytopenie	22 %	Chorea	2 %

Um bei einem Patienten eine Erkrankung als SLE zu klassifizieren, sollten 4 der 11 Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) vorliegen oder anamnestisch vorgelegen haben (Tabelle 2). Die SLE-spezifischen Autoantikörper können richtungsweisend für die Diagnose sein, wenn weniger als 4 dieser ACR-Kriterien vorliegen.

2 Fachärztliche Diagnostik

Zu den wichtigsten Markern des SLE zählen nicht-organspezifische Autoantikörper, die bei der Verdachtsdiagnose durch Laboruntersuchungen nachgewiesen werden sollten. Antinukleäre Antikörper (ANA) können bei mehr als 95 % der SLE-Patienten gefunden werden, sind jedoch nicht spezifisch für diese Krankheit. ANA können sowohl bei anderen Autoimmunerkrankungen als auch in der ge-

Tabelle 2. Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology für den systemischen Lupus erythematoses [5].

1 Schmetterlingserythem	fixiertes Erythem, flach oder erhaben im Bereich der Wangen, meist unter Aussparung der Nasolabial-Falte
2 Diskoides Erythem	erythematös, erhabene Hautflecken mit adhärennten keratotischen Anteilen und follikulärem Verschluss; atrophische Narben können in älteren Läsionen auftreten
3 Photosensibilität	Hautrötungen, die infolge einer ungewöhnlichen Reaktion auf Sonnenlicht auftreten
4 Orale Ulzerationen	Orale oder nasopharyngeale Ulzerationen, gewöhnlich schmerzlos
5 Arthritis	nichterosive Arthritis an 2 oder mehr Gelenken
6 Serositis	Pleuritis oder Perikarditis
7 Renale Manifestationen	persistierende Proteinurie $> 0,5 \text{ g/d}$ oder Zylindurie oder Erythrozyturie
8 Neurologische Manifestationen	Anfallsleiden oder Psychosen (nicht durch Medikamente oder metabolisch bedingt)
9 Hämatologische Manifestationen	a) hämolytische Anämie oder b) Leukozytopenie ($< 4 \cdot 10^9/l$, zwei- oder mehrmalig) oder c) Lymphozytopenie ($< 1,5 \cdot 10^9/l$, zwei- oder mehrmalig) oder d) Thrombozytopenie ($< 100 \cdot 10^9/l$),
10 Immunologische Manifestationen	a) Nachweis von dsDNA- oder b) Sm- oder c) Phospholipid-Antikörpern
11 Antinukleäre Antikörper	hochtrig ($> 1:320$)

sunden Bevölkerung vorkommen. Antikörper gegen doppelsträngige DNA (anti-dsDNA) sind für die Diagnosestellung wichtig, aber auch zur Einschätzung von Verlauf und Prognose der SLE-Patienten und korrelieren mit der Krankheitsaktivität, insbesondere der renalen Beteiligung. Auch Antikörper gegen C1q sind für die Prädiktion einer renalen Beteiligung wichtig. Antikörper gegen Sm sind am spezifischsten für die Krankheit, kommen aber nur bei bis zu 10 % der Patienten kaukasischen Ursprungs vor und sind nicht mit dem Verlauf der Erkrankung assoziiert. Der Nachweis von Antikörpern gegen Ro (SS-A) und La (SS-B) ist mit einigen klinischen Manifestationen wie neonataler Lupus, kongenitaler Herzblock, subakut kutaner Lupus und Leukopenie assoziiert. Anti-Phospholipid-Antikörper, wie z. B. Lupus-Antikoagulanz (LA), IgG und IgM-Antikörper gegen Cardiolipin (aCL) und IgG und IgM-Antikörper gegen β 2-Glycoprotein 1, treten bei ca. jedem dritten SLE-Patienten auf und sind mit einem erhöhten Risiko an arteriellen und venösen Thrombosen und mit Schwangerschaftsmorbidität assoziiert. Die Konzentrationen der Komplementkomponenten C3 und C4 sowie die CH50 sollten im Verlauf kontrolliert werden, da ein Komplementverbrauch stark mit der SLE-Aktivität korreliert.

Falls eine signifikante Proteinurie oder Hämaturie besteht, müssen weitere Untersuchungen einschließlich einer Nierenbiopsie erfolgen. Die Klassifikation der Lupusnephritis nach der International Society of Nephrology and Renal Pathology Society (Tabelle 3) bietet prognostische und therapeutische Informationen. Die diffuse proliferative Glomerulonephritis (Klasse IV) ist sowohl die häufigste als auch die schwerste Form, bei der fast 10 % der Patienten innerhalb von 5 Jahren eine terminale Niereninsuffizienz entwickeln.

Tabelle 3. Klassifikation der Lupusnephritis nach der International Society of Nephrology and Renal Pathology Society 2003.

Klasse I	Minimal mesangiale Lupusnephritis
Klasse II	Mesangiale proliferative Lupusnephritis
Klasse III	Fokale Lupusnephritis
Klasse IV	Diffuse Lupusnephritis
Klasse V	Membranöse Lupusnephritis
Klasse VI	Fortgeschrittene sklerosierende Lupusnephritis

3 Anforderungen an den Hausarzt

Wegen des breiten Spektrums an klinischen Manifestationen können diverse Symptome die Erstmanifestation des SLE sein. An die Diagnose sollte vor allem bei jungen Patienten (insbesondere bei Frauen) mit Polyarthrit/Polyarthralgie, kutanen Manifestationen (besonders an lichtexponierten Stellen) (Abb. 1), rezidivierenden oralen Ulzerationen, ungeklärter Anämie, Lymphopenie oder Thrombozytopenie



Abbildung 1. Schmetterlingserythem bei einer SLE-Patientin.

gedacht werden. Eine persistierende Proteinurie oder Hämaturie kann die Erstmanifestation einer Lupusnephritis sein.

Wenn ein SLE vermutet wird, sollte der Patient zur weiteren Diagnostik an einen Spezialisten überwiesen werden, um die Verdachtsdiagnose zu bestätigen, Organmanifestationen zu klären und die Therapie einzuleiten.

Der Hausarzt hat bei der Versorgung der SLE-Patienten eine große Bedeutung, da eine engmaschige Betreuung der Patienten es ermöglicht, die Diagnose früh zu stellen und Schübe und Nebenwirkungen der Therapie wie z. B. Infektionen, Zytopenien, renale und hepatische Toxizität rechtzeitig zu erkennen.

Um die Prognose der Erkrankung zu verbessern, ist die Überwachung kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie Hypertonus, Diabetes, Hyperlipidämie, Rauchen oder Adipositas essentiell, da die frühzeitige Atherosklerose derzeit eine der Hauptursachen für die Morbidität und Mortalität beim SLE ist.

4 Verlauf

Klinische Beobachtungen

Der SLE ist eine chronische Erkrankung, deren Verlauf durch Schübe und Remissionen charakterisiert ist. Einige Patienten haben chronische Manifestationen und andere bleiben über lange Zeiträume asymptomatisch.

Prognose

Die Langzeit-Prognose der SLE-Patienten hat sich mit einer 10-Jahresüberlebensrate von nahezu 90 % nach Erstdiagnose erheblich verbessert, vor allem bedingt durch Fortschritte in der Diagnostik und Therapie.

Blutuntersuchungen

Routinemäßige Blut- und Urin-Untersuchungen sollten alle 3–6 Monate erfolgen, zusammen mit der Bestimmung von dsDNA-Antikörpern, C3, C4 und CH50, um die Krankheitsaktivität zu kontrollieren.

5 Therapie

Wegen der Vielfalt an klinischen Manifestationen der Erkrankung muss die Behandlung des SLE nach den jeweiligen Symptomen eines Patienten individualisiert durchgeführt werden. Besondere Aufmerksamkeit muss dem Vorliegen und der Schwere einer Nierenbeteiligung gelten.

Milde Manifestationen wie Fatigue, Hautläsionen oder akrale Ulzerationen sollten im Allgemeinen mit Antimalaria-Mitteln behandelt werden. Hydroxychloroquin wird wegen der niedrigeren retinalen Toxizität dem Chloroquin vorgezogen, auch wenn trotzdem regelmäßige ophthalmologische Kontrollen zur Minimierung solcher unerwünschter Wirkungen empfohlen werden.

Nichtsteroidale anti-inflammatorische Medikamente (engl. non steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) sind zur Behandlung von Arthralgien und Arthritis

indiziert. Dabei sollten aber die Nierenfunktionsparameter zur Vermeidung einer Nephrotoxizität kontrolliert werden.

Kortikosteroide sind vermutlich die sinnvollsten Medikamente zur Entzündungshemmung bei der Erkrankung, sollten aber mit einer möglichst geringen Dosierung und so kurz wie möglich verordnet werden, um Nebenwirkungen zu minimieren. Dennoch benötigen viele Patienten über lange Zeit niedrig dosierte Kortikosteroide als Erhaltungstherapie, um das Auftreten von Schüben zu verhindern.

Wenn hohe Dosen notwendig werden, oder eine Beteiligung innerer Organe (insbesondere der Nieren) besteht, sollten andere Immunsuppressiva, wie Azathioprin, Cyclophosphamid oder Mykophenolat Mofetil zusätzlich verabreicht werden.

Mittlerweile wurde Belimumab als erstes Biologikum für den SLE zugelassen und wird bei refraktären Verläufen eingesetzt.

Bei Patienten mit aCL oder LA sollte auf die Thromboseprophylaxe geachtet werden, z. B. durch die Verordnung von Thrombozytenaggregationshemmern wie Acetylsalicylsäure. Falls Thrombosen bereits aufgetreten sind, sollte eine antikoagulatorische Therapie dauerhaft fortgesetzt werden, um neuen Thrombosen vorzubeugen.

6 Diagnostische Tests

Die indirekte Immunfluoreszenz an HEp-2-Zellen erfolgt zum Screening auf nicht-organspezifische Autoantikörper (ANA, antiribosomale Antikörper). Bei positivem HEp2-Zell-Test folgen spezifische Immunoassays zur Bestimmung SLE-spezifischer (dsDNA-, Sm-, PCNA-, RibP-) und SLE-assoziiertes (Ro/SS-A, La/SS-B, UI-RNP-) Antikörper.

Da ANA bei über 95 % der SLE-Patienten vorliegen, schließt ein negativer ANA-Test die Diagnose SLE fast aus. Dagegen sind Antikörper gegen dsDNA, PCNA und ribosomale Phosphoproteine (RibP) und gegen Sm bei anderen Erkrankungen sehr selten und daher sehr spezifisch für den SLE.

Literatur

- [1] Bertolaccini ML, Hughes GRV, Khamashta MA. Systemic lupus erythematosus. In: Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME, eds. Diagnostic criteria in autoimmune diseases. Totowa (NJ), USA: Humana Press, 2008: 3–7.
- [2] D'Cruz D, Khamashta MA, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. Lancet 2007; 369: 587–96.
- [3] Scofield RH. Autoantibodies as predictors of disease. Lancet 2004; 363: 1544–6.
- [4] Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, Allegri F, Annunziata P, Aydingug AO, Bacarelli MR, Bellisai F, Bernardino I, Biernat-Kaluza E, Blockmans D, Boki K, Bracci L, Campanella V, Camps MT, Carcassi C, Cattaneo R, Cauli A, Cervera R, Chwalinska-Sadowska H, Contu L, Cosyns JP, Danieli MG, DCruz D, Depresseux G, Direskeneli H,

Domènech I, Espinosa G, Fernández-Nebro A, Ferrara GB, Font J, Frutos MA, Galeazzi M, García-Carrasco M, García Iglesias MF, García-Tobaruela A, George J, Gil A, González-Santos P, Grana M, Gül A, Haga HJ, de Haro-Liger M, Houssiau F, Hughes GR, Ingelmo M, Jedryka-Góral A, Khamashta MA, Lavilla P, Levi Y, López-Dulpa M, López-Soto A, Maldykowa H, Marcolongo R, Mathieu A, Morozzi G, Nicolopoulou N, Papasteriades C, Passiu G, Perelló I, Petera P, Petrovic R, Piette JC, Pintado V, de Pita O, Popovic R, Pucci G, Puddu P, de Ramón E, Ramos-Casals M, Rodríguez-Andreu J, Ruiz-Irastorza G, Sanchez-Lora J, Sanna G, Scorza R, Sebastiani GD, Sherer Y, Shoenfeld Y, Simpatico A, Sinico RA, Smolen J, Tincani A, Tokgöz G, Urbano-Márquez A, Vasconcelos C, Vázquez JJ, Veronesi J, Vianna J, Vivancos J; European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the "Euro-Lupus Project". *Autoimmun Rev*. 2006; 5:180–6.

- [5] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.