

R. Fischer-Betz<sup>1</sup>P. Herzer<sup>2</sup>M. Schneider<sup>1</sup>

## Systemischer Lupus erythematoses

### Systemic lupus erythematosus

#### Der konkrete Fall

##### Anamnese

Eine 28-jährige Patientin bemerkte schon seit gut einem Jahr, dass es bei Kälteeinwirkung immer wieder zu plötzlichen Weißverfärbungen einzelner Finger kommt. Während eines Aufenthaltes vor 3 Monaten in Tansania hatte sie eine kurze Episode einer Durchfallerkrankung. Wenige Tage danach verspürte sie polyartikuläre Gelenkschmerzen mit Befall großer und kleiner Gelenke, sie bemerkte Schwellungen verschiedener Fingergelenke. Auch kam es in der Folgezeit immer wieder zu erhöhten Temperaturen bis 38 °C. Leichte Hautausschläge an den Armen und im Bereich des Dekolletés sah sie selbst als eine Sonnenallergie an.

Nach ihrer Rückkehr nach Deutschland veranlasste ihre Hausärztin zunächst eine tropenmedizinische Untersuchung zum Ausschluss einer Malaria oder eines persistierenden Darminfektes, wobei sich kein entsprechender Befund ergab. Bei den Laboruntersuchungen fand sich eine beschleunigte BSG mit 43mm/h, CRP war negativ ebenso wie die Rheumafaktoren. Wegen eines mit 360 U/ml erhöhten Antistreptolysintiters wurde eine Therapie mit Penicillin verordnet. Außerdem erhielt die Patientin Diclofenac wegen der weiterhin auftretenden Gelenkschmerzen und -schwellungen. Letztlich erfolgte eine Überweisung mit der Fragestellung einer reaktiven Arthritis oder einer seronegativen rheumatoiden Arthritis.

##### Untersuchungen

Bei der klinischen Untersuchung fand sich eine symmetrische spindelförmige Schwellung der Fingermittelgelenke beidseits. Der Blutdruck betrug 150/95mm Hg. Darüber hinaus fand sich klinisch kein pathologischer Befund, auch kein Exanthem. Labormedizinisch waren folgende Laborbefunde bemerkenswert: BSG 60mm/h, Kreatinin 1,2mg/dl, CRP und Rheumafaktoren negativ, ANA 1:1280 mit homogenem Fluoreszenzmuster, SS-A-Antikörper positiv, SS-B-Antikörper ebenso wie Sm-Antikörper negativ, ds-DNA-Antikörper (RIA) mit 179 U/ml signifikant erhöht, C3 mit 54mg/dl und C3 mit 7 mg/dl signifikant vermindert, Cardiolipin-

Antikörper und Lupus-Antikoagulans negativ. Die Untersuchung des Urins zeigte eine Mikrohämaturie, Leukozytenzylinder und eine Proteinurie von 4 g im 24h Urin. Die Kreatinin-Clearance war normal; im Urin fanden sich vereinzelt dysmorphe Erythrozyten.

Die histologische Untersuchung einer Nierenbiopsie erbrachte Befunde einer Lupus Nephritis vom Typ der mesangioproliferativen Glomerulonephritis mit fokal segmentalen Nekrosen und Sklerosen vom WHO-Typ IVc (tubulointerstitieller Chronizitätsfaktor >1).

##### Therapie und Verlauf

Die Patientin wurde über die Notwendigkeit einer immunsuppressiven Therapie aufgeklärt. Insbesondere wegen der möglichen Gonadentoxizität wollte sie keine Therapie mit Cyclophosphamid durchführen lassen. Durchaus vergleichbare Erfolge können möglicherweise bei diffuser proliferativer Lupus-Nephritis mit Mycophenolat-Mofetil erzielt werden (4), das allerdings für diese Indikation bislang keine Zulassung besitzt. Diese Therapie wurde mit 2 × 1 g/d begonnen, kombiniert mit Prednisolon in einer initialen Dosierung von 40mg tgl.. Außerdem erfolgte eine Behandlung mit Enalapril 20mg/d.

Nach unmittelbarer Remission der Krankheitssymptome war auch eine kontinuierliche Besserung der Laborbefunde zu verzeichnen, wobei vor allem die Proteinurie kontinuierlich abnahm auf 194mg im 24-Stunden-Urin bei stets normalem Kreatinin unter Beibehaltung der Dosis von 2 g Mycophenolat-Mofetil über 12 Monate und einer Erhaltungstherapie mit Prednisolon zuletzt 5mg/d. Unter der Behandlung mit Enalapril waren die Blutdruckwerte stets niedrig normal.

##### Fazit

Nicht jede Polyarthritis ist im Sinne einer rheumatoiden Arthritis oder chronischen Polyarthritis zu erklären. Der symmetrische Befall der Fingermittelgelenke sprach auch nicht für eine reaktive Arthritis. Die Patientin hatte eine Symptom- und Befundkonstellation, die recht schlüssig schien für einen systemischen Lupus erythematoses (SLE). Arthritiden und Hautaffektionen sind mit Abstand die häufigs-

##### Institut

<sup>1</sup> Rheumazentrum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität

<sup>2</sup> Rheumatologische Schwerpunktpraxis München

##### Korrespondenz

Dr. med. Rebecca Fischer-Betz · Klinik für Diabetologie, Endokrinologie und Rheumatologie, Rheumazentrum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität · Moorenstraße 5 · 40225 Düsseldorf · Tel.: 0211/8117817 · Fax: 0211/8116455 · E-Mail: Rebecca.Fischer@med.uni-duesseldorf.de

eingereicht: 24.2.2005 · akzeptiert: 6.6.2005

##### Bibliografie

DOI: 10.1055/s-2005-918589

Dtsch Med Wochenschr 2005; 130: 2451–2458 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

ten Initialsymptome. Unspezifisch erscheinende Exantheme sind weitaus häufiger als das pathognomonische Schmetterlingserythem. Gerade die Assoziation einer neuerdings aufgetretenen Sonnenunverträglichkeit („Sonnenallergie“) der Haut mit Gelenkaffektionen muss an einen systemischen Lupus erythematoses denken lassen. Auch besteht eine enge Korrelation einer Raynaud-Symptomatik mit Erkrankungen aus dem Formenkreis der Kollagenosen.

Die immunserologischen Befunde bestätigten die Annahme eines SLE. Letztlich war auch schon eine Lupus-Nephritis festzustellen. Die Langzeitprognose eines SLE ist durch eine frühe Diagnose mit kritischer Beurteilung der Krankheitsausprägung zu verbessern, da auf diese Weise schwerwiegende Organmanifestationen frühzeitiger erkannt und adäquat behandelt werden können.

## Diagnostik

Der Systemische Lupus erythematoses (SLE) ist Prototyp einer multisystemischen Autoimmunerkrankung. Die Erkrankung betrifft vorwiegend Frauen im jüngeren Lebensalter und ist durch verschiedenartige klinische Symptome, laborchemische Manifestationen und einen sehr variablen Verlauf charakterisiert. Trotz deutlich verbesserter Langzeit-Überlebensrate leiden mehr als die Hälfte der Betroffenen im Verlauf ihres Lebens unter permanenter Einschränkung eines oder mehrerer Organsysteme. Arthritis und Hautmanifestationen sind die häufigsten Symptome; renale, hämatologische und neurologische Manifestationen tragen neben Infektionen und vorzeitiger Arteriosklerose erheblich zu der Morbidität und Mortalität der Erkrankung bei. Moderne Therapieansätze verfolgen das Ziel einer aktivitätsangepassten Behandlung unter Minimierung der Langzeit-Steroid-Therapie.

## Epidemiologie, Ätiopathogenese

Mit einer Prävalenz von ca. 20–50/100000 und einer geschätzten Inzidenz von 5/100000 pro Jahr ist der SLE die häufigste systemische Bindegewebserkrankung in Deutschland (20). Die Ursache ist nicht vollständig geklärt. Hormonelle Faktoren scheinen von Bedeutung zu sein. Dafür könnte sprechen, dass Frauen im gebärfähigen Alter am häufigsten betroffen sind (9/10 Patienten sind weiblich), sich die Erkrankung durch Östrogene verschlechtern kann und nicht selten nach der Menopause fast vollständig rückläufig ist. Als prädisponierende Faktoren gelten außerdem genetische Einflüsse (HLA-Allele, Null-Komplement-Allele). Umweltfaktoren wie Sonnenlicht, Infektionen und einige Medikamente (z.B. Sulfonamide) werden als Auslöser diskutiert. In Mausmodellen überwiegen genetische Einflüsse, hier reicht eine einzige Mutation im sog. programmierten Zelltod (Apoptose) aus, um SLE hervorzurufen. Beim Menschen geht man davon aus, dass über 100 verschiedene Gene mitverantwortlich zur Krankheitsentstehung beitragen können. Die B-Lymphozyten weisen beim SLE eine vermehrte Aktivierung und damit eine gesteigerte Immunglobulin-Synthese auf. Es kommt unter anderem zur Bildung der typischen Autoantikörper, deren pathophysiologische Bedeutung noch nicht endgültig geklärt ist. Manche dieser Autoantikörper und die daraus entstehenden Immunkomplexe sind pathogen.

**kurzgefasst:** Die Ätiologie des SLE ist weiterhin ungeklärt, genetische Faktoren sowie Umwelteinflüsse wie UV-Licht spielen eine Rolle.

Tab. 1 Klassifikationskriterien für den Systemischen Lupus Erythematosus (ACR) (1997), (9, 18).

1. Schmetterlingserythem
2. diskoidale Hautveränderungen
3. Sonnenempfindlichkeit
4. Schleimhautulzerationen
5. Arthritis
6. Serositis
7. Glomerulonephritis
8. neurologische Symptome
9. hämatologische Befunde
10. immunologische Befunde
– Anti-ds-DNS-AK oder Anti-Sm-AK oder
– LE-Zellen im Blut oder Anti-Phospholipid-AK Typ IgG oder IgM, positives Lupus-Aantikoagulanz oder eine falsch positive Lues-Reaktion
11. Antinukleäre AK

\* Zur Diagnose eines SLE sollen **mindestens vier** der folgenden Symptome/ Befunde gleichzeitig oder aber im Laufe der Zeit vorhanden sein (AK = Antikörper).

## Diagnose: SLE

Die Diagnose beruht auf klinischen und laborchemischen Bausteinen, die individuell sehr unterschiedlich ausfallen. Oft leiden die Betroffenen bei aktiver Erkrankung an unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, Gewichtsabnahme oder Fieber, die eine Diagnostik auch erschweren können. Ein einzelner diagnostisch beweisender Befund ist eine absolute Rarität, 100% spezifische Laborparameter fehlen (Ausnahme: Anti ENA Sm) oder sind so wenig sensitiv, dass sie nur ein Baustein in der Diagnostik sein können. Das hat zur Erstellung sog. Klassifikationskriterien der ARA (jetzt ACR) geführt, die 1997 revidiert wurden (Tab. 1) (9, 18). Definitionsgemäß sollen vier der 11 ausgewählten Kriterien vorliegen, um einen gegebenen Patienten als SLE zu klassifizieren. Diese Kriterien wurden primär für wissenschaftliche Untersuchungen konzipiert; es muss daher dabei bedacht werden, dass bei vielen Patienten gerade zu Beginn der Erkrankung spezifische Befunde fehlen. Trotzdem kann die Diagnose schon gestellt werden.

**kurzgefasst:** Da einzelne beweisende Befunde fehlen, beruht die Diagnose SLE auf klinischen und laborchemischen Bausteinen, die individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt sein können.

## Haut- und Schleimhautveränderungen

Diagnostisch richtungweisend ist bei etwa 50% der Patienten eine Photosensitivität. Dieser Begriff beschreibt eine inadäquat deutliche Rötung exponierter Hautbezirke nach natürlicher (Sonne) oder künstlicher UV-Einstrahlung (v.a. UV-B). Dabei ist insbesondere von Bedeutung, dass auch geringe UV-Belastungen zu massiven SLE-Schüben führen können. Die charakteristische Hauterscheinung ist das Schmetterlingserythem mit Rötung und fühlbarer Infiltration im Wangenbereich und über dem Nasenrücken, dabei sind die Nasolabialfalten ausgespart (23). Diese Hautveränderung geht oft mit einer systemischen Exazerbation der Erkrankung einher. Insgesamt entwickeln jedoch nur etwa 30% aller SLE-Patienten diesen Befund im Verlauf. Häufiger sind fleckige oder ringförmige Hautveränderungen, die zum Teil erhaben oder schuppig sind und alle Hautareale, v.a. Brust, Rücken und Finger betreffen können (Abb. 1). Als eine besondere Verlaufsform abgegrenzt wird der *subakut-kutane LE*, der (wie der diskoidale LE) häufig ohne systemische Krankheitsaktivität beob-



Abb. 1 Hautveränderungen bei SLE.

achtet wird. Bei dieser Form kommt es wiederholt zu nicht vernarbenden, polyzyklischen und konfluierenden Erythemen überwiegend im Bereich sonnenexponierter Areale, speziell im Schulter-Nacken-Bereich und an den Streckseiten der Oberarme. Charakteristisch ist die Assoziation mit Antikörpern gegen SS-A(Ro) und SS-B(La). Der *diskoide LE* ist meist auf die Haut beschränkt, nur bei 5% der Patienten tritt nach längerem Verlauf ein SLE auf. Die scharf begrenzten, scheibenförmigen („diskoid“) Hautveränderungen sind tastbar verdickt und zentral oft mit fest haftenden weißlichen Schuppen bedeckt. Diese Hautveränderungen treten vorwiegend an sonnenexponierter Haut im Gesicht, Hals und Armen lokalisiert oder generalisiert auf, und können narbig abheilen. Treten solche Läsionen im behaarten Kopfbereich auf, verursachen sie eine irreversible Alopezie der betroffenen Areale. Ein diffuser reversibler Haarausfall (Efluvium) wird aber auch bei anderen LE-Typen häufig beobachtet. Große, teils schmerzhaft Ulzera der Mund- oder Nasenschleimhaut sind ein weiteres häufiges Symptom (und Diagnosekriterium). Vasculitische Veränderungen an den Fingern und Nekrosenbildungen bei gleichzeitig ausgeprägtem Raynaud-Syndrom sind ein typischer Befund für Patienten mit RNP-AK. Eine Livedo racemosa ist ein charakteristischer Hautbefund bei Patienten mit Antiphospholipid-AK.

**kurzgefasst:** Der SLE ist durch unterschiedlichste Hautveränderungen charakterisiert, typisch sind UV-Empfindlichkeit und Schmetterlingserythem, das aber nur bei ca. 30% der Patienten, meist in aktiven Erkrankungsphasen, auftritt.

### Muskel- und Skelettsystem

Nahezu 90% aller Patienten weisen bereits initial Manifestationen am Skelettsystem auf. Schmerzen werden häufig im Bereich von Fingern, Knien, Schultern und Hüften angegeben, oft ohne, dass an den Gelenken äußerlich etwas auffällt. Eine SLE-Arthritis lässt sich dagegen teilweise nur schwer von der bei der rheumatoiden Arthritis unterscheiden, denn auch beim SLE kommt es oft zu einem symmetrischen Befall der Fingergrund- und -mittelgelenke sowie der Handgelenke. In fortgeschrittenen Fällen können sich selten Defor-

mitäten entwickeln, welche die Funktion der Hand schwer beeinträchtigen können (Jaccoud-Arthropathie). Definitionsgemäß führt die Arthritis im Rahmen des SLE aber nicht zu radiologisch nachweisbaren Gelenkdestruktionen, in der MRT lassen sich Tendovaginitiden und Kapselentzündungen als Ursache der auftretenden Deformität nachweisen (14). Unspezifische Muskelschmerzen treten v.a. in Phasen einer aktiven Erkrankung gehäuft auf. Differenzialdiagnostisch muss insbesondere an Steroid- oder (Hydroxy)-Chloroquin induzierte Myopathien gedacht werden. Häufiger finden sich sekundär fibromyalgische Beschwerden (in bis zu 25% der Fälle), die dazu führen können, dass die SLE-Aktivität überschätzt wird. Muskelentzündungen mit erhöhten Muskelenzymen im Serum und histologisch typisch myositischen Veränderungen sind beim SLE gelegentlich als Begleitmyositis beschrieben.

**kurzgefasst:** Fast alle Betroffenen entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung Manifestationen am muskulo-skeletalen System wie Arthralgien und Myalgien. Die Arthritis führt typischerweise nicht zu radiologisch nachweisbaren Gelenkdestruktionen.

Eine weitere Skelettmanifestation des SLE ist die bevorzugt an den Hüften auftretende aseptische Knochennekrose (betroffen sind ca. 15% aller SLE-Patienten). Als Ursache werden insbesondere hohe Steroid-Dosen und die Vaskulitis im Rahmen des SLE diskutiert (16). Frühveränderungen lassen sich nur mit der MRT erfassen und können dann oft effektiv mittels Hüftkopfdekompression behandelt werden. Meist wird die Diagnose aber wegen der unspezifischen Klinik so spät gestellt, dass die therapeutischen Möglichkeiten sich (bei den oft jungen Patienten!) auf einen Gelenkersatz beschränken. Studien haben gezeigt, dass nur ca. 35% der prämenopausalen Frauen mit SLE eine normale Knochendichte haben. Neben einer Osteoporoseprophylaxe (Vitamin D, Calcium) sind regelmäßige Knochendichtemessungen sinnvoll. Das Osteoporoserisiko kann über eine Begrenzung der Steroidtherapie minimiert werden.

**kurzgefasst:** Komplikationen wie die aseptische Knochennekrose und Osteoporose können über ein Minimieren der Steroidtherapie reduziert werden.

### Kardiale Beteiligung

Die klassische kardiale Manifestation ist die nach ihren Erstbeschreibern benannte abakterielle Endokarditis Libman-Sacks. Ebenso häufig sind eine Perikarditis bzw. Myokarditis. Klinisch können diese Manifestationen nicht von denen anderer Ursache unterschieden werden. Die Diagnostik wurde durch die Einführung der Echokardiographie entscheidend verbessert. Endokard-Veränderungen können zur bakteriellen Endokarditis prädisponieren (Antibiotikaprophylaxe bei bestimmten Eingriffen!). Eine Coronariitis wird klinisch meist erst auffällig, wenn sich Stenosen entwickelt haben. Dann ist die Prognose jedoch sehr schlecht, weil aufgrund der meist perlschnurartigen Stenosierungen weder eine Angioplastie noch eine Bypassoperation hilfreich sein können. Eine der Hauptkomplikationen nach längerer Erkrankung stellt die frühzeitige Arteriosklerose dar. Zwischen 6 und 10% der Patienten haben eine klinisch manifeste Arteriosklerose. Bei Screening-Untersuchungen scheint die Prävalenz subklinischer arteriosklerotischer Veränderungen jedoch deutlich höher zu liegen (bei bis zu 40% der Patienten) (12). Die Pathogenese ist multifaktoriell und schließt direkte Auswirkungen der Erkrankung und Nebenwirkungen der Therapie ein. Insbesondere höhere Steroiddo-

sen führen über Veränderungen von Serum-Cholesterin, Homozystein, Gewicht und Blutdruck zu erhöhtem Arteriosklerose-Risiko (15). Zudem findet sich bei bis zu 15% der SLE-Patienten mit einem hohen Homozystein-Spiegel ein zusätzliches Arteriosklerose-Risiko.

**kurzgefasst:** Insbesondere die frühzeitige Arteriosklerose mit ihren typischen Komplikationen wie Myokardinfarkten sind nach längerer Erkrankungsdauer die Haupttodesursache bei SLE-Betroffenen.

### Pulmonale Beteiligung

Etwa jeder 2. Patient mit SLE entwickelt im Verlauf seiner Erkrankung eine Beteiligung der Lunge. Die häufigste Manifestation ist die Pleuritis (40–60%). Die Patienten schildern dabei klassischerweise atemabhängige Schmerzen im Thorax/Rippenbogenbereich. Nicht in allen Fällen lässt sich die Pleuritis auskultatorisch oder sonographisch/radiologisch (meist nur Winkelergüsse) darstellen. Klinisch oft dramatisch verläuft die akute Lupus-Pneumonitis, die aber selten ist (3–9% der Patienten mit SLE). Die Schwierigkeit dieser mit flächigen Verschattungen einhergehenden Erkrankung ist die Differenzierung gegenüber einer Pneumonie, die bei Patienten im Schub unter Immunsuppression auch keine Seltenheit ist. Der Stellenwert der Bronchoskopie mit Lavage besteht daher vor allem im Ausschluss einer Infektion; darüber hinaus finden sich gegebenenfalls mit einer Lupuspneumonitis einhergehende Befunde wie eine lymphozytäre Alveolitis. Es sollte zunächst davon ausgegangen werden, dass es sich um eine Pneumonie handelt und eine antibiotische Therapie eingeleitet werden. Bei fehlendem Keimnachweis und Nicht-Ansprechen einer solchen Behandlung ist eine immunsuppressive Therapie unverzüglich erforderlich. Eine Lungenfibrose mit langsam progredienter Belastungsdyspnoe und trockenem Reizhusten ist klinisch erst sehr spät zu erkennen, in der Regel handelt es sich um eine zufällig röntgenmorphologisch (insbesondere durch das HRCT) gestellte Diagnose. In Einzelfällen kann eine BAL sinnvoll sein, um eine neutrophile Alveolitis als Ursache einer Lungenfibrose zu erkennen.

**kurzgefasst:** Häufigste pulmonale Beteiligung ist die trockene oder feuchte Pleuritis. Sehr selten kommt es zu der lebensbedrohlichen Lupus-Pneumonitis, die differentialdiagnostisch von einer Pneumonie abgegrenzt werden muss.

### Hämatologische und RES-Veränderungen

Autoimmun-hämolytische Anämie (in der Regel Coombs-positiv), Thrombozytopenie und Leuko- und Lymphozytopenie gehören zu den Klassifikationskriterien des SLE (Tab. 1). Obwohl es sich auf den ersten Blick um relativ unspezifische Befunde handelt, sind diese nicht selten richtungweisend. So entwickeln z.B. Patienten mit rheumatoider Arthritis in der Regel als unspezifisches Zeichen des entzündlichen Prozesses eine Thrombozytose, Patienten mit primärer Vaskulitis wegen Wegenerscher Granulomatose oder Panarteriitis nodosa haben dagegen eher eine Leukozytose. Relativ häufig sind bei SLE mikrozytäre Anämien bei chronischer Entzündung, eventuell Niereninsuffizienz und schließlich auch Eisenmangel (gynäkologisch bei den oft jungen Frauen, NSAR-Nebenwirkungen). Anlass zu einer fehlgeleiteten Diagnostik geben nicht selten Lymphadenopathien, die bei 30% der Patienten im Schub der Erkrankung zu beobachten sind. Ebenso häufig ist eine Splenomegalie.

**kurzgefasst:** Zytopenien sind typisch für den SLE und nicht selten diagnostisch richtungweisend.

### Antiphospholipid-AK-Syndrom

Das Antiphospholipid-AK-Syndrom ist eine der wichtigsten Ursachen für eine erworbene Hyperkoagulabilität in der Bevölkerung. Antiphospholipid-AK sind je nach Studien-Design und -Population bei SLE-Patienten zumindest zeitweise in einer Häufigkeit von bis über 60% nachzuweisen (11). Sie verursachen das Phänomen des Lupus-Antikoagulanz und die falsch positive Lues-Reaktion, ein Diagnosekriterium des SLE, und sind mit einem erhöhten Risiko für Aborte, arterielle und venöse Thrombosen, Herzklappenauflagerungen und zerebrovaskulären Insulten assoziiert. Eine Livedo racemosa, eine Thrombozytopenie und die meist klassische Anamnese sind richtungweisend. Der alleinige Nachweis positiver Antiphospholipid-AK ist in der Regel nicht therapiebedürftig. Von einem Antiphospholipid-AK-Syndrom spricht man erst bei Vorhandensein typischer klinischer Manifestationen, an denen sich dann die Behandlung orientiert. Validierte bzw. standardisierte Therapieempfehlungen bei diesem komplexen Krankheitsbild fehlen, es muss auf entsprechenden Publikationen verwiesen werden (13).

### Niere

Klinisch manifeste Nierenbeteiligungen finden sich, je nach Kollektiv und Dauer der Erkrankung, in bis zu 50% der Patienten, histologische Nierenveränderungen werden aber bei nahezu allen Patienten gefunden (3,8). Auch mit intensiver Therapie führt die Nierenbeteiligung vor allem bei verzögerter Diagnostik zu oft erheblicher Morbidität im Langzeitverlauf. Einer der entscheidenden Schritte zur Prävention eines chronischen Nierenversagens ist die frühzeitige Diagnose! Da es sich um Glomerulonephritiden handelt, sind sie an einer Proteinurie, Erythrozyturie (insbesondere dysmorphe Erythrozyten!) und Zylindern im Urinsediment zu erkennen. Umstritten ist, ob bei primärer Manifestation eine Nierenbiopsie zur histologischen Klassifizierung erforderlich ist. Letztlich ist diese aber nicht nur für Therapiestudien wichtig, sondern auch für den einzelnen Patienten von Bedeutung, da sich durch das Ausmaß an Aktivität und Chronizität der histologischen Veränderungen die Prognose und gegebenenfalls auch die Therapie abschätzen lässt. Histologisch werden traditionell fünf verschiedene Formen unterschieden, von denen die diffus proliferative Glomerulonephritis die schlechteste Prognose hat. 2004 wurde eine neue Klassifikation (ISN/RPS) publiziert, die eine differenziertere Einteilung erlauben soll (22).

Ein bereits deutlich erhöhtes Serumkreatinin stellt ebenso wie eine hohe Gesamtaktivität des SLE und ein Alter < 25 Jahren ein ungünstiges Kriterium hinsichtlich des Verlaufs dar. Durch die Therapie sollte möglichst eine Normalisierung der Proteinurie und Erythrozyturie erreicht werden. Um eine zusätzliche Schädigung der Niere zu verhindern, ist insbesondere auf einen normalen Blutdruck zu achten. Es bieten sich aufgrund ihrer renoprotektiven Wirkung insbesondere ACE-Hemmer an, die von den meisten SLE-Patienten gut vertragen werden.

**kurzgefasst:** Bis zu 50% der SLE-Patienten entwickeln eine Nierenbeteiligung. Voraussetzung für eine frühzeitige Therapie und damit verbesserte Prognose ist ein rechtzeitiges Erkennen der Lupus Nephritis. Typische Marker sind eine Proteinurie und Erythrozyturie im Urin!

### Nervensystem

Etwa 15–50% der Patienten erfahren eine ZNS-Manifestation, die sehr variabel sein kann (Tab. 2). Die Sicherung einer ZNS-Manifestation ist eines der schwierigsten Probleme im Rahmen des SLE über-

Tab. 2 Beispiele neurologischer Manifestationen bei SLE.

- Psychose
- Depression
- Epilepsie
- Hirnorganisches Syndrom
- Insult
- Kognitive Funktionsstörungen
- Transverse Myelitis
- Mononeuritis multiplex

haupt: sind die psychischen Auffälligkeiten eines Patienten direkte oder nur mittelbare Folge der Erkrankung? Wird eine Psychose durch die Erkrankung oder durch die Steroidmedikation ausgelöst? Haben die eingesetzten Antikonvulsiva einen medikamentösen LE ausgelöst, oder war die Epilepsie bereits die Erstmanifestation des SLE? Sind die Kopfschmerzen oder anderen Symptome Folge einer Vaskulitis im ZNS? Diese und eine Reihe anderer Fragen sind im Einzelfall nur schwer zu beantworten, da es eine endgültige Sicherung der Diagnose bzw. den „Goldstandard“ nicht gibt. Es gibt verschiedene Ansätze, die Diagnostik einer Beteiligung des ZNS zu verbessern. In manchen Fällen sind schon der klinische Befund und das EEG richtungweisend. Mit dem sensitiveren Verfahren der MRT erfasst man etwa bei 50% der klinisch auffälligen Patienten einen pathologischen Befund. Auch ohne bildmorphologische Auffälligkeiten ist ein entzündliches Liquor-Syndrom bei ZNS-Beteiligung möglich. Die Liquoruntersuchung ist in vielen Fällen – v.a. zum Ausschluss von Infektionen – ein Muss, aber für die Diagnosesicherung im positiven Sinn leider selten hilfreich, da spezifische Befunde fehlen. Ein anderer Ansatz ist die Erfassung über neuropsychologische Tests, die bei >90% der klinisch auffälligen Patienten pathologisch ausfallen. Auch Neuropathien manifestieren sich im Rahmen eines SLE, sowohl an Hirnnerven als auch am peripheren Nervensystem. Gesichtsfeldausfälle, Ptosis, Augenmuskellähmungen, Trigeminalneuralgie können Zeichen dieser Beteiligung sind, ebenso eine Polyneuropathie.

**kurzgefasst:** Eine ZNS-Beteiligung beim SLE ist klinisch sehr variabel und oft schwer zu diagnostizieren, da kein „Goldstandard“ zur Sicherung existiert.

### Immunologische Befunde und deren Nutzen für die Differenzierung und Verlaufskontrolle

Ein sehr sensitiver immunologischer Befund bei systemischen Bindegewebserkrankungen ist der Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA). Dieser Test wird heute auf kultivierten humanen Zellen durchgeführt, was die Sensitivität verbessert hat. Nur etwa 50% aller Patienten mit positiven ANA haben aber eine Kollagenose oder eine andere Autoimmunerkrankung, beispielsweise steigt im Alter die Häufigkeit von ANA in der Normalbevölkerung auf etwa 10%. Trotzdem ist der Immunfluoreszenz-Nachweis von ANA immer noch der geeignete Screening-Test bei Verdacht auf einen SLE. Der Nachweis eines homogenen Immunfluoreszenzmusters in der indirekten Immunfluoreszenz ist Hinweis auf das Vorliegen von AK gegen native ds-DNA. Bei etwa 60–70% der SLE Patienten sind diese Antikörper (AK) im Radioimmunoassay oder ELISA nachweisbar. Die Spezifität dieser AK für den SLE ist relativ hoch. Ein Nachteil besteht jedoch darin, dass bei einem Teil der Patienten diese AK erst im Verlauf der Erkrankung nachweisbar werden. Anti-ENA Sm AK wurden bisher nur bei SLE-Patienten nachgewiesen, leider ist aber die Sensitivität dieses Befundes gerade in der weißen Bevölkerung gering.

Tab. 3 Empfehlenswerte Kontrollen beim SLE (Frequenz abhängig von Schwere des Krankheitsbildes/Krankheitsaktivität: ca. alle 3–6 Monate).

*Anamnese und körperliche Untersuchung (Erfassen einer Lupus-Aktivität, z. B. nach ECLAM)*

Labor:

- BSG
- Blutbild, Differentialblutbild
- Kreatinin
- Leberwerte
- Urinstatus (gegebenenfalls 24-h-Sammelurin)
- CRP (DD: Infekt, Serositis)
- Komplement C3, C4
- DNS-AK

*in Abhängigkeit von Klinik/Befunden: Bildgebung etc.*

Anti-SS-A(Ro) und Anti-SS-B(La) AK kommen beim Sjögren-Syndrom und beim SLE vor. Beim SLE definieren diese AK zudem verschiedene Subtypen der Erkrankung. Der wichtigste Befund ist, dass Patienten mit AK gegen SS-A(Ro) und ohne AK gegen SS-B(La) häufiger eine Nierenbeteiligung entwickeln, Patienten mit beiden AK haben dagegen fast nie eine Lupus-Nephritis. Eine häufige Assoziation von Anti-SS-A(Ro)/Anti-SS-B(La) AK findet sich außerdem mit einer Sicca-Symptomatik (bzw. einem sekundärem Sjögren-Syndrom) und dem subakut-kutanen LE.

Prognostische Parameter sind leider rar. Wichtigste Verlaufparameter sind die individuellen Befunde im Sinne der Erfassung einer Lupus-Aktivität. Dazu bieten sich spezielle Aktivitätsscores an (z.B. ECLAM, BILAG; siehe auch [www.rheumanet.org](http://www.rheumanet.org)). Laborparameter dienen insbesondere der Bestätigung des klinisch gewonnenen Eindrucks (Tab. 3). Von den Auto AK haben insbesondere ds-DNA-AK bei einigen Patienten eine Bedeutung für den Krankheitsverlauf, wobei die absolute Höhe alleine wenig besagt, sondern nur der intraindividuelle Vergleich. Ansteigende Konzentrationen deuten auf eine Verschlechterung des Krankheitszustandes hin, ein Absinken der Werte im Verlauf unter Therapie deutet in der Regel auf ein Ansprechen der Behandlung hin. Die Höhe des ANA-Titers korreliert nicht mit der klinischen Aktivität. Zu erwähnen ist, dass das CRP beim SLE eher nicht mit der Krankheitsaktivität korreliert, lediglich eine Arthritis und eine Serositis sind mit einem (eher geringen) CRP-Anstieg assoziiert. Wenn klinisch differentialdiagnostisch die Frage im Raum steht, ob z.B. Fieber Ausdruck eines Lupus-Schubes oder einer Infektionskomplikation ist, deutet ein hohes CRP auf eine (in der Regel bakterielle) Infektionskomplikation.

Neben unspezifischen Entzündungsparametern kommt hämatologischen Befunden (Zytopenie?) und der Bestimmung der Komplementfaktoren C3 und C4 eine wesentliche Bedeutung zu. Vor allem bei Patienten mit Nierenbeteiligung sollte durch die Therapie eine Normalisierung der Komplementfaktoren erreicht werden, da ein persistierender Komplementverbrauch oft Zeichen einer progredienten Nierenerkrankung ist. Ein bei Lupus-Patienten nicht seltener, angeborener Komplementmangel sollte als Ursache der Komplementerniedrigung in Erwägung gezogen werden.

**kurzgefasst:** Als Suchtest eignet sich in der immunologischen Diagnostik der Nachweis von ANA in der Immunfluoreszenz. In der Beurteilung der SLE-Aktivität sind neben der Klinik vorrangig hämatologische Befunde und Komplementfaktoren heranzuziehen.

## Therapie

Die Behandlung des SLE gibt es nicht. Dies ist bei der Vielzahl verschiedener Verlaufsformen unter dem Oberbegriff SLE nur logisch. Die Therapie des SLE setzt sich aus der Vermeidung von Schub-auslösenden Faktoren und aus der medikamentösen, krankheitsadaptierten Therapie zusammen.

Eine der häufigsten Todesursachen des SLE sind krankheits- und therapieinduzierte Infektionen. Vor jeder Behandlung eines „Schubes“ muss man daher eine Infektion ausschließen! Bei Unsicherheit sollte zunächst immer wie bei einer Infektion behandelt werden. Unterstützt wird die Behandlung durch symptomorientierte Maßnahmen (z.B. eine antiepileptische Therapie).

**kurzgefasst: Die Therapie des SLE setzt sich aus der Vermeidung von Schub-auslösenden Faktoren und aus der medikamentösen, krankheitsadaptierten Therapie zusammen. Insbesondere Infektionen müssen vor jeder Immunsuppression ausgeschlossen werden!**

### Prävention

Viele Patienten sind sensitiv gegen eine UV-Bestrahlung. Durch die Sonnenbestrahlung werden dann nicht nur Hautveränderungen induziert, sondern es können Schübe der Erkrankung ausgelöst werden. Diese Patienten, die ihre Empfindlichkeit meist aus der Erfahrung sehr gut kennen, benötigen nicht nur einen Sonnenschutz mit hohem Lichtschutzfaktor (>60), sondern sie sollten direkte Sonnenbestrahlung weitgehend meiden. Bereits eine leichte Bedeckung der Haut ist dabei hilfreich. Auch eine große Zahl von Medikamenten kann den SLE verschlechtern. Einige Patienten reagieren auf Lokalanästhetika, wie sie in der Zahnheilkunde eingesetzt werden, bei anderen verschlechtert sich der Zustand unter östrogenhaltigen Antikonzeptiva. Auf letztere sollte daher möglichst verzichtet werden. Impfungen sollten nur in klinischen Phasen der Remission durchgeführt werden, sind dann aber komplikationslos möglich. Nicht selten werden Schübe der Erkrankung durch physischen oder psychischen Stress ausgelöst. Auch Veränderungen des Lebensstils sind sinnvoll, um assoziierte Probleme wie eine Hyperlipidämie oder Hypertonie zu reduzieren oder ihnen vorzubeugen.

**kurzgefasst: Schubausslöser sind insbesondere UV-Bestrahlung, Infektionen, Medikamente (z.B. Hormone, Sulfonamide) und teilweise auch physischer oder psychischer Stress.**

### Medikamentöse Therapie

#### NSAR

Arthralgien und Arthritiden im Rahmen eines SLE sprechen meist auf eine Therapie mit NSAR an. Prinzipiell können alle NSAR eingesetzt werden, wobei bei Nierenbeteiligung auf überwiegend renal ausgeschiedene Formen wie Ibuprofen-Präparate verzichtet werden sollte. Auch Allgemeinsymptome der Erkrankung wie Fieber und Gliederschmerzen können sich unter NSAR deutlich bessern, ein weiteres Indikationsgebiet ist die Serositis. Wenn es die klinische Symptomatik erlaubt, sollte bei dieser Manifestation vor dem Einsatz von Steroiden ein Behandlungsversuch mit NSAR unternommen werden. Etwa 1/3 bis die Hälfte der Patienten sprechen auf eine solche Behandlung gut an.

Tab. 4 Dosierungsschema für Antimalariamittel.

Gewicht (kg) (kalkuliertes Idealgewicht)	Chloroquin (Tabl. à 250 mg)	Hydroxychloroquin (Tabl. à 200 mg)
30–39	1/2	
40–49		1
50–64		1, jeden 2. Tag 2
ab 65	1	2

**kurzgefasst: Bei Arthralgien, Myalgien und Serositis sind NSAR Therapie der ersten Wahl.**

#### Antimalariamittel

Antimalariamittel (Hydroxychloroquin, Chloroquin) sind eine der Hauptsäulen der SLE-Therapie. Sie sind insbesondere bei ausgeprägten Hautveränderungen und bei Gelenksbeschwerden, die nicht ausreichend auf NSAR ansprechen, indiziert. Neuere Untersuchungen bestätigen unsere eigene über Jahrzehnte gepflegte Strategie einer Schubprävention mit dem frühzeitigen Einsatz von Antimalariamitteln, was auch zu einer verbesserten Prognose des SLE führt (19). Auch die lipidsenkenden und antikoagulatorischen Eigenschaften von Antimalariamitteln wirken sich für den Patienten positiv aus (1). Patienten, die konstante Beschwerden der Erkrankung haben, sollten nach Diagnosestellung für mindestens 2 Jahre mit Antimalariamitteln behandelt werden. Die tägliche Dosis ist vom Gewicht abhängig (Tab. 4). Eine optimale Wirksamkeit ist erst nach 3–6 Monaten zu erwarten. Unter dieser Behandlung sind halbjährliche augenärztliche Kontrollen, insbesondere wegen möglicher retinaler Ablagerungen dieser Substanzen erforderlich. Die Wahrscheinlichkeit, dass bleibende Veränderungen auftreten, beträgt jedoch unter 1%! Bei einigen Patienten mit schweren Hautveränderungen ist die übliche Dosis von (Hydroxy-)Chloroquin nicht ausreichend. Quinacrine (Mepacrine) in einer Dosis von 100 mg/Tag kann additiv eingesetzt werden, ohne das Risiko der Retinopathie zu erhöhen. Dieses Medikament ist allerdings in Deutschland nicht zugelassen.

**Alternativen bei Haut- und Gelenkbeteiligung:** Bei Patienten mit Hautbeteiligung, die Antimalariamittel nicht vertragen oder bei denen diese keine ausreichende Wirkung zeigen, sind z.B. Dapson oder Retinoide weitere Therapieoptionen. Retinoide sollen nur unter sicherer Antikonzeption eingesetzt werden. Eine der effektivsten Therapieformen bei Hautmanifestationen stellt Thalidomid dar, aufgrund der teratogenen Effekte und der hohen Inzidenz von peripherer Neuropathie wird diese Substanz allerdings nie weit verbreiteten Einsatz finden. Bei Polyarthritiden mit ständigem Steroidbedarf wurde Methotrexat (Dosis: 7,5–20 mg/Woche) zum Teil erfolgreich eingesetzt (17) (Cave: Patienten mit Nierenbeteiligung: Methotrexat muss an die Nierenfunktion angepasst werden!).

**kurzgefasst: Antimalariamittel stellen nicht nur in der Behandlung von Hautveränderungen und Gelenksbeschwerden die Hauptsäule der SLE-Therapie dar, es gibt auch Hinweise auf eine Minderung der Schubprävention.**

#### Steroide (Glukokortikoide)

Viele Krankheitsmanifestationen des SLE sprechen gut und rasch auf eine Behandlung mit Steroiden an. Meist reichen Dosen um initial 25–30 mg Prednisolon-Äquivalent aus. Wichtig ist, dass eine dauerhafte Steroidtherapie in einer Dosierung >7,5–10 mg Prednison-

Äquivalent/Tag vermieden werden sollte, da dies zu bekannten Nebenwirkungen wie Gefäßfragilität und Disposition zu Bandläsionen führt. Die beschleunigte Arteriosklerose (s.o.) wird insbesondere in Verbindung mit einer kumulativ hohen Steroiddosis gebracht. Auch unter der Cushingsschwelle sollte an die Osteoporose-Gefahr gedacht und von Beginn an Kalzium und Vitamin D verordnet werden. Nicht zu unterschätzen ist das erhöhte Infektionsrisiko unter einer Dauer-Cortisonbehandlung. Bei gleichzeitiger Gabe von NSAR und Steroiden ist das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen (z.B. Ulzera) potenziert, es sollte daher ein Magenschutz mit Protonenpumpeninhibitoren erfolgen.

Indikation zu einer kurzzeitig begrenzten Steroidmedikation sind Allgemeinsymptome, Arthritiden und pleurale Veränderungen, die auf eine Therapie mit NSAR nur unzureichend ansprechen. Patienten mit sehr schweren kutanen Verlaufsformen benötigen gegebenenfalls hohe Steroiddosen und bei hoher Erhaltungsdosis (> 10 mg/Tag) additiv immunsuppressive Medikamente (z.B. Azathioprin). Bei hämatologischen Veränderungen wie hämolytischer Anämie oder Thrombozytopenien sind Steroide eine adäquate Therapieform. Ein einmaliger Steroidstoß (initial 1 mg/kg KG) führt bei einem Teil der Patienten zum Sistieren dieser Befunde (5,6), dann ist eine begleitende immunsuppressive Therapie möglicherweise nicht erforderlich. Sollte es zu einem Rezidiv kommen, ist auch in diesen Fällen aber eine Kombinationsbehandlung anzustreben. Patienten mit milderer Formen einer Nierenbeteiligung (z.B. mesangiale Glomerulonephritis) sprechen oft auf eine Steroid-Therapie (initial z.B. 2 mg/kg/d) allein oder in Kombination mit Azathioprin an. Bei rechtzeitigem Therapieeinsatz kann dadurch eine Progression der Nierenerkrankung verhindert werden. Ein Rezidiv nach Ansprechen, ein einmaliges Therapieversagen oder eine Nierenmanifestation unter laufender Steroidmedikation sind dagegen eine Kontraindikation gegen eine alleinige Steroidmedikation. Dies gilt in der Regel auch für zentralnervöse Begleiterscheinungen des SLE. In diesen Fällen ist eine immunsuppressive Therapie zwingend erforderlich.

**kurzgefasst:** Eine kurzfristige höher dosierte Steroidtherapie ist bei akuten Exazerbationen nicht zu ersetzen. Aufgrund der Langzeitnebenwirkungen sollte bei einem längerfristigen Steroidbedarf von > 10 mg Prednison/Tag eine steroidsparende immunsuppressive Therapie eingesetzt werden.

### Immunsuppressiva

Eine Indikation für eine Immunsuppression ist eine trotz Antimalariamittel-Therapie persistierende Aktivität des SLE, auch ohne direkte Organbeteiligung, also z.B. bei Patienten, bei denen unter Antimalariamitteln weiterhin Allgemeinsymptome wie Fieber, Muskelschmerzen, Hautveränderungen als Ausdruck einer Krankheitsaktivität bestehen. Mittel der ersten Wahl ist dabei meist **Azathioprin** (s.u.).

Eine aktive ZNS-Beteiligung und eine diffuse proliferative Glomerulonephritis werden in der Regel mit **Cyclophosphamid** behandelt. Klinische Studien des NIH haben Protokolle mit möglichst geringer Langzeittoxizität entwickelt. Prinzipiell wird Cyclophosphamid heute wegen des erhöhten Nebenwirkungsrisikos einer oralen Dauermedikation und wegen des verzögerten und schlechteren Ansprechens meist als Stoßtherapie eingeleitet (2). Cyclophosphamid wird in einer Dosierung von 750–1000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche und unter zusätzlicher Hydratation, Gabe von Antiemetika und Mesna (Uromitexan, bindet den toxischen Cyclophosphamid-Metaboliten Acrolein, um eine hämorrhagische Zystitis zu vermeiden) eingesetzt. Die Therapie

kann zu einer Leukopenie mit Nadir um den 10. Tag führen. Neben der Infektionsgefahr haben Patienten, die diese Therapie erhalten, ein leicht erhöhtes Risiko für spätere maligne Erkrankungen. Eine bedeutende Komplikation ist ein vorzeitiger Verlust der Eierstockfunktion (dosisabhängig bei bis zu 60% der Frauen, die im Alter > 30 Jahren behandelt werden). Eine in der Therapiephase schützende Eierstockblockierung mit GnRH-Agonisten wäre diesbezüglich eine interessante Option, die gerade in Studien getestet wird. Es existieren andere Protokolle zur Einsparung von Cyclophosphamid, z.B. im Rahmen des sogenannten Euro-Lupus Nephritis Trial (ELNT), in dem nach einer remissionseinleitenden niedrig dosierteren Cyclophosphamid-Puls-Therapie (500 mg in 14-tägigen Abständen über 3 Monate) und nachfolgender Azathioprin-Therapie vergleichbare Resultate über 2 Jahre erreicht wurden (10). Da insbesondere die längere Gabe von Cyclophosphamid anscheinend zu einer niedrigeren Rezidiv-Rate führt, setzen wir insbesondere bei einer früh diagnostizierten Nierenbeteiligung (< 6 Monate) eine niedrig dosierte Cyclophosphamid-Bolus-Therapie (12 Pulse a 10 mg/kg KG) über 2 Jahre ein.

**Mycophenolat-Mofetil** (MMF) und auch **Azathioprin** werden in der Folge einer Cyclophosphamid-Therapie oder bei weniger schweren Organmanifestationen eingesetzt. In letzter Zeit mehrten sich Studien zum Einsatz von MMF, einem selektiven Hemmer der Proliferation der T- und B-Lymphozyten, bei der Erstbehandlung der Lupus-Nephritis. Erste Ergebnisse zeigen ein dem Cyclophosphamid ähnlich gutes Ansprechen in der Induktionstherapie, allerdings stehen Langzeitresultate zur Rezidivquote und zum Erhalt der Nierenfunktion noch aus.

Sowohl Azathioprin als auch MMF sind im Wesentlichen gut verträglich. Von Azathioprin werden meist 100–200 mg, von MMF 1–2 g täglich eingesetzt. Ausgeprägte Leukopenien können auftreten, neben dem Blutbild müssen die Transaminasen kontrolliert werden. MMF führt darüber hinaus vereinzelt zu Diarrhöen und in Einzelfällen auch zu ausgeprägter Enteritis. Eine „alternative“ Immunsuppression bei höherer Krankheitsaktivität ist z.B. eine Behandlung mit Cyclosporin. Es gibt einige gute Ergebnisse in der Behandlung der membranösen Lupus Nephritis. Wir setzen es auch bei hämatologischen Veränderungen ein, da es nicht Knochenmark suppressiv ist. Problematisch sind vor allem das nephrotoxische Potential von Cyclosporin A und der häufig vorkommende Blutdruckanstieg.

**kurzgefasst:** Immunsuppressiva werden insbesondere bei mäßiger und schwerer SLE-Aktivität zur Steroidersparnis eingesetzt. Cyclophosphamid ist effektiver als Steroide in der Therapie der schweren Lupus-Nephritis.

### Neue Therapieoptionen

Eine Reihe von Biologika könnten demnächst den Spielraum erheblich erweitern. So scheint der anti-CD20-AK Rituximab (u.a. in Kombination mit Cyclophosphamid) in Fallserien erfolgreich und eine Reihe weiterer Biologika werden aktuell in internationalen Studien getestet. Die autologe Stammzelltransplantation kann ausgewählten schwerstkranken Patienten möglicherweise dauerhaft helfen.

### Prognose und Verlauf

Die Langzeitprognose des SLE hat sich durch verbesserte Frühdiagnose und Therapiefortschritte in den vergangenen Jahrzehnten ent-

scheidend verbessert. Neuere Langzeituntersuchungen gehen von einer 10-Jahres-Überlebensrate von 85–90% aus (21). Dabei sterben Patienten in frühen Erkrankungsphasen meist an der aktiven Erkrankung oder Infektionen, während nach über 5-jähriger Krankheitsdauer insbesondere arteriosklerotische Komplikationen überwiegen.

Der SLE ist eine Erkrankung, die sich vor allem zu Beginn oft noch verändert. Daher besteht für einen Patienten mit initialen Haut- und Gelenkmanifestationen prinzipiell das Risiko, eine Organbeteiligung zu entwickeln. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind daher bei allen Patienten zu empfehlen, in Abhängigkeit von der Aktivität und einer Organbeteiligung z.B. alle 3–6 Monate. Dabei ist insbesondere die Zusammenarbeit zwischen Hausarzt, Rheumatologen und anderen betreuenden Ärzten essentiell.

**kurzgefasst:** Die 10-Jahres-Überlebensrate bei SLE beträgt etwa 85–90%. In frühen Erkrankungsjahren sterben Patienten an aktiver Erkrankung und Infektionen, später vor allem an arteriosklerotischen Komplikationen.

### SLE und Schwangerschaft

Die lange Zeit geltende Meinung, dass Patientinnen mit SLE generell nicht schwanger werden sollten, ist überholt. Eine Schwangerschaft sollte möglichst bei einer nicht oder wenig aktiven Erkrankung geplant werden. Einige der verwendeten Medikamente (wie Cyclophosphamid) sind in einer Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen mit aktivem SLE, Nierenbeteiligung oder einer Prednison-Therapie > 20 mg/Tag haben ein höheres Risiko einer vorzeitigen Geburt. Eine Übertragung eines SLE auf ein Kind ist nicht bekannt, die neonatale Form ist nur ein vorübergehendes Phänomen. Bei Frauen mit SS-A/SS-B AK besteht ein leicht erhöhtes Risiko eines fetalen AV-Blockes (ca. 1–2%). Bei Frauen mit Antiphospholipid-AK-Syndrom kann eine Therapie mit niedrig dosiertem ASS und Heparin in der Schwangerschaft eingesetzt werden (7). Um das generelle Risiko für Mutter und Kind möglichst klein zu halten, ist bereits in die Planung einer Schwangerschaft der behandelnde Rheumatologe mit einzubeziehen, ebenso wie eine gute Zusammenarbeit zwischen Rheumatologen und Gynäkologen (und gegebenenfalls Pädiatern) in der Schwangerschaft Voraussetzung ist.

**kurzgefasst:** Eine Schwangerschaft sollte möglichst zu einem Zeitpunkt geringer Erkrankungsaktivität geplant werden. Die meisten Frauen erleben eine normale Schwangerschaft und Geburt.

### Fazit

Bei der Betreuung von SLE-Patienten sind neben ausreichender Behandlung von Erkrankungsaktivität die Prophylaxe von Schüben und eine sorgfältige Patientenaufklärung von Bedeutung. Die Therapie des aktiven SLE unterscheidet sich individuell in Abhängigkeit von den betroffenen Organsystemen und der Krankheitsschwere und schließt oft auch eine Kombination von Medikamenten ein. Weiteres Ziel ist ein Vermeiden von negativen Auswirkungen der Therapie, insbesondere eine „Über“-Therapie muss umgangen werden. Zur Limitieren der Steroidexposition werden Immunsuppressiva zur Steroideinsparung eingesetzt.

### Konsequenz für Klinik und Praxis

- Die Diagnose SLE beruht in erster Linie auf klinischen Manifestationen und wird über laborchemische Marker bestätigt.
- Die individuelle (Multi-)Organbeteiligung bestimmt die Prognose und Therapienotwendigkeit. Eine rheumatologische Anbindung ist daher für jeden Patienten erforderlich.
- Die Patienten müssen umfassend über ihre Eigenverantwortlichkeit im Umgang mit ihrer Krankheit aufgeklärt werden.
- Auf die Notwendigkeit regelmäßiger Kontrolluntersuchungen und einer gegebenenfalls erforderlichen Therapie sollte aufmerksam gemacht werden.
- Eine laufende Zusammenarbeit zwischen Hausarzt und Rheumatologen ist in der Langzeit-Begleitung der Patienten essentiell.

**Autorenerklärung:** Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

### Literatur

- 1 Borba EF, Bonfa E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol* 2001; 28: 780–785
- 2 Boumpas DT, 3rd Austin HA, Vaughan EM et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340: 741–745
- 3 Cervera R, Khamashta M, Font J et al. Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and Immunologic Patterns of Disease Expression in a Cohort of 1,000 Patients. *Medicine* 1993; 72: 113–124
- 4 Chan TF et al. Efficacy of Mycophenolate Mofetil in Patients with Diffuse Proliferative Lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1156–1162
- 5 DiFino SM, Lachant NA, Kirshner JJ, Gotthieb AJ. Adult idiopathic thrombocytopenic purpura: Clinical findings and response to therapy. *Am J Med* 1980; 69: 430
- 6 Fauci AS. Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of glucocorticoids. Springer Verlag, New York, In: Baxter JD, Rousseau GG (eds): *Glucocorticoid Hormone Action*. 1979
- 7 Fischer-Betz R, Specker C. Antiphospholipid-Antikörper und Schwangerschaft. *Akt Rheumatol* 2003; 28: 131–137
- 8 Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30: 1955–1959
- 9 Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725
- 10 Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2121–2131
- 11 Khamashta MA. Hughes Syndrome, Antiphospholipid Syndrome. Springer Verlag London, 2000
- 12 Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 51–60
- 13 Meroni PL, Moia M, Derksen RH et al. Venous thromboembolism in the antiphospholipid syndrome: management guidelines for secondary prophylaxis. *Lupus* 2003; 12: 504–507
- 14 Ostendorf B, Scherer A, Specker C, Modder U, Schneider M. Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus: differentiation of deforming and erosive patterns by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 157–165
- 15 Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992; 93: 513–519
- 16 Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update. *Arthritis Care Res* 1995; 8: 137–145
- 17 Sato EI. Methotrexate therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10: 162–164
- 18 Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271–1277
- 19 Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus* 1998; 7: 80–85
- 20 Uramoto KM, Jr. Michet CJ, Thumboo J et al. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950–1992. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 46–50
- 21 Urowitz MB, Gladman DD. Evolving spectrum of mortality and morbidity in SLE. *Lupus* 1999; 8: 253–255
- 22 Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65: 521–530
- 23 Wenzel J, Tütting T, Bieber T. Kutane Manifestationen des Lupus erythematoses. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 1655–1658