

Lupus erkennen und gezielt behandeln

Entzündlich-rheumatische Erkrankung Mal kündigen Hautausschläge einen Systemischen Lupus Erythematoses (SLE) an, mal treten Gelenkschmerzen als erste Symptome auf. Auch scheinbar grundloses Fieber kann auf die entzündliche Autoimmunerkrankung hindeuten. Aufgrund der vielfältigen Symptome wird SLE oft spät erkannt. Die im vergangenen Jahr veröffentlichten neuen SLE-Klassifikationskriterien und SLE-Management-Empfehlungen tragen dazu bei, SLE schneller zu erkennen und zu behandeln.

Der Systemische Lupus Erythematoses (SLE) ist eine typische systemische Autoimmunerkrankung, welche alle Organe betreffen und klinisch sehr unterschiedlich aussehen kann. Wie alle Autoimmunerkrankungen ist der SLE eine chronisch verlaufende Erkrankung. Betroffen sind etwa jede tausendste Frau und jeder zehntausendste Mann. Das Spektrum des SLE reicht von milden, schleichenden Verläufen bis hin zu schubartig auftretenden und zum Teil lebensbedrohlichen Entzündungen und Durchblutungsstörungen in Organen. An den SLE denkt man immer, wenn vor allem junge Patientinnen unklare Probleme in mehreren Organsystemen oder typische Befunde, zum Beispiel in Niere, Haut oder Gelenken haben. Die 2019 erschienenen neuen Klassifikationskriterien (Tab.) geben einen Überblick über die Organmanifestationen. Ihre Punktwertung gibt an, wie stark der Befund dafür spricht, dass ein SLE dahinter steht. Weil die Krankheitsaktivität auf Grund der Vielfältigkeit schwierig einzuschätzen ist, gibt es dafür Scores wie den SLEDAI (SLE Disease Activity Index) und den ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measure).

■ *Wie alle Autoimmunerkrankungen ist der SLE eine chronisch verlaufende Erkrankung.*

Das bewirken Autoantikörper

Der SLE ist der Prototyp einer Autoimmunerkrankung. Dabei entsteht eine Vielzahl von unterschiedlichen Autoantikörpern. Fast alle SLE-Patienten haben im Blut anti-nukleäre Antikörper (ANA), die sich gegen den Zellkern (Nukleus) richten. ANA ist der wichtigste diagnostische Suchtest auf einen SLE. Oft kommen auch Antikörper gegen doppelsträngige DNS (dsDNA) vor, und manchmal Antikörper gegen das Sm-Protein. Während Antikörper, die bei je-

der Infektion und nach jeder Impfung entstehen, uns normalerweise wirksam vor (erneuten) Infektionen schützen, können Autoantikörper, die Bestandteile des eigenen Körpers erkennen, Zellen reizen oder abtöten. Die Anti-Phospholipid-Antikörper, für die es verschiedene Testsysteme gibt, führen zu Thrombosen und Fehlgeburten. Autoantikörper können aber auch zu schweren Entzündungen in Organen führen. Letzteres passiert meist durch Immunkomplexe, die aus einem Geflecht von Autoantikörpern und dem erkannten körpereigenen Material entstehen. Diese Immunkomplexe aktivieren Komplement, ein Bluteiweiß-System, das wie die Gerinnung schrittweise aktiviert wird, aber normalerweise zur Abwehr von Infektionen dient. Im Labor ist das dadurch erkennbar, dass die Komplement-Eiweißstoffe C3 und C4 verbraucht und daher vermindert werden. Immunkomplexe aktivieren aber auch Leukozyten, die dann wieder Zytokine, chemische Botenstoffe, produzieren und die Entzündung fördern.

Typische Schädigungen durch SLE

Die Krankheit kann sich prinzipiell überall im Körper bemerkbar machen. Besonders häufig sind jedoch Haut und Schleimhäute, Gelenke, Muskeln und Nieren von den Entzündungen betroffen.

Lupusnephritis: In den Filterkörperchen der Niere (Glomeruli) führen die Immunkomplexe zum Beispiel zu einer schweren, aber schmerzfreien Nierenentzündung, der Lupus-Glomerulonephritis oder kurz Lupusnephritis. Durch die Entzündung werden die Filterkörperchen undicht und Eiweiß kann in den Urin entweichen. Deshalb ist die Messung von Protein und Albumin im Urin beim SLE so wichtig. Für die Suche reicht auch der Urin-Stix aus. Die Patientinnen und Patienten merken oft auch, dass ihr Urin stärker schäumt. Verlieren sie so viel Eiweiß, dass das Serum-Albumin nicht mehr ausreichend nachproduziert werden kann, entstehen zudem Ödeme – Albumin ist notwendig, damit das Wasser in den

Tab.: Die neuen EULAR/ACR-Klassifikationskriterien für den SLE

Eingangskriterium positive ANA (Anti-nukleäre Antikörper = Autoantikörper gegen Zellkerne)					
		Punkte			Punkte
Klinische Kriterien					
1	Lupusnephritis		4	Rippenfell-/Herzbeutelentzündung	
1.1	Eiweiß im Urin >0,5 g/Tag	4	4.1	Pleura- oder Perikarderguss	5
1.2	Nephritis II/V in Biopsie	8	4.2	Akute Perikarditis	6
1.3	Nephritis III/IV in Biopsie	10	5	Neuropsychiatrischer Lupus	
2	Lupus-Hauterscheinungen		5.1	Lupus-Delir	2
2.1	Alopezie	2	5.2	Lupus-Psychose	3
2.2	Orale Ulzera	2	5.3	Epileptischer Anfall	5
2.3	Diskoider LE	4	6.	Blutbildveränderungen	
2.4	Subakut cutaner LE	4	6.1	Leukopenie	3
2.5	Akut cutaner LE	6	6.2	Thrombopenie	4
3	Lupus-Gelenkbeteiligung	6	6.3	Hämolytische Anämie	4
			7.	Nicht infektiöses Fieber	2
Immunologische Kriterien					
8	SLE-spezifische Autoantikörper		10	Anti-Phospholipid-Antikörper	
8.1	Anti-dsDNA-Antikörper	6	10.1	Anti-Cardiolipin-Antikörper	2
8.2	Anti-Sm-Antikörper	6	10.2	Anti-β2-Glykoprotein-I-Antikörper	2
9	Vermindertes Komplement		10.3	Lupus-Antikoagulans	2
9.1	Serum-C3 oder C4 vermindert	3			
9.2	Serum-C3 und C4 vermindert	4			
<i>Wenn das Eingangskriterium (positive ANA) erfüllt ist, reichen 10 Punkte für die Klassifikation. Aus jeder Organomäne (erste Zahl) darf aber immer nur ein Kriterium (das mit der höchsten Punktezahl) gezählt werden. Mindestens ein klinisches Kriterium muss erfüllt sein.</i>					

Blutgefäßen bleibt. Bevor es eine wirksame Therapie für den SLE gab, führte die Lupusnephritis in aller Regel zum Nierenversagen und bei (noch) fehlender Dialysemöglichkeit rasch zum Tod. Noch heute ist eine konsequente Behandlung lebenswichtig. Der erste Schritt dabei ist meist die Nierenbiopsie. Dort können die Immunkomplexe in den Glomerula und die Entzündung sowie ein schon vorhandener Schaden direkt gesehen werden. Dabei lassen sich sogar verschiedene Formen der Lupusnephritis unterscheiden, die von I bis V durchnummeriert werden. I ist minimal, II mild, III und IV sind schwere Formen und die Klasse V (membranöse Lupusnephritis) verhält sich anders, stellt aber auch eine eher schwere Form dar.

Lupus-Hautmanifestationen: Wie in der Niere können sich auch in der Haut Immunkomplexe ablagern, die dann dort wieder verschiedene Formen der Entzündung auslösen. Meist werden diese Lupus-Ausschläge einige Tage nach einer Sonnen- oder UV-Exposition

deutlich schlechter. Drei Formen sind relativ häufig und für den Lupus charakteristisch:

- Der akute cutane Lupus (ACLE) tritt als scharf begrenzte flache oder leicht erhabene Rötung auf. Das typische Beispiel ist das Schmetterlingserythem auf den Wangen und dem Nasenrücken mit Aussparung der Falte zwischen der Nase und den Lippen (Nasolabialfalte). Das Muster erinnert wirklich an einen Schmetterling, mit der Nase als Körper und den Wangen als Flügeln. Wegen dieses typischen Hautausschlags finden sich auf den Seiten der Lupus-Selbsthilfeorganisationen so häufig Schmetterlinge. Es gibt aber eine Reihe wichtiger Differenzialdiagnosen. Die wichtigste ist die Rosacea. Bei dieser Akne-artigen Erkrankung ist der gleiche Bereich betroffen, und sie wird auch unmittelbar nach Sonne schlechter. Die Rötung ist aber nicht so gleichmäßig, sondern es finden sich darunter auch akneartige Papeln (kleine Hügel) und erweiterte Blutgefäße (Teleangiectasien), die beim



Schmetterlingsausschlag nicht vorkommen. Auch ein Sonnenbrand und Fieber oder hohe Temperaturen können zu einer Rötung in diesem Bereich führen. Neben dem Schmetterlingsausschlag treten auch Rötungen im Nagelfalzbereich (periorale Erytheme), auf der Streckseite der Finger zwischen den Fingergelenken und selten ein Ganzkörperausschlag auf. Alle Formen des ACLE bilden sich meist über Tage bis Wochen zurück und hinterlassen keine Narben.

- Der subakute cutane Lupus (SCLE) tritt vor allem in sonnenexponierten Hautarealen auf und ist mit einer stark ausgeprägten Photosensitivität assoziiert. Typisch sind ringförmige, girlandenartige Rötungen oder Veränderungen, die wie die Psoriasis (Schuppenflechte) über der Rötung kleine weiße Schuppen aufweist. Die Läsionen heilen ebenfalls narbenlos ab, können jedoch Depigmentierungen (weiße Flecken) und Teleangiectasien hinterlassen.
- Außerdem gibt es die Formen des chronischen cutanen Lupus (CCLE). Die häufigste chronische Hautläsion ist der diskoidale Lupus (DLE). Aus einer leicht erhabenen, schuppigen und scharf begrenzten Rötung entwickelt sich ein größerer, scheibenförmiger (diskoider), deutlich erhabener und mit Schuppen belegter Plaque (eine kleine Scheibe). Das Wachstum erfolgt mit einer Zone aktiver Entzündung außen und einer zentralen Abheilung unter Ausbildung von Narben, Hautatrophie, Teleangiectasien und Depigmentierung. Die Beteiligung der Haarfollikel ist typisch und bewirkt einen permanenten Haarverlust, den wir als vernarbende Alopezie bezeichnen. Der diskoidale Lupus kann Teil eines SLE, aber auch eine eigenständige Hauterkrankung sein. Eine seltenere chronische Manifestation ist die Lupus-Pannikulitis. Ausgelöst durch eine Entzündungsreaktion in den unteren Hautschichten bilden sich tiefsitzende, feste, schmerzhafte Knoten. Oberflächliche Läsionen können dazu kommen.

Das typische klinische Bild reicht oft für die Diagnose aus. Manchmal benötigen Hautärzte aber auch die Histopathologie einer Hautprobe.

Unter den vielen anderen möglichen Haut- und Schleimhautveränderungen des SLE sind zwei besonders wichtig. Einerseits kommt neben dem vernarbenden Haarausfall im Rahmen des diskoidalen Lupus auch ein diffuser, nicht vernarbender Haarausfall (Alopezie) vor, der fast wie nach einer Chemotherapie aussehen kann. Und schließlich leiden SLE-Patienten noch relativ häufig unter Geschwüren der Mundschleimhaut. Diese Schleimhautulzera muss man von Virusbläschen klar unterscheiden. Sie sind relativ groß und sitzen meist am Gaumen.

SLE-Gelenkbeteiligung: Die Lupusarthritis präsentiert sich meist als Polyarthritis (Entzündung vieler Gelenke) der Finger-, Hand- und Kniegelenke.

Klinisch stehen eher der entzündliche, früh morgendliche Gelenkschmerz und die Morgensteifigkeit im Vordergrund. Der Verlauf ist oft schubförmig. Die Lupusarthritis zerstört die knöcherne Gelenkstruktur typischerweise nicht, kann jedoch durch Veränderungen des Bandapparates zu Gelenkfehlstellungen (Jaccoud-Arthropathie) führen. Noch viel mehr Patienten haben Gelenkschmerzen (Arthralgien) oder Muskelschmerzen (Myalgien).

Andere Formen der Lupus-Organentzündung

Daneben kann auch jedes andere Organ betroffen werden. Recht SLE-typisch sind Rippenfell- und Herzbeutelentzündung. Aber auch Lunge und Herz können direkt durch eine Entzündung betroffen sein. Im Gehirn kann es zu Entzündungen von Blutgefäßen mit Schlaganfällen, zu Thrombosen durch Anti-Phospholipid-Antikörper, zu Krampfanfällen, aber auch durch funktionelle Störung von Nervenzellen zum Delir oder zur Psychose kommen.

Blutbildveränderungen: Autoantikörper können im Blutbild jeder der drei Zelllinien vermindern. Häufig ist die Verminderung der weißen Blutkörperchen (Leukopenie, $<4.000 / \text{mm}^3$). Bei sehr niedrigen Zahlen kann das auch Infektionen begünstigen. Ein Mangel an Blutplättchen (Thrombopenie, $<100.000 / \text{mm}^3$) kann zu Blutungen führen, wenn sie schwer ausgeprägt ist ($<50.000 / \text{mm}^3$). Typisch, aber selten ist auch die Blutarmut (Anämie) durch Hämolyse, eine Antikörper-bedingte Zerstörung der Erythrozyten.

Allgemeinsymptome: Patienten mit aktivem SLE wirken meist krank. Ein Teil hat auch ohne Infektionen Fieber. Oft treten wie sonst vor einer Grippe diffuse Muskel- und/oder Gelenkschmerzen und eine ausgeprägte Müdigkeit auf, die Monate oder Jahre anhalten kann. Das Risiko für schwere bakterielle Infektionen ist erhöht und durch die systemische Entzündungsreaktion (und durch Cortison-Präparate) wird die Ausbildung einer frühzeitigen Arteriosklerose befördert, was das Risiko für Herzinfarkte und Schlaganfälle deutlich erhöht.

■ **Besonders häufig sind Haut und Schleimhäute, Gelenke, Muskeln und Nieren von den Entzündungen betroffen.**

Ziele der Lupustherapie

Die Ziele der Therapie beim SLE sind die Remission oder niedrige Krankheitsaktivität, das heißt der Stopp der Organentzündung, und die Verhinderung von Krankheitsschüben. Das legen die ebenfalls 2019 erschienenen SLE-Management-Empfehlungen der EULAR (European League against Rheumatism) fest. Grundpfeiler der Therapie ist das Antimalariamittel Hydroxychloroquin (Plaquenil®, Quensyl®), welches außer bei Kontraindikationen für alle SLE-Patienten empfohlen wird. Die unter der empfohlenen Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht (KG) extrem selten auftretende Retinopathie ist die relevanteste Nebenwirkung, daher werden augenärztliche Kontrollen empfohlen. Dazu kommen Allgemeinmaßnahmen wie Sonnenschutz und Vitamin D. Glucocorticoide (Cortison-Medikamente) werden als schnell wirksame Immunmodulatoren im akuten Schub in hochdosierten Infusions-Stoßtherapien oder in mittleren Dosen als Tabletten zur Überbrückung bis zum Wirkeintritt der anderen immunmodulatorischen Medikamente genutzt. Die Dosis muss aber dauerhaft auf $<7,5 \text{ mg/Tag}$ reduziert werden, um die vielfältigen Nebenwirkungen (z.B. Osteoporose, Diabetes mellitus, Gewichtszunahme etc.) zu vermeiden. Lässt sich mit Hydroxychloroquin keine ausreichende Krankheitskontrolle erreichen, stehen weitere Medikamente zur Verfügung, die je nach Art der

Organmanifestation ausgewählt werden. Meist kommen Azathioprin oder Methotrexat zur Anwendung; wenn das nicht reicht auch das Biologikum Belimumab. Bei Hautmanifestationen kann auch eine topische Therapie mit Cremes oder Salben ausreichen.

Eine konsequente Therapie und ein Einsparen von Glukocorticoiden sind für die Langzeitprognose der SLE-Patienten entscheidend. Sonst drohen Organschäden, frühe Herzinfarkte und Schlaganfälle. Meist ist der SLE aber heute gut kontrollierbar, auch Schwangerschaften sind oft möglich. Derzeit werden zudem mehrere neue Medikamente für den SLE getestet, sodass die Chancen für eine zufriedenstellende Kontrolle der Krankheitsaktivität für eine immer größere Patientengruppe in Zukunft noch besser aussehen. ▶▶

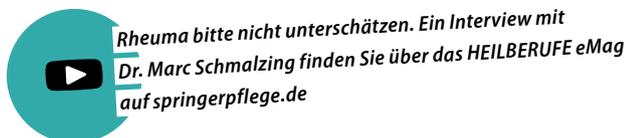
PFLEGE EINFACH MACHEN

Der Systemische Lupus Erythematoses (SLE) ist eine oft schwer zu diagnostizierende, typische systemische Autoimmunerkrankung, welche alle Organe betreffen und klinisch sehr unterschiedlich aussehen kann.

Besonders häufig sind Haut und Schleimhäute, Gelenke, Muskeln und Nieren von den Entzündungen betroffen.

Die Ziele der Therapie beim SLE sind die Remission oder die niedrige Krankheitsaktivität, das heißt der Stopp der Organentzündung und die Verhinderung von Krankheitsschüben.

■ Eine Übersicht über systemische immunmodulierende und immunsuppressive Medikamente für den SLE finden Sie im HEILBERUFE eMag über springerpflege.de.



Prof. Dr. med. Martin Aringer

Bereich Rheumatologie, Medizinische Klinik und Poliklinik III und UniversitätsCentrum für Autoimmun- und rheumatische Erkrankungen (UCARE), Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus an der TU Dresden Fetscherstraße 74, 10307 Dresden martin.aringer@uniklinikum-dresden.de

Ko-Autorin: Dr. med. Kristin Wiefel

COVID-19 versus Rheuma?

Das Malariamittel (Hydroxy-)Chloroquin (HCQ) wird nicht nur gegen Malaria eingesetzt, sondern gehört auch zur Basismedikation verschiedener rheumatischer Erkrankungen – und damit zur Versorgung von Millionen von Patienten in Europa. Jetzt zählt es auch zu den Hoffnungsträgern bei der Behandlung von COVID-19. Dies hat zu einem weltweiten Run auf die Substanz geführt – und auch viele Gesunde haben sich damit bevorratet. Das Resultat ist eine Verknappung des Angebots.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) und die Europäische Kommission haben nun Guidelines gegen die Verknappung von Medikamenten durch COVID-19 veröffentlicht. So warnt die EMA vor dem Off-Label-Einsatz von HCQ. Die Substanz solle momentan nur bei zugelassenen Indikationen wie Malaria und bestimmten Formen von Rheuma zum Einsatz kommen. Eine Verwendung bei COVID-19 sei nur im Rahmen von klinischen Studien sowie Programmen für den notfallmäßigen Einsatz gestattet. Die Europäische Rheumaliga (European League against Rheumatism, EULAR) begrüßt die Initiative. Dadurch sei die Versorgung von Rheuma-Patienten, die auf HCQ angewiesen sind, vorerst sichergestellt.

Chloroquin beziehungsweise seine Weiterentwicklung Hydroxychloroquin (HCQ) hemmen unter anderem Entzündungen. In dieser Funktion haben sie sich speziell bei der Therapie von rheumatoider Arthritis, juveniler idiopathischer Arthritis sowie beim Systemischen Lupus Erythematoses seit vielen Jahren bewährt.

Weltweit leiden etwa 1% aller Menschen an rheumatoider Arthritis, allein in Europa sind das etwa 120 Millionen Menschen. Rheumatische Erkrankungen können in jedem Alter auftreten: „Von juveniler Arthritis sind bis zu vier von 1.000 Heranwachsenden betroffen“, nennt EULAR-Kongresspräsident Prof. Dr. Iain B. McInnes aus Glasgow, Schottland, ein Beispiel. Weiter etwa 40 bis 200 von 100.000 Menschen seien an Lupus Erythematoses erkrankt. Diese große Zahl an Patienten zeige auch die Dimension einer möglichen Verknappung des wichtigen Medikaments, so McInnes weiter.

„Unsere Patienten sind auf die regelmäßige Einnahme ihrer Medikamente angewiesen. Bei Unterbrechung drohen neue Krankheitsschübe und eine Verschlechterung des Verlaufs mit möglicherweise irreversiblen Schäden an den betroffenen Körpergeweben wie Verkrüppelung oder Versteifung“, sagt Iain B. McInnes.

„Wir begrüßen ausdrücklich die Aktivitäten, HCQ auf seine Wirksamkeit bei der Bekämpfung von COVID-19 zu testen“, betont McInnes. „Wir sind uns der ethisch schwierigen Abwägung der kontinuierlichen Versorgung von chronisch Kranken und des möglichen Nutzens von HCQ in der akuten Pandemie bewusst.“

eular.org

Hier steht eine Anzeige.

 Springer