

Empfehlungen zur Antikörper-Bestimmung bei SLE

Originalpublikation

Agmon-Levin N, Damoiseaux J et al (2014) International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis.* 73:17-23. PubMed PMID: 24126457

Der indirekte Immunfluoreszenztest (IFT) stellt – obwohl bereits 1950 eingeführt – nach wie vor den „Gold-Standard“ für den Nachweis antinukleärer Antikörper (ANA) dar. Nach positivem Ergebnis sollte je nach Fluoreszenzmuster in weiteren Tests die Antigen-spezifität (z. B. DNS-Ak, ENA-Ak) bestimmt werden. Bewusst sein sollte man sich der geringen Spezifität positiver ANA (ohne

spezifische Auto-Antikörper). Ein negativer ANA-Test ist ein sehr gutes diagnostisches Werkzeug zum Ausschluss eines SLE (auch in dem vorliegenden Paper wird ein positiver ANA in über 95 % aller SLE-Patienten berichtet), aber aufgrund seiner geringen Spezifität (ANA bei anderen rheumatischen und nicht rheumatischen Erkrankungen) ist dies kein guter Test zum Nachweis eines SLE. Hierfür ist eine Bestimmung bestimmter ENA-Ak und der Anti-dsDNS-Antikörper aufgrund ihrer hohen Spezifität sinnvoll.

Für die Bestimmung der DNS-Ak bieten die Immunfluoreszenz mittels Crithidia luciliae Immunfluoreszenztest (CLIFT) oder der Farr-Assay (RIA) die höchste Spezifi-

tät (da sie nur doppelsträngige und hoch-afide ds-DNS-Ak erfassen). Die Heranziehung von DNS-Antikörpern zur Aktivitätsbeurteilung von SLE-Patienten im Krankheitsverlauf sollte aber nur mit quantitativen Assays wie ELISA (oder RIA) erfolgen. Die steigende Anforderung von ANA-Bestimmungen und sicher auch ökonomische Gründe führten zur Entwicklung von neuen automatisierten Verfahren (ELISA, Laser-Bead-Immunoassay, Chemilumineszenz, Fluoreszenz-Enzym-Immunoassay und andere), auch zum sog. Screening auf ANA. Diese haben sich aber aufgrund einer erhöhten Rate an (meist) falsch negativen Ergebnissen gegenüber dem IFT als nur bedingt tauglich erwiesen.



© Stephan Lautenschlager

Abb. ▲ Die Aktivität eines SLE sollte mit ELISA oder RIA beurteilt werden.

Kommentar

Die Bestimmung von ANA ist der erste, essenzielle Schritt zum „Screening“ in der Diagnostik des SLE. Das Fehlen von ANA schließt einen SLE praktisch aus. Man muss sich aber über die geringe Spezifität der ANA im Klaren sein und wissen, dass erst die nachfolgende Bestimmung spezifischer Autoantikörper die Diagnose sichern hilft.

Die Beiträge stammen aus dem Handbuch Rheumatologie 2015 und entsprechen den Seminarunterlagen des 10. Rheuma Update 2015 der med update GmbH.

Z Rheumatol 2015 · 74:576–577
DOI 10.1007/s00393-015-1642-x
© Springer-Verlag
Berlin Heidelberg 2015

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. C. Specker
St. Josef Krankenhaus /
Universitätsklinikum Essen
Klinik für Rheumatologie &
Klinische Immunologie
Propsteistr. 2
45239 Essen
specker@rheumanet.org

Krankheitsschaden und Glucocorticoide

Originalpublikation

Ruiz-Arruza I, Ugarte A et al (2014) Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 53:1470-6. PubMed PMID: 24681836

In einer Beobachtungskohorte von 230 SLE-Patienten, die nach Diagnosestellung (bislang) über fünf Jahre nachverfolgt wurde, sind 188 Patienten (82 %) mit Prednison behandelt worden. 45 Patienten (24 %) wiesen bereits Krankheitsschäden („Damage“ nach dem SDI-Score) innerhalb des ersten Jahres auf, 87 Patienten (38 % aller Patienten, 46 % des Prednison-Arms) nach fünf

Jahren. Der Anteil von Patienten ohne Krankheitsschäden nach fünf Jahren sank in Abhängigkeit vom Prednisonbedarf im ersten Behandlungsjahr von 86 % (ohne Prednison) auf 73 % bei niedrigen mittleren Tagesdosen ($\leq 7,5$ mg), auf 64 % bei mittelhohen (≤ 30 mg) bis auf nur noch 44 % bei hohen (>30 mg) Tagesdosen ($p=0,008$, Unterschied zwischen niedrig dosiertem und kein Prednison nicht signifikant).

Die mittlere Prednison-Tagesdosis lag zum Ende des vierten Behandlungsjahres bei Patienten mit Glucocorticoid-assoziierten Schäden höher (11 vs. 7 mg/d, $p=0,04$), als bei denjenigen ohne Damage. Patien-

ten, die mittelhohe Dosen einnahmen, hatten ein höheres Damage-Risiko als die Patienten ohne Prednison (adjustierte OR 5,39; 95%-CI 1,59-18,27; für Glucocorticoid-assoziierte Schäden: OR 9,9; 95%-CI 1,1-84).

Es wurden hingegen keine Unterschiede zwischen den Patienten unter niedrig-dosiertem Prednison ($\leq 7,5$ mg/d) und den Patienten ganz ohne Glucocorticoiden gesehen. Auch die kumulative Dosis von Methylprednisolon i.v. war nicht mit einem erhöhten Risiko für einen Krankheitsschaden assoziiert. Der Effekt der durchschnittlichen täglichen Prednison-Dosis auf den Krankheitsschaden blieb bestehen, nach der Adjustierung

für Geschlecht, Alter, Kalenderjahr der Diagnose, SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), Vorhandensein von Fröhnschäden, eine proliferative Nephritis und eine kumulative Einnahme von Antimalariamitteln.

Kommentar

In dieser Studie einer monozentrischen Inzeptionskohorte von 230 SLE-Patienten wird sehr schön klar, welchen Einfluss Glucocorticoide – auch schon im ersten Behandlungsjahr – auf den Krankheitscha-

den (Damage) haben und dass eine niedrig dosierte Dauertherapie von max. 7,5 mg/d (nach Meinung des Autors eher nur 5 mg) Prednison und eine kurze, hoch dosierte Glucocorticoid-Pulstherapie (i.v.) eher kein Damage-Risiko bergen.

Blisibimod: PEARL-SC-Studie

Originalpublikation

Furie RA, Leon G et al for the PEARL-SC Study (2014) A phase 2, randomised, placebo-controlled clinical trial of blisibimod, an inhibitor of B cell activating factor, in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus, the PEARL-SC study. *Ann Rheum Dis.* doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205144. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 2474862947

In einer doppelblinden Studie erhielten 546 SLE-Patienten mit einem SELENA-SLEDAI von mindestens 6 Punkten Placebo oder Blisibimod (s.c.) in 3 Dosierungen über 24 bis 52 Wochen. 382 von ihnen nahmen auch an einer Open-Label-Extension-Studie teil. Die Standardtherapie wurde weitergeführt, Glucocorticoide sollten aber ab der 12. Woche reduziert werden. Die Retentionsrate war mit 81 % relativ hoch und „withdrawals“ waren nicht unterschiedlich. In der gepoolten Analyse aller Blisibimod-Arme wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt der SRI-5 Verbesserung zu Woche 24 nicht (signifikant) häufiger erreicht (37,2 vs. 35,3 %).

Hingegen erreichten 43,5 % der Patienten mit der höheren Dosis von 200 mg Blisibimod pro Woche einen SRI-5 (Place-

bo: 35,3%). Dieser Unterschied begann ab Woche 12 und wurde signifikant ab Woche 20 ($p < 0,02$). Wenn man die zu Beginn der Studie mit einem SLEDAI von mindestens 10 Punkten und einer systemischen Glucocorticoid-Therapie aktivsten SLE-Patienten ($n=278$) auswertete, zeigten diese ein signifikantes Ansprechen auf 200 mg Blisibimod pro Woche. Der Anteil von Patienten, die Prednison von $>7,5$ mg/d auf $\leq 7,5$ mg reduzieren konnten, war in der Blisibimod-Gruppe nur unwesentlich höher (11,9 % vs. 9,5 %). Bei Patienten mit signifikanter Proteinurie (uPr/Cr-Ratio >1 ; $n = 54$) wurde ab der 8. Woche eine signifikant größere Reduktion der Proteinurie unter Blisibimod beobachtet als unter Placebo. Blisibimod führte gegenüber Placebo auch zu einer signifikanten B-Zell- und Immunglobulinreduktion, ohne dass es zu vermehrten Infektionen kam. Es besserten sich auch die Spiegel der ds-DNS-Antikörper und der Komplementfaktoren.

Blisibimod wurde gut vertragen, ernste Nebenwirkungen wurden sogar seltener (11,1 %) als unter Placebo (15,8 %) berichtet. Lediglich Reaktionen an der Injektionsstelle waren unter Blisibimod häufiger.

Kommentar

Beim Fusionsprotein Blisibimod fällt gegenüber Atacicept das (deutlich) bessere Sicherheitsprofil auf, wobei die Reduktion der Immunglobuline auch nicht so ausgeprägt war. Die Autoren kommen zu dem Schluss, diese Studie habe erfolgreich eine sichere und effektive Dosierung sowie eine geeignete Studienpopulation und Endpunktdefinition für die Prüfung von Blisibimod in Phase-3-Studien identifizieren lassen. Es läuft aktuell eine solche Phase-3-Studie (CHABLIS-SC1) zu Blisibimod bei SLE (NCT01395745), allerdings nur in Süd- und Mittelamerika, Osteuropa und Asien.

► Treat to Target

Eine weltweite, insgesamt aber vorwiegend europäisch besetzte Task Force („T2T/SLE“) von Rheumatologen, Nephrologen, Dermatologen, Internisten, klinischen Immunologen und einem Patientenvertreter entwickelte von 2012 bis 2013 Empfehlungen zur zielpunktorientierten Therapie („Treat to Target“) des SLE, wie wir dies schon von der rheumatoide Arthritis kennen. Zunächst wurden 12 klinisch relevante Fragestellungen für eine systematische Literaturrecherche konsentiert und dann wurden daraus übergeordnete Prinzipien und Empfehlungen herausgearbeitet und konsentiert (mehrschrittiges Delphi-Verfahren):

■ Das Management des systemischen Lupus erythematosus (SLE) sollte auf gemeinsamen Entscheidungen („shared decision“) zwischen dem informierten Patienten und seinem Arzt basieren.

■ Die Behandlung des SLE sollte ausgerichtet sein auf Sicherung des Langzeitüberlebens, Vermeidung von Organschäden und Optimierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Kontrolle der Krankheitsaktivität sowie Minimierung von Begleiterkrankungen und Medikamententoxizität.

■ Das „Management“ des SLE erfordert das Verständnis seiner vielen Aspekte und Manifestationen, welche ggfls. multidisziplinär anzugehen sind.

■ Patienten mit SLE benötigen eine langfristige, regelmäßige Krankheitsüberwachung sowie Überprüfung und/oder Anpassung der Therapie.

Kommentar

Die übergeordneten Prinzipien und die T2T-Empfehlungen sind umfassend, da allgemein und grundsätzlich für den SLE gültig und fokussieren sich dabei auf die entscheidenden Punkte. Ziel sollte sein, sich diese Prinzipien und Empfehlungen bewusst zu machen, bei der Behandlung von Lupuspatienten zu berücksichtigen und bei Patienten und anderen Ärzten zu verbreiten.

van Vollenhoven RF et al (2014)
Ann Rheum Dis. 73:958-67. PubMed
PMID: 24739325

► Veranstaltungshinweis



Wiesbaden, 26.-27.02.2016

Rheuma Update 2016

11. Rheumatologie-Update-Seminar

Unter der Schirmherrschaft der DGIM und der Rheumaakademie

www.rheuma-update.com