

Therapiestrategie bei systemischem Lupus erythematodes

PROF. DR. MATTHIAS SCHNEIDER

Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie UKD
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
E-Mail: schneiderm@med.uni-duesseldorf.de

INHALT

Therapieziel: Remission
Faktoren, die das Ergebnis beeinflussen
Mittel, um das Ziel zu erreichen
Leitlinien als Regeln, deren Beachtung die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des gewünschten Ziels erhöhen
Fazit für die Praxis

LECTURE BOARD

Prim. Doz. Dr. Burkhard Leeb
II. Med. Abteilung, NOE Kompetenzzentrum für Rheumatologie
Landeskrankenhaus Korneuburg Stockerau

OA Dr. Bernhard Rintelen
FA für Innere Medizin, Zusatzgebiet Rheumatologie
Metternichgasse 11/8, 1030 Wien

ÄRZTLICHER FORTBILDUNGSANBIETER

Ärztchamber für Niederösterreich, Wipplingerstraße 2, 1010 Wien

REDAKTIONELLE BEARBEITUNG

Mag. Ingo Schlager

Eine Literaturliste ist auf Anfrage bei der Redaktion erhältlich.
Der Originalartikel ist erschienen in Zeitschrift für Rheumatologie 3 /2015

© Springer Verlags GmbH 2017

 Springer Medizin

Punkte sammeln auf... SpringerMedizin.at

Das DFP-Literaturstudium ist Teil des Diplom-Fortbildungs-Programms (DFP) der Österreichischen Ärztekammer und ermöglicht qualitätsgesicherte Fortbildung durch das Studium von Fachartikeln nach den Richtlinien des DFPs.

DFP-Punkte online, per Post, Fax oder E-Mail

Der Multiple-Choice-Fragebogen des DFP kann bis zum **30. September 2017** eingereicht werden:

- Online: Für eingeloggte User steht der Beitrag und der Fragebogen unter www.springermedizin.at/fortbildung/zur-Verfuegung.
- per Post:
Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien
- per Fax: +43 1 330 24 26
- per E-Mail (eingescannter Test) an: susanna.hinterberger@springer.at

Approbation

Diese Fortbildungseinheit wird mit 2 DFP-Punkten approbiert. Die Fortbildungspunkte werden rasch und unkompliziert mit Ihrer ÖÄK-Nummer elektronisch verbucht.



Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin
Susanna Hinterberger
susanna.hinterberger@springer.at
SpringerMedizin.at

Systemischer Lupus erythematodes

Therapiestrategie

Die Rheumatologie hat in der Diagnostik und Therapie entzündlicher Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte erzielt, dies gilt auch für den systemischen Lupus erythematodes (SLE). Die Weiterentwicklungen in der Therapie werden zumeist mit der Zulassung neuer Medikamente wie Biologika assoziiert. Dies ist sicher für die rheumatoide Arthritis und die Spondyloarthritis ein bedeutender Faktor. Für den optimalen Einsatz der zur Verfügung stehenden Interventionen benötigt man jedoch zusätzlich eine Therapiestrategie, die sich z. B. in der Onkologie an Prognose oder Stadien ausrichtet. In diesem Zusammenhang wird in der Literatur die Begrifflichkeit „Therapiestrategie“ häufig verwendet, er ist jedoch nicht eindeutig besetzt. Allgemeine Definitionen von Strategie verdeutlichen durchaus, was man für eine Therapiestrategie beim SLE benötigt:

- ein längerfristig angelegtes Ziel, das angestrebt wird,
- eine Analyse der Faktoren, die das Ergebnis beeinflussen,
- eine Beurteilung der Mittel, die zur Verfügung stehen, und
- Regeln, deren Beachtung die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des gewünschten Ziels erhöhen.

Im Konzept des „treat to target“ (T2T) wurde für die rheumatoide Arthritis als Ziel Remission identifiziert, weil das Erreichen dieses Zieles mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer guten Prognose assoziiert ist. Dabei wird der aktuelle Therapieerfolg in regelmäßigen Intervallen (z. B. alle 3 Monate) evaluiert und die Therapie bei Nichterreichen des Ziels in Absprache mit dem Patienten eskaliert.

Therapieziel: Remission

Lange Zeit bestand das wesentliche Ziel der Therapie von Patienten mit SLE darin, den frühen Tod zu verhindern. Früher war vor allem eine unkontrollierbare Krankheitsaktivität die häufigste Todesursache; heute sind in den ersten Jahren der Erkrankung Infektionen und später die Folgen einer beschleunigten Arteriosklerose die Todesursachen. Untergeordnetes Therapieziel ist bisher vorrangig die Verhinderung von terminalen Organversagen z. B. der Nieren.

Bisher wurden Therapieleitende Ziele als Ausrichtung für die Behandlung des SLE selten eindeutig benannt. Die Treat-to-target-Initiative hat sich zum Ziel gesetzt, über eine zielgerichtete Therapie und eine Therapiestrategie die Prognose der Betroffenen zu verbessern. Dazu wurden jetzt mehrere Ziele für das Management definiert:

- ein Langzeitüberleben soll gesichert werden,
- Organschäden sollen verhindert werden,
- die gesundheitsbezogene Lebensqualität soll optimiert werden,
- die Krankheitsaktivität soll kontrolliert werden und
- Komorbiditäten und unerwünschte Medikamentenwirkungen sollen minimiert werden.

Im Vergleich zu den Zielgrößen für Remission bei der rheumatoiden Arthritis [RA; geschwollene und druckschmerzhafte Gelenke, C-reaktives Protein (CRP) und Krankheitseinschätzung durch den Patienten], die sich im Wesentlichen auf die Dimension Krankheitsaktivität (und Lebensqualität) beziehen, sprechen die SLE-Zielgrößen mehrere Dimensionen an. Die Experten konnten sich nicht auf eine Hierarchisierung dieser Zielgrößen verständigen. Ein Grund dafür ist, dass man z. B. mit einer höheren Glukokortikoiddosierung einigen Zielgrößen (z. B. Lebensqualität, Krankheitsaktivität) näher kommt, sich aber gleichzeitig von anderen (Verhinderung von Schaden/Komorbiditäten) entfernt. Für andere Formen der Immunsuppression, insbesondere Cyclophosphamid, gilt das ebenso. Darüber hinaus gibt es viele weitere Interaktionen (Abb. 1).

Die Empfehlung der T2T-Expertengruppe ist es, optimalerweise eine Remission systemischer Symptome und von Organmanifestationen anzustreben, zumindest aber die niedrigstmögliche Krankheitsaktivität (gemessen mit einem validierten Score für Lupusaktivität, z. B. BILAG, ECLAM, SLAM, SLEDAI). Parallel dazu sollen schwere Schübe verhindert werden und Faktoren wie Fatigue, Schmerzen und Depression, die die Lebensqualität beeinflussen, gelindert werden.

Der Begriff Remission wird als Ziel benannt, allerdings gibt es bisher keine formale und auch keine generell akzeptierte Definition von Remission beim SLE. Remission wird allgemein als ein

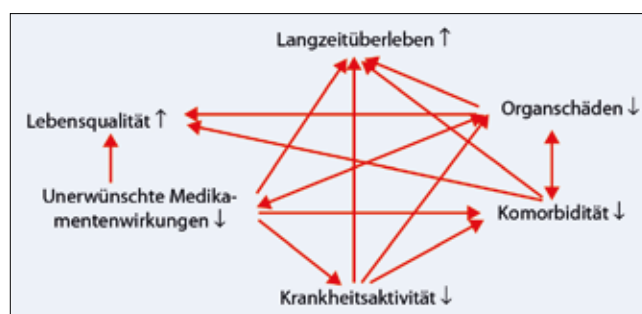


Abb. 1: Interaktion zwischen den verschiedenen Grundgrößen einer Remission für den systemischen Lupus erythematodes (die Pfeile geben die Zielrichtung für Remission an)

günstiger Status verstanden, der mehr ist als nur die Kontrolle der Symptome und weniger als eine Heilung. Die aktuelle, nicht abgeschlossene Diskussion hat 4 Dimensionen identifiziert, die Remission definieren:

- klinische Krankheitsaktivität,
- serologische Aktivität,
- die erlaubte (Erhaltungs-)Therapie und
- die Dauer, die dieser Status anhalten muss, um Remission genannt werden zu dürfen (Tab. 1).

Klar ist nach der bisherigen Diskussion, dass eine Induktionstherapie und höhere Glukokortikoiddosen (z. B. oberhalb der Cushingschwelle) eine Remission ausschließen und dass das Vorhandensein einer stabilen serologischen Aktivität ohne klinische Krankheitszeichen eine Remission nicht ausschließt.

Es bedarf einer eindeutigen Definition der Remission, für die geprüft ist, dass das Erreichen und Erhalten dieses Status die Prognose der Betroffenen optimiert. Denn die gefühlte Remission vieler Lupustherapeuten, die in Europa bei fast zwei Drittel aller Lupuspatienten bestehen soll, ist eher ein Status, der beschreibt „mehr kann ich aktuell für den Patienten nicht tun“. Die klinischen Symptome (z. B. hatten 24% Gelenkschmerzen, 12,5% -schwellungen, 16,5% -steifigkeit, 22,5% Fatigue) dieser Patienten in deklarerter Remission zeigen jedoch eine deutliche Restaktivität der Erkrankung, die die Gesamtprognose von Lupuspatienten weiter negativ beeinflusst.

Im Sinne von T2T sollen Ziele die Behandlung leiten: Bei jedem Kontakt mit einem Lupuspatienten soll überprüft werden,

- ob das Ziel Remission schon erreicht ist oder
- ob es ausreicht, das eingeschlagene (Therapie-)Konzept nur fortzuführen, um dem Ziel noch näher zu kommen, oder
- ob das Konzept modifiziert werden muss, weil die Therapie so nicht zum Ziel Remission führt.

Das Ziel „Remission“ ist dabei als eine Möglichkeit zur Ausrichtung zu verstehen, als ein Anker für eine kontinuierliche Therapieoptimierung. Es soll durch das mit dem Patienten abgestimmte Ziel kein innerer Druck oder eine (An-)Spannung entstehen, schon gar nicht in der Arzt-Patienten Beziehung. Das passiert aber vor allem dann, wenn das Noch-nicht-Erreichen des Ziels als eine Mangelsituation verstanden wird.

Tab. 1 Aktuelle Vorstellungen über die Parameter, die eine Remission bei Lupus definieren lassen, die wahrscheinlich mit keiner weiteren Akkumulation von Schaden assoziiert ist

Dimensionen einer Remissionsdefinition	
Klinische Krankheitsaktivität	Symptome, Krankheitszeichen und Routinelabor
Serologische Aktivität	Komplementspiegel und dsDNA-Antikörper (Titer)
Therapie	Nur Erhaltungstherapie, keine Induktion; nur niedrig dosiertes Kortison
Dauer	Validierte Aktivitätsinstrumente verwenden 3 Monate Zeitfenster

Auch die aktuelle Diskussion zur Zieldefinition „Remission“ bei SLE wird durch diese Angst vor einem möglichen Mangel/Ver-sagen schon geprägt. Das führt dazu, dass die sich abzeichnende Definition eher konservativ ist, d. h. sicher erreichbar sein wird. Dabei haften die Experten bei der „Beurteilung ihrer Mittel“ (s. oben) am aktuellen Erkenntnisstand und den aktuellen Möglichkeiten. Löst man sich von dem aktuell Möglichen, dann wünschen sich sowohl Ärzte als auch Betroffene als langfristiges Ziel sicher so etwas wie Heilung und zumindest doch ein „Reset“ des Immunsystems. Solche Ziele fördern die Erweiterung der zur Verfügung stehenden Mittel, z. B. die Entwicklung neuer Medikamente. Deshalb ist es notwendig, dass die wissenschaftliche Rheumatologie auch solche scheinbar utopischen Ziele wie Heilung verfolgt. Für die tägliche Praxis sind sie aber noch zu weit entfernt, um schon als Ausrichtung dienen zu können.

Faktoren, die das Ergebnis beeinflussen

Auf dem Weg zu einem Ziel „Remission“ (oder auch jedem anderen Ziel, das mit den Betroffenen vereinbart wird) verlangt ein strategisches Vorgehen, diejenigen Faktoren zu identifizieren, die das Erreichen des Ziels beeinflussen können. Welche Faktoren gilt es, bei Patienten mit SLE dabei zu berücksichtigen?

Die European League Against Rheumatism (EULAR) empfiehlt zum Monitoring eines Lupuspatienten in Ergänzung zu der üblichen Betreuung eines nicht an Lupus Erkrankten gleichen Alters und Geschlechts und zur allgemeinen „guten klinischen Praxis“ die Erfassung der Krankheitsaktivität mit einem validierten Instrument bei jeder Visite, „Damage“ jährlich, allgemeine Lebensqualität bei jeder Visite (z. B. mittels visueller Analogskala), Komorbiditäten und unerwünschte Wirkungen [16]. Damit sind die Stellgrößen genannt, die für die Strategie wichtig sind.

Krankheitsaktivität

Der scheinbar wichtigste und auch schon unter der Definition Remission mehrfach genannte Faktor ist die Krankheitsaktivität. Es gibt verschiedene validierte Instrumente (z. B. BILAG,

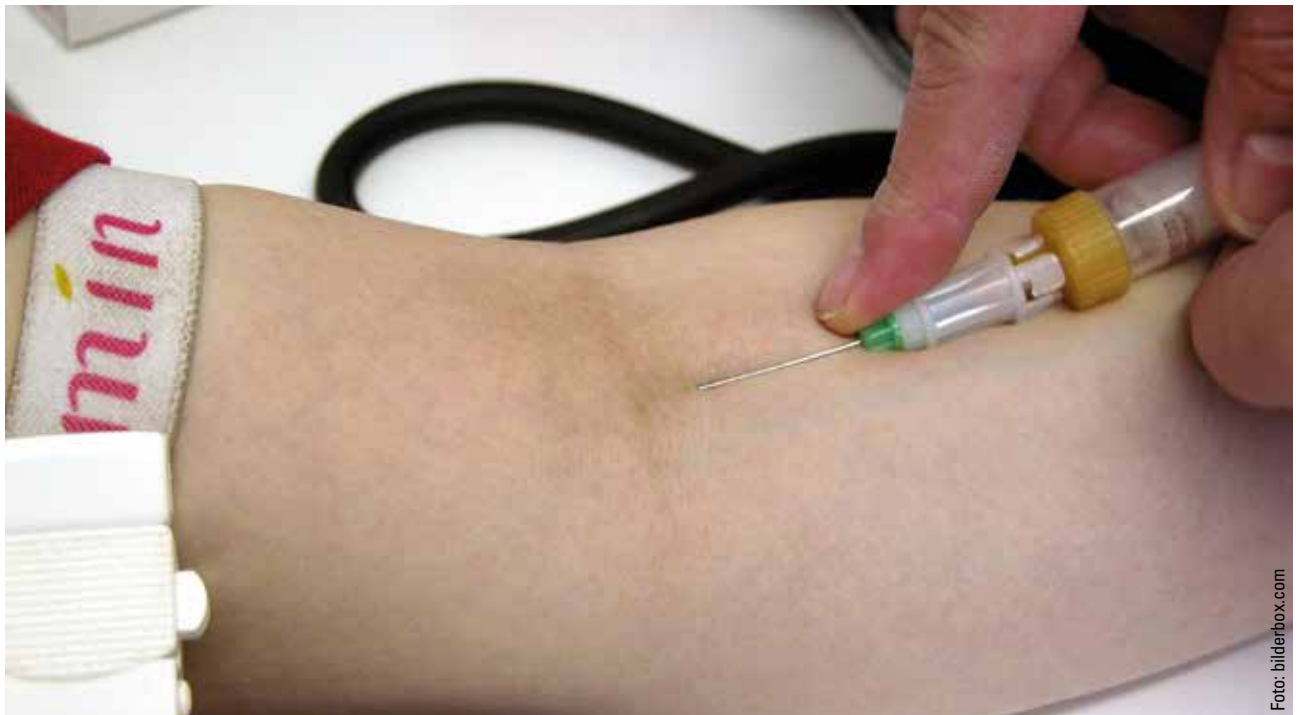


Foto: bilderbox.com

ECLAM, SLAM, SLEDAI), die die zahlreichen möglichen Manifestationen der heterogenen Erkrankung SLE in einem Score abbilden. Damit lässt sich ein Äquivalent für die Krankheitsaktivität standardisiert und reproduzierbar erfassen. Wie aktiv der zugrunde liegende pathophysiologische Prozess für die Prognose wirklich ist, wird über diese Scores allerdings nicht sicher erfasst. Andere gute Surrogatmarker für diesen Prozess, der der wesentlich zu beeinflussende Faktor für unsere Strategie ist, werden intensiv, bisher aber vergeblich gesucht.

Organmanifestationen

Ein weiterer Faktor, der die Strategie zum Erreichen der Remission beeinflusst, ist die Krankheitsausprägung, die sich im Wesentlichen über die verschiedenen vorliegenden Organbeteiligungen definiert. Dabei wird grob zwischen leichten, mittelschweren und schweren Organbeteiligungen unterschieden. Als Beispiele seien genannt Arthritiden, hämolytische Anämie und Lupusnephritis. Dabei ergibt sich der Schweregrad aus der Relevanz des Befundes für die Prognose der Betroffenen und nicht aus den unmittelbaren Beschwerden der Betroffenen. Wichtig ist für alle Manifestationen, die einen Schaden („damage“ s. unten) hinterlassen können, dass sie frühzeitig erkannt und unverzüglich gezielt behandelt werden. Denn Schaden begünstigt weiteren Schaden und erhöht unveränderbar das Mortalitätsrisiko. Regelmäßiges Suchen nach neuen Organmanifestationen und

Kontrolle von bestehenden Organbeteiligungen ist essenzieller Teil der Therapiestrategie. Dabei ist das richtige Maß für das Routinescreening eine Herausforderung, weil zu viel nicht nur Kosten erzeugt, sondern häufig auch Unsicherheit bei den Patienten und bei invasiver Diagnostik auch ein Risiko. Einfacherweise orientiert man sich klinisch an einem Aktivitätsinstrument und fragt Organ für Organ ab. Dabei sollte besonders auf bereits in der Vorgeschichte betroffene Organe geachtet werden. Ergänzend benötigt man zur Therapieüberwachung Blutbild, CRP und Urinstatus.

Aktivität („flare“) versus Damage (Schaden)

Eine sehr wichtige weitere Unterscheidung für die Strategie ist die zwischen Krankheitsaktivität und Schaden. Bei der Krankheitsaktivität geht man davon aus, dass das autoimmunologische Geschehen die Symptome/Befunde verursacht, wie z. B. die Antikörper bei der autoimmunhämolytischen Anämie, und wenn die Krankheitsaktivität kontrolliert ist, gibt es keine Hämolyse mehr. Beim Schaden besteht keine ursächliche Entzündlichkeit/aktive Autoimmunreaktion mehr, die Symptome sind Zeichen z. B. einer Vernarbung der Glomeruli. Man kann sich diese wichtige Unterscheidung an den Inhalten von Aktivitätsscores (z. B. BILAG, ECLAM, SLIDAI, SLAM) und dem SLICC-Damagescore erarbeiten (Tab. 2). Wie auch andere Befunde ist dabei z. B. die Proteinurie sowohl Befund der Aktivität als auch

Tab. 2 Parameter der Krankheitsaktivität und des Schadens bei systemischem Lupus erythematoses, basierend auf den Definitionen von SLEDAI (Spalte 2 [12]) und SDI (Spalte 4 [11]) mit Hinweisen auf weiter mögliche Differenzierungen (Infektionen Spalte 3)

Organsystemgruppe	Aktivität (SLEDAI)	Differenzialdiagnose Infektion	Schaden (Zustand nach)	Allgemein
Allgemeine Manifestationen	Fieber	Blutkultur? CRP? Ggf. Procalcitonin (Spezifität)?		Sonstige Aktivitätszeichen (z. B. Haut, Gelenke)? Immunsuppression
Neurologische Manifestationen	Schlaganfall	Liquorpunktion, Bildgebung	Apoplex	Immunsuppression
	Psychose		Psychose	
	Hirnorganisches Psychosyndrom		Kognitive Störungen	
	Sehstörungen		Katarakt, retinale Veränderungen, Optikusatrophie	
	Hirnnervenschädigung Lupuskopfschmerz		Krampfanfälle Polyneuropathien Transverse Myelitis	
Lungenmanifestationen	Pleuritis	Cave: CRP auch bei Pleuritis erhöht Pleurapunktion?	Pulmonalarterielle Hypertonie Lungenfibrose Lungenembolie	Antiphospholipidsyndrom?
Herzmanifestationen	Perikarditis		Angina pectoris, Myokardinfarkt, Bypassoperation Kardiomyopathie Klappenfehler Perikarditis >6 Monate bzw. Perikardfensterung	Nicht-Lupus-Risikofaktoren berücksichtigen und ggf. behandeln
Gastrointestinale Manifestationen	Peritonitis		Mesenterialinfarkt Milzexstirpation Chronische Peritonitis Ösophagusstenose	
Vaskuläre Komplikationen	Zerebrovaskuläres Ereignis			Antiphospholipidsyndrom?
	Vaskulitis		Claudicatio intermittens >6 Monate, Akrenverlust oder -amputation Tiefe Venenthrombose, Ulcus cruris	Kleingefäßvaskulitis, insbesondere akral eher Aktivität
Muskel- und Gelenkmanifestationen	Arthritis		Deformierende Arthritis Sehnenruptur Osteoporose mit (Wirbelkörper-)Fraktur Aseptische Knochennekrose(n) Osteomyelitis	
	Myositis		Muskelschwäche bzw. -atrophie	Medikamententoxizität (z. B. Antimalariamittel, Statine)?
Renale Manifestationen	Hämazylinder Hämaturie Proteinurie Pyurie	Erythrozytenmorphologie? Urinkultur? Nierenhistologie	Verminderte GFR <50%, Proteinurie >3 g/Tag, Niereninsuffizienz	Optimale RR-Einstellung Begünstigende Medikation
Haut- und Schleimhäute	Alopezie	Virale Infektion (Seriologie, PCR)?	Chronisch vernarbende Alopezie	Unerwünschte Medikamentenwirkung?
	Schleimhautulzera			
	Neu aufgetretenes Exanthem		Hautulzerationen Pannikulitis	
Immunologische Manifestationen	Komplementerniedrigung DNA-Antikörper	Hepatitis C? Spezifischer Assay (z. B. RIA)?		Organspezifische Autoimmunerkrankung? Weitere spezifische Autoantikörper
Hämatologische Manifestationen	Thrombozytopenie			Unerwünschte Medikamentenwirkung? Antiphospholipidsyndrom?
	Leukozytopenie	Hinweis für virale Infektion?		Unerwünschte Medikamentenwirkung (neue Therapie? Dosis erhöht?)?
Varia			Gonadale Insuffizienz Sekundäre Amenorrhö (<40. Lebensjahr) Diabetes mellitus Aufreten maligner Tumoren	

CRP C-reaktives Protein, GFR glomeruläre Filtrationsrate, RR Blutdruck, PCR Polymerasekettenreaktion.

eines Schadens. Wichtig ist es daher, die Ursache festzustellen (ggf. mittels Biopsie), denn eine Nephritis-assoziierte Proteinurie benötigt zwingend eine Immunsuppression, eine sklerosierte Nephropathie wird eher von einer Einstellung des Blutdrucks und der symptomatischen Therapie der Proteinurie profitieren.

Einen indirekten Hinweis in der Differenzierung Aktivität/Schaden gibt die Krankheitsdauer: Je kürzer die Krankheit läuft, desto eher besteht Aktivität. Je länger die Krankheit besteht, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für Schaden. Allerdings können auch Patienten mit Langzeitverläufen gelegentlich neue Aktivitätszeichen entwickeln.

Komorbiditäten

Die gewünschte allgemein gute klinische Praxis in der Versorgung von Lupuspatienten klingt banal, ist jedoch in der Realität eine besondere Herausforderung. Denn nicht alles, was Lupuspatienten nach der Diagnose SLE entwickeln, ist ein Zeichen von Lupus (auch wenn viele Ärzte das so sehen – zumindest in der Wahrnehmung der Betroffenen).

Lupuspatienten haben ein erhöhtes Risiko für spezielle Komorbiditäten entweder durch die Erkrankung selbst und/oder durch die Behandlung. Diese umfassen Malignome (besonders Non-Hodgkin-Lymphome), Infektionen, Arteriosklerose, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörung, Diabetes, Osteoporose und Knochennekrosen. Deswegen besteht „good clinical practice“ bei Lupuspatienten darin, die Risiken für die Entwicklung solcher Komorbiditäten zu verringern und sie diesbezüglich sorgfältig zu überwachen. Die Behandlung von Lupuspatienten umfasst auch die Therapie der Komorbiditäten und deren Berücksichtigung in der Wahl der Therapie.

Rassen/Geschlecht/Erkrankungsalter

Die meisten Neuerkrankten sind Frauen im gebärfähigen Alter. Dadurch sind Kinderwunsch und Antikonzeption wichtige Faktoren für die Therapiestrategie. Frauen und Männer unterscheiden sich auch in der zu erwartenden Krankheitsausprägung, wobei die Publikationen dazu durchaus widersprüchlich sind. Eine besondere Gruppe stellen die nach dem 60. Lebensjahr Erkrankten – mit sog. Late-onset-SLE – dar. Diese weisen zwar seltener eine Nierenbeteiligung auf, bringen allerdings häufig bereits verschiedene Komorbiditäten mit, die ihre allgemeinen Reserven in Schüben oder bei Komplikationen wie Infektionen einschränken.

In den letzten Jahrzehnten wurde zunehmend deutlicher, dass Patienten mit afroamerikanischer und hispanischer Abstammung eine schlechtere Prognose haben. Sie haben häufiger den klassischen Verlauf eines SLE mit hohen dsDNA-Antikörpertitern, Komplementverbrauch und Nierenbeteiligung. Auch das Erkrankungsalter entspricht mit dem Inzidenzpeak zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr den klassischen Lehrbuchangaben zum Lupus (dagegen liegt das Durchschnittsalter in Mitteleuropa heute eher bei Ende 30). Es gibt Hinweise darauf, dass sie mehr Risikoallele aufweisen, die eine frühe Erkrankung begünstigen. Das könnte auch bedeuten, dass die später Erkrankten insgesamt das geringere genetische Risiko haben. Dieses Wissen hat nicht nur für internationale klinische Studien und deren Bewertung eine große Bedeutung, denn die Übertragbarkeit der Daten ist eingeschränkt.

Infektion versus Krankheitsschub

Eine ganz besondere Komorbidität ist eine Infektion, denn Infektionen sind die häufigste Ursache für die erhöhte Mortalität der Lupuspatienten in den ersten Jahren der Erkrankung. Die größte Herausforderung liegt in der Unterscheidung zwischen einer Infektion und einem Krankheitsschub (s. Tab. 2). Die Symptome Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Fieber und Gelenkschmerzen helfen dabei ebenso wenig wie unspezifische Hautbefunde oder eine Pleuritis. Es gilt dann über Zusatzbefunde, am besten einen Keimnachweis, die Infektion zu sichern. Gelingt dies nicht, ist bei unsicherer Zuordnung Schub oder Infektion die erste Regel, die Patienten primär gegen eine Infektion zu behandeln. Das gilt vor allem für Patienten unter Immunsuppression! Eine Intensivierung der Immunsuppression, vor allem mit höheren Glukokortikoiddosen, gefährdet bei ungeklärter Ursache der Symptome das Leben der Betroffenen.

Inflammatorisch versus thromboembolisch

Vor allem bei den neuropsychiatrischen Manifestationen, die ohnehin eine besondere Herausforderung darstellen, kommt eine weitere bedeutende Unterscheidung ins Spiel: die verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen der SLE-Manifestationen. Am häufigsten zu differenzieren ist die zerebrale Vaskulitis bei SLE von den thromboembolischen Manifestationen eines Antiphospholipidsyndrom (APS). Auch bei ZNS-Beteiligung müssen Infektionen als Ursache der Symptomatik sicher ausgeschlossen werden. Eher seltener ist ein Devic's Syndrom (syn.: Neuromyelitis optica; Klinik: transverse Myelitis/Optikusneuritis), das auch eine differenzierte Therapie benötigt. Zumeist gelingt die Differenzierung der verschiedenen zugrunde liegen-

den Prozesse über die Kombination Antikörpernachweis und spezielle Manifestation (z. B. beim Devic's Syndrom: Antikörper gegen Aquaporin 4 oder Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein), in einigen Fällen hilft die MRT, eine Liquoranalyse oder eine zerebrale Biopsie.

Auch wenn diese Unterscheidung im klinischen Alltag häufig sehr komplex ist, so wünscht man sich doch auch für andere Organmanifestationen eine pathophysiologische Differenzierung als Basis für eine Therapiestrategie. Zukünftig gelingt diese möglicherweise über neue gezielte Interventionen (z. B. bei Einsatz von Antikörpern oder „small molecules“), die dann zeigen, welche Organmanifestationen bei welchen Patienten über welche Zytokine oder Aktivierungswege unterhalten werden. Kandidaten dafür gibt es mit TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-17, IL-18 und IL-23 reichlich, hinzu kommen noch z. B. Typ-I-Interferone und Wachstumsfaktoren wie GCSF („granulocyte-colony stimulating factor“). Richtungsweisende Befunde sollten die Studien mit Interferon- α -Inhibitoren zeigen. Erste Daten zu Biologika gibt es bereits seit Längerem aus den Studien zur TNF-Inhibition. Deren unterschiedliches Ansprechen (Verbesserung von z. B. Arthritis und membranöser Glomerulonephritis, Verschlechterung z. B. der Krankheitsaktivität) deutet bereits auf verschiedene grundlegende Prozesse oder unterschiedliche Stadien von Prozessen hin.

Compliance und Patienteninformation

Weitere wichtige Faktoren für den Erfolg einer Therapiestrategie sind Compliance und der Informationsstand der Betroffenen. Neuere Untersuchungen zu den Antimalariamitteln zeigen, wie wenig Patienten ihre Medikamente regelmäßig und zuverlässig einnehmen. Die Ursachen dafür sind vielfältig und im Einzelfall unterschiedlich. Verbessert werden kann die Compliance sicher durch eine vertrauensvolle Patient-Arzt-Interaktion, in der auch Non-Compliance angesprochen werden darf. Auch die Information darüber, warum dieses oder jenes Medikament notwendig ist, ist vor allem dann hilfreich, wenn der Patient nicht sofort den Unterschied merkt, wenn er das Medikament mal weglässt.

Mittel, um das Ziel zu erreichen

Die Verbesserung der Prognose von SLE-Patienten in den letzten Jahrzehnten ist bereits Folge von Therapiestrategien, denn die Zahl der zur Verfügung stehenden Therapien ist überschaubar und kaum gewachsen. Neben der Immunsuppression spielen weitere Substanzen und Interventionen eine fast ebenso wesentliche Rolle.



Immunsuppression/-modulation

Antimalariamittel:

Die Datenlage zur Behandlung mit Antimalariamitteln ist so beeindruckend, dass heute gilt: Alle Lupuspatienten sollen mit Antimalariamitteln behandelt werden, es sei denn, es besteht eine wirkliche Kontraindikation. Das gilt sowohl für Patienten mit und ohne wesentliche Organbeteiligung als auch für Patienten mit sekundärem APS.

Glukokortikoide:

Der angemessene Einsatz von Kortison ist aktuell das große Diskussionsthema, weil Glukokortikoide einen wesentlichen Anteil an der Entwicklung von Schaden haben und damit die Mortalität erhöhen. In Schüben steht allerdings bisher nichts anderes zur Verfügung. Es sollte das Ziel sein, den Einsatz von Kortison auf Schübe zu beschränken und immer ein komplettes Absetzen anzustreben. Aktuell sind etwa zwei Drittel aller Patienten dauerhaft unter Kortison-Therapie.

Azathioprin, Methotrexat und Mykophenolat:

Die Immunsuppressiva werden immer dann benötigt, wenn die Kortison-Dosis trotz Einnahme von Antimalariamitteln nicht ausreichend reduziert oder abgesetzt werden kann.

Mykophenolat (MMF) ist wie Cyclophosphamid zur Induktionstherapie bei Lupusnephritis (Typ III und IV) geeignet und wird wie Azathioprin (AZA) auch zur Erhaltungstherapie eingesetzt.

Biologika:

Mit Belimumab gibt es nach über 50 Jahren erstmals wieder ein neu für Lupus zugelassenes Medikament. Für das Ziel „Remission“ werden weitere Substanzen benötigt. Weitere Biologika durchlaufen gerade Studien getestet oder haben schon vielversprechende Ergebnisse geliefert. Hier sei erwähnt, dass die aktuellen Leitlinien sowohl des American College of Rheumatology (ACR) als auch der European League Against Rheumatism (EULAR) den Einsatz von Rituximab in der Therapie der refraktären Lupusnephritis empfehlen.

„Good clinical practice“:

Es gibt eine Reihe von Mitteln, die ganz wesentliche Bausteine in der Behandlung von SLE-Patienten sind. Lichtschutz kann besonders bei Patienten mit Hautveränderungen vorteilhaft sein. Änderungen des Lebensstils (Beenden des Rauchens, Gewichtskontrolle, Übungen) sind von Vorteil für den Verlauf der Erkrankung und sollten angeregt werden. Abhängig von der individuellen Medikation und der klinischen Situation sollte der Einsatz von niedrig dosiertem Aspirin, Kalzium, Vitamin D, Bisphosphonaten, Statinen und Blutdruckmedikamenten (inklusive ACE-Inhibitoren) erwogen werden.

Leider findet sie viel zu wenig Beachtung – sowohl von den Behandlern als auch von den Kostenträgern. Gerade wenn wir eine Partizipation der Betroffenen und Compliance fordern, ist eine spezifische Patientenschulung, die ja durchaus gute Langzeiteffekte zeigt, zwingend erforderlich.

Leitlinien als Regeln, deren Beachtung die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des gewünschten Ziels erhöhen

Vieles steht zur Verfügung, was zum Erreichen von langfristigen Zielen für die Lupuspatienten erforderlich ist. Das längerfristig angelegte und angestrebte Ziel ist Remission. Die Faktoren, die das Ergebnis beeinflussen, sind weitestgehend bekannt, und die Mittel, die zur Verfügung stehen, sind beurteilt, benötigen aber sicher noch die eine oder andere Ergänzung.

Die EULAR-Empfehlungen bieten die Regeln, deren Beachtung die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des gewünschten Ziels erhöht:

- Monitoring des SLE,
- Management des SLE,
- Management neuropsychiatrischer Manifestation,
- Lupusnephritis.

Die Herausforderung für jeden Lupustherapeuten besteht darin, die Therapiestrategie mit dem Ziel Remission anzuwenden. Wichtig ist es dabei, vor allem auch die Langzeitergebnisse zu dokumentieren. Nur darüber identifiziert man weitere wichtige Faktoren, kann gezielt die notwendigen neuen Mittel fordern (das ist sehr wichtig für die Entwicklung neuer Studiendesigns bei Lupus) und die Anwendungsregeln optimieren. Therapiestrategie ist letztlich ein Prozess kontinuierlicher Weiterentwicklung, bis Heilung für alle Betroffenen erreichbar ist.

Fazit für die Praxis

- Für den SLE ist Remission als Ziel empfohlen.
- Faktoren, die das gewünschte Ergebnis beeinflussen können, sind Krankheitsaktivität, Organmanifestationen, die Analyse von Schaden (vs. Aktivität), Komorbiditäten, genetische Faktoren, Geschlecht, Erkrankungsalter und die Differenzierung der pathophysiologischen Prozesse.
- Die Definition von Regeln und deren Einhaltung erhöhen die Wahrscheinlichkeit, das gewünschte Ziel zu erreichen und damit die Prognose der Patienten zu verbessern.

PROF. DR. MATTHIAS SCHNEIDER

Poliklinik und Funktionsbereich für Rheumatologie UKD
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Mail: schneiderm@med.uni-duesseldorf.de

© Springer Verlags GmbH 2017

Fragebogen

zum DFP-Literaturstudium

Foto: Springer/P. Altmeyer

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungsprogramms ist es möglich, durch das Literaturstudium im NÖ Consilium Punkte für das DFP zu erwerben.

Nach der Lektüre des DFP-Artikels beantworten Sie bitte die Multiple-Choice-Fragen. Eine Frage gilt dann als richtig beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten angekreuzt sind. Bei positiver Bewertung (66 Prozent der Fragen) werden Ihnen 2 DFP-Fachpunkte zuerkannt. Einsendeschluss ist der **30. September 2017**.

- **Online:** Sie haben die Möglichkeit, den Fragebogen unter www.SpringerMedizin.at/fortbildung herunterzuladen oder unter E-Learning auf der Website der Österreichischen Akademie der Ärzte www.meindfp.at auszufüllen.
- Per Post oder Fax an die Redaktion von Springer Medizin Wien (z. Hd. Susanna Hinterberger), Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien, Postfach 11, Fax: 01/330 24 26
- Per E-Mail (eingescannter Test) an: susanna.hinterberger@springer.at

- Welche Kriterien beinhaltet eine Therapiestrategie beim SLE? (3 richtige Antworten)
 - a. Ein längerfristig angelegtes Ziel, das angestrebt wird
 - b. Ein kurzfristig angelegtes Ziel, durch das eine Verbesserung der Symptomatik angestrebt wird
 - c. Eine Analyse der Faktoren, die das Ergebnis beeinflussen
 - d. Regeln, die für die Beachtung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des angestrebten Ziels erhöhen.
- Welche Ziele wurden für das Therapiemanagement des SLE im Sinne der Treat-to-target-Initiative definiert? (3 richtige Antworten)
 - a. Sicherung der Langzeitüberlebensrate
 - b. Verhinderung von Organschäden
 - c. Kontrolle der Krankheitsaktivität
 - d. Auslagerung der Therapie an niedergelassene Allgemeinmediziner
- Welches Kriterium zählt NICHT zu den 4 Dimensionen, die beim SLE Remission definieren? (1 richtige Antwort)
 - a. Die klinische Krankheitsaktivität
 - b. Die serologische Aktivität
 - c. Der Rückgang der klinischen Symptomatik
 - d. Die Dauer, die dieser Status anhalten muss, um Remission genannt werden zu dürfen
- Welche Aussagen zum Einsatz von Glukokortikoiden in der Therapie des SLE treffen zu? (2 richtige Antworten)
 - a. Glukokortikoide erhöhen die Mortalität
 - b. Glukokortikoide sollten dauerhaft verabreicht werden
 - c. Der Einsatz von Glukokortikoiden sollten auf Schübe beschränkt sein
 - d. Glukokortikoide sollten überhaupt nicht eingesetzt werden
- Inwiefern gibt die Dauer der Erkrankung einen Hinweis auf die Differenzierung von Aktivität und Schaden? (2 richtige Antworten)
 - a. Je kürzer die Krankheitsdauer, desto eher besteht Aktivität
 - b. Je kürzer die Krankheitsdauer, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für Schaden
 - c. Je länger die Krankheitsdauer, desto eher besteht Aktivität
 - d. Je länger die Krankheitsdauer, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für Schaden
- Für welche Komorbiditäten besteht bei Lupuspatienten ein erhöhtes Risiko? (3 richtige Antworten)
 - a. Malignome
 - b. Arteriosklerose
 - c. Osteoporose
 - d. Pankreatitis
- Die meisten Neuerkrankten beim SLE betreffen... (1 richtige Antwort)
 - a. Frauen nach dem Wechsel
 - b. Frauen im gebärfähigen Alter
 - c. Männer bis 30 Jahre
 - d. Männer ab 70 Jahre

Absender (bitte gut leserlich ausfüllen):

Name: _____

Adresse: _____

Ort/PLZ: _____

Telefon: _____

ÖÄK-Nummer: _____

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- Frau Herr
- Ich besitze ein gültiges ÖÄK-Diplom

Altersgruppe: < 30

31 – 40

41 – 50

51 – 60

> 60