

Systemischer Lupus erythematodes

Definition

Der systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine **chronisch-entzündliche systemische Autoimmunerkrankung**, die häufig die Haut, die Gelenke, die Nieren, das Nervensystem, die serösen Häute (Rippenfell, Herzbeutel u.a.) und andere Organe des menschlichen Körpers betrifft. Man zählt ihn zu der Krankheitsgruppe der **Kollagenosen**.

Häufigkeit

SLE liegt in Mitteleuropa bei ca. 10-30 von 100 000 Einwohnern vor. Am häufigsten beginnt die Erkrankung zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr und etwa 9 von 10 Erkrankten sind Frauen.

Entstehung

SLE ist eine **Autoimmunerkrankung**, d.h. das Immunsystem reagiert gegen Bestandteile des eigenen Körpers und verursacht dadurch eine chronische Entzündung. Hierbei spielen beim SLE vor allem Antikörper, also Abwehrweiße als Auto-Antikörper eine wichtige Rolle. Auto-Antikörper sind beim SLE vor allem gegen Bestandteile des Zellkerns gerichtet sind. Z.B. werden Antikörper gegen Doppelstrang-DNA, also gegen die Moleküle, die die Erbinformation enthalten so häufig beim SLE gefunden, dass sie als diagnostisches Kriterium benützt werden.

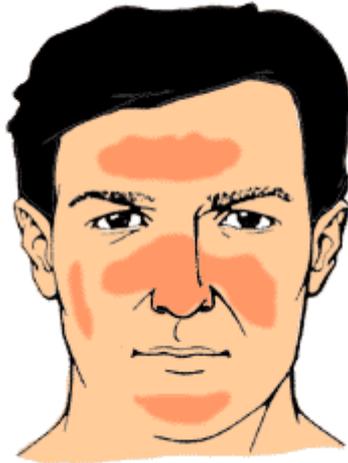
Warum diese Autoimmunreaktionen entstehen ist nicht bekannt. Infektionen als auslösende Faktoren werden zwar angeschuldigt, Beweise dafür konnten jedoch nicht gefunden werden. Auffällig ist, dass die Veranlagung einen SLE oder andere Autoimmunerkrankungen zu bekommen in manchen Familien gehäuft vorkommen, so dass ein großer genetischer Faktor vermutet wird. Z.B. wird eine genetische Störung des programmierten Zelltodes der sog. Apoptose, welche für die Abschaltung von Immunreaktionen verantwortlich ist, vermutet.

Eine weitere Rolle scheint **UV-Strahlung** z.B. durch Sonnenlicht zu spielen, da durch starke Sonnenbestrahlung Schübe der Erkrankung ausgelöst werden können.

Symptome

Der SLE kann sehr viele verschiedene Organe betreffen, so dass das klinische Bild oft sehr bunt ist. Es gibt aber einige sehr typische Symptome bei dessen gemeinsamen Auftreten deshalb an einen SLE gedacht werden sollte:

- **Haut:** Typisch ist das **schmetterlingsförmiges Erythem** (siehe Abb.) im Gesicht, welches durch Sonneneinstrahlung verstärkt wird. Aber auch Symptome wie kreisrunder, meist irreversibler **Haarausfall**, Entzündung der kleinen Gefäße der Haut (**Vaskulitis**, siehe Abb.) oder **Mundschleimhautentzündungen** treten auf.



Schmetterlingserythem im Gesicht



Vaskulitis der Hautgefäße an den Fingern

- **Gefäße:**

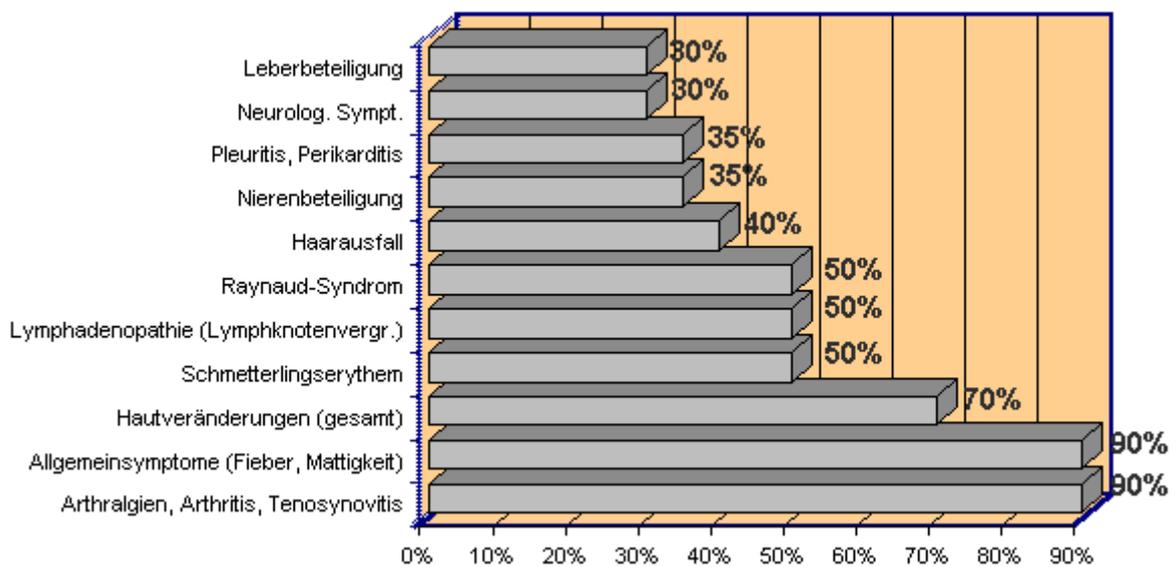
Bei Kältereiz entsteht ein Gefäßspasmus der Fingergefäße, der die Finger weiß und teilweise bläulich verfärbt (**Raynaud-Syndrom**, siehe Abb.). Dieses Symptom, welches schwächer ausgeprägt auch viele Gesunde haben, wird bei vielen Erkrankungen aus der Gruppe der Kollagenosen (SLE, Sklerodermie u.a) gefunden.



Raynaud-Syndrom

- **Rippenfell:** Immer wiederkehrende **Pleuritis** mit starken atemabhängigen Schmerzen des Thorax.
- **Gelenke:** Meist morgendliche Schmerzen der großen und kleinen Gelenke (**Arthralgien**), teilweise mit Schwellungen (**Arthritis**) und Verformungen der Gelenke (**Luxationsarthropathie**). Mitbefall der Sehnenscheiden (**Tenosynovitis**). Typischerweise lassen sich dabei aber im Röntgen auch nach jahrelangem Verlauf keine Veränderungen des angrenzenden Knochens, wie etwa bei der rheumatoiden Arthritis, nachweisen.
- **Allgemeinsymptome:** Fast immer fühlen sich die Patienten müde, krank und abgeschlagen, manchmal bestehen Fieber oder subfebrile Temperaturen.

Häufigkeit der Symptome bei SLE



Diagnose

Blutuntersuchungen:

Verschiedene teilweise sehr spezifische Laboruntersuchungen helfen bei der Diagnose des SLE. Am wichtigsten sind die Autoantikörper welche sich im Blut nachweisen lassen:

- **Anti-Nukleäre Antikörper (ANA)** mit homogenem Muster im Immunfluoreszenztest bei über 90% positiv
- **Anti-Doppelstrang DNA-Antikörper (ds-DNA-Ak)** sehr spezifisch für SLE
- **Anti-Sm-Antikörper** sehr spezifisch für SLE
- **Anti-Phospholipid-Antikörper (Anti-Cardiolipin-Ak)** für assoziiert mit einem Risiko für Thrombosen und Embolien
- **Anti-Histon-Antikörper (DNA-Ak)** wenn alleine positiv (ohne ds-DNA-Ak) spezifisch für den medikamenten-induzierten Lupus

Darüberhinaus finden sich eine **erhöhte Blutsenkung (BKS)** und häufig verminderte Blutzellen im Blutaustriech mit **Reduktion der weißen Blutkörperchen (Leukozyten), Blutplättchen (Thrombozyten)** und einer **Blutarmut (Anämie)**.

Gebundene Antikörper (**Immunkomplexe**) können Eiweiße des sogenannten **Komplementsystems** aktivieren und verbrauchen. Dies führt zum verminderten Nachweis der **Komplementfaktoren C3 und C4** sowie des **Gesamtkomplements CH50** im Blut. Hiermit kann vor allem die entzündliche Aktivität des SLE im Verlauf gut überwacht werden.

Urinuntersuchungen:

Der Nachweis von zu Zylindern angeordneten roten Blutkörperchen (**Erythrozyten-Zylinder**) und/oder der Nachweis von **Eiweiß im Urin** (wie auch der Nachweis eines **erhöhten Blutdrucks**) sprechen für eine Mitbeteiligung der Niere im Rahmen des SLE (**Lupusnephritis**).

Gewebeentnahmen:

Haut:

Die Hautmanifestationen des SLE kann man nach Entnahme eines kleine Hautstücks feingeweblich untersuchen. Dabei findet man vor allem in dem Licht ausgesetzten Hautarealen in der **Immunhistologie** ein typisches sog. **Lupusband** welches die Ablagerungen von Immunkomplexen und Komplement in der Haut anzeigt.

Niere:

Die Beteiligung der Niere (**Lupusnephritis**) ist von entscheidender Bedeutung für die Therapieplanung und die Prognose. Deshalb ist es manchmal nötig durch eine Nierenpunktion Material für die feingewebliche Untersuchung zu gewinnen.

Die WHO hat die Lupusnephritis nach dem feingeweblichen Bild folgendermaßen klassifiziert:

- Klasse I Normalbefund
- Klasse II Mesangiale Glomerulonephritis
- Klasse III Fokal-segmentale Glomerulonephritis
- Klasse IV Diffus proliferative Glomerulonephritis
- Klasse V Diffus membranöse Glomerulonephritis
- Klasse VI chronisch sklerosierende Veränderungen

Vor allem bei Klasse IV und VI besteht die Gefahr dass es zu Nierenversagen kommt. Bei Klasse IV mit noch aktiven entzündlichen Veränderungen kann jedoch eine intensive Therapie mit das Immunsystem unterdrückenden Medikamenten ein Fortschreiten der Erkrankung meistens verhindern.

Therapie

Die Therapie des SLE richtet sich nach den Organmanifestationen der Erkrankung, d.h. welches Organ wie schwer betroffen und wie die momentane Aktivität der Erkrankung ist. Den wichtigsten Fortschritt in der Behandlung des SLE brachte die Einführung der Glukokortikoide also der Cortisonabkömmlinge in die Therapie, da der SLE fast immer auf höhere Dosen Glukokortikoide anspricht. Allerdings sind oft zusätzliche, das Immunsystem unterdrückende Therapien (immunsuppressive Medikamente wie Cyclophosphamid oder

Azathioprin) nötig. Vor allem die schwere Lupusnephritis, aber auch manche Beteiligungen des Zentralnervensystems, wie z.B. die zerebrale Vaskulitis, die von Schlaganfällen bis Psychosen ein buntes Bild an neurologischen Symptomen machen kann und andere lebensgefährliche Organbeteiligungen wie die Herzklappenentzündung, die sog. Libman-Sachs-Endokarditis sind eine Indikation für Immunsuppressiva.

Medikamentöse Therapie des SLE

Medikament	gebräuchliche Dosis	häufigster Einsatz
Niedrig-dosierte Glukokortikoide (z.B. Decortin , Urbason , u.v.a.)	5 bis ca. 20 mg Prednisonäquivalent/ Tag p.o.	Milde, nicht lebensgefährliche Manifestationen oder als Erhaltungstherapie
Hoch-dosierte Glukokortikoide (z.B. Solu-Decortin H , Urbason Lsg., o.a.)	Als "Steroidstoß" z.B. mit 250 bis 1000 mg Prednisolon i.v. über mehrere Tage	Z.B. Lupusnephritis WHO Klasse IV unterstützend zur immunsuppressiven Therapie und andere akute und schwere Manifestationen
Cyclophosphamid (Endoxan)	600 - 1000 mg i.v. alle 3-4 Wochen oder 1-2 mg/kg Körpergewicht p.o. täglich ("Fauci-Schema")	Lupusnephritis WHO Klasse IV oder andere schwere Manifestationen
Azathioprin (z.B. Imurek , o.a.)	1-2 mg/kg Körpergewicht p.o.	Bei mittelschweren Manifestationen und als Erhaltungstherapie nach Cyclophosphamid
Hydroxychloroquin (Quensyl) Oder Chloroquin (Resochin)	1-2 x 200 mg p.o. ½ - 1 x 250 mg p.o	Hautmanifestationen, milde Arthritis, Pleuritis, kann Erkrankungsschübe verhindern
Methotrexat (z.B. Lantarel , Metex o.a.)	15 - 27,5 mg 1x/Woche p.o., i.m. oder i.v.	Vor allem Lupusarthritis
Cyclosporin A (Sandimmun optoral)	2-5 mg/kg Körpergewicht p.o.	Mesangiale Lupusnephritis (WHO Klasse II) u.a.

i.v. = intravenös, i.m. = intramuskulär, p.o. = per os (über den Mund)

Zusätzlich wird in besonderen Fällen eine besondere Form der Blutwäsche, die sogenannte **Plasmapherese** angewendet. Hierbei werden im Anschluß an eine Behandlung mit Cyclophosphamid, so weit möglich die Antikörper aus den flüssigen Blutbestandteilen (Plasma) entfernt. Diese Behandlung kann in sehr schweren Fällen wirksam sein, ist aber wegen teilweise aufgetretener, schwerer Infektionen nicht unumstritten.

Sonderformen des Lupus erythematodes:

Anti-Phospholipid-Syndrom:

Anti-Phospholipid-Antikörper (z.B. **Anti-Cardiolipin-Antikörper**) sind Auto-Antikörper welche gegen Bestandteile der Zellwand gerichtet sind und beim SLE gehäuft vorkommen. Sie verursachen durch Aktivierung des Gerinnungssystems Thrombosen, Embolien und arterielle Gefäßverschlüsse. Patienten welche diese Antikörper haben und ein solches thrombembolisches Ereignis wie z.B. eine Lungenembolie erlitten haben, müssen meist lebenslang antikoaguliert werden, das bedeutet die Blutgerinnung muß medikamentös gehemmt werden.

Es gibt auch Patienten, die keine sonstigen Zeichen eines SLE zeigen, bei denen aber trotzdem Anti-Phospholipid-Antikörper im Blut nachweisbar sind und dadurch thrombembolische Ereignisse erleiden. Dies nennt man das **primäre Anti-Phospholipid-Syndrom** (im Gegensatz zum sekundären beim SLE). Häufig fallen Frauen mit primärem Anti-Phospholipid-Syndrom zuerst durch häufige Fehlgeburten auf. Dies wird durch Thrombosen der Placenta meist nach dem 3. Schwangerschaftsmonat verursacht und ist eine wichtige Differentialdiagnose von häufigen Fehlgeburten. Eine Behandlung mit Heparin-Injektionen während der Schwangerschaft kann bei diesen Patientinnen oft eine erfolgreiche Schwangerschaft ermöglichen.

Medikamenten-induzierter Lupus erythematodes

Eine Sonderform des Lupus erythematodes kann durch Medikamente verursacht werden. Dabei sind eine Vielzahl von ganz unterschiedlichen Substanzen als Verursacher gefunden worden. Typisch ist, dass der medikamenten-induzierte Lupus erythematodes milder als der normale SLE verläuft, häufig nur Haut, Gelenke und gelegentlich das Rippenfell befällt und nach Absetzen des Medikaments (wenn auch langsam) von alleine wieder verschwindet. Starke immunsuppressive Therapien sind nicht nötig. Nieren- oder Nervensystembefall spricht gegen einen medikamenten-induzierten Lupus erythematodes.

Im Labor findet man typischerweise trotz positiven Anti-Nukleären-Antikörpern (ANAs) keine ansonsten für den SLE typischen Doppelstrang-DNA-Antikörper sondern stattdessen **Anti-Histon-Antikörper**.

Kutaner Lupus erythematodes (Lupus erythematodes der Haut)

Manchmal befällt der Lupus erythematodes ausschliesslich die Haut. Häufig sind dann nicht einmal im Blut die sonst typischen Auto-Antikörper zu finden. Neben striktem Lichtschutz und ev. Cortisonpräparaten sind Hydroxychloroquin oder Chloroquin (beides auch Anti-Malariamittel) die Mittel der Wahl.

Prognose

SLE ist eine ernste Erkrankung, an der vor der Entdeckung wirksamer Medikamente sehr viele Patienten gestorben sind. Am problematischsten ist die Beteiligung der Niere. Insbesondere die Lupusnephritis der WHO Klasse IV (s.o.) hat weiterhin keine günstige Prognose und kann nicht selten zum Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit führen.

Zum Glück spricht der SLE meist sehr gut auf Cortisonpräparate und auch auf das Immunsuppressivum Cyclophosphamid an. Cyclophosphamid, welches nur bei sehr schweren SLE-Manifestationen gegeben wird, hat allerdings leider den großen Nachteil, dass es zu einem gewissen Prozentsatz und abhängig von der eingenommenen Gesamtmenge bösartige Erkrankungen, vor allem Blasenkrebs und Leukämien verursachen kann. Ausserdem werden durch die Unterdrückung des Immunsystems Infektionen begünstigt. Diese sind daher neben den Erkrankungen der Niere und der Gefäße die häufigsten Todesursachen bei Patienten mit SLE.

Patienten mit SLE sollten unbedingt in regelmäßiger Betreuung von mit der Erkrankung erfahrenen Rheumatologen und ggf. Nierenfachärzten sein. Durch entsprechende Überwachung und Therapie besteht heutzutage eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit SLE von mehr als 80%.

Schwerpunkte an unserer Klinik

Zur Betreuung von Patienten mit systemischem Lupus erythematoses haben wir jeweils Dienstags eine Lupussprechstunde eingerichtet. Hier kann auch eine kurzfristige Vorstellung nach vorheriger telefonischer Anmeldung erfolgen. Gemeinsam mit der Sektion Nephrologie und Gynäkologie verfolgen wir klinisch orientierte Forschungsprojekte welche den Verlauf und die Prognose von Patienten mit SLE betreffen. Einer der Schwerpunkte ist dabei die Betreuung von schwangeren Patientinnen mit SLE und die Ursachenforschung und Behandlung von ungewollter Kinderlosigkeit bei dieser Erkrankung. Es ist geplant im Verlauf des Jahres 2001 regelmäßige Patientenschulungsseminare und ein Arzt-Patienten-Tag für Patienten mit SLE anzubieten. Für nähere Informationen bitte wenden Sie sich an:

Dr. R. Max
Medizinische Klinik und Poliklinik V,
Universität Heidelberg
Hospitalstr. 3
69115 Heidelberg
Tel: 06221/568011
e-mail: regina_max@med.uni-heidelberg.de