

Workshop Rheuma Top 2018

Systemischer Lupus erythematoses

Katja Göhner Schweizer



Systemischer Lupus erythematoses

Im **Workshop** werden verschiedene Manifestationsformen des **Systemischen Lupus erythematoses** und dessen Behandlungsmöglichkeiten anhand von Fallbeispielen besprochen.

Es wird auf die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten zur frühzeitigen Erkennung eines Lupus Schubes eingegangen.

Die Notwendigkeit zur regelmässigen Beurteilung des entstandenen Krankheitsschadens wird besprochen.

Es wird auf die Notwendigkeit regelmässiger Verlaufskontrollen eingegangen. Welche Abklärungen sind anamnestisch – klinisch – laboranalytisch in welchen Abständen zu untersuchen.

Es wird auf die neuen britischen Guidelines zum Management des systemischen Lupus und deren Anwendung eingegangen.



Systemischer Lupus erythematoses

50jährige Patientin



- **Dermatologie:** 11/14 Erstmals ulzerierende Läsion am Gesäss
- **Biopsie:** **ulzerierend fibrosierende Pannikulitis** DD Lupus Pannikulitis
- Über lokale Steroidbehandlung gut abgeheilt, verbleibende Narben
- **Labor:** ANA leicht positiv – *Überweisung Rheumatologie*

(Bild Derm Path Diagnostics)



Systemischer Lupus erythematoses

50 jährige Patientin

Wandernde Polyarthralgien und Polymyalgien ohne besondere Beschwerden

Labor: ANA 1:640 homogen, BSR 25mm/h, Komplement leicht erniedrigt

Vereinbar mit einem beginnenden Lupus

- Beginn mit Hydroxychloroquin gewichtsadaptiert 5mg/kg KG
 - › augenärztliche Kontrolle



Medikamente - Hydroxychloroquin

Dosis 5-6.5mg/kgKG (qualitativ gute prosp/retrospektive Studien - Rheumatology 2018 (57, e1-45, C. Gordon)

- **Positiv SLE Aktivität**
 - Reduzierte Schubrate, verbesserte Überlebensrate
 - Geringerer Organschaden besonders an Niere, ZNS
- **Positiv Glucoseutilisation, Lipidprofil, Thromboseprävention**
- **NW** dosisabhängig häufiger nach über 7 Jahren Einnahme:
 - GI, selten Kopfschmerzen, Schwindel, Hautausschläge, Hörminderung, nicht retinale Sehstörungen, Myopathie
 - Selten aber gravierend: Kardiomyopathie, Retinopathie
 - Cave:
 - › Dosisreduktion bei Leber/Niereninsuffizienz (<30ml/min nur mit bes. Vorsicht)



Medikamente - Hydroxychloroquin

■ **Cardiomyopathie** (J. Rheumatology Rev 1965-98, Nord Seminars Arth Rheumatism 2004 HCQ Toxicity)

- schleichender Beginn, prox. Myopathie und periph Neuropathie, kardiale Myotoxizität
- Histo: Endomyokardiopsie: Vakuolen, myeloid/curvilinear Körperchen

- Erhöhte **Retinopathie** mit gleichzeitig Tamoxifen
- Spiegelerhöhung Digoxin, Antiepileptika
- KI mit MAO Hemmern, bei Glc-6-P-dehydrog.Mangel
- Neu: HCQ inhibiert Zelldifferenzierung und Produktion von Th 17 bei SLE (J Rheum 2018 Yang)



Systemischer Lupus erythematoses

Konsequenter Sonnenschutz

- UVA und UVB notwendig, Faktor 30-50 bzw Kleider
- Weniger Hautläsionen
- Sonnenexposition kann Krankheitsschübe provozieren



Systemischer Lupus erythematoses

50jährige Patientin

Raynaud Syndrom und Livedo reticularis

- zunehmend ohne trophische Störungen
- APS Antikörper negativ, keine Thrombosen, Embolien, Schwangerschaftskomplikationen



Systemischer Lupus erythematoses

50jährige Patientin

Neu **wandernde Polyarthritiden**

- neben Arthralgien und Myalgien

Neu rezidivierende **Schübe Polychondritis** an den Ohren

- **Beginn Methotrexat**
 - Komplette Regredienz Schübe Polychondritis
 - Schübe Polyarthritiden/-algien vorübergehend wesentlich gemindert



Medikamente: MTX - AZA

MTX (Mehrere kontrollierte Studien, 2 syst Review - Rheumatology 2018 (57, e1-45, C. Gordon))

- vornehmlich Arthritiden und Integument
- teratogen: 3 Monate vor Konzeption abzusetzen

AZA 1-2.5mg/kg/d (4 open label RCT, 3prospektive/2retrosp. Kohortenstudien, 1 Fallserie - Rheumatology 2018, C. Gordon)

- kompatibel in der SS, Stillen
- Verminderte SLE Aktivität, reduziert Schübe + Mortalität

SE: Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, gripplig, Fieber, Hautausschläge, Leukopenie, Hepatotoxizität, hepatic renoocclusive Dx (auch in Autoimmunhepatitis), Möglich bei Niereninsuffizienz (nicht renal ausgeschlossen)



Systemischer Lupus erythematoses

50jährige Patientin

Zunehmende Müdigkeit, Anstrengungsdyspnoe, Leistungsintoleranz - Nikotinkonsum fortgesetzt

- Abklärung pulmonal
 - TLCO 50% mittelschwer eingeschränkt
 - CT zentrilobuläres Lungenemphysem
- Abklärung kardial
 - › Schweregradige Mitralklappeninsuffizienz bei Libman Sachs Endokarditis



Systemischer Lupus erythematoses

50 jährige Patientin

Anhaltend Keine renale Beteiligung

- Dreimonatlicher Urinstatus mit der Frage nach Proteinurie und aktivem Sediment



Systemischer Lupus erythematodes

50 jährige Patientin

Zunehmend wandernde Polyarthritiden unter

- Plaquenil 200mg
- Prednison 5mg
- Methotrexat 20mg wö – beginnende Unverträglichkeit (Unwohlsein, Übelkeit)

Anhaltende den beruflichen Alltag einschränkende

- Fatigue, Leistungsintoleranz, Konzentrationsschwierigkeiten



UniversitätsSpital
Zürich

Systemischer Lupus erythematodes

50 jährige Patientin

Beginn mit Belimumab

- Alle vier Wochen
- Besserung der Polyarthritiden, Müdigkeit weniger
- Raynaud unverändert
- Bisher keine Schübe Polychondritis



UniversitätsSpital
Zürich

Medikamente Belimumab

10mg/kg

Phase 3 Studien, Extension Erfahrung 10 Jahre, Studien real world setting - (Paronis 2017, Manzi 2012, BLISS 52/76, Blair2018/ Aguilar 2017) (Rheumatology 2018 (57), e1-45, C. Gordon)

- mukokutan, muskuloskeletal, immunologisch
- Müdigkeit, Schmerzen, Fatigue (je ca. bei 83%)
- Geringere Schubfrequenz, Krankheitsprogredienz
- Senkung Prednison dosis
- **NW:** Infekt obere Luftwege, Bronchitis, Diarrhoe, UTI, schwere Infektionen 5%
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie: Abklären bei Auftreten neurologischer Symptome
- Infusionsreaktionen 17% bei iv (meist mild, erste 2 Gaben beobachten)



UniversitätsSpital
Zürich

Systemischer Lupus erythematodes

15jährige Patientin

- ANA, anti-ds-DNA, C3/4 erniedrigt, SSA/SSB positiv
- Proteinurie

Diagnose eines systemischen Lupus erythematodes mit renaler Beteiligung

- Imurek



UniversitätsSpital
Zürich

Nierenbeteiligung bei SLE

Nierenbeteiligung bei Lupus ist häufig

- Prognostisch SLE mit renaler Beteiligung ungünstiger
- Bis 10% end-stage-renal disease

Nach Nierenbeteiligung muss regelmässig gesucht werden

Regelmässige Untersuchung von

- **Kreatinin (Clearance)**
- **Urin (Sediment, Prot/Kreat Quotient im Spoturin)**

Indikation zur

- Nierenbiopsie vor Therapie



UniversitätsSpital
Zürich

Nierenbeteiligung bei SLE

Nierenbiopsie zur Beurteilung der

- Lupus Nephritis Klasse
- Lokaler - globaler Befall
- Aktivität - Chronizität
- Ausmass der Einwanderung inflammatorischer Zellen
- Membranöse GN mit nephrotischem Syndrom



UniversitätsSpital
Zürich

Nierenbeteiligung bei SLE

Klassifizierung der Lupusnephritis gemäß der Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS)

- Mesangiale proliferative Lupus Nephritis Klasse II
- Fokale Lupus Nephritis Klasse III
- Diffuse Lupus Nephritis Klasse IV
- Membranöse Lupus Nephritis Klasse V
- Fortgeschrittene sklerosierte Lupus Nephritis Klasse VI



Nierenbeteiligung bei SLE

Biopsie indiziert (EULAR guidelines 2012)

- Jedwede Anhaltspunkte für Nierenbeteiligung bes.:
- Proteinurie 0.5g/24h +/- Hämaturie (glomeruläre ECs/Zylinder)

■ **Therapie:** Klasse III A/C, IV A/C und V (falls > 1g Proteinurie trotz RAA Blocker Therapie)

■ **Ziel:**

- Protein/Kreatinin Quotient unter 0.05g/mmol (bzw. Proteinurie < 0.5g/24h)
- normale GFR +/- 10%

■ **Teilansprechen:**

- über 50% Reduktion der Proteinurie
- (fast) normale Nierenfunktion innert 6-12 Monaten

(Berlitz 2012, Ann Rheum Dis, Gordon 2016, Rheumatology)



Nierenbeteiligung bei Lupus

Induktionstherapie:

- **Steroide** 500mg iv 3 Tage, 0.5mg/kg/Tag 4 Wochen – über 4-6 Monate auf 10mg/d
- **MMF** 3g/d oder low dose CYC iv (3g/3Monate)
- Klasse V: MMF 3g/d über 6 Monate plus Steroide (CYC, TCR, RTX)

Erhaltungstherapie:

- **MMF** 2g/d
- Oder **AZA** 2mg/kg/d mind 3 Jahre mit 5-7.5mg Prednison
- Calcineurininhibitor Klasse V möglich



Nierenbeteiligung bei Lupus

Remissionserhaltung:

- Auch nach mehr als vierjähriger remissionserhaltender Therapie kann es zu einem Rezidiv kommen
- Sistieren der remissionserhaltenen Therapie nur, wenn sie serologisch inaktiv sind: auch dann engmaschig alle 3 Monate kontrollieren (Studie unterwegs NCT 01946880 Ende ca. Okt 2019/2010)

Tacrolimus:

- Bislang nur Studien aus Asien, aber vermehrt bzgl. auch Kombination MMF 1g/Tag plus Tacrolimus 4mg/Tag
- 2016 Metaanalyse Tacrolimus bei proliferativer LN: TAC wirksamer bei Induktion als iv CYC und gleichwertig zu MMF
- Risiko: v.a. Nephrotoxizität



Hannah A systematic review and metaanalysis Autoimmun review 2016 Jan 15(1) 93-101- Kings College London

Systemischer Lupus erythematoses

15 jährige Patientin

1 Jahr später ZNS-Lupus mit akuter Psychose

- CYC konsekutiv MMF und Hydroxychloroquin
- Bisher kein Rezidiv



Systemischer Lupus erythematoses Neuropsychiatrischer Lupus

Akute Psychose ca. 5% meist im ersten Jahr der Diagnose

- Echte zerebrale Vasculitis selten
 - Rasch progredient (Fieber, Verwirrtheit, Koma, schwere Kopfschmerzen)
- Myelitis transversa: Vasculitis resultierend in ischämischer Nekrose

DD: Infekt, metabolisch, Tumor, Gefässverschluss

- Vaskulopathie: CVI – APS prüfen



Systemischer Lupus erythematosus Neuropsychiatrischer Lupus

häufiger

- Kopfschmerzen
- Stimmungsschwankungen
- Angststörungen
- Kognitive Dysfunktion

DD: primär NSPLE bis 60% sekundär med./psychiatrische Begleiterkrankungen

(Lit: AR 2018 Papadaki, EULAR rec 2010 Bertsias)

Systemischer Lupus erythematosus

15jährige Patientin



Plaquenil und Cellcept **über 3 Jahre**
dann sistiert bei stabilem Zustand –

1 Jahr später:

- Schmetterlingsexanthem, Chilblain-Lupus der Finger,
- **Coombs-positive hämolytische Anämie** (Hb minimal **4.9 g/dl**)
– Solumedrol über 3 Tage 1g iv, konsekutiv MMF

Systemischer Lupus erythematosus Zytopenien

Autoimmunhämolytische Anämie

- ca. 10 % der SLE Patienten
- V.a. Wärme Autantikörper AIHA IgG
 - Retikulozyten, indirektes Bili, LDH erhöht
 - Haptoglobin vermindert
 - positiver direkter Coombs Test

Therapie:

- Initial Steroide beginnend mit 1mg/kg KG
- Meist Erhaltungstherapie notwendig
- AZA 0.5mg-2mg/kg, MMF (Fallberichte), Rituximab

(Autoimmunity Reviews Newman 2013,12 784/uptodate/Lupus 2013 Jovancevic)

Systemischer Lupus erythematosus Zytopenien

- **Anämie bei chronischer Erkrankung**
 - Normochrom normozytäre Anämie – Ferritin hoch, Retikulozyten tief
 - sekundäre Unterdrückung der Erythropoese durch chronische Entzündung
- **Aplastische Anämie sehr selten**
 - Sekundär Autoantikörper gegen Knochenmarkvorstufen
 - Therapie: Steroide, Cyclophosphamid, Cyclosporin
- **Eisenmangel durch Blutverlust GI, Menorrhagie**
- **Nierenerkrankung**

Systemischer Lupus erythematosus Zytopenien

Thrombopenie

- meist mild 100-150G/l (20-25%) - keine Therapie nötig
 - seltener <50G/l (10%) meist eine **ITP** (AutoAK induziert GPIIb/IIIa)
- Therapieindikation bei 20-30G/l
- Induktion: Steroide plus IVIG, Erhaltung: AZA/MMF, RTX
- **TTP** Notfall (ADAMTS 13 Mangel)

- Blutung unwahrscheinlich solange Thrombo über 50G/l

- Transfusion falls unter 20G/l oder Blutung

(Autoimmunity Reviews Newman 2013,12 784/uptodate/Lupus 2013 Jovancevic)

Systemischer Lupus erythematosus Zytopenien

Leukopenie

häufig beim SLE sekundär zur Lymphopenie, Neutropenie oder beides

absolute Lymphopenie

- <1.5 G/l, korreliert mit Krankheitsaktivität
- Therapie: Behandlung der Krankheitsaktivität

Neutropenie

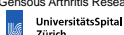
- Ursache: Auto AK und beschleunigte Apoptose
- ca. 50% < 4 G/l, seltener < 1 G/l
- CAVE DD: viral, medikamentös (AZA, CYC), Hypersplenismus
- Therapie: Steroide, MMF, RTX, recombinanter humaner Granulozytenstimulator (nur bei <0.5 plus Infekt: Risiko leukocytoklastische Vaskulitis/ Lupus Flare)

Systemischer Lupus erythematoses prädiktive Marker Krankheitsschub

Krankheitsschübe in Häufigkeit und Ausprägung nicht sicher vorherzusagen

- **Urin** - validierter weitreichend akzeptierter Biomarker
 - **Anti ds DNA** – signifikanter Anstieg > 25%
 - **Komplement C3/4** – gut negativ prädiktiv
 - **Anti C1q** – gut negativ prädiktiv bzgl. Lupus Nephritis
 - **ESR/CRP** - dissonante Resultate
-
- **ANA** (Anti SSA/SSB, U1RNP/Sm) korrelieren nicht

(Gensous Arthritis Research and Therapy 2017, 19: 238)



Systemischer Lupus erythematoses - Damage

- ❖ **Krankheitsschübe**
- ❖ **Infektionen**
- ❖ **Kardiovaskuläre Ereignisse**
- ❖ **Medikamententoxizität**

Einsatz von Hydroxychloroquin

- Hydroxychloroquin protektiv, whs auch Belimumab

Minimieren des Steroidgebrauch

- Steroide - Spätschäden
- Risiko um 50% gesenkt, wenn Prednison < 5mg

(Bruce Lupus 2016; 25: 699-709)



Systemischer Lupus erythematoses

Standortbestimmung – Klinische Daten

- ACR Kriterien erfüllt
 - Malar rash
 - Discoid rash
 - Photosensitivity
 - Oral ulcers
 - Arthritis, Serositis
- Renale Beteiligung
- Neurologische Beteiligung
- Hämatologische Beteiligung
- Immunologisch
- ANA



Folienmaster USZ 4.3, DE 29.08.2018 33

Systemischer Lupus erythematoses

Standortbestimmung

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

- BMI über 25
- Diabetes
- Bluthochdruck
- Dyslipidämie
- Nikotin
- FA – kardiovaskuläre Ereignisse

Andere

- Krebserkrankungen
- Osteoporose
- Avaskuläre Nekrose
- **Infektionen**



Folienmaster USZ 4.3, DE 29.08.2018 34

Systemischer Lupus erythematoses Standortbestimmung

Medikamente

- **Medikamententoxizität**

Krankheitsaktivität: z.B. SELENA SLEDAI [Calculate by QxMD](#)

Damage: z.B. SLICC (jährlich) (Gladman - A+R 1996, - J Rheumatol 2000)

Anamnestisch Lebensqualität 0-10 VAS



Systemischer Lupus erythematoses Standortbestimmung

Laboranalysen zu Beginn und bei Kontrollen:

- BSR, CRP, Hämatogramm
- Albumin, ALT, Kreatinin (Clearance)
- Urin (Sediment, Prot/Kreat Quotient im Spoturin)

Antikörper

- **zu Beginn:**
 - ANA (95%), Anti ds DNA, C3c/C4, Anti SSA/SSB, Anti U1RNP, Anti Sm, APS

- **bei Kontrollen:** Anti ds DNA, C3c/C4

APS
vor SS (plus Anti SSA/B), vor Östrogenth., vor OPs, bei CVS/CVI

In SS: C3c/C4, Anti-ds-DNA, BSR, Urinstatus



Systemischer Lupus erythematoses

Standortbestimmung – Anamnese/Untersuchung

■ Gelenkbefall

- › A: welche Gelenke, zeitlicher Verlauf
- › O/E: Untersuchung der Gelenke auf Arthralgien, Arthritiden

■ Mucocutane Veränderungen

- › A: welche Veränderungen im Verlauf
- › O/E: Lupus-spezifische Veränderungen, nicht spezifisch, medikamentenassoziiert

■ ZNS

- › A: CVI, sensomotorische Ausfälle, Kopfschmerzen, Psychose, Depression usw.

O/E: neurologische Untersuchung



Diskoider Lupus

Gut definierte erythematöse Plaques mit Schuppung, Pigmentveränderung, Narbenbildung



Akut kutaner Lupus

Schmetterlingserythem erythematös, nicht in Nasolabialfalte



Subakut kutaner Lupus

Kleine erythematöse leicht schuppende Plaques entwickeln sich in psoriasiforme oder annuläre Plaques



Chilblain Lupus – rotblaue Knoten/Plaques, Finger- Zehen, kälteinduziert

Lupus profundus – Panniculitis – schmerzhafte verhärtete Plaques -Gesäss

29.08.2018 38

Systemischer Lupus erythematoses

Standortbestimmung – Anamnese/Untersuchung

■ Lunge

- A: pleuritische Schmerzen, Atemnot, Husten, Auswurf
- O/E: ? Pleuritis, Erguss, Fibrose, Infektzeichen

■ Kardial

- A: Thoraxschmerzen, NYHA, RF für Arteriosklerose, CVS Ereignisse
- O/E: BD beidseits, Pulse, Gefäßströmungsgeräusche, Ödeme, Herzgeräusche, HJR

■ Gefässe

- Raynaud, RF Thrombose, thrombotische Ereignisse, Claudicatio



Systemischer Lupus erythematoses

Standortbestimmung – Anamnese/Untersuchung

■ Augen

- A: Uveitis, Skleritis, Konjunktivitis
- O: Augenarzt (bei Plaquenil regelmässig)

■ Gastrointestinal

- A: Schluckstörungen, Angina abdominalis, Pankreatitis
- O/E: Resistenzen, Organomegalie, DG

• Lymphknotenstatus

- **Niere:** Biopsie erfolgt?

(Rheumatology 2018 (57, e1-45, C. Gordon)



29.08.2018 40

Kontrazeptiva/HRT bei SLE

Lateef/Petri 2013, Sammaritano L. 2017 Rheum Dis Clin N Am/ Lateef Petri 2017 Rheum Dis Clin N Am, EULAR recomm 2017)

Stabiler inaktiver SLE

- ohne APS: Kombinierte Kontrazeptiva können evaluiert werden
- mit pos. APS: Progesteron je nach Thromboserisiko
- IUD (progesteronhaltig) für alle möglich

Ovulation/in vitro Fertilisation

- anwendbar bei stabiler inaktiver Erkrankung
- mit APS sollten Antikoagulation erhalten wie in SS

Menopause

- negative APS: HRT bei schweren vasomotorischen Beschwerden (Hitzewallungen, vulvovaginale Atrophie) möglich bei stabiler inaktiver Krankheit
- positive APS: sorgfältig abwägen

Prädiktive Marker für SLE Aktivität in der SS

- › **BD; Nierenfunktionsparameter, Komplement, Anti-ds-DNA, BSR**



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

