



Systemische Lupus Erythematoses (SLE)

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist die repräsentative, chronische Autoimmunerkrankung, die mehrere Organsysteme befällt. Besonders betroffen sind junge Frauen (Verhältnis Frauen zu Männern: 9/1), mit Einbezug der mukokutanen, muskuloskelettalen, hämatologischen, neurologischen und renalen Organsysteme. Klinische Manifestationen sind hoch variabel, was die Diagnosestellung erschwert. Die 2019 EULAR/ACR Klassifikationskriterien, die für klinische Studien entwickelt wurden, erlauben die frühe Erkennung der Erkrankung und des isolierten, schweren renalen Befalls (1) (Tabelle 1). Mit einer Sensibilität von 93.4 % und eine Spezifität von 96.1 % (2), sind Sie ein praktisches, klinisches Tool für die Diagnose, um die Verzögerung bis zur Diagnose zu verkleinern.

Die Prävalenz des SLE in Europa und in den USA liegt im Rahmen von 1/1000 Personen Jahre und ist höher bei schwarzen Frauen.

Viele Organmanifestationen sollten den Allgemeininternisten auf die Möglichkeit eines SLE aufmerksam machen und zusätzliche Untersuchungen zur Diagnosestellung auslösen.

1. Mukokutane Manifestationen des SLE:

Bis zu 50 % der SLE Patientinnen und Patienten erleiden im Verlauf akute Hautläsionen, typischerweise ein **makulopapulöses Exanthem**, oft mit einer **Schmetterlingsverteilung** (Lupus). **Photosensitivität** und ein annuläres oder papulo-squamöses Exanthem sind charakteristisch für einen subakuten kutanen LE. Chronische, diskoide Lupus Läsionen, definiert durch eine scharf umrandete Infiltration mit Entwicklung zu indurierten zirkulären Plaques, oft im Bereich von Kopf und Hals, ist eine häufige Hautmanifestation. Nicht-vernarbende Alopezie kommt in etwa 50% der SLE Fälle vor.

Subakuter kutaner Lupus and diskoider Lupus können unabhängig von der systemischen Form auftreten, in 30% kommt es jedoch zur systemischen Ausweitung. **Anti-SSA (Ro)** Antikörper sind mit diesen Lupus Formen assoziiert, die spezifische Diagnose bedingt aber eine Haubiopsie.

2. Gelenkbeteiligung:

Die meisten SLE Patientinnen und Patienten berichten von Arthralgien, mit oder ohne entzündliche Zeichen. Radiographische Gelenkserosionen sind nicht typisch, und sollten, wenn vorhanden, hinsichtlich anderer Arten der Arthritis abgeklärt werden.

Jaccoud's Arthropathie entsteht als Folge langdauernder periartikulärer Entzündung, die zu den charakteristischen, reponierbaren Subluxationen führt.

3. Hämatologische Abnormalitäten:

Leukopenie (< 4G/L), **Thrombozytopenie** (<100 G/L) und **autoimmune hämolytische Anämie** sind häufige und in den Klassifikationskriterien enthalten. Diese Zeichen sind doppelt so häufig in Fällen mit anti-Phospholipid Syndrom (APS) und treten in mehr als der Hälfte der SLE Fälle auf. Eine seltene, lebensbedrohliche Komplikation des Lupus ist das **Makrophagen Aktivierungs-Syndrom** (MAS), eine systemische entzündliche Störung, die mit Fieber, Lymphopenie, Splenomegalie und Koagulopathie auftreten kann. Hohe Serumspiegel des Ferritins, spiegeln die Aktivierung wider.



4. Gefässkomplikationen und Schwangerschaftsrisiko:

Antiphospholipid Antikörper gegen **Kardioplin und β 2 GlycoProtein I (GPI)** und andere, die als **Lupus Antikoagulans** (LA) wirken, können mit Zeichen des SLE oder getrennt auftreten. Diese Fälle unterliegen einem erhöhten Risiko arterieller oder venöser thrombotischer Ereignisse und komplizierter Schwangerschaftsverläufe. Für das **Antiphospholipid Syndrome (APS), sekundär bei SLE** oder primär, bitte die kürzlich publizierten Empfehlungen beziehen (3).

5. Kardio-pulmonale Manifestationen:

Perikarditis and andere Serositiden befallen bis zu 25% der SLE Patientinnen und Patienten. Nicht-bakterielle Mitralklappen-Endokarditis ist die häufigste Form der Herzklappenbeteiligung (**Libman Sacks Endokarditis**). In den meisten SLE Fällen ist sie asymptomatisch, jedoch in 1-2% mit peripheren thrombo-embolischen Läsionen assoziiert.

6. Lupus Nephritis (LN) kann als initiale Manifestation eines SLE auftreten, oft als asymptomatische **Proteinurie** (definiert als > 0.5 gr Protein/gr Kreatinin) oder als **nephrotisches Syndrom and akuter Nierenschaden**. Stark erhöhte **anti ds-DNA, anti-C1q und verminderte Komplement Spiegel** (CH50, C4) sind mit höherer renaler SLE Krankheitsaktivität und akuten Schüben assoziiert. LN (40% der SLE Fälle) ist eine initiale Manifestation in 80% der LN Patientinnen und Patienten. Eine **Nierenbiopsie** und von Spezialisten geführte Therapie nach Typ und Ausmass der Glomerulonephritis ist nötig bei Nierenbeteiligung, die als einzige Manifestation für die Erfüllung der SLE Klassifikationskriterien vorliegen kann. KDIGO hat kürzlich Empfehlungen für das Management der chronischen Nierenerkrankung publiziert (4).

7. Neuropsychiatrische Manifestationen betreffen das zentrale and periphere Nervensystem. Typische Symptome umfassen Kopfschmerzen, Stimmungsveränderungen, kognitive Einschränkungen, Krampfanfälle, Psychose und Polyneuropathie. Im Verlauf treten eine oder mehr Manifestationen in zirka 50% der Fälle auf. Von Seiten des Labors sollten Zeichen einer Entzündung im Liquor, wie auch **anti-NMDA-R and anti-ribosomal P** Protein Antikörper untersucht werden.

8. Gastrointestinale Zeichen des SLE sind Protein verlierende Enteropathie, Hepatitis, Pankreatitis, und Pseudoileus; alle kommen lediglich ausnahmsweise vor (< 10% der SLE Fälle).

Bestätigung der SLE Diagnose

SLE Fälle haben fast immer erhöhte antinukleäre Antikörper (**ANA positiv auf Hep-2 Zellen bei 1:80**, Aspekt «homogen» oder «fein gesprenkelt»; Einschluss-Kriterium für SLE). Hingegen können bei anderen Krankheiten oder sogar im hohen Alter Personen (bis 20%, wenn >80 Jahre) positiv sein. Entsprechend ist die Assoziation mit **klinischen Kriterien**,

wie in den EULAR/ACR Klassifikationskriterien gefordert (Tabelle 1), essenziell für die Diagnose des SLE. In der klinischen Routine wurde die Anwendbarkeit dieser Kriterien bestätigt, wenn streng befolgt. Nach Beurteilung der Vortest SLE Zeichen, ist die Bestimmung der **ANA und der einhergehenden Spezifitäten (ANA und CTD Screen)** der logische Schritt and die effizienteste Strategie (5). Erhöhte ANA Werte, wenn gleich einer 1/320 Verdünnung (Sensitivität 86%, Spezifität 96% für SLE) und ihre betreffenden Antikörper Spezifitäten (**anti-dsDNA, anti-Sm, anti-SSA(Ro)**) sollten zur Beurteilung durch Spezialisten und zur **Nierenbiopsie** führen, wenn dies für die Erarbeitung eines Behandlungsplans erforderlich ist. Als Beispiel erlaubt der hohe Score für die Klasse III und IV Nephritis in der Nierenbiopsie eine grössere Anzahl SLE Diagnosen, dies sogar in Abwesenheit positiver ANA. Ausserdem bedingt die Anwendung als diagnostische Kriterien für die definitive Diagnose eines SLE den Ausschluss alternativer Ätiologien, insbesondere infektiöser and lymphoproliferativer Zustände mit überlappenden klinischen Zeichen.

Evaluation der klinischen Aktivität and Langzeitschäden

Der SLEDAI 2000 (<https://rheumcalc.com/sledai/>) evaluiert die klinische Aktivität der letzten 30 Tage, alternativ wird der SLICC/ACR Schadensindex (<https://calculator.dev/medical/slicc-acr-damage-index-calculator/>) in den klinischen Praxis Empfehlungen vorgeschlagen. Das Erzielen einer **Remission oder eines Zustandes tiefer Krankheitsaktivität (SLE-LLDAS) nach 6 Monaten** ist ein erreichbares Ziel und prädiktiv für eine nachhaltige Kontrolle der Krankheit.

Therapie and Spielraum für Besserung

Die initiale Therapie des SLE zielt auf die Minimierung der klinischen Aktivität im Zusammenhang mit der akuten Entzündung, während das Ziel der Erhaltungstherapie die Langzeit Kontrolle der Entzündung zur Vermeidung von Organschäden und der Einschränkung der Lebensqualität ist.

Die anfängliche **Beurteilung** von SLE Patientinnen und Patienten liegt in den Händen der Grundversorger, die ein Spektrum von Symptomen und Zeichen wie Photosensitivität, Arthralgie, Schmetterlingserythem, Proteinurie und Raynaud Phänomen bewerten. Zur Standardbetreuung von allen Fällen mit bestätigtem SLE gehört der frühe Einsatz von **Hydroxychloroquin**, unabhängig von der Organbeteiligung, aber mit Ausnahme von Fällen mit potenzieller Augenbeteiligung. Diese muss vor oder kurz nach Beginn beurteilt werden. **Glukokortikoide** sind teilweise nötig, sollten jedoch in der Erhaltungsphase nach Möglichkeit vermieden werden.

Immunsuppressive Medikamente sind Standard bei SLE mit moderater bis schwerer Aktivität. Bei Fällen mit kritischer Aktivität können Cyclophosphamid Pulse indiziert sein, was üblicherweise in spezialisierten Zentren durchgeführt wird.



Biologika wie **Rituximab (anti-CD20)**, **Belimumab (anti-BAFF)** und **Anifrolumab (anti-IFN alpha Rezeptor)** werden vermehrt gemäss spezifischem Endotyp verschrieben. Tatsächlich ist, die Bestimmung des **zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismus am effektivsten für die Behandlung von therapienaiven SLE Fällen** und kann die personalisierte Wahl einer spezifischen SLE Therapie, wie Belimumab oder Anifrolumab leiten. Aktuelle, leicht durchführbare Messungen zur Bestimmung dieser Endotypen sind im **Serum BAFF (B-cell activating factor) und alpha Interferon (6)**, und die Interferon Gen Signatur (IFNGS). In Studien zeigten Subgruppen von SLE Patientinnen und Patienten, die gemäss Endotyp behandelt wurden, eine höhere Efficacy und verminderte Zahl von Schüben, Verwendung von Glukokortikoiden und bessere Erreichung LLDAS (7). Andere Methoden der Endotypisierung sind publiziert, und benötigen klinische Daten zur Validierung (8).

Vorgeschlagene Laborteste:

Diagnose:

Anti-antinukleäre Antikörper (ANA) (Immunfluoreszenz HEp-2):

1191.10; 45,0 LA Punkte

Screen für Bindegewebskrankung (CTD)

1190.10; 33.3 LA Punkte

Einzelne Antikörper Spezifitäten:

Anti-Sm (1174.00; 25.2 LA Punkte)

Anti-dsDNA (1112.00; 46.8 LA Punkte)

Anti-SSA (Ro) (1182.00; 25,2 LA Punkte)

Anti-Phospholipid Antikörper:

Anti-Kardiolipin IgG, IgM (1141.11; 26.1 LA Punkte)

Anti-beta-2-Glykoprotein-I IgG, IgM (1099.11; 32.4 LA Punkte)

Lupus Antikoagulans (1412.00; 44.1 LA Punkte)

Komplementspiegel:

CH50 (Totale Aktivität klassischer Pfad):

1494.00; 32.4 Punkte (C3, C4): 1501.10 /1503.00;

20,7 LA Punkte (2x)

Spezifischer Organbefall:

Anti-ribosomal P Protein, anti-C1q:

je 1192.00; 46.8 LA Punkte.

Verlauf:

Serum Komplementspiegel und anti-ds DNA.

Endotypisierung:

Serum BAFF und alpha Interferon 2 Spiegel:

je 1474.1; 78.3 LA Punkte.

Lausanne, Januar 2025

Autoren und verantwortliche Personen



Dr. med. Eric Dayer, PD

FMH Innere Medizin

FAMH Immunologie



Prof. Dr. med. Paul Hasler

Medizinischer Berater bei MEDISYN SA

Referenzen:

1. Aringer M et al; EULAR/ACR classification criteria for SLE. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(9): 1151-59.
2. Siegel C H, Sanmartino LR; Systemic Lupus Erythematosus: a review. *JAMA* 2024; 331(17): 1480-91.
3. Barbaiya M et al; 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2023; 82; 1258-70.
4. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/01/KDIGO-2024-Lupus-Nephritis-Guideline.pdf>
5. Bonroy C et al; Detection of antinuclear antibodies: recommendations from EFLM, EASI and ICAP. *Clin Chem Lab Med* 2023; <https://doi.org/10.1515/cdm-2023-0209>.
6. Wahadat MJ et al; Serum IFN alpha 2 levels are associated with disease activity and outperform IFN I gene signature (IGS). *Rheumatology* 2022; 1,1-8
7. Vital E M et al; Anifrolumab efficacy and safety by type I interferon gene signature and clinical subgroups of SLE patients: post hoc analysis of pooled data from 2 phase 3 trials. *Ann Rheum Dis* 2022; 81:951-61.
8. Shilro D et al; Systemic lupus erythematosus: one year in review 2024. *Clin Exp Rheumatol* 2024; 42; 583-92.

Tabelle 1: Die 2019 EULAR/ACR Klassifikationskriterien für SLE

Initial criterion required for systemic lupus erythematosus (SLE) classification					
Antinuclear antibodies $\geq 1:80$					
Summation of criteria points from clinical and immunologic domains					
≥ 10 total points indicates SLE classification					
At least 1 clinical criterion is required. Only the highest point value criterion from each domain is counted.					
CLINICAL DOMAINS	Constitutional Points Fever Temperature $>38.3^\circ\text{C}$ 2	Mucocutaneous^a Points Nonscarring alopecia 2 Oral ulcers 2	Serosal Points Pleural or pericardial effusion Requires imaging evidence 5 Acute pericarditis 6 ≥ 2 of pericardial chest pain, pericardial rub, electrocardiogram with new widespread ST-segment elevation or PR depression, new or worsened pericardial effusion on imaging	Musculoskeletal Points Joint involvement 6 ≥ 2 joints involved with either swelling or effusion, or tenderness and morning stiffness	
	Renal Points Proteinuria $>0.5\text{ g}/24\text{ h}$ 4 Class II lupus nephritis Mesangial proliferative lupus nephritis or Class V lupus nephritis Membranous lupus nephritis 8 Class III lupus nephritis Focal proliferative lupus nephritis or Class IV lupus nephritis Diffuse proliferative lupus nephritis 10	Subacute cutaneous lupus 4 Annular or papulosquamous eruption, usually photodistributed or Discoid lupus Erythematous-violaceous cutaneous lesion Acute cutaneous lupus 6 Malar or generalized maculopapular rash ^a Observed by a clinician	Hematologic Points Leukopenia 3 WBC count $<4 \times 10^9/\text{L}$ Thrombocytopenia 4 Platelets $<100 \times 10^9/\text{L}$ Autoimmune hemolysis 4 Defined by laboratory findings (eg, reticulocytosis, low haptoglobin, elevated indirect bilirubin, elevated lactate dehydrogenase, and positive Coomb test result)	Neuropsychiatric Points Delirium 2 Acute, fluctuating change in consciousness and either acute or subacute change in cognition, or change in behavior, mood, or affect Psychosis 3 Delusions and/or hallucinations Seizure 5 Primary generalized or partial or focal	
	IMMUNOLOGIC DOMAINS	Complement proteins Points Low C3 or low C4 3 Low C3 and low C4 4	SLE-specific antibodies Points Anti-double-stranded DNA antibody or Anti-Smith antibody 6	Antiphospholipid antibodies Points Anticardiolipin 2 IgA, IgG, or IgM, medium or high titer (>40 units or >99 th percentile) or Anti- β_2 -glycoprotein I IgA, IgG, or IgM or Lupus anticoagulant	