

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Untersuchung der Versorgungssituation von Patientinnen und Patienten mit Systemischem
Lupus Erythematodes in Rheinland-Pfalz und dem Saarland

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Ciaran Finn Alberti
aus Frankfurt am Main

Mainz, 2022

Tag der Promotion:

30. März 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Ätiologie und Epidemiologie.....	3
2.1.1 Ätiologie.....	3
2.1.2 Epidemiologie	4
2.2 Klinik.....	5
2.3 Diagnostik.....	6
2.3.1 Allgemein.....	6
2.3.2 Frühdiagnostik	8
2.3.3 Antikörper-Serologie	9
2.3.4 Labordiagnostik	10
2.3.5 Verlaufskontrollen	11
2.4 Therapie	12
2.4.1 Antimalariamittel	12
2.4.2 Glukokortikoide (GC)	14
2.4.3 Immunsuppressiva.....	15
2.4.4 Belimumab	16
2.4.5 Rituximab	17
2.4.6 Therapie der Lupusnephritis	18
2.4.7 Therapie des Antiphospholipidsyndroms	18
2.4.8 Adjuvante Therapien.....	18
2.4.9 Basistherapie.....	20
2.5 Remission.....	21
2.5.1 Definitionen	21
2.5.2 Erreichbarkeit der Remissionskriterien und benötigte Remissionsdauer	23
2.6 Komorbiditäten, Damage und Mortalität.....	23
2.6.1 Komorbiditäten	23
2.6.2 Damage.....	25
2.6.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	25
2.6.4 Krankheitsschübe	27
2.6.5 Erwerbstätigkeit	27
2.6.6 Mortalität.....	28
2.7 Gesundheitspolitik	29
2.7.1 Versorgungsforschung und Kosten.....	29
2.7.2 Inanspruchnahme des Gesundheitssystems und medizinische Infrastruktur ..	30
2.7.3 Arztwahl und Versorgungsqualität	31
2.7.4 Unerfüllte medizinische Bedürfnisse	32
2.7.5 Patientenschulungen und -ermächtigung.....	32
2.7.6 Impfungen und Therapieadhärenz	33

3	Material und Methoden	34
3.1	Datenerhebung.....	34
3.2	Fragebogen	35
3.2.1	Beschreibung des Fragebogens	35
3.2.2	Schwierigkeiten und Auswertung.....	39
3.2.3	Literaturrecherche	40
4	Ergebnisse	40
4.1	Allgemein.....	40
4.2	Hauptsymptomatik	46
4.3	Medikamentöse Behandlung und Therapieerfolg.....	52
4.3.1	Allgemein.....	52
4.3.2	Rheumatologie	55
4.3.3	Nephrologie	56
4.3.4	Dermatologie	57
4.3.5	Neurologie	58
4.3.6	Allgemeinmedizin	59
4.4	Komorbiditäten	60
4.5	Bewertung der Versorgungssituation	62
4.6	Verbesserungsvorschläge zur Versorgungssituation im Freitext.....	62
4.7	Abgleich rheumatologischer Praxen mit einem rheumatologischen Zentrum	63
5	Diskussion.....	66
5.1	Epidemiologie und Allgemeines.....	67
5.2	Hauptsymptome	68
5.3	Medikamentöse Behandlung	70
5.3.1	Vorgaben aus der Literatur und Allgemeines	70
5.3.2	Analyse nach Fachärzten	70
5.3.3	Langfristige Glukokortikoid-Dosen	71
5.3.4	Remissionsraten.....	72
5.3.5	Zufriedenstellende medikamentöse Einstellung.....	72
5.4	Komorbiditäten	72
5.5	Bewertung der Versorgungssituation und Freitextkommentare	73
5.5.1	Bewertung der Versorgungssituation	73
5.5.2	Freitextkommentare.....	74
5.6	Vergleich von Zentrum und Praxen.....	75
6	Zusammenfassung.....	76
6.1	Datenauswertung	76
6.2	Freitextkommentare und Verbesserungsvorschläge	77
7	Literaturverzeichnis	80
8	Anhang	93
9	Danksagung.....	96
10	Tabellarischer Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

CQ	Chloroquin
HCQ	Hydroxychloroquin
AMM	Antimalariamittel
GC	Glukokortikoide
EULAR	European League against Rheumatism
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
ACR	American College of Rheumatology
KG	Körpergewicht
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
INF	Interferon
TLR	Toll-like-Receptor
AK	Antikörper
ANA	Anti-nukleäre-Antikörper
CRP	C-reaktives Protein
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
Anti-dsDNA-AK	Anti-Doppelstrang-DNA-Antikörper
Anti-Sm-AK	Anti-Smith-Antikörper
APL-AK	Anti-Phospholipid-Antikörper
UCTD	Undifferentiated Connective Tissue Disease
APS	Antiphospholipidsyndrom
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
MP	Methylprednisolon
AZA	Azathioprin
MTX	Methotrexat
MMF	Mycophenolat-Mofetil
IS	Immunsuppressiva
RTX	Rituximab
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
LuLa	Lupuslangzeitstudie
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
PCS	Physische Gesundheit
MCS	Mentale Gesundheit
EBV	Epstein-Barr-Virus

EBNA1	Epstein-Barr-nukleäres-Antigen-1
UV-Licht	Ultraviolettes Licht
LN	Lupusnephritis
PÄ	Prednisolon-Äquivalent
SLEDAI	SLE-Krankheitsaktivitätsindex
FB	Fragebögen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ACR/EULAR-Score 2019 [52].....	7
Abbildung 2: Frage 1 des Fragebogens.....	35
Abbildung 3: Frage 2 des Fragebogens.....	35
Abbildung 4: Frage 3 des Fragebogens.....	36
Abbildung 5: Frage 4 des Fragebogens.....	37
Abbildung 6: Frage 5 des Fragebogens.....	37
Abbildung 7: Frage 6 des Fragebogens.....	38
Abbildung 8: Frage 7 des Fragebogens.....	38
Abbildung 9: Frage 8 des Fragebogens.....	38
Abbildung 10: Frage 9 des Fragebogens.....	39
Abbildung 11: Frage 10 des Fragebogens.....	39
Abbildung 12: Frage 11 des Fragebogens.....	39
Abbildung 13: Rückläufe insgesamt.....	41
Abbildung 14: Rückläufe aus Rheinland-Pfalz	42
Abbildung 15: Rückläufe aus dem Saarland	42
Abbildung 16: Anzahl Praxen/Zentren mit und ohne SLE-Patienten (nach Fachärzten).....	43
Abbildung 17: Anzahl Patienten nach Bundesländern und Zentren/Praxen	44
Abbildung 18: Flussdiagramm der Fragebogen-Rückläufe	45
Abbildung 19: Hauptsymptomatik in %	46
Abbildung 20: Betreute UCTD-Patienten je Praxis/Zentrum	47
Abbildung 21: Hauptsymptomatik in % (rheumatologisch betreute Patienten)	47
Abbildung 22: Hauptsymptomatik in % (nephrologisch betreute Patienten)	48
Abbildung 23: Hauptsymptomatik in % (dermatologisch betreute Patienten)	49
Abbildung 24: Hauptsymptomatik in % (neurologisch betreute Patienten)	49
Abbildung 25: Hauptsymptomatik in % (allgemeinmedizinisch betreute Patienten).....	50
Abbildung 26: Hauptsymptomatik in % (nach Fachärzten).....	51
Abbildung 27: Neurologische/neuropsychiatrische Symptome in % (nach Fachärzten)	51
Abbildung 28: Medikamente in % (Facharzneimittelwert)	52
Abbildung 29: AMM-Nutzung in % (nach Fachärzten)	53
Abbildung 30: Medikamente in % (nach Fachärzten).....	53
Abbildung 31: In Remission befindliche Patienten in % (nach Fachärzten).....	54
Abbildung 32: Dauerhafte GC-Dosen in % (nach Fachärzten).....	55
Abbildung 33: Medikamente in % (rheumatologisch behandelte Patienten).....	56
Abbildung 34: Medikamente in % (nephrologisch behandelte Patienten).....	57
Abbildung 35: Medikamente in % (dermatologisch behandelte Patienten).....	58
Abbildung 36: Medikamente in % (neurologisch behandelte Patienten).....	59

Abbildung 37: Medikamente in % (allgemeinmedizinisch behandelte Patienten)	60
Abbildung 38: Komorbiditäten in % (nach Fachärzten)	61
Abbildung 39: Bewertung der Versorgungssituation in Schulnoten nach Bundesländern bzw. Zentren/Praxen.....	62
Abbildung 40: Kommentare im Freitext.....	63
Abbildung 41: Hauptsymptomatik in % (Zentrum vs. Praxen)	64
Abbildung 42: Komorbiditäten in % (Zentrum vs. Praxen).....	65
Abbildung 43: Medikamente in % (Zentrum vs. Praxen)	66
Abbildung 44: Seite 1 der ersten Version des Fragebogens	93
Abbildung 45: Seite 2 der ersten Version des Fragebogens	94
Abbildung 46: Zweite Version des Fragebogens.....	95

1 Einleitung

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) gehört zur vielfältigen Gruppe der rheumatologischen Krankheitsbilder. Innerhalb dieser zählt er zu den Kollagenosen, einer heterogenen Gruppe von Autoimmunerkrankungen, die bei systemischem Befall bevorzugt Bindegewebe und Gefäße betreffen. Theoretisch kann der SLE jedoch jedes beliebige Organ befallen. Gerade der SLE tritt besonders divers auf und gilt als die „wahrscheinlich klinisch und serologisch vielfältigste aller autoimmunen rheumatischen Erkrankungen“ [62]. Patienten¹ beklagen häufig Arthritiden (etwa 90 %), Hauterscheinungen (80 %) oder Fieber (78 %), wobei die in etwa 50 % der Fälle auftretende sogenannte Lupusnephritis mit sekundärem chronischem Nierenversagen oft verlaufs- und prognosebestimmend ist [89, 95, 100, 158]. Die Fatigue, eine Form der übermäßigen Müdigkeit, stellt mit einer Prävalenz von bis zu 92 % der Lupuspatienten eines der häufigsten und belastendsten Symptome dar [40, 100, 164, 201]. Die Variabilität des SLE erschwert oft die Diagnose und verzögert die Therapie. Da es auch beim SLE gilt, so früh wie möglich mit der Therapie zu beginnen, führt dies letztlich zu einem längeren und häufig schwereren Leidensweg der Betroffenen [46, 135].

Der systemische Lupus erythematoses hat in der deutschen Gesamtbevölkerung eine Prävalenz von etwa 37 pro 100.000 Einwohner, wobei Frauen bis zu neunmal so häufig betroffen sind wie Männer [2, 3, 20, 45, 105, 116]. Die Erkrankung geht fast immer mit einer stark eingeschränkten Lebensqualität sowie in den meisten Fällen mit einer eingeschränkten Lebenserwartung einher [33, 65]. Obwohl in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte im Verständnis und in der Therapie des SLE erzielt wurden, ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität von SLE-Patienten heute so gering wie die von Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder endgradiger COPD [65]. Die Ursache des SLE ist jedoch nicht vollständig verstanden, seine Ätiologie ist multifaktoriell [171].

Wie viele rheumatologische Erkrankungen ist der systemische Lupus erythematoses mit Autoantikörpern assoziiert. Die Klinik entsteht durch die anhaltende Produktion der Antikörper (AK), die sich in Komplexen ablagern und das Gewebe direkt schädigen [6, 108, 135, 171]. Erhöhte antinukleäre Antikörper (ANA) finden sich in etwa 98 % der Fälle und werden im neuen ACR/EULAR-Score (2019) zu einer obligaten Diagnosevoraussetzung [102, 122]. Recht spezifisch sind dabei sogenannte Anti-dsDNA-Antikörper (Prävalenz 70-98 %) sowie Anti-Sm-Antikörper (Prävalenz 14-40 %) [75].

Als Basistherapie hat sich das Antimalariamittel (AMM) Hydroxychloroquin (HCQ) etabliert, das bis auf wenige Ausnahmen jedem SLE-Patienten empfohlen wird [61]. Dabei sollte so früh wie möglich mit der Therapie begonnen werden [59, 152]. In der Akutbehandlung spielen

¹ Der besseren Lesbarkeit halber wird in dieser Dissertationsschrift das generische Maskulinum verwendet, wobei stets alle Geschlechter gemeint sind.

Glukokortikoide (GC) weiterhin eine zentrale Rolle, da es bis dato kaum Alternativen gibt [127]. Um langfristig GC einzusparen, können Immunsuppressiva wie Azathioprin (AZA) oder Methotrexat (MTX) verwendet werden [157]. Seit 2011 ist als einziges sogenanntes Biologikum Belimumab als Zusatztherapie zugelassen, ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper gegen den B-Lymphozytenstimulator BlyS. Die 10-Jahres-Überlebensrate von Lupuspatienten beträgt heute über 90 %, wobei in den ersten Erkrankungsjahren vor allem Infektionen als Folge der Immunsuppression durch Erkrankung und Therapie eine Rolle spielen, bis sie nach etwa fünf Jahren von den kardiovaskulären Komplikationen abgelöst werden – der akkumulierte chronische Schaden übersteigt die Krankheitsaktivität [33, 42, 129]. Was die Versorgung von SLE-Patienten angeht, herrscht in Deutschland eine massive Unterversorgung mit Rheumatologen. Laut Berechnungen fehlen 45 % der benötigten niedergelassenen Rheumatologen sowie 17,5 % der benötigten rheumatologischen Betten [197]. Gleichzeitig bewirkt mehr klinische Versorgung eine Besserung von Krankheitsaktivität, Schaden und gesundheitsbezogener Lebensqualität [90]. Trotz hoher individueller und gesellschaftlicher Bürden des Krankheitsbildes SLE herrscht ein Mangel an belastbaren Daten bezüglich der Versorgungsforschung im Allgemeinen sowie speziell in Deutschland. Da internationale Forschungsergebnisse oft nicht ohne Weiteres von einem Land auf das andere übertragen werden können, sind in Deutschland erhobene Daten von besonderem Wert [110]. Diese wiederum benötigen eine Dokumentationsbereitschaft der Gesundheitsversorger sowie eine zeitgemäße Weiterentwicklung der Dokumentationsroutinen [52].

In dieser Dissertationsschrift wird eine Übersicht über die Versorgungssituation der Lupuserkrankten in Rheinland-Pfalz und dem Saarland geschaffen. Dabei geht es nicht vorrangig um eine differenzierte Betrachtung und einen Vergleich der einzelnen Bundesländer, sondern um eine Betrachtung der Situation in beiden Ländern zusammen. Dafür wurden Fragebögen an Rheumatologen, Nephrologen, Dermatologen, Neurologen und Allgemeinmediziner beider Länder verschickt. Um ein umfassendes Bild der Versorgungssituation zu ermöglichen, wurden erkrankungsrelevante Items abgefragt wie die Anzahl der behandelten Patienten, Hauptsymptomatik, Medikation und Remission. Die Europäische Liga gegen Rheuma (EULAR) und die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) sind sich einig, dass die stationäre Versorgung in spezialisierten Akutkliniken und -abteilungen mit einer multidisziplinären Behandlung erfolgen sollte, weshalb der Fragebogen zwischen Praxen und Kliniken unterscheidet [58, 197].

Das Ziel dieser Dissertation ist eine Darstellung der Versorgungssituation von Lupuspatienten und eine Ableitung von Ansatzpunkten zur Verbesserung ihrer Gesamtsituation.

2 Literaturdiskussion

Das folgende Kapitel beschäftigt sich eingehend mit dem aktuellen Stand der Wissenschaft zum Krankheitsbild des SLE. Neben der Besprechung von Ätiologie und Epidemiologie, Klinik und Therapie kommt unter anderem auch der aktuelle Stand der Versorgungsforschung zur Sprache. Ein weiteres Unterkapitel wurde unter dem Namen „Gesundheitspolitik“ zusammengefasst und befasst sich unter anderem mit Kosten, gesellschaftlichen Auswirkungen und Versorgungsqualität des SLE in Deutschland.

2.1 Ätiologie und Epidemiologie

2.1.1 Ätiologie

Der systemische Lupus erythematoses ist eine sehr heterogene Erkrankung, deren genaue Entstehung bis heute noch nicht vollständig verstanden wird, zu der jedoch Umgebungsfaktoren, Stochastik und genetische Belastungen beitragen [171]. Seine Diversität scheint dabei eine Folge der Dysregulation verschiedenster Komponenten des Immunsystems zu sein, die letztlich in B-Zell-Überaktivität und Antikörper-Produktion münden [153]. Ungeklärt ist jedoch die Frage, ob der systemische Lupus erythematoses nicht in Wahrheit mehrere heterogene Erkrankungen darstellt, die lediglich Teil einer Gruppe von phänotypisch überlappenden Autoimmunerkrankungen sind [171]. Eine Hypothese beispielsweise für die zwei Altersgipfel bei erkrankten Frauen (Peak bei 25 Jahren und um die Menopause herum) sind verschiedene Pathogenesen [21]. Starke Unterschiede in den SLE-Phänotypen jüngerer gegenüber älteren Patienten weisen in diese Richtung [5].

Obwohl der SLE in seltenen Fällen Folge einer einzelnen Genmutation ist (beispielsweise die Komplementbestandteile C1q oder C4), findet man die Ursache in der Regel in dem kombinierten Defekt einer großen Anzahl an Genen, schreiben Tsokos et al. (2011) [170]. Trotz guter Ergebnisse in der Forschung kann man jedoch bisher nur einen kleinen Teil der Erbllichkeit des SLE erklären. So gaben in einer Befragung im Rahmen der Lupus erythematoses Langzeitstudie (LuLa-Studie, 2005) 9,2 % der Befragten an, ein weiteres an Lupus erkranktes Familienmitglied zu haben, während weiteren 31,3 % andere rheumatische Erkrankungen in der Familie bekannt waren [64].

Die in der Forschung identifizierten Gene führen Doria et al. (2010) zufolge auf der einen Seite zu gemindertem Abbau von apoptotischem Material (apoptotische Clearance) und prädisponieren das Immunsystem auf der anderen Seite zu überstarken Reaktionen auf biologisches Material [46]. Die verminderte apoptotische Clearance führt zu nukleären Antigenen im Körper, die sonst dem Zugriff von Entzündungszellen entzogen wären [27]. Wenn Phagozyten der Abbau nicht gelingt, wird das Material von antigenpräsentierenden Zellen aufgenommen, was durch Interaktion mit B- und T-Zellen zur AK-Produktion führt [105].

In diese Situation hyperaktiver immunologischer Reaktion hinein treffen dann Trigger wie Infektionen, die zu kreuzreaktiver AK-Produktion führen. Durch diese wird der normale Umsatz von immerhin etwa einer Milliarde apoptotischer Neutrophiler Granulozyten pro Tag exazerbiert und die Autoimmunität angestoßen [171]. Ein Beispiel für einen solchen Trigger ist eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV). Die Funktion als Trigger erklärt man sich im Fall des EBV durch die molekulare Ähnlichkeit des EBNA1, eines Virusantigens, zum häufigen Lupus-AK Ro sowie durch die Unfähigkeit der CD8⁺-Zellen, EBV-infizierte B-Zellen zu kontrollieren [141]. Durch sogenanntes Epitope spreading breitet sich dann die Autoimmunität hin zu weiteren AK aus [46]. Weitere bekannte Trigger sind zum Beispiel UV-Licht, Toxine (wie beispielsweise Rauchen oder in Einzelfällen auch bestimmte Medikamente), sowie endogene Auslöser wie hormonelle Umstellungen [89].

Die Klinik entsteht letztlich durch die anhaltende Produktion der Antikörper und den Verlust der Toleranz des Körpers [171]. Die AK lagern sich in Komplexen in unterschiedlichen Organen ab und führen dort zu Entzündung und Gewebeschäden, tragen also direkt zu den pathologischen Veränderungen bei [6, 108, 135]. Der SLE ist dann die Akkumulation dieser autoimmunen Abnormitäten, wobei man die Erkrankung bis zu ihrer klinischen Manifestation als subklinischen SLE bezeichnet [46]. Am besten untersucht ist dieser Vorgang an der Lupusnephritis (LN), den Doria et al. 2010 beschreiben [46]. Die LN beginnt mit Immunkomplexablagerungen auf der glomerulären Basalmembran, wo diese eine Entzündungsreaktion anstoßen und in der Folge irreversiblen Schaden hervorrufen. Auch Olson et al. beschreiben eine direkte Pathogenität der AK in Bezug auf die LN: So haben beispielsweise Untersuchungen gezeigt, dass eine Injektion von anti-dsDNA-AK in Mäuse der LN ähnliche histopathologische Befunde hervorriefen [136].

2.1.2 Epidemiologie

In einem 2014 von Brinks et al. untersuchten deutschen Kollektiv von 845 Lupuspatienten aus dem Jahre 2002, das sie aus 2,3 Millionen Datensätzen der gesetzlichen Krankenkassen herausgesucht hatten, betrug die Prävalenz des SLE 15,4 pro 100.000 in der männlichen und 55,4 pro 100.000 in der weiblichen Population. Dies entspricht einer Gesamtprävalenz von 37 pro 100.000. Aus diesen Daten ist eine Inzidenz von 30.000 SLE-Diagnosen im Jahre 2002 zu errechnen, aus dem die letzten verallgemeinerbaren Daten für Deutschland stammen [20].

Das Verhältnis von Frauen zu Männern unter den SLE-Patienten wird durch die Literatur hinweg bei fast allen Autoren als 9:1 beschrieben, wobei dieses laut Duarte et al. (2011) durch unbekannte Mechanismen auf die Wirkung von Hormonen zurückzuführen ist [2, 3, 45, 50, 105, 116]. In der von Brinks et al. (2014) untersuchten Kohorte betrug das Verhältnis von Frauen zu Männern allerdings etwa 4:1 [20].

Das Durchschnittsalter bei Diagnose wird in der Literatur mit 32-35 Jahren angegeben, wobei es wie oben beschrieben einen Peak bei Frauen im Alter von 20-25 Jahren und einen weiteren

um die Menopause herum gibt, bei Männern auf der anderen Seite liegt der Peak bei 65-70 Jahren [3, 21, 64, 198].

Einen Unterschied bezüglich der Erkrankungslast scheint es zwischen verschiedenen Ethnizitäten zu geben. So schreiben Carter et al. (2016), dass nicht nur die Inzidenz und Prävalenz je nach Studie zwei- bis achtmal höher in afroamerikanischen und indo-asiatischen Populationen als in weißen Bevölkerungsgruppen sind. Patienten afrikanischer Herkunft akkumulierten unter anderem auch vermehrten Nierenschaden, und hätten gleichzeitig ein erhöhtes Risiko, an diesem zu versterben. Die Autoren schließen jedoch nicht aus, dass Teile des Effekts durch einen geringeren sozioökonomischen Status zu erklären sein könnten [26].

2.2 Klinik

Während Arthritis und das Schmetterlingserythem die ACR-Symptome sind, die am häufigsten zur Diagnose führen, finden sich Muskel- und Skelettbeschwerden mit 90 % insgesamt am häufigsten im Lupuskollektiv [62, 95]. Eines der häufigsten und belastendsten Symptome stellt mit einer Prävalenz von bis zu 92 % die Fatigue dar, eine Form der übermäßigen Müdigkeit [40, 100, 164, 201]. Diesen Symptomen folgen in der Häufigkeit Hautveränderungen (> 80 %), die in 25 % der Fälle Erstsymptom sind [89]. Das klassische Schmetterlingserythem tritt in einer Kohorte von Nyman et al. (2020) bei 55,4 % der Patienten auf [131]. In der gleichen Kohorte berichten 52,3 % der Patienten vom Auftritt des Raynaud-Phänomens. In einer Kohorte von Sloan et al. (2020) berichten etwa 78 % der Patienten von längerfristigem Fieber ohne Infektion [158]. Etwa 50 % der Patienten entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung eine Nierenbeteiligung, welche eine große Rolle spielt bezüglich der Lebensqualität aber auch der Langzeitprognose der Betroffenen [33, 95, 100]. Schwierigkeiten in der Diagnostik bereiten häufig neurologische Lupusmanifestationen (bis zu 30-40 % der Patienten) [100]. Gerade aufgrund ihrer Unspezifität und hohen Variabilität erfordern sie ein bedachtes und multidisziplinäres Herangehen, auch um schwerwiegende Komorbiditäten wie beispielsweise Malignitäten auszuschließen [58, 95]. Häufige Manifestationen sind dabei unter anderem Kopfschmerzen, kognitive Dysfunktion, Krämpfe oder vaskuläre Ereignisse [124]. Eine Beteiligung der serösen Häute, teils mit Ergussbildung, ist häufig. In 60-70 % der Fälle zeigen sich kardiopulmonale Manifestationen [89]. Auch psychiatrische Symptome spielen eine große Rolle, nicht nur für das klinische Bild des SLE, sondern auch und vor allem für die Lebensqualität der Betroffenen [91, 100]. Neben der oben genannten Fatigue beschreiben Iverson et al. (2001) beispielsweise Depressionen bei bis zu 50 % der Lupuspatienten [81]. Das sogenannte sekundäre Antiphospholipidsyndrom (APS) geht mit einer typischen Trias aus rezidivierenden Fehlgeburten, rezidivierenden venösen und arteriellen Thrombosen sowie einer Thrombozytopenie einher [89].

2.3 Diagnostik

2.3.1 Allgemein

Der systemische Lupus erythematoses hat ein äußerst vielfältiges Erscheinungsbild und wird oft die „Krankheit der tausend Gesichter“ genannt [26]. Er gilt als die „wahrscheinlich klinisch und serologisch vielfältigste aller autoimmunen rheumatischen Erkrankungen“ [62]. Dementsprechend anspruchsvoll sind die Diagnostik und das klinische Management der Erkrankung. Aufgrund des systemischen Charakters der Erkrankung ist dabei meist eine Zusammenarbeit verschiedener Spezialisten erforderlich (aus der Rheumatologie, aber auch u. a. aus der Dermato-, Nephro-, oder Neurologie) [89]. Dabei liegt das Augenmerk nicht nur auf der klinischen Untersuchung, sondern vor allem auch auf Laborparametern. Um diese schwierige Diagnostik zu erleichtern, wurden zwei Klassifikationssysteme entwickelt, die im klinischen Alltag häufig parallel verwendet werden. Zum einen handelt es sich um die Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) und der European League against Rheumatism (EULAR), zum anderen um die Kriterien der Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). Diese sind zwar streng genommen zur Klassifikation entwickelt und damit nicht zur Diagnostik geeignet, erhöhen aber dennoch die Fähigkeiten der behandelnden Ärzte, SLE akkurat zu erkennen und zu diagnostizieren [10, 122].

Da es kein einzelnes entscheidendes Diagnostikum gibt, muss für die Diagnose des SLE eine gewisse Anzahl an Punkten erfüllt sein. Im Falle des ACR/EULAR-Scores müssen mindestens zehn Punkte sowie ein klinisches Kriterium erreicht werden, wobei positive antinukleäre Antikörper (ANA) bei einem Titer von mindestens 1:80 als sogenanntes Eingangskriterium gelten. Dabei dürfen Symptome nicht gezählt werden, wenn die Wahrscheinlichkeit größer ist, dass sie einer anderen Erkrankung zuzuordnen sind [8]. Die Kriterien sind zu zählen, sobald sie an einem einzelnen gegebenen Zeitpunkt vorgelegen haben und müssen nicht gleichzeitig vorliegen. Dies ist dadurch begründet, dass sich Symptome des SLE in der Regel nicht gleichzeitig manifestieren, sondern sich erst im Verlauf der Erkrankung entwickeln [62].

Die ACR/EULAR-Kriterien wurden 2019 erneuert und weisen jetzt mit 97 % Sensitivität und 93 % Spezifität die gleiche Sensitivität auf wie die SLICC-Kriterien [8].

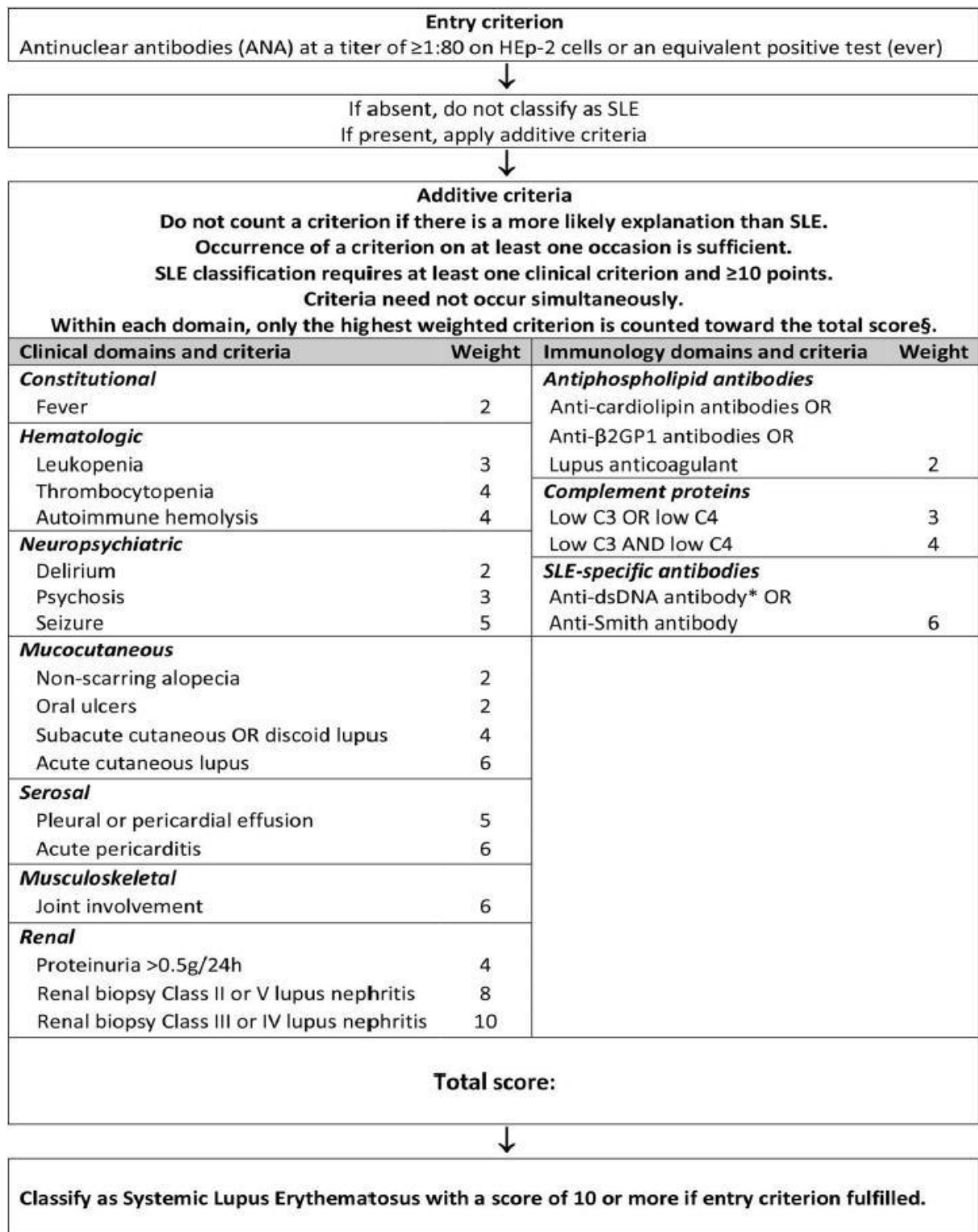


Abbildung 1: ACR/EULAR-Score 2019 [52]

Die EULAR empfiehlt, bei jeder Patientenvorstellung die jeweilige Krankheitsaktivität mit einem standardisierten Score zu erfassen, der jedoch nicht den sogenannten Damage, den Schaden, messen kann. Dieser ist langfristiger Natur und durch Immunsuppression nicht zu behandeln, er wird im Gegenteil sogar zum Teil durch Immunsuppressiva hervorgerufen [62, 140, 163, 172]. Er sollte jährlich mit dem SLICC/ACR Damage Index erfasst werden [69, 124].

2.3.2 Frühdiagnostik

Besonders in seinem Frühstadium ist die Diagnose des SLE eine besondere Herausforderung, da die Vielfalt der Erscheinungsformen in vielen Fällen eine Diagnose erschwert und verzögert. Patienten werden häufig zunächst von einer Reihe von Spezialisten gesehen, die oft nur ihr jeweiliges Fachgebiet betrachten und behandeln und aus diesem Blickpunkt heraus vielfältige Diagnosen stellen [62]. Europäische Kohortenstudien konnten dementsprechend eine Verzögerung zwischen Symptombeginn und Diagnose von durchschnittlich 2,3 Jahren zeigen, wobei zu sagen ist, dass in Deutschland die durchschnittliche Erkrankungsdauer bei Erstdiagnose 2012 nur noch 1,5 Jahre betrug [3, 130]. Eine nationale Umfrage im Vereinigten Königreich hingegen ermittelte eine Verzögerung von 7,7 Jahren, wobei 50 % der Patienten zuvor eine andere Diagnose erhalten hatten [146].

Dies steht in starkem Kontrast zu der Tatsache, dass ein früher Therapiebeginn die Langzeitprognose entscheidend verbessert. So verglichen beispielsweise Oglesby et al. 2014 zwei Gruppen mit unterschiedlichen Diagnosezeitpunkten: Die frühe Gruppe hatte weniger Schübe, musste seltener ins Krankenhaus und die Gesundheitskosten waren geringer [135]. Auch Tiermodelle haben gezeigt, dass die Therapie am effektivsten ist, solange die Krankheit noch nicht voll eingetreten ist [46].

Eine Studie aus Großbritannien zeigte 2017, dass Patienten in den 5 Jahren vor ihrer Diagnose häufig Ärzte aufsuchten, unter anderem aufgrund von Arthralgien, Ausschlag oder Alopezie. Patienten mit Schmetterlingserythem hätten ihre Diagnose mit der kürzesten Verzögerung erhalten, allerdings bestehen bei etwa 50 % der Patienten im Frühstadium gar keine typischen Hautveränderungen [146]. Auch durch eine Fokussierung auf junge Frauen als Neuerkrankte werde bei mehr als 50 % der Betroffenen eine Erkrankung anfangs nicht erkannt, schreiben Fischer-Betz et al. (2013) [62].

Zudem sind frühe Symptome häufig besonders unspezifisch. Eine nicht-publizierte Umfrage der deutschen LE-Selbsthilfegemeinschaft habe als häufigste Symptomtrias zu Beginn der Erkrankung die Allgemeinsymptomatik Fieber, Müdigkeit und Abgeschlagenheit ergeben [62]. Zusammen mit den in der Häufigkeit folgenden Symptomen Gelenk- und Muskelbeschwerden erinnert dies eher an einen Infekt, zumal sich das Autoantikörperprofil in der Frühphase noch entwickelt. In einem Vergleich von Lupuspatienten mit Patienten, die an Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen litten, stellte sich Fieber unbekanntem Ursprungs als Hinweis auf SLE heraus, besonders in Kombination mit normwertigem CRP. Generell sind Symptome aus den ACR- oder SLICC-Kriterien signifikant hinweisend auf frühen SLE [122].

Patienten, die Anzeichen und Symptome aufweisen, die auf eine Kollagenose hindeuten, ohne jedoch die Definitionskriterien für eine definierte Kollagenose zu erfüllen, leiden bis auf weiteres an einer sogenannten „undifferenzierten Kollagenose“ (undifferentiated connective tissue disease, UCTD) [125]. Im Laufe der Zeit, meist in den ersten ein bis fünf Jahren nach

Symptombeginn, wird etwa ein Drittel dieser Patienten die Definitionskriterien für eine definierte Kollagenose erfüllen, 30 % davon SLE, wobei nicht bekannt ist, welche Patienten das sein werden [19, 46, 125]. Legt man jedoch die 2019 revidierten EULAR/ACR- oder SLICC-Kriterien an, haben sich bereits in mehreren Kohorten etwa 14-20 % der UCTD-Patienten als SLE-Patienten herausgestellt [19, 47, 143].

2.3.3 Antikörper-Serologie

Wie eingangs erwähnt, spielen Antikörper (AK) in der Lupusdiagnostik eine tragende Rolle. Aufgrund von Defekten der apoptotischen Clearance kommt es zur Präsentation von nukleären Partikeln durch antigenpräsentierende Zellen, was letztlich zur Antikörperentwicklung führt (s. Kapitel 2.1.1) [105]. Diese ANA werden im neuen ACR/EULAR-Score bei einer nachgewiesenen Sensitivität von 98 % als obligate Voraussetzung zur Lupusdiagnose gewürdigt [122]. ELISA-Befunde mit hoher Sensitivität aber geringer Spezifität sollte man mittels Farr-Radioimmunassay oder alternativ mittels Crithidia luciliae-Test bestätigen, so Kuhn et al. (2015) [10, 95]. Allerdings ist die Spezifität positiver ANA nicht hoch. Untersuchungen zeigen, dass bis zu 25 % der gesunden Kontrollen ANA-positiv sind, ihr positiver prädiktiver Wert bezogen auf die Gesamtbevölkerung liegt bei nur 0,15 % [75, 103]. Bei positiven ANA weisen homogene Fluoreszenzmuster auf anti-Doppelstrang-DNA-AK (anti-dsDNA-AK) hin [75]. Ihre Bestimmung (Prävalenz 70-98 %) und auch die der anti-Sm-AK (Prävalenz 14-40 %) sind ein klarer Hinweis auf SLE [10]. Gerade anti-Sm-AK wird eine sehr hohe Spezifität von 95 % zugeschrieben [75]. Weitere häufig auftretende AK sind mit bis zu 25-60 % Prävalenz anti-SS-A/B-AK. Patienten mit APS weisen antiphospholipid-AK (APL-AK), AK gegen β_2 -Glykoprotein 1 und/oder das Lupusantikoagulans auf [89]. Auch zur Differenzierung zwischen SLE und sogenannten SLE-Mimikern, also Erkrankungen, die in ihrer Erscheinung dem SLE ähneln und häufig verwechselt werden, können AK-Serologien zurate gezogen werden. So zeigen Mosca et al. 2019, dass v.a. anti-dsDNA-AK, anti-Sm-AK und niedriges Komplement auf einen SLE hinweisen [122].

Spezifische AK können oft schon Jahre vor Auftritt der ersten Symptome gemessen werden. Es wurde gezeigt, dass die AK direkt an der Pathophysiologie des SLE beteiligt sind. Ihre Zahl steigt bis zum Zeitpunkt der Diagnose kontinuierlich an, bis der SLE sich dann als Summe der autoimmunen Herde manifestiert (s. Kapitel 2.1.1) [6]. Dabei können alle histopathologischen Veränderungen bis zum Auftritt erster Symptome als „subklinischer SLE“ bezeichnet werden und werden dann bis zur endgültigen Diagnose als undifferenzierte Kollagenose (UCTD) klassifiziert (s. Kapitel 2.3.2).

Arbuckle et al. untersuchten 2003 130 eingefrorene Seren heutiger SLE-Patienten und fanden heraus, dass AK bis zu 9,4 Jahre (im Mittel 3,3 Jahre) vor Diagnose nachweisbar waren und im Jahr vor der Diagnose noch einmal stark ansteigen [6]. Dabei konnten die AK deutlich in zwei Gruppen eingeteilt werden, wobei ANA, SS-A/B und APL-AK vor anti-Sm-AK auftraten.

Arbuckle et al. errechneten hierbei gegenüber der Allgemeinbevölkerung grob ein um den Faktor 40 erhöhtes Risiko für Patienten mit Antikörpern, einen SLE zu entwickeln. Eriksson et al. untersuchten 2011 eine schwedische Kohorte, bei der ebenfalls ANA oder ENA (extrahierbare nukleäre AK) im Mittel 5,6 Jahre vor Symptombeginn und 8,7 Jahre vor Diagnose messbar waren [55]. Dabei errechneten sie den höchsten prädiktiven Wert für anti-dsDNA-AK, später einen SLE zu entwickeln. Allerdings sind sich Arbuckle et al. (2003) aufgrund fehlender Sicherheit über die zeitlichen Zusammenhänge nicht sicher, ob diese Funde eine Konsequenz haben sollten und auch Hartung et al. (2006) stellen fest: „Dass ANA bereits Jahre vor dem Ausbruch eines SLE auftreten können, darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass ein positiver Test bei klinisch unauffälligen Personen wenig über die mögliche Entwicklung einer Kollagenose aussagt“ [6, 75]. Auch in den Jahren nach Diagnose steigt der Anteil AK-positiver Patienten weiter, in den ersten fünf Jahren bis auf das Doppelte [172].

Einen klaren Hinweis auf den prognostischen Wert spezifischer AK scheint es im Hinblick auf die Lupusnephritis (LN) zu geben. So sind beispielsweise anti-C1q-AK mit aktiver Glomerulonephritis assoziiert, und zwar so weit, dass man sagen kann, dass es unwahrscheinlich ist, ohne diese AK eine schwere LN zu entwickeln [46]. So wird auch vor Nierenschüben ein Anstieg der anti-C1q-AK verzeichnet, wie Moroni et al. (2001) zeigen konnten [121]. Olson et al. (2013) untersuchten Proben von Patienten mit und ohne LN und demonstrierten, dass bei Patienten mit LN die anti-dsDNA-AK-Level deutlich häufiger erhöht waren (78 % zu 5 %), z.T. bereits Monate bis Jahre vor Diagnose, was auf eine direkte Pathogenität hinweist. Vor allem eine Anstiegsrate von > 1 IU/ml pro Jahr sei sehr spezifisch für eine spätere LN und rechtfertige eine engere Überwachung sowie in manchen Fällen sogar eine Nierenbiopsie zur Früherkennung pathologischer Veränderungen [136]. Der Grund für diese Zusammenhänge ist laut Doria et al. (2010) eine in-situ-Immunkomplexformation mit Ablagerungen auf glomerulären Basalmembranen, welche dort einen Entzündungsprozess hervorrufen, der schließlich zur irreversiblen Nierenschädigung führt [46].

Auch zu anderen Lupusmanifestationen gibt es AK-Assoziationen, beispielsweise eine Verbindung von AK gegen ribosomale P-Proteine zu neuropsychiatrischen Symptomen, vor allem Psychosen [87].

2.3.4 Labordiagnostik

Neben Autoantikörpern sind vor allem Entzündungszeichen und ein erniedrigtes Komplement hinweisend auf SLE. Außerdem sollte man immer auch nach einer Nierenbeteiligung suchen. Kuhn et al. sowie Aringer et al. empfehlen hierfür bei klinischem Verdacht ein „Screeninglabor“ mit Blutsenkungsgeschwindigkeit, Differenzialblutbild, Kreatinin, Urinstatus und -sediment sowie Komplement [10, 95]. Dabei ist eine hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit bei gleichzeitig meist normwertigem CRP charakteristisch, wobei davon ausgegangen wird, dass das Serum-

CRP von anti-CRP-AK konsumiert und an apoptotische Abbauprodukte gebunden wird [136]. Dies könne man auch zur Differenzierung einer Infektion von neuen SLE-Symptomen zurate ziehen, wobei ein erhöhter CRP-Wert auf eine bakterielle Infektion hinweise [10]. Das Differenzialblutbild kann neben Zytopenien weitere Auffälligkeiten wie eine autoimmunhämolytische Anämie aufweisen [92].

Eine schwerwiegende und oft verlaufsbestimmende Manifestation ist die Lupusnephritis [33]. Die Typ-IV-Glomerulonephritis ist mit 10 Punkten im neuen ACR/EULAR-Score der SLE-spezifischste Befund und in Kombination mit positiven ANA ausreichend für eine Diagnose [127]. Sie präsentiert sich typischerweise mit Proteinurie und Erythrozyturie sowie Erythrozytenzylindern im Urinsediment. Jede Proteinurie sollte mittels 24-Stunden-Urin quantifiziert werden und bei Werten > 0,5 g pro Tag oder Zylindern im Sediment in der Regel eine Nierenbiopsie folgen [10, 58, 95]. Sobald eine LN gesichert wurde und eine Therapie eingeleitet wurde, sollten die Patienten im Verlauf engmaschig überwacht werden. Hier weist beispielsweise eine frühe Reduktion der Proteinurie auf einen positiven Verlauf hin. Sichere Daten, wann am besten ein Auslassversuch folgen sollte, gibt es bisher nicht, die EULAR stellt aber eine Rebiopsie der Niere in den Raum [58].

2.3.5 Verlaufskontrollen

Es gibt bisher keine Daten, die einen optimalen Kontrollzyklus ausweisen, allerdings empfiehlt die EULAR bei Patienten ohne Damage oder Aktivität und ohne Komorbiditäten eine Kontrolle alle 6-12 Monate. Dabei sollen bei jeder Vorstellung Blutbild, CRP und BSG, Serum-Albumin, Serum-Kreatinin (bzw. eGFR), Urinstreifen, C3/C4 und das Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin gemessen werden [10, 124]. Zu Therapiebeginn sollen Gesamt-IgG und Untergruppen bei allen Patienten abgenommen werden sowie die spezifischen Antikörper, namentlich ANA, anti-dsDNA, anti-Ro, anti-La, anti-Sm und APL. Allerdings soll in Abwesenheit klinischer Aktivität auch bei positiven AK nicht behandelt werden. Zu speziellen Zeitpunkten ist es angebracht, gewisse AK noch einmal zu überprüfen: APL vor einer Schwangerschaft, einer Operation oder vor Oestrogen-haltigen Medikamenten sowie anti-Ro und anti-La vor einer Schwangerschaft. Besonders bei Patienten unter Immunsuppression sollen Gesamt-IgG und Untergruppen regelmäßig kontrolliert werden.

In ihrem Update 2019 empfiehlt die EULAR, Patienten mit einem hohen Risiko für eine Nierenbeteiligung mindestens alle 3 Monate zu kontrollieren [58]. Dazu gehörten männliche Patienten, Patienten mit frühem Krankheitsbeginn sowie serologisch aktive Patienten inklusive anti-C1q-positive. Auch eine wöchentliche Selbstkontrolle mittels Urinteststreifen ist eine Möglichkeit [89].

Ein Krebscreening empfiehlt die EULAR analog zu den Empfehlungen der Normalbevölkerung, allerdings haben Untersuchungen ergeben, dass SLE-Patienten Screening-Termine seltener in Anspruch nehmen als die Durchschnittsbevölkerung [13, 124].

2.4 Therapie

Bei der Literaturrecherche der Therapie des SLE wurde sich auf die vorhandenen und empfohlenen Therapeutika konzentriert, denen jeweils ein Unterkapitel gewidmet wurde. Mit der Lupusnephritis und dem Antiphospholipidsyndrom wurden zwei komplexe Manifestationen herausgegriffen und ihre Therapie erörtert. Abschließend kommt die Basistherapie zur Sprache, die allen Lupuspatienten jenseits der Immunmodulation und -suppression zu empfehlen ist.

2.4.1 Antimalariamittel

Antimalariamittel (AMM) wie Hydroxychloroquin (HCQ) oder Chloroquin (CQ) sind das Standardmedikament in der Therapie des SLE. Vor allem Kohortenstudien haben in den letzten Jahrzehnten viele positive Effekte der AMM herausgestellt, insbesondere die Wirkung auf die Krankheitsaktivität, die Verhinderung von Damage und damit insgesamt ein positiver Einfluss auf die Mortalität [152]. Mucke et al. (2019) schreiben ferner, dass aufgrund der immunmodulatorischen Effekte „unabhängig von der klinischen Manifestation eine Indikation bei allen Lupus-Patienten“ bestehe [127]. Kernder et al. (2020) fanden in einer Analyse verschiedener Therapieelemente heraus, dass AMM und Osteoporoseprophylaxe die größte Wirkung auf den Schaden haben [90]. Dieser hohe Stellenwert von Antimalariamitteln fand auch Einzug in die Definition der Remission DORIS (2017), bei denen ein Patient trotz laufender AMM-Therapie als „remittiert ohne Therapie“ gilt, da die Task Force nicht suggerieren wollte, dass diese Medikamente abgesetzt werden sollten [174]. Auch zur Prävention von Schüben eignen sich AMM, was vor allem Absetzstudien zeigen, bei denen AMM-Entzug zu SLE-Schüben führte [61, 123, 152]. Kaum Evidenz hingegen gibt es bezüglich der Wirksamkeit von Antimalariamitteln in Bezug auf Atherosklerose oder gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) [49, 152]. Besonders ein frühes Einleiten der AMM-Therapie zeigt hervorragende Ergebnisse [59, 152]. Eine Untersuchung einer kanadischen Kohorte (2013) demonstrierte einen Schutz vor Schaden bei früher Therapie schon nach drei Jahren, eine weitere Studie (2007) gar ein späteres Entwickeln der Klassifikationskriterien, zudem weniger AK-Last [1, 82]. Zusätzlich zu diesen beeindruckenden Ergebnissen kommt es selbst nach langer Therapiedauer selten zu schweren unerwünschten Wirkungen und die Kosten sind niedrig, weshalb Fischer-Betz et al. (2009) zu dem Schluss kommen, es soll nicht „Warum sollte ein AMM eingesetzt werden?“ lauten, sondern „Warum ausnahmsweise nicht?“ [61].

Der Wirkmechanismus der AMM beruht unter anderem auf der Hemmung der Aktivierung intrazellulärer Toll-like-Rezeptoren (TLR) mit Herunterregulierung von IFN- α und der Blockade der Autoantigenproduktion, allerdings ohne die Immunantwort gegen hochaffine Antigene zu behindern [46, 61, 95]. Die maximale Tagesdosis von CQ und HCQ richtet sich nach dem

berechneten idealen Körpergewicht (KG), falls dieses nicht höher ist als das tatsächliche Körpergewicht [94]. Als maximale Tagesdosis für CQ geben Fischer-Betz et al. (2009) 3,5-4 mg/kg KG an [61]. Die maximale Tagesdosis von HCQ soll laut dem Update der EULAR-Empfehlungen zum SLE-Management 5 mg/kg KG nicht überschreiten, da die Toxizität unter diesem Wert sehr niedrig ist [58]. Allerdings sind die guten Ergebnisse der Antimalariamittel in der Literatur mit Dosen von 6,5 mg/kg KG erzielt worden, weshalb noch zu prüfen ist, ob eine geringere Dosis ähnliche Effekte hervorbringen kann. AMM werden abhängig von der Kreatinin-Clearance zu 20-50 % renal eliminiert, weshalb bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz eine Dosisreduktion erfolgen sollte [61, 95]. Die Gefahr sind andernfalls retinale Schäden, die vor allem mit zu hohen Tagesdosen zusammenhängen [133]. Im Falle einer Schwangerschaft oder Stillzeit können AMM in unveränderter Dosis eingesetzt werden, da sie die Lupusaktivität verringern, ohne den Fetus zu schädigen [127, 152].

Die Toxizität von AMM ist generell niedrig und schwerwiegende unerwünschte Wirkungen sind selten. Dennoch überschreitet die Prävalenz retinaler Schäden nach 20 Jahren kontinuierlicher Nutzung 10 %, weswegen regelmäßige ophthalmologische Untersuchungen durchgeführt werden sollten [58]. Die EULAR empfiehlt eine Basisuntersuchung im ersten Therapiejahr, anschließend solle bei niedrigem Risiko nach fünf Jahren die erste Nachuntersuchung und anschließend jährliche Untersuchungen erfolgen. Bei hohem Risiko (hohe Tagesdosis, > 60 Jahre, Leber- oder Nierenerkrankung) solle von vornherein jährlich untersucht werden [124]. Weitere mögliche unerwünschte Wirkungen sind unter anderem Hyperpigmentierungen von Haut, oraler Mucosa und retinalem Pigmentepithel [31].

Aufgrund vieler positiver Wirkungen auf Hautmanifestationen und eines möglicherweise reduzierten Risikos für retinale Toxizität, ist das Antimalariamittel der Wahl HCQ [37]. Bei unzureichender Wirkung kann eine Kombination mit Mepacrin (Quinacrin) erfolgen [32] oder auf CQ umgestellt werden, wobei zu sagen ist, dass die optimale Wirkung oft erst nach 3-6 Monaten erreicht ist [113].

In einer Analyse der Daten der Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren aus dem Jahr 2018, bei der jährlich Daten von über 10.000 Betroffenen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in Deutschland erfasst werden, nahmen 67 % der 781 erfassten SLE-Patienten AMM ein, ein etwa 21.000 Patienten großes Kollektiv von Nyman et al. (2020) berichtete von 83,3 % AMM-Gebrauch [45, 131]. Beide weisen eine Lücke auf zu den empfohlenen nahezu 100 %. Als Grund für diese Diskrepanz führen Mucke et al. (2019) unter anderem den zögerlichen Wirkungseintritt über bis zu sechs Monate und die damit verbundene unmerkliche Verschlechterung bei Nichteinnahme an [95, 127]. Eine Möglichkeit, der häufig schlechten Therapietreue entgegenzuwirken, ist eine regelmäßige Bestimmung von Blutspiegeln, wobei eine solche im Vornherein gut kommuniziert werden muss [58, 127].

2.4.2 Glukokortikoide (GC)

Trotz neuerer Medikamente bleiben GC das meistgenutzte Medikament in der Lupustherapie, gerade in der Akutbehandlung gibt es häufig kaum Alternativen [100, 127]. Die Anfangsdosis liegt je nach Schweregrad bei 20-100 mg pro Tag [89]. Auch bei steigenden anti-dsDNA-AK-Titern konnte eine frühzeitige GC-Gabe die Schubwahrscheinlichkeit senken [169]. Auch deshalb erhalten in untersuchten Kohorten bis zu 88 % der Patienten Glukokortikoide, zu einem großen Teil über viele Jahre [70, 161]. Dennoch ist der Anteil der Patienten in Deutschland, die mit GC behandelt werden, laut einer Analyse der Kerndokumentation von 2019 in den letzten Jahren leicht gesunken. Lag er 2001 noch bei fast 70 %, war er 2016 bei etwa 62 % und auch der Anteil an Hochdosis-GC (> 7,5 mg Prednisolon-Äquivalent (PÄ)/d) ist von 38 % auf 13 % gesunken [2]. Dies ist vom Ansatz her im Einklang mit den Empfehlungen der Literatur, den Einsatz von Glukokortikoiden möglichst eng zu begrenzen und wenn möglich weitestgehend auf Akutbehandlungen zu beschränken [127]. Denn GC tragen einen großen Anteil am kumulierten Organschaden der SLE-Patienten [172]. So erachteten beispielsweise Gladman et al. (2003) in ihrer Kohorte im ersten Jahr noch 42 % des Schadens als definitiv unabhängig von GC, während dies nach 15 Jahren nur noch auf 20 % des neuen Schadens zutraf [70]. Auch Piga et al. (2017) konnten 40 % des Schadens definitiv auf Glukokortikoide zurückführen [140]. Der Schaden steigt indes mit der verabreichten GC-Dosis, wie diverse Studien zeigen konnten [100, 149]. Zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) gehören unter anderem Osteoporose, Osteonekrose und Myopathien, von denen Osteoporose zu den häufigsten UAW gehört [150]. Glukokortikoide inhibieren die Osteoblastenfunktion und führen zu Substanzverlust vor allem in Knochen mit hohem trabekulärem Anteil wie der Wirbelsäule. Dieser beginnt mit Therapiestart und nimmt nach Therapieende wieder ab [43]. In einer Befragung von Fischer-Betz et al. (2005) gaben 24 % der Patienten an, an einer diagnostizierten Osteoporose zu leiden [64]. Eine wichtige UAW ist zudem das erhöhte Infektionsrisiko, das in den ersten fünf Krankheitsjahren die Haupttodesursache darstellt [42]. Ruiz-Irastorza et al. (2009) konnten zeigen, dass dieses mit jedem weiteren mg pro Tag Prednison-Äquivalent um 12 % steigt [151]. Auch das kardiovaskuläre Risiko, das die Infektionen nach fünf Jahren als Haupttodesursache ablöst, ist eng mit GC verknüpft [184]. Weitere UAW sind die Hyperglykämie, deren Risiko schon bei der äußerst geringen GC-Dosis von 2,5 mg pro Tag Prednison-Äquivalent anzusteigen scheint [72]. Außerdem die cushingoide Fettverteilung, dermatologische Erscheinungen, die erst bei hohen kumulativen Dosen aufzutreten scheinen, Offenwinkelglaukome und Katarakte sowie psychiatrische Symptome [39, 89, 150, 154].

Aufgrund dieser Vielzahl zum Teil schwerwiegender UAW ist die Suche nach der richtigen Dosis entscheidend. Eine Untersuchung von Tharmer et al. (2009) hat gezeigt, dass Dosen bis 6 mg am Tag mit einem kaum erhöhten Schaden einhergingen, während Gurwitz et al.

(1994) Hinweise fanden, dass Hyperglykämien schon ab 2,5 mg pro Tag auftreten können [72, 165]. Eine unbedenkliche GC-Dosis wurde also noch nicht sicher identifiziert [140]. Nichtsdestotrotz ist die aktuelle Empfehlung, die tägliche GC-Dosis möglichst unter 5 mg pro Tag zu drücken und die GC-Therapie sobald wie sicher möglich zu reduzieren und abzusetzen [9, 62, 127, 175]. Wenn eine Reduktion der Dosis unter 5 mg pro Tag aufgrund einer hohen Krankheitsaktivität nicht möglich ist, empfiehlt die EULAR den Einsatz von Immunsuppressiva wie Azathioprin (AZA), Methotrexat (MTX) oder Mycophenolat-Mofetil (MMF), um Glukokortikoide einzusparen [157]. Eine weitere Herangehensweise ist der pulsatile Einsatz hoher Dosen intravenösen Methylprednisolons (MP). Für die meisten UAW der GC-Therapie ist die sogenannte Transaktivierung verantwortlich, die die Expression von Genen stimuliert [24]. Transrepression hingegen ist verantwortlich für immunsuppressive und antiinflammatorische Effekte [22]. Dieser genomische Pfad ist ab Dosen von > 30 mg pro Tag fast vollständig gesättigt und voll funktional [24]. Nicht-genomische Effekte werden hingegen bei Dosen > 100 mg pro Tag aktiviert und scheinen potenter sowie weniger toxisch [150]. Von diesem schnellen und effektiven nicht-genomischen Pfad profitieren pulsatile Gaben intravenösen MPs [23]. Die Dosis hängt dabei von Schwere der Erkrankung und Körpergewicht ab und beträgt beispielsweise 250-1000 mg pro Tag für drei Tage im Falle eines akuten schweren Schubes [58, 127]. Ruiz-Arruza et al. konnten 2014 in ihrer Kohorte zeigen, dass die kumulative Dosis intravenösen MPs nicht mit höherem Schaden assoziiert war [149]. Doch auch bei einer erfolgreichen Dosisreduktion auf unter 5 mg pro Tag bleibt das Problem der Langzeitbehandlung. Untersuchungen zeigen immer wieder, dass viele Patienten eine Dauerbehandlung mit GC erhalten, obwohl der Schaden langfristig niedrig dosierter Glukokortikoide belegt ist, ein Nutzen aber nicht [106, 123, 149]. Zwar steigen die Fälle erfolgreichen Ausschleichens seit dem Jahr 2000 und auch der Anteil der Patienten mit hohen GC-Dosen sinkt, viele Patienten erhalten aber weiterhin GC-Dauertherapien [175, 190]. Es fehlen noch immer ausreichende Strategien für Ärzte, wann die Therapie ausgeschlichen werden kann, sodass diese Entscheidung in der Regel von der Erfahrung des behandelnden Arztes abhängt [161].

2.4.3 Immunsuppressiva

Zum Erweitern der Therapie oder auch zum Einsparen von GC können beim SLE verschiedene Immunsuppressiva (IS) eingesetzt werden [157]. Abgesehen von AZA sind jedoch keine weiteren IS zugelassen, sondern werden off-label eingesetzt [63]. In einer Kohorte von Zen et al. (2020) war MMF mit 65,5 % das am häufigsten eingesetzte IS, gefolgt von AZA (42,6 %), Cyclophosphamid (CYX; 29,8 %) und MTX (26,3 %) [194]. Insgesamt nahmen laut einer Befragung der Lupuslangzeitkohorte LuLa durch Kernder et al. im Jahr 2011 48 % der Patienten IS zu sich [90]. Besonders AZA und MMF haben sich als effektive Erhaltungstherapeutika erwiesen, wobei Studien sich widersprechen bezüglich der besseren

Wahl zwischen beiden Medikamenten [100]. Auch die EULAR empfiehlt bei mangelnder Symptomkontrolle unter Antimalariamitteln und Glukokortikoiden (beziehungsweise um eine Dosisreduktion von GC zu unterstützen) MMF, AZA oder MTX aufgrund reichlicher Erfahrung und relativ sicherer Nutzungsprofile [58]. Dabei ist die Evidenz etwas besser für MTX, AZA aber kompatibler mit möglichen Schwangerschaftsüberlegungen [138]. MTX ist bei starken Nierenfunktionseinschränkungen und Schwangerschaftswunsch absolut kontraindiziert [56]. MMF zeige noch etwas bessere Ergebnisse als AZA oder MTX, habe aber ein hohes teratogenes Potenzial und höhere Kosten, was den Einsatz bremse [58]. Bei AZA müssen v. a. in den ersten Wochen Blutbild und Transaminasen engmaschig kontrolliert werden [10]. Als Second-Line-Medikamente haben Calcineurin-Inhibitoren wie Ciclosporin und Tacrolimus vielversprechende Ergebnisse gezeigt [100].

2.4.4 Belimumab

Im Juli 2011 wurde mit Belimumab erstmals seit vielen Jahren ein neues Medikament für die Lupustherapie zugelassen. Es ist ein monoklonaler Antikörper gegen den B-Lymphozytenstimulator BLYS, zugelassen als „Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem systemischem Lupus erythematodes, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen“ (Zulassungstext) [63]. Belimumab verringert die Krankheitsaktivität und mindert den akkumulierten Schaden gegenüber der Standardtherapie, wie Langzeitdaten im Rahmen einer Metaanalyse von Urowitz et al. (2019) zeigen konnten [78, 173]. Vollenhoven et al. (2012) berichten zusätzlich von Verbesserungen mentaler Symptomaten sowie Fatigue unter Belimumab [176]. Auch die Kosten der Behandlung sinken, da weniger Arzt- und Krankenhausbesuche in Anspruch genommen werden [78]. Dennoch empfehlen die deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und die EULAR den Einsatz erst bei Therapierefraktärität trotz einer individuell angepassten Standardtherapie [58, 63]. Diese soll ein AMM sowie eine Immunsuppression beinhalten, wobei keine minimal notwendige IS-Begleitung festgelegt wurde. Auch die Notwendigkeit regelmäßiger erhöhter GC-Dosierungen kann eine mögliche Indikation darstellen, da ein GC-sparender Effekt des Medikaments in beiden Phase-III-Studien (BLISS-52 und BLISS-76) dokumentiert wurde. Als Prädiktoren eines Ansprechens ergaben sich aus den beiden Studien (n=1684) eine höhere Krankheitsaktivität (SELENA-SLEDAI ≥ 10), niedriges Komplement, positive anti-dsDNA-AK, eine GC-Therapie sowie eine Krankheitsaktivität von maximal zwei Jahren [67, 176]. Auch geringer Schaden zu Therapiebeginn erhöht die Wahrscheinlichkeit eines günstigen Krankheitsverlaufs [67]. Die DGRh empfiehlt eine Dosierung von 10 mg pro kg Körpergewicht zu Beginn zwei Mal in zweiwöchigen Infusionsintervallen und anschließend alle vier Wochen [63].

Belimumab zeigte in den Zulassungsstudien insgesamt eine gute Verträglichkeit. Zu den häufigsten UAW zählen u. a. Übelkeit, Diarrhoe, bakterielle und virale Infektionen sowie Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen [95]. Iaccarino et al. (2018) berichten von etwa 40 % der Patienten ihrer Kohorte, die das Medikament aufgrund von UAW absetzten [78]. Insgesamt traten bei 70,2 % der Patienten UAW auf, hauptsächlich Infektionen (60,5 %). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und mindestens vier Monate darüber hinaus eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden [63].

2.4.5 Rituximab

Rituximab (RTX) ist ein monoklonaler AK gegen CD20, ein Oberflächenmarker von B-Zellen. RTX wurde 1997 zugelassen für die Therapie des Non-Hodgkin-Lymphoms und hat seitdem weitere Zulassungen beispielsweise für Autoimmunerkrankungen wie die rheumatoide Arthritis erhalten, nicht aber für die Behandlung von Lupuspatienten [28]. Allerdings hat sich das Medikament in den letzten Jahren zu einer der Off-Label-Therapiemöglichkeiten des SLE entwickelt, sodass es 2016 einer Untersuchung von Rydén-Aulin zufolge von etwa 5-10 % der SLE-Patienten in Europa eingenommen wurde [153].

Trotz einer größeren Anzahl an Studien, die den Nutzen von RTX vor allem in therapierefraktären Patienten demonstrieren konnten, konnten die primären Endpunkte in zwei randomisierten kontrollierten Studien (EXPLORER für nicht-renalen und LUNAR für renalen SLE) nicht erreicht werden [28, 117, 145, 148]. Diese wurden jedoch im Nachhinein für große Schwächen im Design kritisiert. Beispielsweise wurden therapierefraktäre Patienten ausgeschlossen – eben jene Gruppe, für die besonders große Effekte gezeigt werden konnten [100]. Außerdem wurde die Begleitmedikation neben dem Vergleich zwischen RTX und Placebo nicht eingeschränkt, was dazu geführt haben könnte, dass große Mengen an Glukokortikoiden die Effekte von RTX maskierten [99]. Allerdings wäre es ethisch schwierig, eine Studie zu designen, bei der der experimentelle Arm keinerlei Begleitmedikation erhält, so Lateef et al. (2012) [100]. Dennoch zeigt die Behandlung in der klinischen Praxis gute Effekte und weitere Untersuchungen sind nötig [4, 29].

Die EULAR empfiehlt den Einsatz erst, nachdem bereits mehr als ein übliches IS fehlgeschlagen ist, typischerweise bei Patienten mit LN oder therapierefraktärem Verlauf [58]. Auch Rydén-Aulin et al. (2016) sowie Cassia et al. (2019) empfehlen den Einsatz vor allem bei schwereren oder therapierefraktären Verläufen [29, 153].

In einer Meta-Analyse untersuchten Alshaiqi et al. (2018) die Effekte von RTX und dokumentierten eine signifikante Reduktion der Schadensindices BILAG und SLEDAI, über 50 % „complete remission“ sowie eine GC-Reduktion von bis zu -22,93 mg pro Tag im Durchschnitt. An UAW dokumentierten sie vor allem Infektionen, Infusionsreaktionen und Thrombozytopenien [4].

2.4.6 Therapie der Lupusnephritis

Die LN als häufig prognosebestimmendes Symptom muss zunächst mit einer Biopsie gesichert werden. Die Therapie besteht dann aus einer Induktionsphase und einer anschließenden Erhaltungsphase über mindestens drei Jahre. Als Therapeutika haben sich MMF und niedrig-dosiertes CYX, eventuell in Kombination mit GC, bewährt, wobei Daten suggerieren, dass GC in der Therapie der LN nicht erforderlich sind [58, 60]. Nach drei Jahren ist eine kontinuierliche Therapiereduktion anzustreben, beginnend mit Glukokortikoiden [15].

2.4.7 Therapie des Antiphospholipidsyndroms

Die EULAR empfiehlt für SLE-Patienten mit APL-AK niedrig-dosierte Acetylsalicylsäure, wobei nicht ganz klar ist, ob dies für alle Patienten gilt oder nur für solche mit Risikoprofil. In Zeiten erhöhter Thrombosegefahr wie Schwangerschaft oder nach Operationen können Patienten zusätzlich eine Antikoagulation mit Heparin erhalten, wobei diesbezügliche Studien noch ausstehen. In einer randomisierten Studie hat sich gezeigt, dass Rivaroxaban zu vermehrten thromboembolischen Ereignissen im Vergleich zu Warfarin geführt hat, weshalb direkte orale Antikoagulanzen bei SLE-Patienten vermieden werden sollten [58].

2.4.8 Adjuvante Therapien

Obwohl die Lebenserwartung von SLE-Patienten durch medikamentöse Behandlungen in den letzten Jahrzehnten erheblich gestiegen ist, gibt es nach wie vor erhebliche unerfüllte Bedürfnisse bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL), z. B. bei der Behandlung von Fatigue, Schmerzen oder psychischen Symptomen. Das Ziel pharmakologischer Therapien besteht vorrangig in der Senkung der Krankheitsaktivität, wobei die HRQoL ein von der SLE-Krankheitsaktivität unabhängiges Konstrukt ist (s. Kapitel 2.5.3). Auch Komorbiditäten wie beispielsweise die Adipositas, die bei bis zu 39 % der SLE-Patienten vorliegt, werden durch die medikamentöse SLE-Therapie nicht adressiert, sondern zum Teil sogar verstärkt [134]. Daher hat die EULAR schon 2008 körperliche Aktivität, Gewichtskontrolle und Raucherentwöhnung als positive adjuvante Strategien zur Lupusbehandlung genannt [14]. In diesem Kapitel werden diese und weitere adjuvante Therapiemöglichkeiten besprochen.

2.4.8.1 Sporttherapie

SLE-Patienten leiden unter vielen Hindernissen, die eine ausreichende körperliche Aktivität behindern. Zu den körperlichen Hindernissen gehören unter anderem Arthritiden, Arthralgien, Anämie, Lungenbeteiligung, Fatigue oder die Fibromyalgie. Diese führen dazu, dass häufig weder die Patienten noch die behandelnden Ärzte das Problem der körperlichen Inaktivität zu beheben versuchen. Eine systematische Metaanalyse von O'Dwyer et al. (2017) konnte zeigen, dass Sporttherapie die kardiorespiratorische Kapazität verbessern, Fatigue reduzieren

und psychologische Funktionalität verbessern kann. Wichtig ist auch, dass körperliche Aktivität für die Patienten sicher ist und sich nicht nachteilig auf die Krankheitsaktivität auswirkt [132]. In einer weiteren Übersichtsarbeit von Fangtham et al. (2019) wurde zwischen Heimtraining und aerobem Training unterschieden. Hierbei konnte vor allem das Heimtraining eine Besserung der Fatigue bewirken, während aerobes Training je nach Studie und Instrumentarium positive oder negative Ergebnisse hervorbrachte [44, 57]. Dabei könnten die komplexe, multifaktorielle Natur der Fatigue und die Tatsache, dass man sich auf selbstberichtete Messungen stützt, Gründe für die inkonsistente Evidenz sein [132].

Während also vor allem das Heimtraining die Fatigue verbessert, konnten Fangtham et al. in ihrer Übersichtsstudie zeigen, dass vor allem das aerobe Training eine Verbesserung der HRQoL bewirkt, während der Effekt des Heimtrainings auf die HRQoL unklar bleibt [57]. O'Dwyer et al. konnten herausstellen, dass besonders das psychische Wohlbefinden und hier vor allem die Depression von der Trainingsintervention profitieren konnten [132].

Eine signifikante Verbesserung der Krankheitsaktivität durch die Sporttherapie konnte in der Metaanalyse von O'Dwyer et al. nicht herausgestellt werden und auch kardiovaskuläre Risikofaktoren blieben unverändert. So konnte im Gegensatz zu einer Vergleichskohorte ohne SLE bei den SLE-Patienten keine Verbesserung des Lipidprofils, der Zusammensetzung der HDL-Unterfraktionen oder der Serumspiegel von Glukose und Insulin bewirkt werden [132].

2.4.8.2 Psychologische Intervention

In oben genannter Arbeit konnten Fangtham et al. darstellen, dass psychologische Interventionen wie Psychotherapie oder -edukation eine Verbesserung von Depressionen und Schmerzen zur Folge haben, die ihrerseits wiederum einen großen Einfluss auf die Fatigue auswirken [57]. Vier von sechs der untersuchten Studien zeigten eine Verbesserung der HRQoL durch psychologische Interventionen. Auch Zhang et al. (2012) konnten in einer Metaanalyse zeigen, dass psychologische Interventionen einen signifikanten positiven Einfluss auf Depressionen, Stress und Angst ausüben [195].

2.4.8.3 Ernährung

Wie oben erwähnt, sind in Studien bis zu 39 % der SLE-Patienten adipös [134]. Diese Patienten zeichnen sich durch erhöhte Entzündungsmarker aus und auch sonst geht Fettleibigkeit bei SLE-Patienten mit einem schlechteren Krankheitsverlauf, einer höheren Krankheitsaktivität und einem größeren kumulativen Schaden einher [85, 118]. Auch Fatigue und schlechtere Funktionsfähigkeit der Patienten sind mit Fettleibigkeit assoziiert [80]. Zudem haben SLE-Patienten ein hohes Risiko, ein metabolisches Syndrom, Insulinresistenz oder Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln, welche wiederum mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind [93]. Aus diesen Gründen wird neben der körperlichen Aktivität auch auf die Ernährung als tragenden Faktor des metabolischen Syndroms ein besonderes Augenmerk

gelegt. In einer Übersichtsarbeit von Islam et al. (2020) konnten diese herausstellen, dass eine Ernährung, die eine Restriktion von Kalorien und Proteinen sowie die Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln wie Vitaminen, Omega-3/6-Fettsäuren und Mineralien einschließt, eine Möglichkeit darstellt, um Entzündungsreaktionen bei SLE-Patienten einzudämmen [80]. Die Proteinrestriktion könnte dabei vor allem die Progression einer Lupusnephritis bremsen, wie Milovanov et al. (2013) beobachten konnten [119].

Eine besondere Betrachtung kommt dem fettlöslichen Vitamin D zu, das zum einen eine starke Wirkung auf Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Immunmodulation ausübt und damit eine schützende Wirkung bei verschiedensten Erkrankungen ausübt [98]. Sogar eine direkte Verbindung eines schweren Vitamin-D-Mangels zur Pathogenese des SLE wird vermutet [196]. Auch eine Assoziation des Vitamin-D-Spiegels zur Krankheitsaktivität konnte festgestellt werden [84]. Zum anderen gibt es insbesondere bei Lupuspatienten durch die Vermeidung von UV-Licht als Krankheitstrigger, durch eine gestörte Vitamin-D-Synthese bei Niereninsuffizienz oder durch die Einnahme von Medikamenten wie GC negative Einflussfaktoren auf die Vitamin-D-Synthese. So konnte bei Metaanalysen festgestellt werden, dass die Vitamin-D-Spiegel bei den untersuchten SLE-Patienten im Vergleich zu den Kontrollgruppen signifikant erniedrigt waren [79]. In der Konsequenz konnte eine brasilianische Studie zeigen, dass eine Vitamin-D-Supplementierung zu einer signifikanten Senkung des SLEDAI und einer Verbesserung der Fatigue führt [104]. Auch bei der Schädigung von Podozyten bei Patienten mit Lupusnephritis spielt Vitamin D eine schützende Rolle, was ein potenzielles therapeutisches Ziel sein könnte [189].

2.4.9 Basistherapie

In diesem Kapitel wurden die unterschiedlichen medikamentösen und adjuvanten Therapieansätze dargelegt. Zusammenfassend kann man festhalten, dass die grundlegende Therapie des SLE sich laut Mucke et al. (2019) aus fünf Elementen zusammensetzt [127]. Zum einen gehören Antimalariamittel fest dazu, wie oben bereits beschrieben wurde. Auch ein vollständiger Impfschutz ist wichtig, da im Laufe der Therapie häufig diverse Immunsuppressiva eingesetzt werden mit der gravierenden Nebenwirkung möglicher Infektionen. Da UV-Licht der bestbeschriebene Umwelttrigger des SLE ist, ist Sonnenschutz grundlegend [105]. Der Sonnenschutz ist nur einer der in Kapitel 2.3.8.3 genannten Gründe, weshalb die Supplementation von Vitamin D bei SLE-Patienten enorm wichtig ist. Auch bei der Osteoporoseprophylaxe u. a. aufgrund einer häufigen GC-Therapie spielt Vitamin D naturgemäß eine entscheidende Rolle. Diese werde laut Kerndokumentation bei 55 % der Patienten eingesetzt und habe unter den einzelnen Therapieelementen laut einer Befragung der LuLa zusammen mit AMM den größten Einfluss auf den Schaden und zusammen mit einer Blutdruckeinstellung den größten Einfluss auf die Krankheitsaktivität [2, 90, 100]. Auch kardiovaskuläre Risikofaktoren spielen eine große Rolle, weshalb sie von Mucke et al. zur

Basistherapie hinzugezählt werden. Hier sind vor allem Statine zu nennen, obwohl ihre Wirkung im Zusammenhang mit SLE umstritten ist [46, 58]. Im Zusammenspiel werde dieses Konzept jedoch deutschlandweit bei unter 50 % der Patienten verfolgt, weshalb Mucke et al. hier großen Nachbesserungsbedarf sehen [127].

2.5 Remission

2.5.1 Definitionen

Mit dem Ziel vor Augen, den Patienten das bestmögliche Outcome zu ermöglichen, hat sich die Therapiestrategie des SLE in den letzten Jahren wegbewegt von einer symptom-basierten hin zu einer zielorientierten Herangehensweise. Therapeutische Ziele zu identifizieren und zu verfolgen, hat zu einer besseren Behandlung der Patienten geführt [175]. So schreiben auch Gatto et al. (2020) und Piga et al. (2017), dass Remission und geringe Krankheitsaktivität („lupus low disease activity state“, LLDAS) mit geringerem Organschaden und besserer Prognose einhergehen, besonders, wenn sie in frühen Krankheitsstadien erreicht werden (s. auch Kapitel 2.2.2) [67, 140].

Befragt man Ärzte, so befindet sich der Großteil ihrer SLE-Patienten in Remission. Vergleicht man diese jedoch mit nachweislich nicht remittierten Patienten, findet man große Übereinstimmungen bezüglich Therapie und Krankheitslast, so Mucke et al. (2019), was daher rührt, dass nach ärztlicher Einschätzung die Remission einen Zustand beschreibt, in dem man nichts mehr tun muss oder kann [127]. Außerdem ist es häufig, dass remittierte Patienten aus Angst vor Schüben weiterhin die gleiche Therapie erhalten wie vor der Remission. Der Zeitpunkt eines Ausschleichens ist häufig von Erfahrung und Einstellung des behandelnden Arztes abhängig [161, 194]. Und auch Fischer-Betz et al. forderten bereits 2005 definierte Kriterien zur Remission und damit für das Beenden einer Therapie [64]. Zu diesem Zweck wurden im Jahr 2015 parallel zwei Definitionen geringer Krankheitsaktivität entwickelt. Die eine, „definition of remission in SLE“ (DORIS) sollte wirkliche Remission abbilden, die andere, LLDAS, einen Zustand der geringsten noch akzeptablen Krankheitsaktivität [66, 174].

Das Ergebnis der Task Force zur Definition der Remissionskriterien waren vier verschiedene Remissionsstufen, basierend auf vier Bereichen: Krankheitsaktivität, Serologie, „Physician global assessment“ (PGA) und Therapie [127]. Remission sollte ein andauernder Zustand ohne Symptome oder Anzeichen von SLE sein, gemessen am klinischen SLE-Krankheitsaktivitätsindex cSLEDAI [174]. Der Zusatz des PGA sollte die Perspektive des Klinikers und bestmöglich auch die des Patienten beitragen, um damit die Lücken im cSLEDAI zu füllen. Dabei wurden die zwei Kategorien „Remission ohne Therapie“ und „Remission unter Therapie“ aufgestellt. Remission ohne Therapie erlaubt lediglich die Gabe von AMM, während Remission unter Therapie zusätzlich niedrig dosierte Glukokortikoide (≤ 5 mg Prednison-Äquivalent pro Tag) sowie Erhaltungsdosen von Immunsuppressiva und/oder Biologika

erlaubt. In einer Kohorte von Zen et al. fanden diese bei Patienten in Remission ohne Therapie die größte Chance auf langfristige Remission und damit ein besseres Outcome [191]. Saccon et al. (2020) untersuchten die drei Kriterien cSLEDAI = 0, PGA < 0,5 und Prednison ≤ 5 mg pro Tag unabhängig voneinander auf ihren Einfluss auf den Schaden [155]. Es stellte sich heraus, dass cSLEDAI = 0 das am häufigsten erreichte Ziel war und gleichzeitig kurz- bis mittelfristig die besten Ergebnisse hinsichtlich des SLICC/ACR Schadensindex lieferte. Doch obwohl der langfristige Schaden nicht mit der aktuellen HRQoL korreliert ist und der PGA diese zumindest annähernd abbilden könnte, warnen Saccon et al. davor, dass der PGA eine hohe Interobserver- und Intraobserver-Variabilität aufweist und damit ein Miteinbezug dieses Wertes zu einer Übertherapie der betroffenen Patienten führen könnte [35]. Bezüglich des Ziels von ≤ 5 mg PÄ pro Tag schreiben sie, dass ein Auslassen dieser Bedingung für eine Remissionsdefinition kurz- bis mittelfristig keine signifikante Veränderung des Schadens bei per Definition Remittierten bewirkt. Allerdings zeigen Studien, dass Glukokortikoide langfristig einen sehr großen Beitrag zum Damage leisten [150]. Ihr Fazit ist, dass anfangs cSLEDAI = 0 das Ziel sein sollte, während man sich mittelfristig darauf konzentrieren sollte, auch die GC-Dosis unter die Schwelle von 5 mg pro Tag zu drücken. Abschließend ist zu sagen, dass Tani et al. (2018) herausfanden, dass es keinen Unterschied macht, ob man SLEDAI oder ECLAM als Aktivitätsscore nutzt, was suggeriert, dass in der Praxis der Arzt entscheiden kann, welcher Score ihm am geläufigsten ist, ohne dass dies das Outcome verändert [163].

LLDAS auf der anderen Seite hat etwas weniger strikte Kriterien: SLEDAI-2K ≤ 4 ohne Aktivität in großen Organsystemen; keine neue Aktivität im Vergleich zur Voruntersuchung; PGA ≤ 1; ≤ 7,5 mg Prednison-Äquivalent pro Tag und gut-tolerierte Erhaltungsdosen von Immunsuppressiva bzw. Biologika [66]. Ob die Serologie ein eigener Teil der Definition sein sollte, wird kontrovers diskutiert [71]. Allerdings haben steigende anti-dsDNA-Spiegel eine größere Aussagekraft bezüglich zukünftiger Schübe als absolute Werte, weshalb Piga et al. (2017) vorschlagen, eher diese Veränderung ins Blickfeld der LLDAS-Definition zu setzen als dauerhaft erhöhte Werte [137, 140]. Eine Abwandlung des normalen LLDAS ist LLDAS5, LLDAS mit GC ≤ 5 mg Prednison-Äquivalent pro Tag, die in einer Kohorte von Tani et al. (2018) nahezu jeder Patient mit LLDAS erfüllte [163]. Die geringere Dosis scheint also in der Praxis ein erreichbares Ziel zu sein. In einer anderen Studie von Tani et al. (2019) gelang das Absetzen der Glukokortikoide in 84,6 % der Fälle, wobei 23 % dieser Patienten anschließend einen Schub erlitten, was eine engmaschige Kontrolle nach Ausschleichen gebietet [161]. Dabei ist es wichtig, vor allem auf die Krankheitsaktivität vor Absetzen zu achten, da diese einen signifikanten Einfluss auf die Schubwahrscheinlichkeit hat. Es macht allerdings keinen Unterschied, ob der Patient sich in Remission oder in LLDAS befindet, wodurch beide Zustände einen guten Zeitpunkt zum Ausschleichen der GC darstellen.

2.5.2 Erreichbarkeit der Remissionskriterien und benötigte Remissionsdauer

Zen et al. (2017) berichten von einer Remissionsrate in der Literatur von 32 bis 74 %, während van Vollenhoven et al. (2014) in einer Metastudie eine Remission über mehr als ein Jahr in 10-40 % der Fälle sehen [175, 192]. Eine Analyse von Thiele et al. (2013) zeigte, dass ein häufiger Grund für ein Verfehlen der Kriterien Schmerzen und Fatigue waren, während in der Kohorte von Piga et al. (2017) das häufigste unerreichte Kriterium für LLDAS die Prednisondosis $\leq 7,5$ mg war [140, 166]. Als negative Prädiktoren stellten sich eine Nierenbeteiligung und serologische Aktivität heraus. In der Kohorte von Tani et al. (2018) stellten Gelenk- und kutane Manifestationen Risikofaktoren für das Verfehlen der Kriterien dar, während eine geringe Krankheitsaktivität zu Beginn der stärkste positive Prognosefaktor war [163].

Bei der Frage nach dem Schutz vor Schaden spielt neben den erreichten Remissionskriterien auch die Dauer der Remission eine entscheidende Rolle. In zwei getrennten Kohorten von Zen et al. (2017, 2018) stellten sich zwei aufeinanderfolgende Jahre in LLDAS als Mindestdauer für eine protektive Wirkung heraus [192, 193]. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das Erreichen einer Remission für viele Patienten ein erreichbares Ziel ist, ihr Erhalten über einen längeren Zeitraum hinweg jedoch eine große Herausforderung darstellt. Das zeigen auch obenstehende Daten von van Vollenhoven et al., die nach einem Zeitraum von über einem Jahr nur noch 10 bis 40 % der Patienten in Remission sehen [175]. Tani et al. (2018) konnten in ihrer Kohorte zumindest bei 36,5 % LLDAS über fünf Jahre erreichen [163].

2.6 Komorbiditäten, Damage und Mortalität

2.6.1 Komorbiditäten

Die Langzeitprognose für Lupuspatienten hat sich in den vergangenen Jahrzehnten entscheidend verbessert. Lag die 10-Jahres-Überlebensrate in den 1950er Jahren noch bei etwa 63 %, so war sie bis zu den 2000ern auf über 91 % angewachsen [109]. Mit dieser verlängerten Überlebensdauer ändert sich auch die klinische Präsentation des SLE. Der Fokus hat sich verschoben – weg von Mortalitätsraten, hin zu Begleiterkrankungen und Lebensqualität der Betroffenen. Auch chronisch akkumulierte Langzeitschäden, der sogenannte Damage, hervorgerufen durch die Erkrankung, aber auch durch verschiedene Therapeutika, rücken ins Blickfeld der behandelnden Ärzte.

Zu den Komorbiditäten, die am meisten in den Vordergrund rücken, gehören kardiovaskuläre Manifestationen. So ergab eine Querschnittsanalyse der Patienten der Lupuslangzeitstudie LuLa eine Hypertonieprävalenz von 33 %, während etwa 18 % Thrombosen bzw. Embolien beklagten [64]. Auch Karditiden und Koronararteritiden sowie frühzeitige Arteriosklerose sind schwerwiegende Komplikationen [95]. Gerade die Arteriosklerose, hervorgerufen unter anderem durch die chronische Entzündung, aber auch durch klassische Risikofaktoren wie

Bluthochdruck, Dyslipidämie oder die Einnahme von Glukokortikoiden spielen eine große Rolle [12, 25, 135]. Da die Prävalenz von klinischen Ereignissen wie Myokardinfarkten oder Schlaganfällen bei bis zu 13 % liegt und Lupuspatienten ein 5- bis 9-fach erhöhtes Risiko haben, einen Schlaganfall zu erleiden, wird empfohlen, bei allen SLE-Patienten das kardiovaskuläre Risiko anhand des SCORE zu errechnen [11, 33, 179].

Eine weitere wichtige Komorbidität ist die Lupusnephritis (LN). Etwa 50 % der Patienten entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung eine Nierenbeteiligung, welche eine große Rolle spielt bezüglich der Lebensqualität aber auch der Langzeitprognose der Betroffenen [33, 95, 100]. In Kohorten in Spanien und den USA ergab sich bei Nierenbeteiligung ein mehr als 2- bis 3-fach erhöhtes Sterberisiko gegenüber anderen Lupuspatienten [16, 183]. Aus diesem Grund sollten bei jeder Patientenvorstellung auch die Nierenparameter untersucht werden [10, 124]. Auch Krebserkrankungen finden sich gehäuft in SLE-Patienten, vor allem hämatologische Erkrankungen, Brust- oder Lungenkrebs sowie Plattenepithelkarzinome in vorgeschädigter Haut [100, 124].

Im Krankheitsverlauf spielen auch Infektionen immer wieder eine Rolle. So ergab eine Mitgliederbefragung des LuLa-Kollektivs 2011, dass 82,7 % der Teilnehmer im vergangenen Jahr eine Infektion gehabt hatten, von denen 13 % zu einer Hospitalisierung führten [33]. In einem 2500 Patienten umfassenden Kollektiv von Nossent et al. (2007) waren Pneumonie und Sepsis die häufigsten Komplikationen einer Infektion [129]. Bongu et al. (2002) schreiben, dass mindestens 50 % aller SLE-Patienten im Laufe ihrer Erkrankung eine oder mehrere schwere Infektionen erleiden, welche insgesamt in über 30 % der Fälle für den Tod von Lupuspatienten verantwortlich sind und in den ersten Jahren sogar die Haupttodesursache darstellen [18, 34, 95]. Ein Grund für diese Häufung seien neben medikamentöser Immunsuppression auch eine krankheitsbedingte Veränderung des Immunsystems wie beispielsweise die Komplementverminderung [33].

Eine große Belastung für Patienten sind neurologische und neuropsychiatrische Manifestationen [91, 198]. Die häufigsten Symptome reichen dabei von Kopfschmerzen, über affektive Störungen, Krämpfe und kognitive Dysfunktion bis hin zu zerebrovaskulären Erkrankungen [124]. Insgesamt wird ihre Häufigkeit mit 15-50 % angegeben, wobei die Zuordnung einzelner Symptome zum SLE im klinischen Alltag häufig schwer fällt [95, 100]. Hervorzuheben ist die kognitive Dysfunktion, deren Prävalenz Kiani et al. (2010) mit bis zu 84 % angeben [91]. Sie reicht von Intelligenzminderung zu Schwierigkeiten beim Lernen, Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Motorik und trägt oft entscheidend zur verringerten Lebensqualität der Betroffenen bei. Erklärungsansätze sind hierbei zerebrovaskuläre Ereignisse, aber auch antineuronale AK sowie medikamentöse Nebenwirkungen.

Auch eine Assoziation mit psychosozialen Faktoren wie Depressionen und Fatigue ist bekannt [100]. Unter diesen psychosozialen Manifestationen leidet ein großer Teil der Lupuspatienten.

Torrente-Segarra et al. (2010) diagnostizierten in einer Studie bei 35,7 % ihrer Patienten eine Fibromyalgie, bei 19 % klinische Zeichen einer Depression sowie bei 35,7 % Ängste [168]. Dabei bestand zwischen den jeweiligen Diagnosen eine Assoziation, wohingegen Krankheitsaktivität laut Strand et al. (2000) keine Rolle spielt [160]. Fibromyalgie – eine Erkrankung, die geprägt ist von Schlafstörungen, Ängsten und chronischen Schmerzen – Depressionen und Fatigue tragen signifikant zur verringerten Lebensqualität der Betroffenen bei, wobei sich gerade die Fatigue als eine der häufigsten (bis zu 90 % Prävalenz) und zugleich belastendsten Komplikationen des SLE herausstellt [35, 40, 156, 164, 186, 201]. Während psychologische Effekte einer autoimmunen Erkrankung wie des SLE sicher eine Rolle zur Entstehung depressiver Symptomatiken spielen, liegt diese wahrscheinlich auch an erkrankungsspezifischen Mechanismen wie verändertem zerebralem Blutfluss [68]. In diesem Zusammenhang ist auch zu nennen, dass psychosoziale Manifestationen häufig auch zu Berufsunfähigkeit führen, welche wiederum die Gesellschaft stark belastet und auch bei den Patienten selbst zu geringerem Selbstwertgefühl und stärkerer Abhängigkeit führt [26, 91].

2.6.2 Damage

Für die Einschätzung der Krankheitslast eines Patienten spielt nicht nur die Krankheitsaktivität eine Rolle, sondern zu einem zunehmend dominierenden Teil auch der durch die Krankheit oder Medikamente verursachte chronische und meist irreversible Schaden, der sogenannte Damage [181]. Während Krankheitsaktivität zu Damage führt, ruft dieser wiederum weiteren Damage hervor und beeinflusst Morbidität und letztlich auch Mortalität, weshalb er jährlich mithilfe des SLICC Damage Index ermittelt werden sollte [69, 124, 128, 175]. Dabei hat man erkannt, dass ein Großteil dieses Schadens in den ersten Jahren nach Erkrankungsbeginn akkumuliert, während sich diese Kurve anschließend allmählich abflacht, was auch zu frühen Berufsausstiegen führt und wieder einmal die Wichtigkeit einer frühen Diagnostik und Therapie unterstreicht [64, 69, 198]. So zeigten Untersuchungen von Urowitz et al. (2012), dass nach einem Jahr etwa 10 % der Patienten irgendeine Form von Damage aufweisen, nach 5 Jahren jedoch fast 50 % [172]. Während nämlich in späteren Krankheitsjahren die Aktivität häufig abnimmt, akkumuliert der chronische Schaden weiter, was zu einer Verschiebung des Fokus führt und häufig zusätzliche Therapie erfordert [123]. Zugleich ist allerdings der chronische Schaden immer stärker auch durch die Therapie begünstigt, vor allem durch die langfristige Gabe von Glukokortikoiden. So fanden Gladman et al. (2003) in einer Studie heraus, dass im ersten Jahr der Studie noch 42 % des Schadens unabhängig von GC war, nach 15 Jahren allerdings nur noch 20 % [70].

2.6.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) umfasst u. a. Symptome, funktionellen Status und generelles Gesundheitsempfinden und kann durch verschiedene

Faktoren wie beispielsweise sozioökonomischen Status beeinflusst werden [185]. Dabei haben diverse Studien herausgefunden, dass der HRQoL wenig bzw. selten mit Krankheitsaktivität oder Schaden korreliert und damit eine unabhängige Domäne darstellen sollte. So wurde er beispielsweise bei SLE-spezifischen Treat-to-target-Empfehlungen als übergeordnetes Konzept („overarching principle“) hervorgehoben [49, 91, 162, 175, 178].

Man kann die HRQoL einteilen in physische Gesundheit (PCS) und mentale Gesundheit (MCS), wobei eine hohe PCS assoziiert ist mit der Einnahme von AMM, fehlender GC-Einnahme, geringerer Krankheitsaktivität, geringerer Fatigue, höherer Bildung und jüngerem Alter. Eine bessere MCS ist hingegen assoziiert mit höherem Alter und der Einnahme von Glukokortikoiden. Dies sehen Vordenbaumen et al. (2019) als einen der Gründe, weshalb ein Ausschleichen der GC auch vonseiten der Patienten häufig nicht erwünscht ist [178].

Eine geringere HRQoL ist hingegen assoziiert mit geringerer Therapieadhärenz und höherer Inanspruchnahme des Gesundheitssystems, was mit einem schlechteren individuellen Outcome und höheren sozioökonomischen Kosten einhergeht [83]. Aus diesem Grund empfiehlt die EULAR eine Abfrage der HRQoL bei jedem Patientenbesuch [124]. Da dies jedoch im klinischen Alltag häufig untergeht, gibt es mittlerweile Ideen für regelmäßigeren, patientennähere Erfassungen wie beispielsweise per App oder im Internet [49]. Auch eine Anpassung an verschiedene Sprachen und Kulturen sei unerlässlich, um eine verlässliche Erfassung zu garantieren [167].

Obwohl in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte erreicht wurden im Verständnis und in der Therapie des SLE, ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität von SLE-Patienten heute so gering wie die von Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder endgradiger COPD, wobei weder zur eigentlichen Krankheitsaktivität noch zum langfristigen Schaden eine Korrelation besteht [35, 65]. So werteten in einer Untersuchung von Zink et al. (2004) 35 % der Patienten ihren Gesundheitsstatus als „nicht so gut“ oder „schlecht“. Dieser Zustand scheint zeitlich, anders als der fluktuierende Verlauf der Krankheitsaktivität, relativ stabil zu sein und sollte daher laut Kiani et al. (2010) als unabhängiges Konstrukt betrachtet werden [91, 198]. Elemente, die zu einer besseren HRQoL beitragen könnten, untersuchten McElhone et al. (2010) und fanden 11 Bereiche wie das Körperbild, Nebenwirkungen von Medikamenten, Sexualfunktionen, Karriere, Fatigue oder Schmerzen [115]. Obwohl der Anteil der Patienten, die von starken Schmerzen berichteten, von 1993 bis 2016 von 17 % auf 12 % zurückgegangen ist und auch die mittlere Schmerzintensität sich verringert hat (von 3,3 auf 2,8), berichten immer noch viele Patienten von bedeutenden Einschränkungen im Alltag [2, 3]. Insgesamt ist hervorzuheben, dass eine schlechte HRQoL eine höhere Mortalität voraussagt und mit einer insgesamt geringeren Lebenszufriedenheit assoziiert ist [49]. So bewerteten in einer Studie von Kulczycka et al. (2010) 62 % der Patienten ihre Zufriedenheit mit dem Leben

als gering [96]. Die Verbesserung der HRQoL hat eine herausragende Bedeutung für die Betroffenen.

2.6.4 Krankheitsschübe

Der systemische Lupus erythematodes ist durch drei unterschiedliche Krankheitsverläufe gekennzeichnet: schubförmig-remittierend, chronisch aktiv oder ruhend, wobei trotz Standardbehandlung etwa 50 % der Patienten eine aktive Erkrankung aufweisen [139]. In einer Medicaid-Datenbank mit fast 15.000 Patienten hatten in 3,4 Jahren 97 % der Patienten mindestens einen Schub. 23 % erlitten einen schweren Schub, der typischerweise ein entschiedenes therapeutisches Eingreifen in Form von Immunsuppression erfordert [88, 175]. Obwohl absolute AK-Titer keine guten Prädiktoren für zukünftige Schübe sind, konnten Pan et al. zeigen, dass ein Anstieg von anti-dsDNA-AK einen Schub innerhalb der nächsten sechs Monate voraussagt, weshalb er eine engmaschige Überwachung der Krankheitsaktivität nach sich ziehen sollte [137]. Dabei stellte sich heraus, dass ein niedriges Komplement diesen Zusammenhang noch verstärkte und sogar eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen den anti-dsDNA-Titern und der Schubwahrscheinlichkeit bestand. Andersherum wirkt eine Serokonversion hin zu negativen AK protektiv gegen zukünftige Lupusschübe [97].

Eine Hauptrolle bei der Verursachung von Folgeschaden und damit auch direkten Kosten für das Gesundheitssystem spielt die Schubfrequenz, wobei sich als Faktoren für eine höhere Frequenz unter anderem jüngeres Erkrankungsalter, weibliches Geschlecht, geringes Einkommen, fehlende Einnahme von Antimalariamitteln und Dauer der Erkrankung herausgestellt haben [58, 78, 88].

Schübe führen wiederum neben einer messbaren Erhöhung des erlittenen Schadens auch zu Ausfällen im Privatleben der Patienten sowie zu höherer Nutzung des Gesundheitssystems. So berichten Katz et al., dass Patienten, die Schübe erleiden, bis zu dreimal häufiger ins Krankenhaus aufgenommen werden und bis zu 16-mal häufiger die Notaufnahme aufsuchen [88]. Ebenso erleiden die Betroffenen bis zu 30 % mehr Ausfälle im Beruf und größere Einschnitte bei außerberuflichen Tätigkeiten.

2.6.5 Erwerbstätigkeit

„Arbeitsunfähigkeit (AU) und vorzeitiges Ausscheiden aus dem Erwerbsleben zählen zu den gravierendsten Folgen rheumatischer Krankheiten“, schreiben Mau et al. Nicht nur die Einkommensverluste und damit die akute und langfristige wirtschaftliche Not, sondern auch die Vereinsamung durch verminderte soziale Kontakte und der Verlust des Selbstwertgefühls belasteten viele Patienten schwer [112]. Die Folgen für die Gesellschaft auf der anderen Seite seien direkte Kosten durch medizinische Leistungen und Kosten durch Produktivitätsausfälle, vor allem in Form von Erwerbsminderungsrenten (EM-Renten).

Die prozentuale AU pro Jahr ist gemessen am gesamten Patientenkollektiv seit 1997 um über 50 % zurückgegangen und auch die Zahl der EM-Renten ist zurückgegangen. So stellen Mau et al. (2014) Daten von 2011 denen von 2001 gegenüber, die einen Rückgang der EM-Renten bei Männern von fast 50 % und bei Frauen von etwa 25 % aufzeigen [112]. Dennoch verzeichneten SLE-Patienten im Jahr 2016 im Schnitt immer noch etwa 40 Fehltage und auch die Erwerbstätigkeit unter deutschen Lupuspatienten ist bis zu 47 % niedriger als in der Durchschnittsbevölkerung, je nach Krankheitsdauer und Geschlecht [2, 111]. Studien zeigen, dass innerhalb von fünf Jahren nach Diagnose bis zu 40 % der Lupuspatienten erwerbslos sind, während nach 20 Jahren über 60 % keine Anstellung haben [26, 88]. Damit ist SLE die Diagnose, die fast über alle Lebensalter hinweg bei beiden Geschlechtern mit der geringsten Erwerbstätigkeit einhergeht [112]. Ein Gefälle konnten hierbei Mau et al. (2008) bezüglich der Schulbildung und des Wohnorts aufzeigen: Bewohner der neuen Bundesländer sowie Patienten mit geringerer Bildung haben geringere Erwerbstätigkeitsquoten als der Durchschnitt [110]. Bemerkenswert sind zudem die geringen Anteile der Teilrenten, die nicht über dem Bundesdurchschnitt liegen. Es misslingt scheinbar bisher, Erkrankte mit gemindertem Leistungsvermögen im Erwerbsleben zu halten.

2.6.6 Mortalität

Wie eingangs erwähnt, hat sich die Mortalität der Lupuspatienten in den letzten Jahrzehnten deutlich gebessert. Doch, obwohl die 10-Jahres-Überlebensrate auf über 90 % angestiegen ist, findet sich weiter ein 2- bis 5-fach erhöhtes Sterberisiko gegenüber der Gesamtbevölkerung [33, 107, 109, 129]. Dabei findet sich laut Chehab et al. (2011) die höchste Mortalität bei Diagnosestellung. Danach fällt die Mortalitätsrate ab und stabilisiert sich dann deutlich über der Rate der Normalbevölkerung [33]. Auch Nossent et al. (2007) beschreiben eine Abflachung der klassischen bimodalen Mortalitätskurve mit 10 % der Tode im ersten Jahr und insgesamt 40 % nach über zehn Jahren Krankheitsaktivität, wobei die mediane Krankheitsdauer zum Todeszeitpunkt zehn Jahre beträgt [129].

Die Hauptursachen der Todesfälle unter Lupuspatienten sind bakterielle Infektionen als Folge von Immunsuppression und Krankheitsaktivität (> 30 %) sowie kardiovaskuläre Komplikationen infolge beschleunigter Arteriosklerose (48 %) [34, 73, 95, 105, 127]. Dabei tragen in den ersten Jahren vor allem Infektionen zum erhöhten Mortalitätsrisiko bei, bis sie nach etwa fünf Jahren von den kardiovaskulären Komplikationen abgelöst werden [42]. Ab diesem Zeitpunkt übersteigt der akkumulierte chronische Schaden den akuten Schaden der Krankheitsaktivität [129]. Obwohl es wichtig ist, klassische Risikofaktoren zu reduzieren, kann das erhöhte Mortalitätsrisiko nicht allein durch sie erklärt werden [105, 127]. Studien weisen darauf hin, dass neben der entzündlichen Krankheitsaktivität auch Medikamente eine Rolle spielen, beispielsweise Glukokortikoide [184]. Eine weitere schwerwiegende und häufig

verlaufsbestimmende Komplikation ist die LN. Eine Nierenbeteiligung des SLE war in einer spanischen Studie mit einem mehr als 3-fach erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden [16].

Abseits der Organbeteiligungen kann man aber auch an einem früh im Krankheitsverlauf eingetretenen Schaden ein bis zu 4-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko festmachen [62, 144]. Nicht zuletzt spielen die HRQoL sowie klassische Risikofaktoren wie Ethnizität und Einkommen eine Rolle bei der Mortalität von Lupuspatienten [49, 180].

2.7 Gesundheitspolitik

2.7.1 Versorgungsforschung und Kosten

„Da SLE eine relativ seltene und überaus komplexe Erkrankung ist, bleibt seine globale Belastung – bezüglich Inzidenz und Prävalenz, differenzierte Auswirkung auf Populationen, Kosten und Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) – unterschätzt und wenig verstanden“.

Um diesem von Carter et al. (2016) beschriebenen Problem entgegenzutreten, ist eine funktionierende Versorgungsforschung unabdinglich [26]. Die Versorgungsforschung liefert Daten für die klinische Entscheidungsfindung, wie Edelmann und Mau (2014) anhand des Biologika-Registers RABBIT illustrieren, das hilft, individuelle Risikoprofile zu errechnen und daran Therapien auszurichten [52]. Auf der anderen Seite können internationale Forschungsergebnisse oft nicht ohne Weiteres von einem Land auf das andere übertragen werden, weshalb in Deutschland erhobene Daten von besonderem Wert sind [110]. Diese wiederum benötigen eine Dokumentationsbereitschaft der Gesundheitsversorger sowie eine zeitgemäße Weiterentwicklung der Dokumentationsroutinen [52].

Die ökonomische Bürde des SLE ist enorm. In einer Metaanalyse von 2016 fanden Carter et al. heraus, dass die direkten Kosten des SLE die der Durchschnittsbevölkerung bis um das 6-fache übersteigen und bis zu 71.000 \$ pro Jahr und Patient betragen [26]. Die indirekten Kosten überstiegen die direkten Kosten wiederum um das 2- bis 4-fache. Treiber dieser Kosten sind vor allem Organschäden wie die LN, aber auch Krankheitsschübe, hohe Krankheitsaktivität und Erkrankungsdauer. So zeigen kanadische Daten, dass Patienten mit endgradiger Nierenerkrankung fast fünfmal so hohe Kosten verursachen wie solche ohne Nierenschäden, wobei ein Patient, der schwere Schübe erlitt, in einer Umfrage von Katz et al. (2020) fast dreimal so hohe Kosten verursachte wie einer, der nur milde Schübe erlitt – bei Kosten pro Schub von bis zu 11.716 \$, hauptsächlich durch Krankenhauseinweisungen [30, 36, 88].

Die Zahlen für Deutschland sind deutlich älter. In einer Analyse der Daten der Kerndokumentation von 2002 errechneten Huscher et al. direkte jährliche Kosten von durchschnittlich 3191 € sowie indirekte Kosten von durchschnittlich 11.220 € (Der HCA (human capital approach) berechnet die Kosten aller AU-Jahre bis zum üblichen Renteneintrittsalter)

[77]. Damit lagen die Kosten pro SLE-Patienten höher als die der rheumatoiden Arthritis. Da sich Behandlung und Medikation des SLE seit dem Jahr 2002 deutlich verbessert haben, sind die Daten nicht äquivalent auf heute übertragbar, ermöglichen jedoch eine Einordnung. Die direkten Kosten sinken mit zunehmender Erkrankungsdauer, was Huscher et al. zum einen auf einen sogenannten Healthy-Survivor-Effekt zurückführen, andererseits aber auf Krankenhausaufenthalte vor allem in den ersten fünf Jahren.

2.7.2 Inanspruchnahme des Gesundheitssystems und medizinische Infrastruktur

Der SLE hatte in einer Untersuchung in den USA 2010 die sechstöchteste Krankenhausaufnahmerate unter allen medizinischen Diagnosen [54]. Auch in Deutschland betrug 2018 die Prozentzahl der SLE-Patienten, die im vorausgegangenen Jahr mindestens einen Krankenhausaufenthalt hatten, 7 %, bei einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 21 Tagen [45]. Diese war allerdings seit 1994 kontinuierlich zurückgegangen von damals 21 % mit durchschnittlich 33 Tagen Aufenthalt. In einer koreanischen Kohorte waren Krankheitsschübe der Hauptgrund für Krankenhausaufenthalte und auch in anderen Studien konnte dieser Zusammenhang gezeigt werden [88, 101].

In einer Befragung der LuLa-Kohorte durch Kernder et al. (2020) konnte ermittelt werden, dass mehr klinische Versorgung die Krankheitsaktivität, den Schaden und die gesundheitsbezogene Lebensqualität positiv beeinflusste [90]. Eine Befragung durch Danoff-Burg und Friedberg (2009) hingegen entdeckte bei 45 % der Patienten einen ausreichenden Arztkontakt als unerfülltes medizinisches Bedürfnis [41]. Der hohe Bedarf an medizinischer Versorgung steht in starkem Kontrast zum massiven Unterangebot an Rheumatologen in Deutschland. Zink et al. berechneten 2016 in ihrem Update zum „Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Versorgungsqualität in der Rheumatologie“ einen Mindestbedarf von 1350 Rheumatologen in Deutschland [197]. Die tatsächliche Zahl lag hingegen bei 776, es fehlte also beinahe die Hälfte des Mindestbedarfs. Auch der errechnete Bedarf von 4000 stationären Betten in der rheumatologischen Versorgung wurde mit 3300 Betten deutschlandweit um 17,5 % untertroffen [197]. Allerdings gab es erhebliche regionale Differenzen: bei einem deutschlandweiten Schnitt von 1,1 Rheumatologen pro 100.000 erwachsenen Einwohnern wiesen die Stadtstaaten Bremen, Berlin und Hamburg beispielsweise Abdeckungen von 1,6-2,1 pro 100.000 Einwohnern auf, während es in Rheinland-Pfalz und dem Saarland nur 0,8 waren. Der errechnete Bedarf hingegen betrug 2 Rheumatologen pro 100.000 erwachsene Einwohner. Aufgeteilt auf Stadt- und Landkreise fand sich laut Edelmann (2014) in 35 % der Kreise überhaupt kein Rheumatologe und nur in 31 % der Kreise mehr als ein Rheumatologe pro 100.000 Einwohner [51].

Zink et al. (2017) fordern bei Verdacht auf eine entzündlich rheumatische Erkrankung eine Vorstellung bei einem internistischen Rheumatologen innerhalb von zwei Wochen [197]. Die Realität hingegen sah 2008 einen Zeitraum zwischen Überweisung vom Hausarzt und

Erstvorstellung beim Rheumatologen für über 60 % der Patienten von mehr als drei Wochen. Insgesamt lagen die Wartezeiten bei fast 70 % der Rheumatologen bei über vier Wochen [120]. Letztlich steht einer rechtzeitigen Diagnose und Therapie der Patienten vor allem die unzureichende Zahl internistischer Rheumatologen in der ambulanten Versorgung im Weg. Aufgrund der Altersstruktur der Rheumatologen ist aber selbst diese in Gefahr [200]. Um ausreichenden Nachwuchs zu generieren, muss es unter anderem an jeder medizinischen Fakultät ein ausreichendes rheumatologisches Lehrangebot geben, was bislang nicht der Fall ist [7, 147].

Eine Analyse der Kerndokumentation 2016 zeigte, dass der Anteil an SLE-Patienten, die innerhalb von 12 Monaten nach Symptombeginn Kontakt zu einem Rheumatologen hatten, zugenommen hatte auf 71 % [2]. Im Vergleich zu 1994 (2,6 Jahre) betrug die durchschnittliche Erkrankungsdauer bei Erstdiagnose 2012 nur noch 1,5 Jahre [3]. Aber auch diese Zeiten sind nicht ausreichend. Obwohl es für den SLE kein Frühbehandlungskonzept gibt wie bei der rheumatoiden Arthritis („early arthritis“), weisen Daten darauf hin, dass eine frühe Diagnose mit adäquater Therapie die Langzeitprognose der Patienten verbessern kann, auch weil dann früher nach typischen Organbeteiligungen wie der LN geschaut werden kann, für die es die stärkste Evidenz bezüglich der Früherkennung gibt [46, 62, 135]. In einer Metaanalyse von So et al. (2011) konnte gezeigt werden, dass jeder Monat Therapieverzögerung die Wahrscheinlichkeit eines renalen Rückfalls erhöht (OR = 1,03 pro Monat, $p = 0,002$) [159]. Auch die Früherkennung einer Lupus-Myelopathie konnte mit einem besseren Outcome assoziiert werden [175].

2.7.3 Arztwahl und Versorgungsqualität

Kernder et al. ermittelten in einer Befragung der LuLa-Kohorte 2020 bei 66 % der Patienten als Hauptansprechpartner einen Rheumatologen, bei 15 % ihren Hausarzt und bei 18 % einen anderen Facharzt, wobei die Patienten mit einem Rheumatologen als Hauptansprechpartner jünger waren und häufiger Glukokortikoide unter der Cushingschwelle (7,5 mg pro Tag) einnahmen [90]. In einer älteren Befragung der gleichen Kohorte suchten 68 % der Patienten ihren behandelnden Arzt mehr als einmal in den letzten drei Monaten auf, 26 % einmal, 5,8 % gar nicht. Im Median betrug die Frequenz fünf Besuche pro Quartal [64].

Es gibt wenige Studien, die den Einfluss der Versorgungsqualität auf das Outcome messen. Yazdany et al. konnten 2014 anhand einer großen Kohorte zeigen, dass hohe Versorgungsqualitätsscores einen geringeren Schaden nach sich ziehen [187]. Allerdings zeigen die Daten der Kerndokumentation, dass im Durchschnitt nur 61 % der Qualitätsparameter in der Versorgung erreicht wurden [90]. So beobachteten auch Zink et al. eine unzureichende Umsetzung der Leitlinien, die sich unter anderem in einer Dauertherapie mit GC oder mangelnder physikalischer Therapie widerspiegelt [38, 161, 199].

EULAR und DGRh sind sich einig, dass die stationäre Versorgung in spezialisierten Akutkliniken und -abteilungen mit einer multidisziplinären Behandlung erfolgen sollte [58, 197]. Einrichtungen mit hohen Fallzahlen wiesen laut Edelmann und Mau (2014) eine deutlich höhere Struktur- und Prozessqualität auf als solche mit weniger Routine [53].

2.7.4 Unerfüllte medizinische Bedürfnisse

Da Patienten mit chronischen Erkrankungen ihren Ärzten häufig nicht den vollen Umfang ihrer medizinischen Bedürfnisse mitteilen, dies aber wichtig ist, um eine optimale Versorgung sicherzustellen, befragten Danoff-Burg und Friedberg 2009 SLE-Patienten nach unerfüllten Bedürfnissen [41, 74]. Sie fanden heraus, dass jeder Patient mindestens eines hatte, wobei die Anzahl unerfüllter Bedürfnisse stieg, je älter die Patienten waren: Hauptsächlich beschäftigten die Patienten körperliche Symptome wie Fatigue (90,2 %), Schmerzen (80,4 %) und Schlafstörungen (75 %), aber auch psychosoziale Bedürfnisse waren häufig (91,1 %). 77,7 % der Patienten brauchten Hilfe im Gesundheitssektor. 38 % wussten nicht, wann sie am besten einen Arzt aufsuchen sollten, während 56 % sich Zugang zu einer Selbsthilfegruppe erhofften. 45 % waren unzufrieden mit der Kontinuität der Betreuung und der Menge an Zeit, die sie mit Ärzten verbrachten. Eine weitere Studie von Moses et al. (2005) ermittelte, dass 81 % der SLE-Patienten das Gefühl haben, vom Gesundheitssystem nicht genug im Umgang mit ihrer Fatigue unterstützt zu werden [126]. Als Folge daraus konnten Dua et al. (2012) zeigen, dass der Eindruck, den Patienten von der Behandlungsqualität und dem Einfühlungsvermögen des Arztes hatten, sich direkt auf ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirkte [48].

2.7.5 Patientenschulungen und -ermächtigung

Zink et al. schreiben 2017 im Namen der DGRh, dass „bei allen gesundheitspolitischen Prozessen die Patientenperspektive zu berücksichtigen [sei]. Der 'Aufbruch in das Jahrhundert des Patienten' [sei] notwendige Voraussetzung einer weiteren Professionalisierung der modernen Medizin“ [197]. Als Beispiel nennen sie die Patientenschulung „als Basis einer partizipativen Entscheidungsfindung“. Eine Befragung der LuLa-Kohorte ergab, dass Patienten mit selbst eingeschätztem niedrigerem Informationsstand zu der Notwendigkeit ihrer Behandlung häufig einen allgemein schlechteren Gesundheitszustand aufweisen [64]. Auch Mucke et al. (2019) führen das Outcome als Grund an: Wenn Patienten nicht im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung an einer Entscheidung für eine AMM-Therapie beteiligt werden, erhöht sich das Risiko für eine Nichteinnahme oder das Absetzen wegen unerwünschter Wirkungen. Deshalb muss man die Patienten durch Informationsbögen oder besser noch eine Patientenschulung dazu ermächtigen, an einer gemeinsamen Entscheidungsfindung teilhaben zu können [127]. Kankaya und Karadakovan (2020) fanden eine signifikante Besserung von Fatigue, Selbstwirksamkeit und Bewertung der Behandlung in Patienten, die an internetbasierten Schulungen oder Beratungen teilgenommen hatten [86].

Auch die Selbstbeurteilung könnte in diesem Rahmen an Bedeutung gewinnen. Studien haben gezeigt, dass einige Probleme, mit denen Patienten zu kämpfen haben, von ihnen selbst deutlich treffender beurteilt werden als von den behandelnden Ärzten [3, 162]. Eine partizipativere Entscheidungsfindung könnte zudem die Arzt-Patienten-Beziehung positiv beeinflussen. Uneinigkeiten bezüglich der Sicht auf die Krankheit und ihren Verlauf hingegen, die durch fehlende Informiertheit seitens der Patienten verstärkt werden können, können die Patientenbehandlung, das Outcome und die Therapieadhärenz negativ beeinflussen [162].

2.7.6 Impfungen und Therapieadhärenz

Wie in Kapitel 2.4.8 beschrieben, ist ein vollständiger Impfschutz ein wichtiger Teil der Basistherapie des SLE, da im Laufe der Therapie häufig diverse Immunsuppressiva eingesetzt werden mit der gravierenden Nebenwirkung möglicher Infektionen. Die Impfquoten hingegen spiegeln diese Notwendigkeit nicht wider. Chehab et al. untersuchten 2018 die Impfquoten der LuLa-Kohorte in Deutschland, welche bei allen untersuchten Impfungen schlecht waren: Tetanus 65,8 %, Influenza 45,2 %, Pneumokokken 32,2 % und Meningokokken 6,1 % [34]. Diese Raten waren niedriger als die der Durchschnittsbevölkerung, die 2012 in einer bundesweiten Telefonstudie ermittelt wurden, was auf besondere Umstände der SLE-Population schließen lässt [17]. So gaben die Befragten als Hauptgründe für ein Ablehnen einer Impfung die Angst vor einem Schub (21,8 %) oder vor Nebenwirkungen (13,5 %) an. Aber auch die Ärzte spielten eine Rolle. Nur 37,5 % der Patienten hatten Impfungen abgelehnt, 24,9 % wurden nie danach gefragt und 16,1 % der Patienten riet ihr Arzt sogar generell von Impfungen ab. Gründe dafür könnten eine Übertragung der Ängste der Patienten auf den Arzt sein (zwei Drittel jener 16,1 % hatten zuvor selbst eine Impfung abgelehnt), oder aber ein Unwillen seitens der behandelnden Ärzte, die Verantwortung für Impfungskomplikationen bei ihren teils multipel vorerkrankten Patienten zu übernehmen [114]. Der Impfstatus der befragten Patienten wurde in den meisten Fällen vom Hausarzt überprüft (57,3 %), seltener von Internisten (7,9 %), Rheumatologen (7,6 %) oder anderen (8,5 %). Auch die Durchführung lag mit 72,4 % überwiegend in der Hand des Hausarztes.

Entgegen der Befürchtungen der Patienten konnten Studien die Sicherheit von Nicht-Lebendimpfstoffen für SLE belegen und auch eine neuere Meta-Analyse mit 594 Patienten fand keinen Einfluss von Pneumokokken- oder Influenzaimpfung auf die Krankheitsaktivität [142]. Auf der anderen Seite weisen Studien darauf hin, dass die Empfehlung des Arztes einen großen Einfluss auf die Einstellung des Patienten hat und dass Maßnahmen wie Routine-Erinnerungen der Patienten die Impfraten maßgeblich anheben können [34, 76].

Die durchschnittliche Therapieadhärenz chronisch Erkrankter in Industrieländern wird in Studien auf nur 50,1 % beziffert und bisher fällt es der Politik schwer, angemessen auf diesen Missstand zu reagieren, weil alle Maßnahmen bislang ineffektiv oder ineffizient waren [182, 188]. In einer Befragung des LuLa-Kollektivs (2018) berichteten ebenfalls nur 62,7 % von einer

hohen Therapieadhärenz, wobei unabsichtliche Zuwiderhandlung die absichtliche weit übertraf [34]. Interessant ist, dass die Adhärenz zu AMM schlechter war als zu anderen Medikamenten wie AZA oder niedrig dosierten GC. Die Autoren mutmaßen, dass dies daran liegen könnte, dass Antimalariamittel häufig auch von Patienten mit ruhender Erkrankung eingenommen werden, die diese möglicherweise absetzen, wenn ihnen das Konzept nicht ausreichend erklärt wurde. So zeigte auch oben genannte Studie, dass mangelnde Einigkeit über den Therapieverlauf die Adhärenz negativ beeinflusst [162]. Weitere negative Einflussfaktoren sind Depressionen, Angst vor UAW, ein niedrigeres Bildungslevel, Anzahl der eingenommenen Medikamente, kognitive Funktionseinschränkungen sowie Probleme in der Arzt-Patienten-Beziehung [34].

3 Material und Methoden

Im Folgenden Kapitel werden die Methoden, die im Rahmen der Dissertationsarbeit Anwendung gefunden haben, näher erläutert und dabei auch auf etwaige Schwierigkeiten eingegangen. Dazu werden zunächst die Datenerhebung und Adressatenfindung besprochen und im Anschluss die verschiedenen verwendeten Fragebögen im Detail beschrieben.

3.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte von August 2020 bis April 2021. Es wurden Fragebögen an Rheumatologen, Nephrologen, Neurologen, Dermatologen und Hausärzte in Rheinland-Pfalz und dem Saarland versendet.

Die Fragebögen wurden zunächst per Fax und durch den Newsletter der kassenärztlichen Vereinigung Rheinland-Pfalz (KV-RLP) an 1543 Empfänger geschickt, wobei entweder per Mail oder per Fax geantwortet werden konnte. Die Empfänger wurden von April bis Oktober 2020 über eine Internetrecherche getrennt nach Facharzttrichtungen und Praxen beziehungsweise Kliniken ermittelt. Dazu wurde der Arztfinder der jeweiligen kassenärztlichen Vereinigungen genutzt sowie verschiedene Arztsuche-Webseiten wie Jameda oder Medfuehrer.

Aufgrund geringer Rückläufe von nur 28 Antworten (1,8 %) in dieser ersten Runde wurde der Fragebogen zunächst auf eine Seite mit den zehn zu priorisierenden Fragen gekürzt. Dieser Bogen wurde erneut per Fax an 18 rheumatologische Praxen/Zentren sowie 111 hausärztliche Praxen (ausschließlich Rheinland-Pfalz) gesendet. Bei dieser Versandrunde kam es zu technischen Problemen im Transfer, weshalb der Versand nach 129 Fragebögen abgebrochen werden musste. Aus diesem Grund wurde im Anschluss die Entscheidung getroffen, den Versand komplett elektronisch durchzuführen. Gleichzeitig war die Rücklaufquote der gekürzten Fragebögen mit 12 Antworten (8,9 %) deutlich größer. Um noch mehr Antworten zu erhalten, wurde der Fragebogen in einer zweiten Adaptation digitalisiert und bei Beantwortung

im Falle einer Behandlung von SLE-Patienten eine Vergütung von 30 € in Aussicht gestellt. Dieser dritte Fragebogen wurde vom 28.01.2021 bis zum 15.03.2021 in drei Runden per E-Mail an 1219 Praxen/Zentren versendet. Der Rücklauf betrug 118 Antworten (9,7 %), davon 57 mit SLE-Patienten (48,3 %). Diese Daten stellen die Basis der Dissertationsschrift dar.

3.2 Fragebogen

3.2.1 Beschreibung des Fragebogens

Die folgenden Kapitel beziehen sich auf die oben beschriebene dritte Version des Fragebogens. Frage 1 des Fragebogens behandelt Administratives und erfragt Facharzt, Bundesland und ob die Antwort aus einer Praxis oder einem Zentrum/ einer Klinik kommt. Das Ziel ist zum einen die Differenzierung nach Patientenstamm und Expertise und zum anderen die Frage nach dem Einfluss von vorhandener medizinischer Infrastruktur auf die Versorgung der Patienten.

1. Administratives / Generelles

Rheumatologie		Nephrologie	
Dermatologie		Neurologie	
Allgemeinmedizin			
Zentrum (Klinik)		Niedergelassen	
Rheinland-Pfalz		Saarland	

Abbildung 2: Frage 1 des Fragebogens

Frage 2 thematisiert die Anzahl der behandelten Patienten mit gesichertem SLE inklusive Angabe des Geschlechts und des geschlechtsspezifischen Durchschnittsalters. Da die Krankheit geschlechtsspezifisch verteilt ist und Alterspeaks bestehen, ist hier der Vergleich der Literatur mit der lokalen Situation gesucht.

2. Wie viele Patienten mit gesichertem SLE werden aktuell in Ihrer Praxis behandelt?

Männer		Frauen	
absolute Zahl		absolute Zahl	
Durchschnittsalter		Durchschnittsalter	

Abbildung 3: Frage 2 des Fragebogens

Anschließend wird in Frage 3 nach der Hauptsymptomatik gefragt, indem die häufigsten in der Literatur beschriebenen Hauptsymptome genannt werden und angegeben werden soll, wie viel Prozent der behandelten Lupuspatienten an dieser Symptomatik leiden. Die abgefragten Hauptsymptome sind Fieber/Schwäche, Hautveränderungen, Arthralgien, Myalgien, Nierenbeteiligung, Fatigue (Erschöpfung), neurologische Symptome, neuropsychiatrische

Symptome, Pleuritis/Perikarditis, das Sicca-Syndrom, das Raynaud-Phänomen, hämatologische Symptome (Zytopenien) und Vaskulitis. Ein weiteres Feld ermöglicht die Angabe eines nicht aufgelisteten Hauptsymptoms.

3. Welche untenstehenden Hauptsymptome zeigen Ihre Lupuspatienten (in %)?

Fieber, Schwäche	
Hautveränderungen	
Arthralgien	
Myalgien	
Nierenbeteiligung	
Neuropsychiatrisch	
Pleuritis, Perikarditis	
Raynaud-Phänomen	
Hämatologie (Zytopenien)	
Fatigue (Erschöpfung)	
Neurologisch	
Vaskulitis	
Andere:	

Abbildung 4: Frage 3 des Fragebogens

Frage 4 eruiert die verwendeten Medikamente, wobei analog zu Frage drei die häufigsten in der Literatur genannten Medikamente vorgegeben werden und in Prozent angegeben werden sollen. Diese sind Glukokortikoide - wobei zusätzlich eine Aufteilung in < 20 bzw. ≥ 20 mg Prednisolon-Äquivalent (PÄ) erfolgt -, Methotrexat, Azathioprin, NSAR, Antimalariamittel, Mycophenolat-Mofetil (MMF), Belimumab, Cyclophosphamid und Ciclosporin. Zwei offene Felder ermöglichen die freie Angabe von möglichen medikamentösen Kombinationen und/oder anderen, nicht angegebenen Medikamenten.

4. Wie werden die Patienten aktuell therapiert (in %)?

Glukokortikoide	
< 20 mg Prednisolon-Äquivalent (PÄ)	
≥ 20 mg Prednisolon-Äquivalent (PÄ)	
Methotrexat	
Azathioprin	
NSAR	
Antimalariamittel	
Mycophenolat-Mofetil	
Belimumab	
Cyclophosphamid	
Ciclosporin	
Kombinationen	
Andere:	

Kombinationen (bitte benennen):

Abbildung 5: Frage 4 des Fragebogens

Anschließend wird in Frage 5 erfragt, wie viele Patienten unter der angegebenen Therapie zufriedenstellend eingestellt sind. Hierbei wird ein Ankreuzen verschiedener prozentualer Bereiche erfordert. Die möglichen Bereiche sind < 10 %, 10-24 %, 25-49 %, 50-74 %, 75-89 % und > 90 %.

5. Wie viele Patienten sind unter der Therapie zufriedenstellend eingestellt (ankreuzen)?

<input type="checkbox"/> <10 %	<input type="checkbox"/> 10 – 24 %	<input type="checkbox"/> 25 – 49 %	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 50 – 74 %	<input type="checkbox"/> 75 – 89 %	<input type="checkbox"/> > 90 %	<input type="checkbox"/>

Abbildung 6: Frage 5 des Fragebogens

Frage 6 erfragt den Anteil der behandelten Patienten in Remission, wobei als Remissionsdefinition gemäß dem in der Literatur empfohlenen Frühziel „keine Symptomatik“ angegeben wird [155]. Da Glukokortikoide eine breite Verwendung in der Lupustherapie finden, langfristig aber einen großen Anteil am Schaden haben (s. Kapitel 2.6.2) sind die möglichen Felder „therapiefrei“, „unter immunsuppressiver Therapie“ und „unter Kortisonmonotherapie“, wobei die Antwortenden aufgefordert werden, prozentuale Angaben zu machen.

6. Welcher Anteil der behandelten Patienten befindet sich in Remission (in %)?

Therapiefrei	
Unter immunsuppressiver Therapie	
Unter Kortisonmonotherapie	

Abbildung 7: Frage 6 des Fragebogens

Aus demselben Grund folgt mit Frage 7 die Frage nach der dauerhaft (länger als 6 Monate) benötigten GC-Dosis der Lupuspatienten. Die vorgegebenen Bereiche sind > 10 mg/d, zwischen 5 und 10 mg/d, < 5 mg/d sowie kortisonfrei, wobei die Angabe in Prozent erfolgen soll.

7. Wie viele Patienten benötigen dauerhaft (länger als 6 Monate) folgende Glukokortikoid-Dosen (in %)?

> 10 mg/d		< 5 mg/d	
5 – 10 mg/d		Kortisonfrei	

Abbildung 8: Frage 7 des Fragebogens

Frage 8 eruiert die häufigsten Komorbiditäten der SLE-Patienten. Es werden erneut die in der Literatur häufigsten Komorbiditäten und Folgeerkrankungen aufgezählt, wobei diesmal die häufigsten angekreuzt werden sollen. Vorgegebene Erkrankungen sind kardiovaskuläre Erkrankungen, Adipositas, Schilddrüsenleiden, das Fibromyalgiesyndrom, Depression, Anämie, Diabetes mellitus, Osteoporose und Andere, wobei für letzteres ein offenes Feld zur Spezifizierung zur Verfügung steht. Die Frage nach Komorbiditäten wurde qualitativ gestellt, es war ein Ankreuzen der häufigsten Komorbiditäten gefordert ohne Angabe von Häufigkeit. Deshalb war nur eine Auswertung der Frage möglich, bei wie viel Prozent der Ärzte eine gegebene Komorbidität zu den häufigsten unter ihren SLE-Patienten zählt, ohne diese Angaben nach Größe des jeweiligen Patientenstamms zu gewichten.

8. Welche sind die häufigsten Komorbiditäten bei Ihren Lupus-Patienten (ankreuzen)?

Kardiovaskulär		Depression	
Fibromyalgiesyndrom		Osteoporose	
Diabetes mellitus		Schilddrüsenleiden	
Adipositas		Anämie	
Andere:			

Abbildung 9: Frage 8 des Fragebogens

Im Anschluss wird in Frage 9 gefragt, wie viele Patienten mit „undifferenzierter Kollagenose“ betreut werden. Aufgrund der Schwierigkeit einer SLE-Diagnose ist es möglich, dass sich unter diesen auch unentdeckte Lupuspatienten befinden [19, 47, 143].

9. Wie viele Patienten mit „undifferenzierter Kollagenose“ betreuen Sie? _____

Abbildung 10: Frage 9 des Fragebogens

Frage 10 erbittet die Bewertung der Versorgungssituation an SLE erkrankter Patienten im jeweiligen Bundesland, wobei eine Note von eins bis sechs angekreuzt werden soll.

10. Mit welcher Schulnote (1-6) schätzen Sie die Versorgungssituation von SLE-Patienten ein?

Abbildung 11: Frage 10 des Fragebogens

Abschließend besteht in Frage 11 die Möglichkeit, im Freitext einen Vorschlag zur Verbesserung der Versorgung von SLE-Patienten zu unterbreiten.

11. Was könnte Ihrer Meinung nach zur Verbesserung der Versorgung von SLE-Patienten beitragen?



Abbildung 12: Frage 11 des Fragebogens

Der endgültige sowie der ursprüngliche lange Fragebogen sind dem Anhang beigelegt.

3.2.2 Schwierigkeiten und Auswertung

Fragen nach Gesamtpatientenzahl, Diagnosesteller und -verzug, Therapieeinleiter und in die Therapie eingebundene Fachärzte, Anteil an in Remission erlittenen Schüben, Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit, Rehabilitations- und Schulungsmaßnahmen, Therapienebenwirkungen, genauere Fragen zu immunsuppressiver Therapie und die Frage nach Beeinflussung der

Versorgungsqualität durch die COVID-19-Pandemie fanden keinen Platz im endgültigen Fragebogen, da aufgrund der oben genannten anfänglich geringen Rücklaufquoten eine Kürzung erfolgen musste.

Die handschriftlich ausgefüllten Fragebögen der ersten Runde wurden zum Teil fehlerhaft oder uneindeutig ausgefüllt. In die Auswertung flossen nur die Antworten ein, die eindeutig identifizierbar waren. Daher variiert die Antwortenzahl n der gültigen, gezählten Antworten. Leere Felder, beispielsweise bei der Aufzählung der Medikation, flossen als „0 %“ in die Wertung ein.

Vier Antworten wurden mangels Angabe des Facharztes der Wahrscheinlichkeit nach der Allgemeinmedizin zugeteilt.

Die numerische Auswertung der Fragebögen erfolgte mit MS Excel 365.

3.2.3 Literaturrecherche

Für die Literaturrecherche wurden die Seite PubMed sowie das Literaturverwaltungsprogramm EndNote X9 mit seinem Suchfeld genutzt. Begonnen wurde für einen groben Überblick mit dem Suchbegriff „systemischer lupus erythematodes“. Hierbei wurden zunächst neuere Artikel gelesen, um sich dann anhand verlinkter Arbeiten vorzuarbeiten. Im Anschluss wurden die Suchbegriffe „systemischer lupus erythematodes“, „sle“ oder „systemic lupus erythematosus“ mit spezifischen Begriffen wie „nephritis“ oder „hydroxychloroquin“ verknüpft, um zu den einzelnen Kapiteln nähere Informationen zu erhalten.

4 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Datenerhebung erläutert und anhand von Grafiken übersichtlich dargestellt. Dafür werden zunächst allgemein die Rückläufe der Fragebögen aufgelistet und nach Praxen und Zentren, Fachärzten und Bundesländern aufgetrennt. Anschließend werden die genannten Hauptsymptome sowie medikamentöse Therapien und Behandlungserfolge aufgelistet und besprochen. Nach den Komorbiditäten folgt die Auswertung der Benotung der Versorgungssituation und der Verbesserungsvorschläge im Freitext. Den Abschluss bildet ein Unterkapitel, das den Vergleich zwischen Praxen und Zentren herstellt.

4.1 Allgemein

Es flossen insgesamt 160 ausgefüllte Fragebögen in die Auswertung ein, mit folgender Aufteilung: 1 rheumatologisches Zentrum, 4 rheumatologische Praxen, 7 nephrologische Praxen, 1 dermatologisches Zentrum, 14 dermatologische Praxen, 5 neurologische Zentren, 8 neurologische Praxen sowie 120 hausärztliche Praxen. Die Rücklaufquoten der finalen Versandrunde variieren dabei von 7,5 % (Nephrologie) bis 12,0 % (Dermatologie). Da

naturgemäß mit 75 % der Adressaten am meisten allgemeinmedizinische Praxen kontaktiert wurden, ist hervorzuheben, dass die Allgemeinmediziner auch unter den antwortenden Ärzten mit 75 % aller Ärzte die mit Abstand größte Gruppe darstellen und damit in einigen Fragen deutlich überrepräsentiert sind. Im Gegenzug dazu behandeln die Rheumatologen mit 198 Patienten deutlich am meisten Patienten und sind dementsprechend in der Auswertung derjenigen Fragen überrepräsentiert, bei denen die Antworten nach Patientenstamm gewichtet werden konnten.

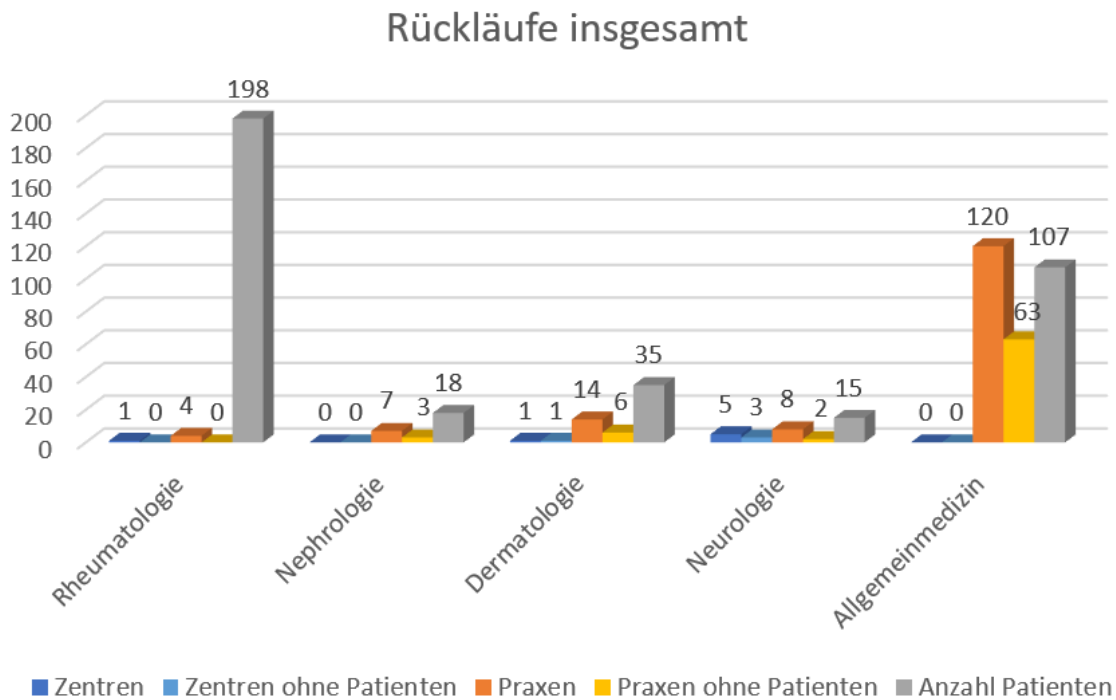


Abbildung 13: Rückläufe insgesamt

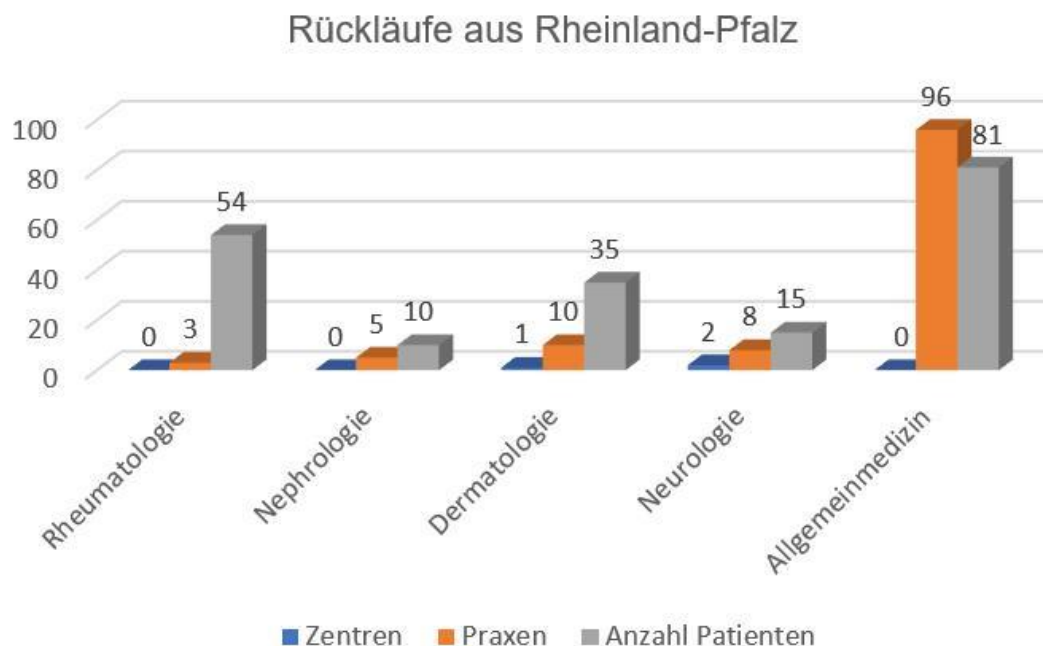


Abbildung 14: Rückläufe aus Rheinland-Pfalz

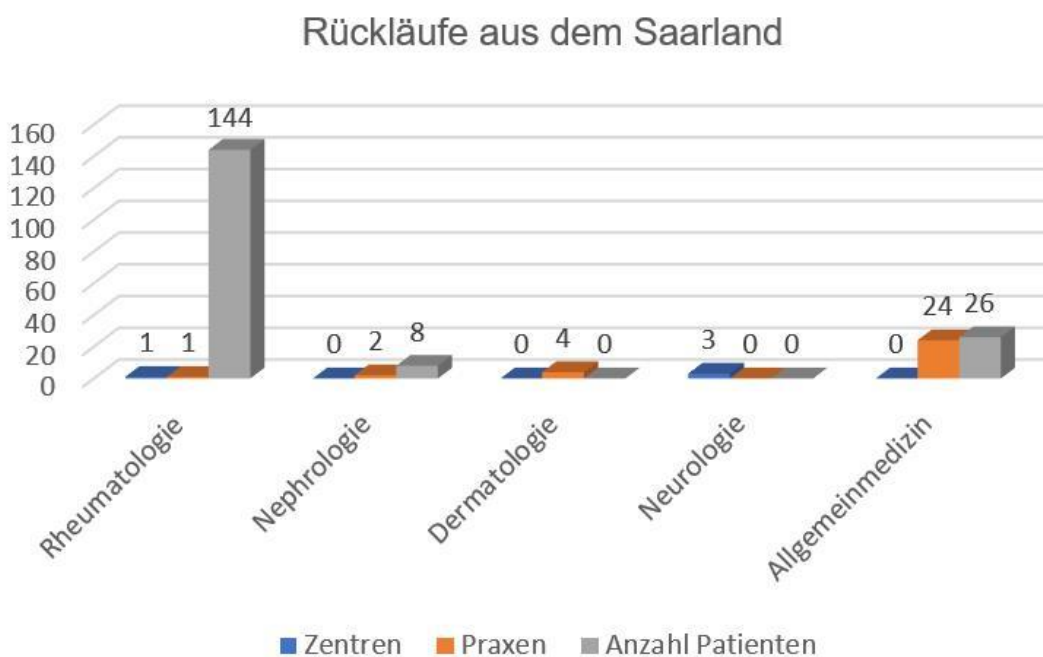


Abbildung 15: Rückläufe aus dem Saarland

82 der insgesamt 160 Antwortenden behandeln in ihren Einrichtungen insgesamt 373 an SLE erkrankte Patienten. Die weiblichen Patienten (81,0 %) sind im Durchschnitt 51,1 Jahre alt, die männlichen Patienten (19,0 %) sind im Durchschnitt 45,9 Jahre alt. Aufgrund der Anonymität der Fragebögen ist nicht ausgeschlossen, dass einige Patienten von mehreren antwortenden Fachärzten behandelt werden und damit als Teil mehrerer Patientenkollektive dokumentiert

wurden. Außerdem besteht theoretisch die Möglichkeit, dass Einrichtungen in der ersten Entsendung auf den langen Fragebogen und anschließend noch einmal auf den kurzen Fragebogen geantwortet haben.

Die eigentliche Forschungsfrage galt dem Abgleich zwischen den Fachrichtungen sowie zwischen Zentren und Praxen. Da jedoch nur drei Zentrumspatienten nicht-rheumatologisch betreut werden, erfolgt die generelle Auswertung nach Zentrum/Praxis – ebenso wie die Auswertung nach Bundesländern – nur im Rahmen der Bewertung der Versorgungssituation von Lupuserkrankten. Zusätzlich erfolgt in Kapitel 4.7 ein Vergleich der Daten aus den rheumatologischen Praxen mit dem antwortenden rheumatologischen Zentrum.

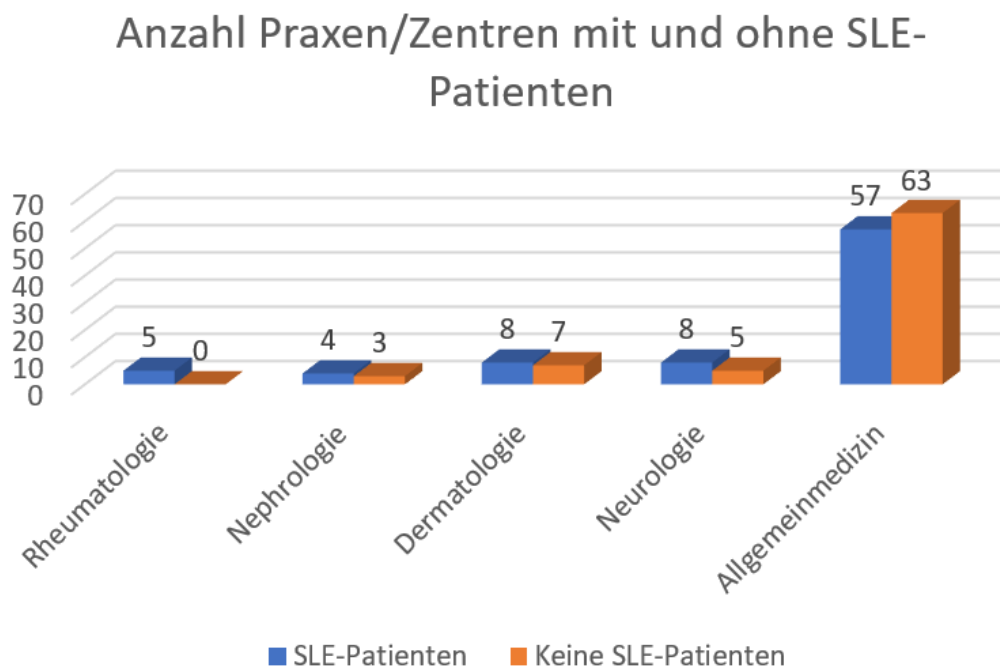


Abbildung 16: Anzahl Praxen/Zentren mit und ohne SLE-Patienten (nach Fachärzten)

Anzahl Patienten nach Bundesländern und Zentren/Praxen

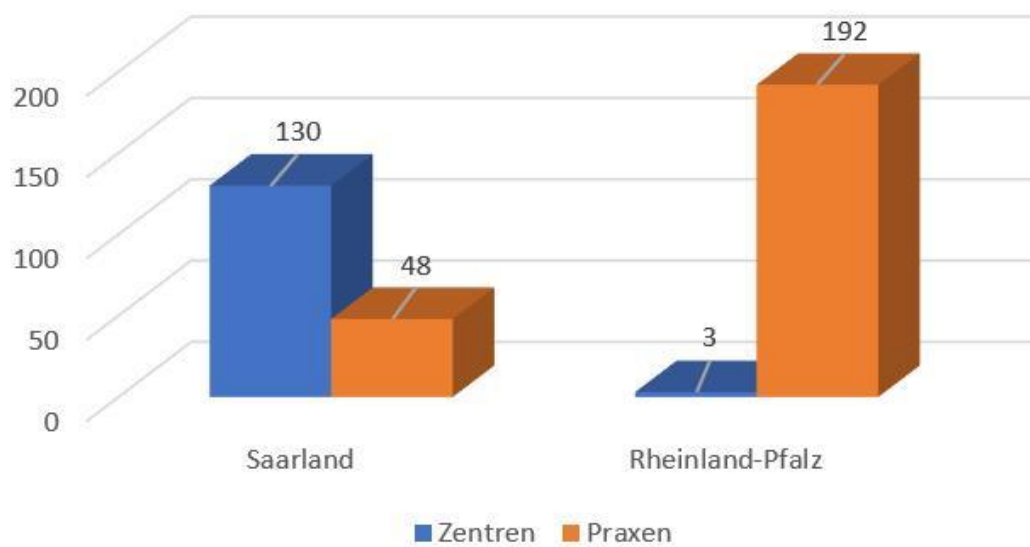


Abbildung 17: Anzahl Patienten nach Bundesländern und Zentren/Praxen

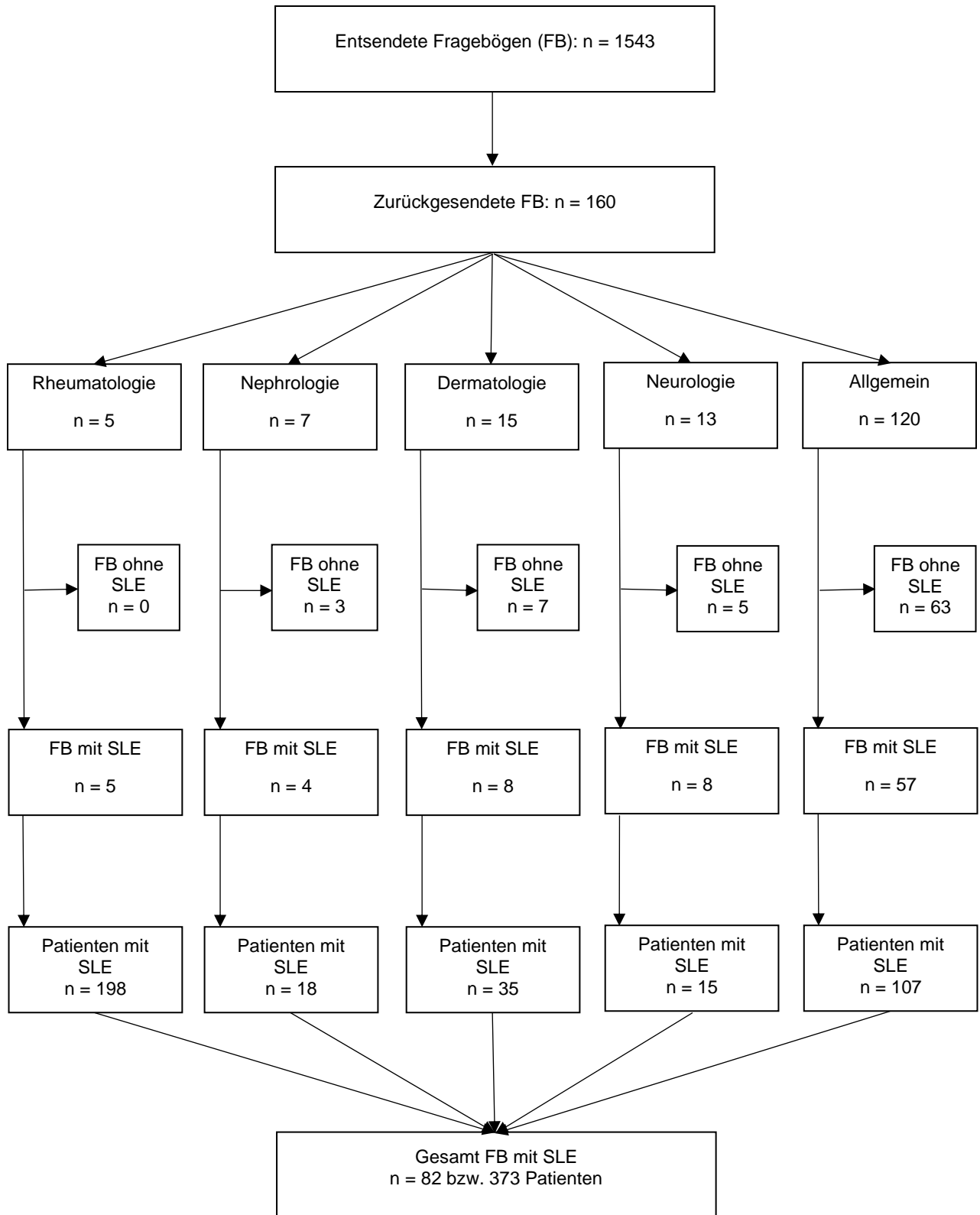


Abbildung 18: Flussdiagramm der Fragebogen-Rückläufe

4.2 Hauptsymptomatik

Bei den angegebenen Hauptsymptomen dominieren im Mittel der Fachärzte Arthralgien (59,8 %) und Fatigue (59,4 %), gefolgt von Myalgien (53,2 %), Hautveränderungen (51,7 %), dem Raynaud-Phänomen (41,5 %) und Fieber/Schwäche (37,8 %).

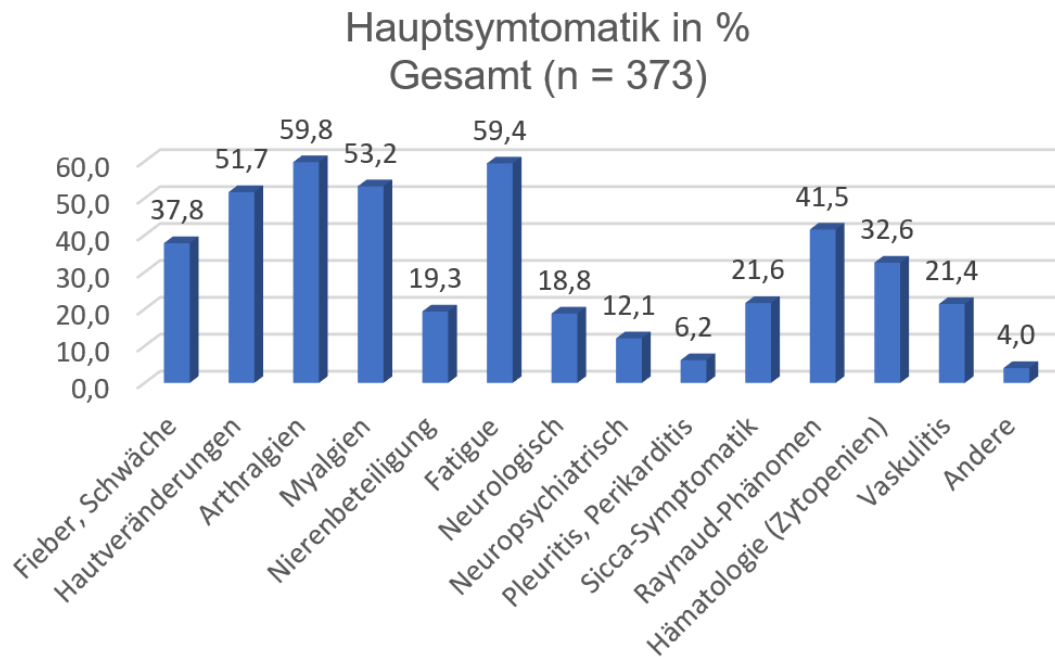


Abbildung 19: Hauptsymptomatik in %

Da die Diagnose des SLE außerordentlich anspruchsvoll ist und viele Patienten lange unentdeckt bleiben, ist in diesem Rahmen auch die Zahl der behandelten Patienten mit „undifferenzierter Kollagenose“ (UCTD) interessant (s. Kapitel 2.3.2). Insgesamt werden durch die antwortende Ärzteschaft zwischen 809 und 909 UCTD-Patienten betreut. Bei der Betrachtung der behandelten UCTD-Patienten fällt auf, dass Fachärzte der Rheumatologie deutlich höhere Zahlen angeben als die anderen fachärztlichen Gruppen. Der Durchschnitt aller nicht-rheumatologischen Fragebögen beträgt 2,3 Patienten pro Praxis/Zentrum mit wenig Varianz zwischen den fachärztlichen Gruppen. Nur die Gruppe der Nephrologen betreut mit durchschnittlich 5,6 UCTD-Patienten pro Praxis/Zentrum etwas mehr als ihre Kollegen.

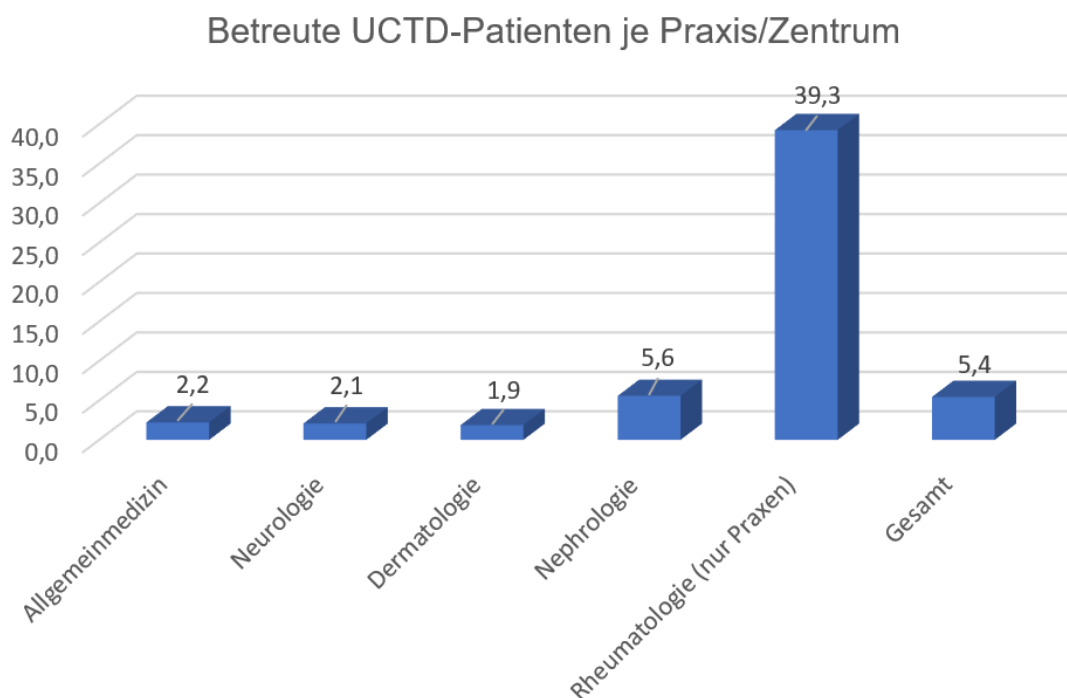


Abbildung 20: Betreute UCTD-Patienten je Praxis/Zentrum

Die Angaben der Hauptsymptome variieren deutlich zwischen den fachärztlichen Gruppen. Zur besseren Anschaulichkeit werden die Hauptsymptome zunächst nach Fachärzten aufgetrennt, während eine vergleichende Grafik am Kapitelende zu finden ist.

Rheumatologen beispielsweise sehen bei ihren Patienten im Durchschnitt deutlich mehr Fieber/Schwäche (62,6 %), Arthralgien (76,3 %), Myalgien (65,3 %) oder Fatigue (72,0 %).

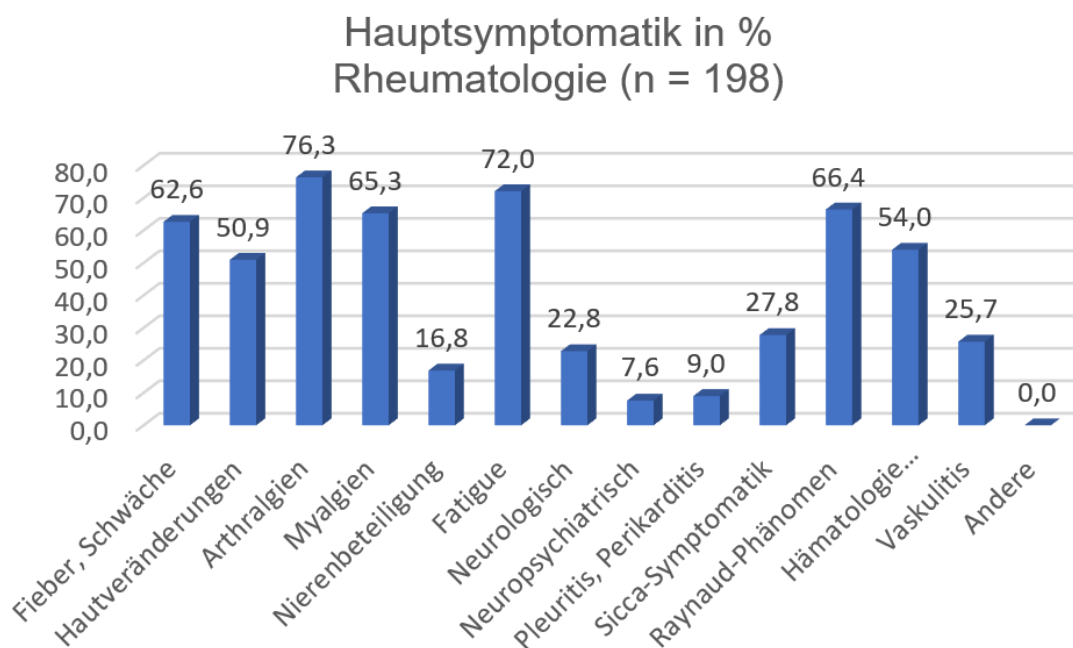


Abbildung 21: Hauptsymptomatik in % (rheumatologisch betreute Patienten)

Die Rheumatologen betreuen auch je Praxis/Zentrum mit Abstand am meisten Patienten mit undifferenzierter Kollagenose. Das rheumatologische Zentrum gab die Zahl der UCTD-Patienten mit 300-400 an, die Praxen betreuen im Durchschnitt etwa 39 UCTD-Patienten.

Die befragten Nephrologen hingegen nennen bei vielen Hauptsymptomen deutlich geringere Zahlen, wohingegen sie naturgemäß ein Vielfaches an Nierenbeteiligungen sehen.

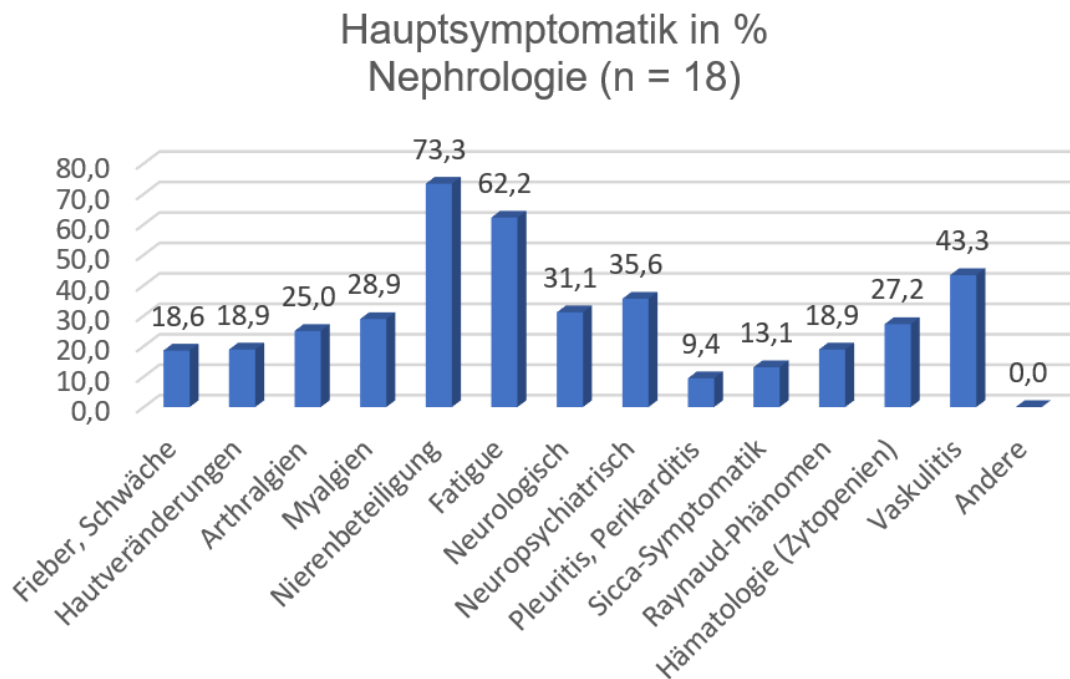


Abbildung 22: *Hauptsymptomatik in % (nephrologisch betreute Patienten)*

Auch Dermatologen berichten mit Ausnahme der Hauterscheinungen in allen Symptombereichen von deutlich geringeren Zahlen als die anderen fachärztlichen Gruppen.

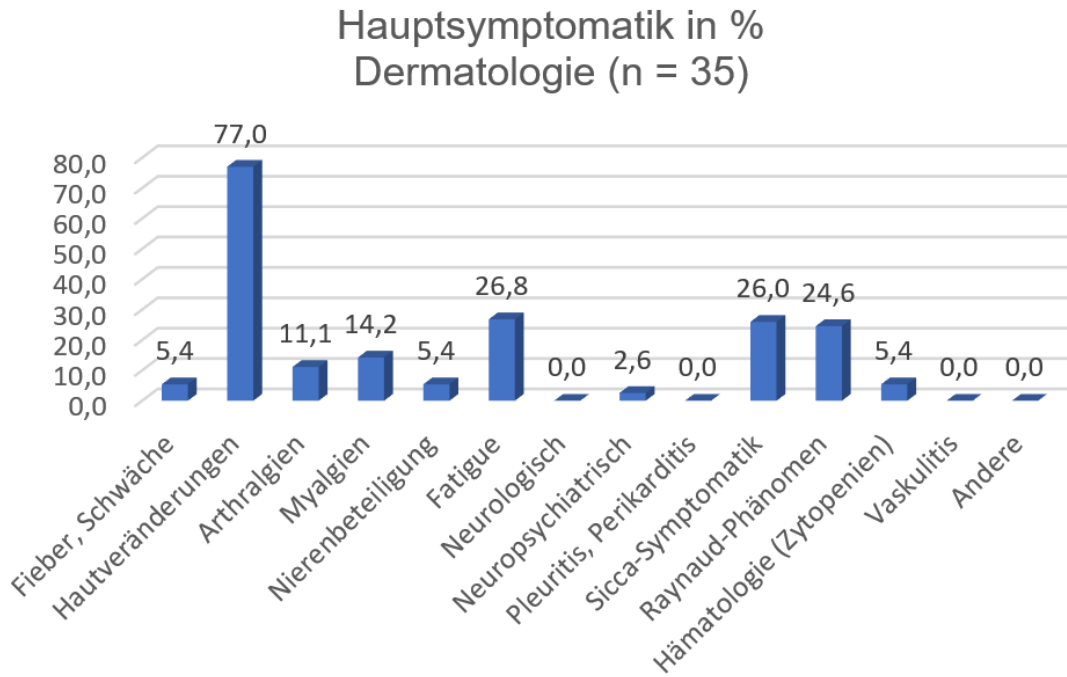


Abbildung 23: Hauptsymptomatik in % (dermatologisch betreute Patienten)

Die befragten Neurologen berichten von den insgesamt höchsten Prävalenzwerten bezüglich Arthralgien und Myalgien sowie Fatigue und nähern sich in allen drei Bereichen denen der Literatur an. Gemäß ihrem Fachbereich sehen sie auch die meisten Patienten mit neurologischen und neuropsychiatrischen Beschwerden.

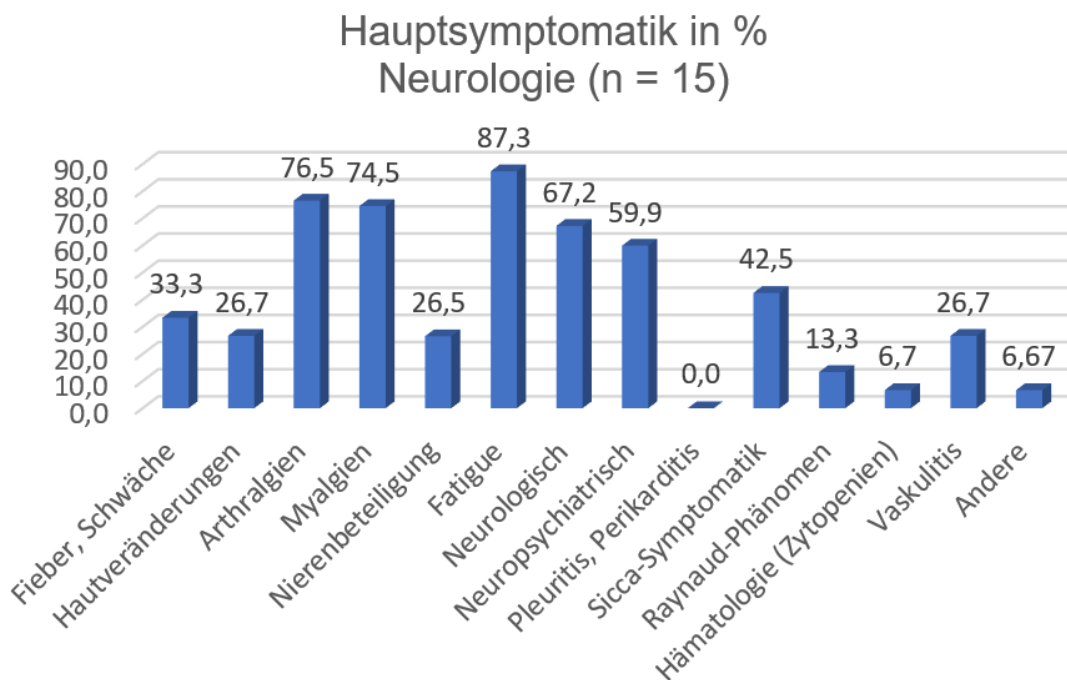


Abbildung 24: Hauptsymptomatik in % (neurologisch betreute Patienten)

Als zahlenmäßig größte Gruppe mit der am breitesten gefächerten Erfahrung geben die Allgemeinmediziner in etwa die gleichen Symptomprävalenzen an wie der Durchschnitt aller befragten Ärzte.

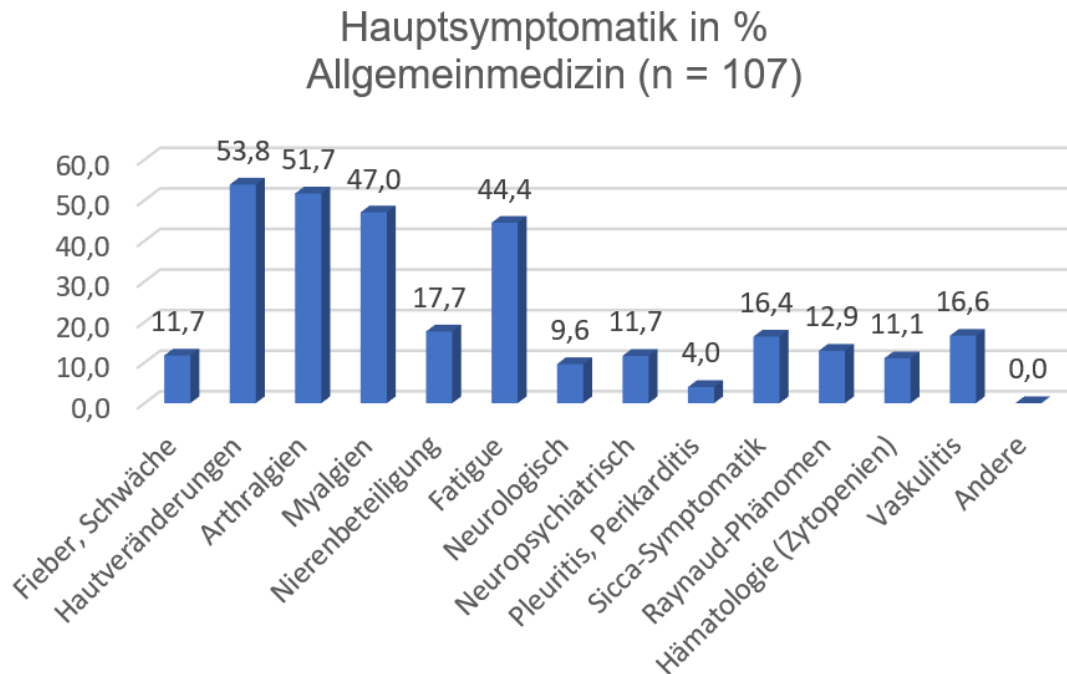


Abbildung 25: Hauptsymptomatik in % (allgemeinmedizinisch betreute Patienten)

Eine vergleichende Übersicht stellt die fachärztlichen Besonderheiten heraus.

Vergleichende Übersicht der Hauptsymptomatik nach Fachärzten (Angaben in %)

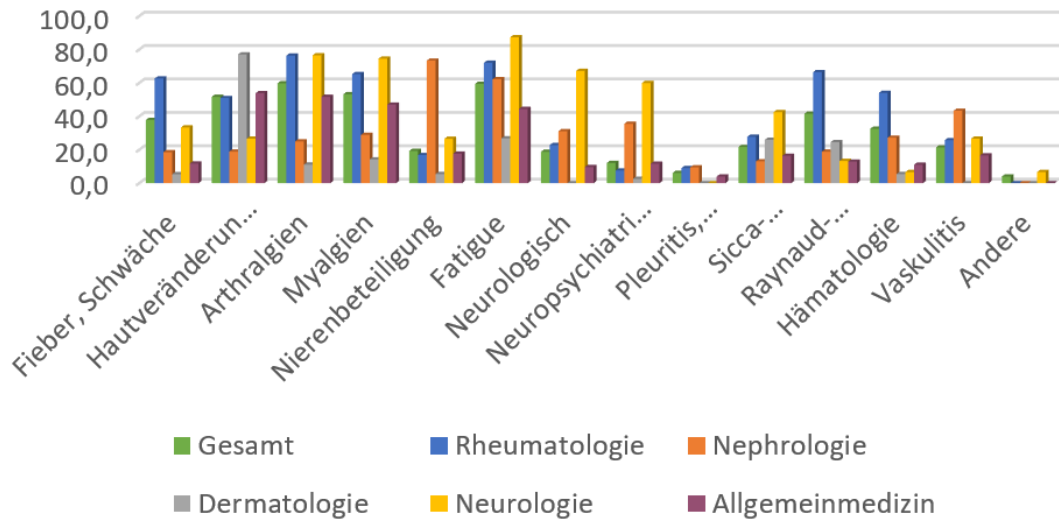


Abbildung 26: Hauptsymptomatik in % (nach Fachärzten)

Auffällig ist dabei unter anderem die starke Schwankung zwischen den Fachärztesgruppen bei der Angabe neurologischer und neuropsychiatrischer Symptome, welche im Mittel bei 18,8 % bzw. 12,1 % der Patienten der befragten Ärzteschaft auftreten.

Neurologische/neuropsychiatrische Symptome in %

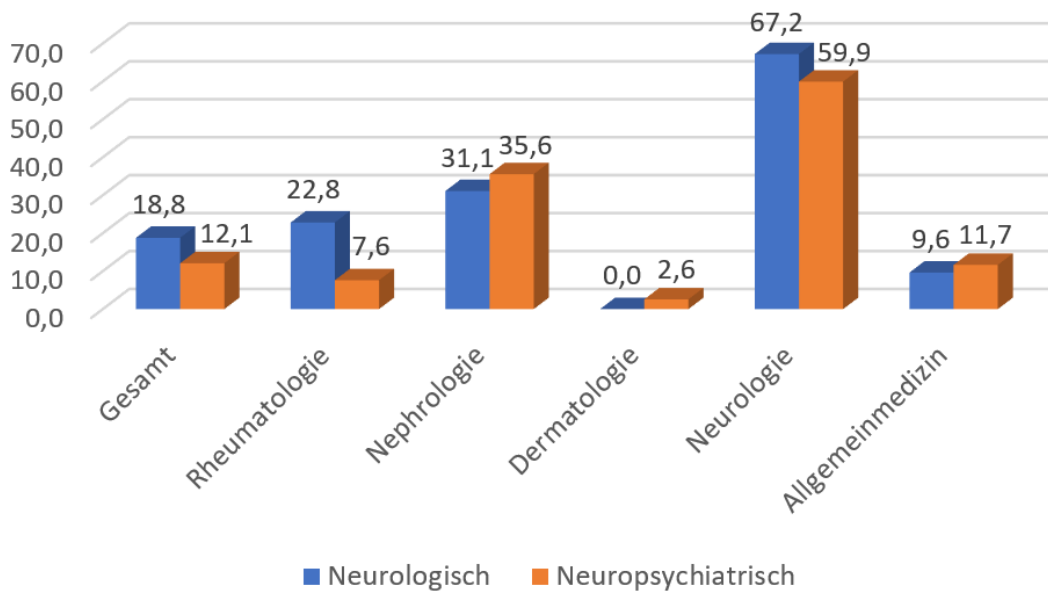


Abbildung 27: Neurologische/neuropsychiatrische Symptome in % (nach Fachärzten)

4.3 Medikamentöse Behandlung und Therapieerfolg

4.3.1 Allgemein

Bei der Betrachtung der medikamentösen Behandlung ist zunächst zu erwähnen, dass die Angaben bei „Glukokortikoide“ nicht zu den Angaben „< 20 mg Prednisolon-Äquivalent“ und „≥ 20 mg Prednisolon-Äquivalent“ passen. Bei korrekten Angaben müsste sich der Anteil der Patienten, die mit GC behandelt werden, aufteilen in „< 20 mg Prednisolon-Äquivalent“ und „≥ 20 mg Prednisolon-Äquivalent“. Eine Addition dieser beiden Prozentwerte ergibt allerdings deutlich höhere Werte als den der prozentualen Behandlung mit GC. Da vor allem bei „Glukokortikoiden“ zum Teil unrealistische Angaben gemacht wurden (beispielsweise 0 % bei den Rheumatologen), gehe ich in meiner Analyse bei Unstimmigkeiten davon aus, dass diese Werte zum Teil fehlerhaft sind. Die Ausnahme bildet die Gruppe der Dermatologen, die im Feld „Glukokortikoide“ deutlich höhere Werte eingetragen haben als bei den zusammengenommenen Dosisangaben.

Bei der Analyse der Antworten aller Ärzte fällt auf, dass der Fokus vor allem auf Antimalariamitteln und Glukokortikoiden liegt. Dies entspricht in Grundzügen den Empfehlungen der Literatur bezüglich Schub- und Dauertherapie. In der Nutzung der AMM unterscheiden sich die Rheumatologen stark von den anderen Fachärzten. Während die Rheumatologen im Mittel bei 75,9 % ihrer Patienten Antimalariamittel einsetzen, erhalten dies im Durchschnitt nur 35,4 % der SLE-Patienten der anderen fachärztlichen Gruppen. Diese Zahl liegt weit hinter den angestrebten bis zu 100 % AMM-Einsatz zurück.

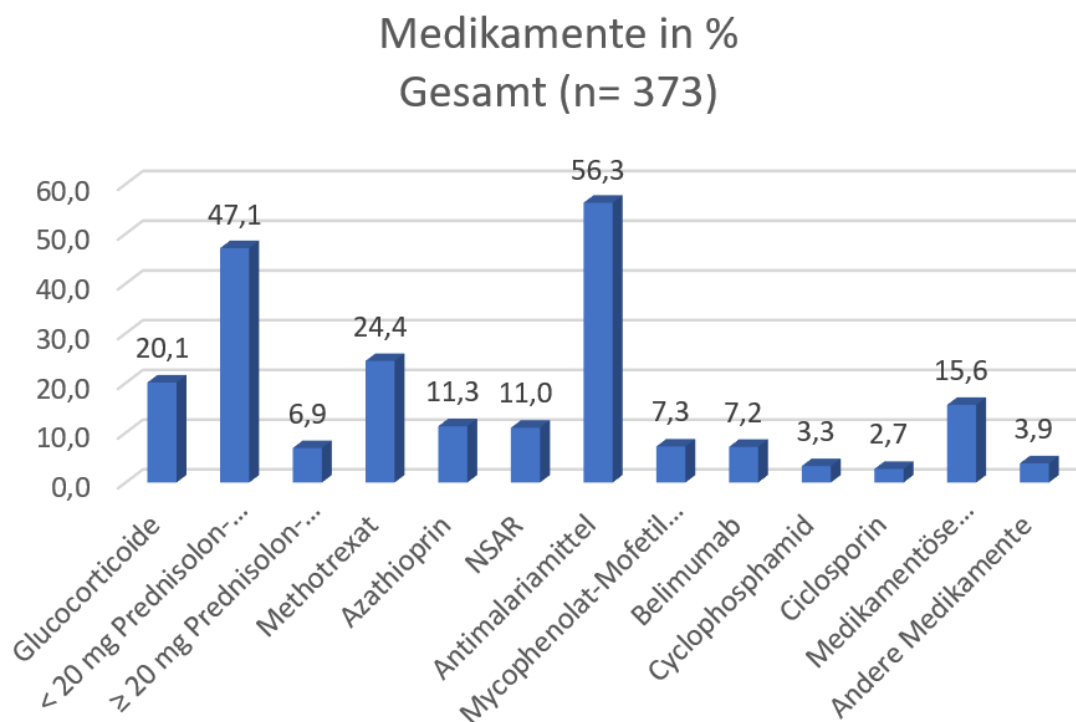


Abbildung 28: Medikamente in % (Facharztmittelwert)

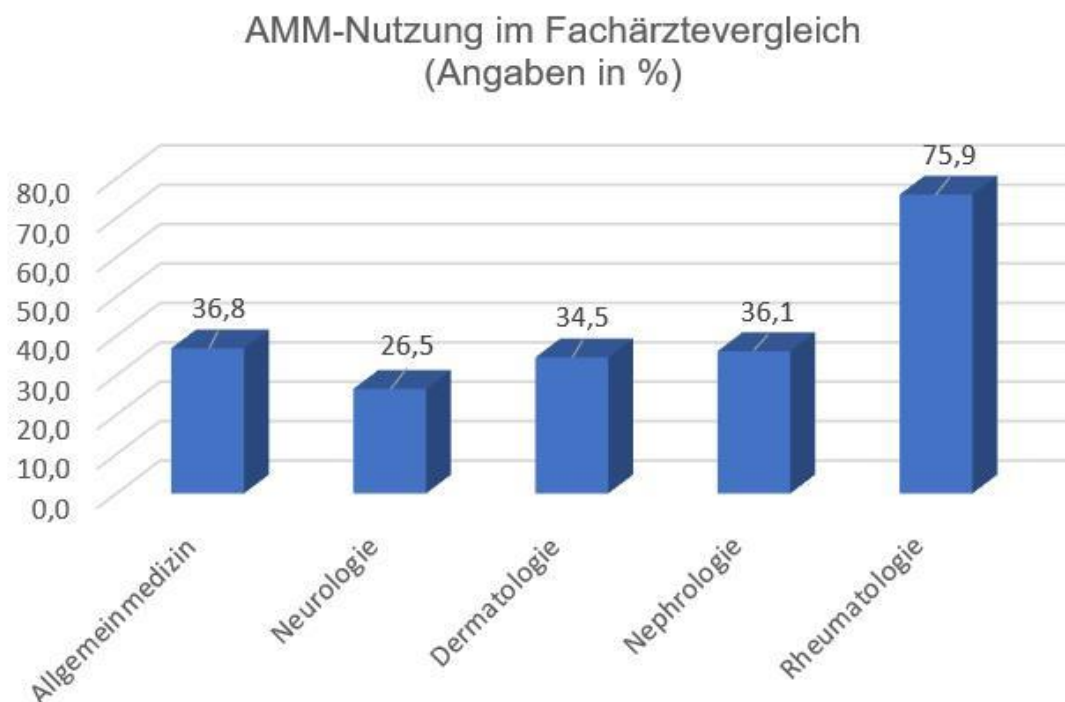


Abbildung 29: AMM-Nutzung in % (nach Fachärzten)

Zur besseren Anschaulichkeit werden die verwendeten Medikamente zunächst in einer vergleichenden Grafik betrachtet und im Anschluss in den Unterkapiteln zusätzlich nach Fachärzten getrennt dargestellt.

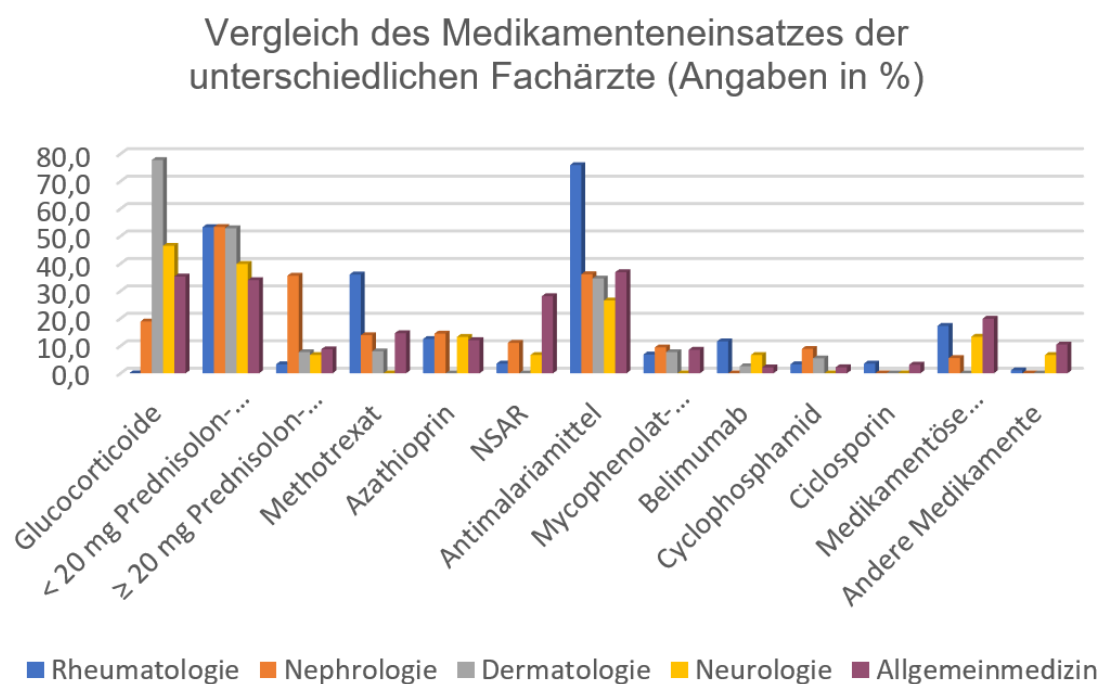


Abbildung 30: Medikamente in % (nach Fachärzten)

Über alle Fachärzte hinweg antworten insgesamt sechs Ärzte mit je einem Patienten, dass dieser nicht zufriedenstellend eingestellt sei. Zwei Ärzte (9 Patienten) antworten, dass 11-24 % ihrer Patienten zufriedenstellend eingestellt seien. Bei vier Ärzten mit 23 Patienten sind es 25-49 %, bei weiteren zehn Ärzten (154 Patienten) 50-74 %, bei 15 Ärzten (107 Patienten) 75-89 % und mit 37 genau die Hälfte der Ärzte (46 Patienten) geben an, dass mindestens 90 % ihrer Patienten zufriedenstellend eingestellt seien.

Frage 6 des Fragebogens beschäftigt sich mit Remission, wobei als Definition „keine Symptomatik“ angegeben wird. Hierbei konnten einige Daten aufgrund fehlerhaft ausgefüllter Fragebögen (zum Beispiel Remissionsraten von über 100 %) nicht gewertet werden. 78,0 % des Gesamtpatientenkollektivs erreicht laut den Antworten eine Form der Remission, wobei dies bei 10,4 % der Patienten eine therapiefreie Remission ist, bei 51,0 % eine Remission unter immunsuppressiver Therapie und bei 16,5 % unter Kortisonmonotherapie.

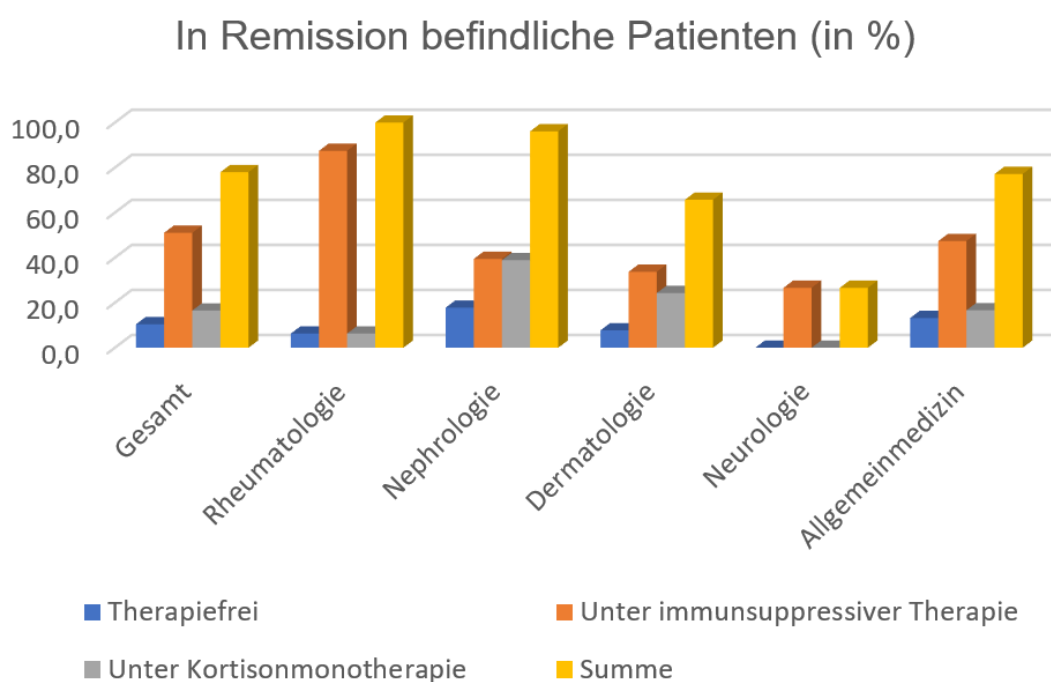


Abbildung 31: In Remission befindliche Patienten in % (nach Fachärzten)

Frage 7 erfragt die dauerhaft (länger als 6 Monate) benötigte GC-Dosis der Patienten. Unter allen Patienten benötigen 4,9 % dauerhaft mehr als 10 mg/d, 30,5 % zwischen 5 und 10 mg und 20,1 % unter 5 mg/d. 15,9 % der Patienten werden dauerhaft kortisonfrei behandelt.

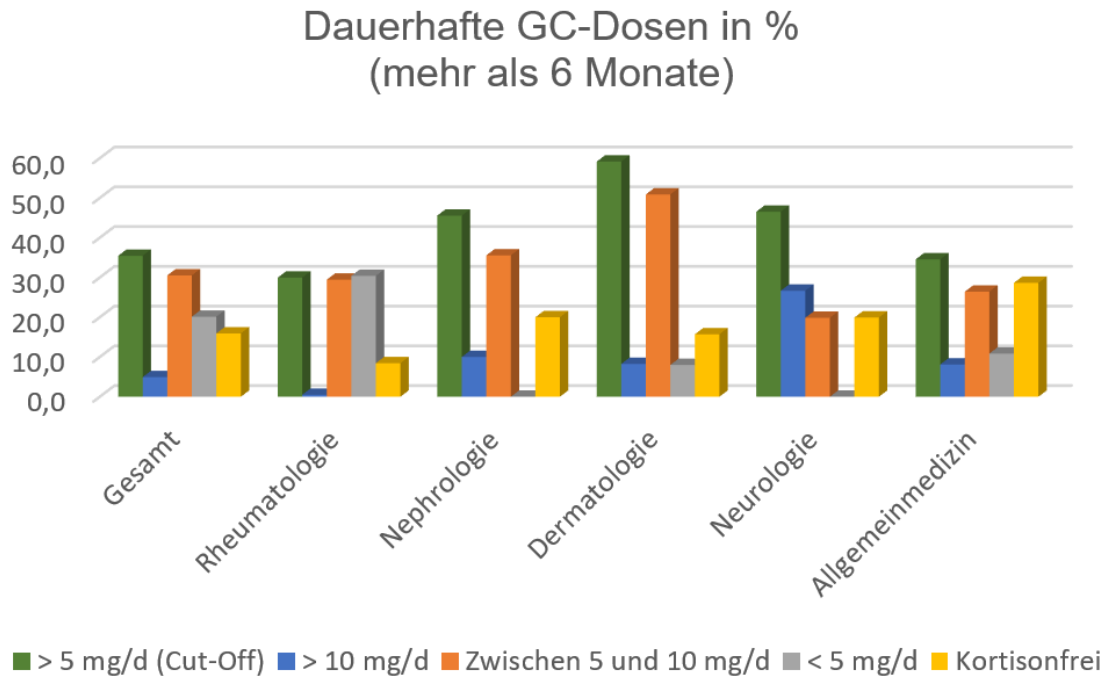


Abbildung 32: Dauerhafte GC-Dosen in % (nach Fachärzten)

4.3.2 Rheumatologie

Die befragten Rheumatologen weisen mit 75,9 % einen deutlichen höheren Einsatz von AMM auf als ihre Kollegen. Außerdem fällt der stärkere Einsatz von MTX (36,0 %) im Vergleich zum Durchschnitt (24,4 %) auf. Auch Belimumab wird von den Fachspezialisten häufiger verwendet (11,6 % vs. 7,2 %). Genannte medikamentöse Kombinationen waren Antimalariamittel in Kombination mit GC, MTX, AZA, MMF oder Belimumab.

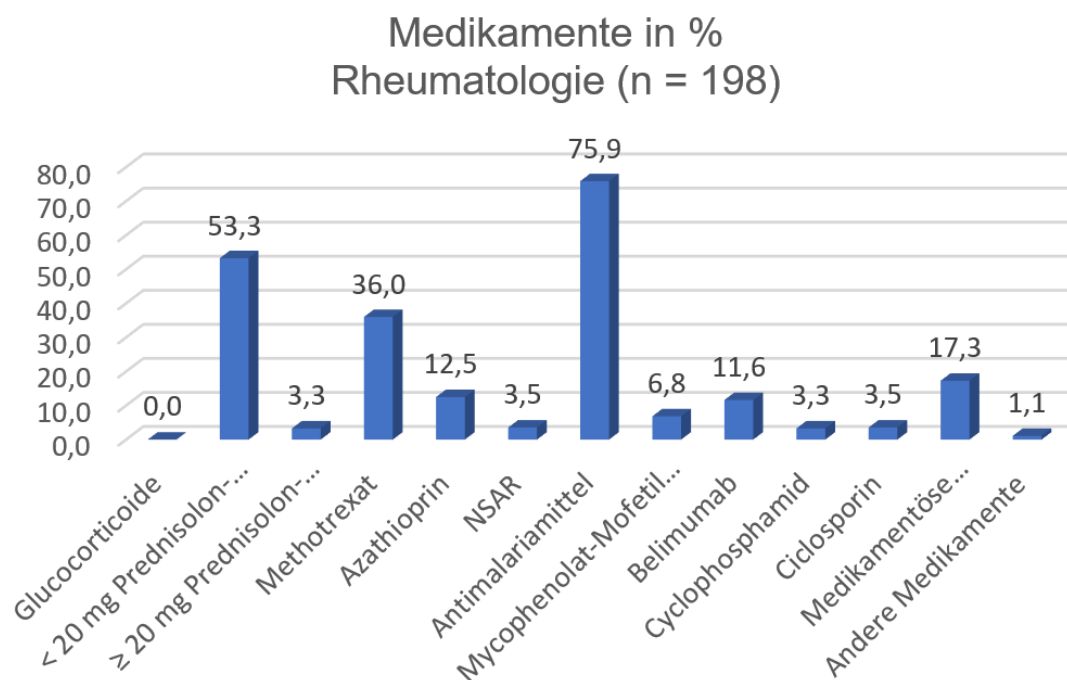


Abbildung 33: Medikamente in % (rheumatologisch behandelte Patienten)

Auf die Frage nach zufriedenstellender medikamentöser Einstellung antwortet die rheumatologische Klinik (130 Patienten), dass 50-74 % ihrer Patienten zufriedenstellend eingestellt seien. Drei Rheumatologen (66 Patienten) kreuzen 75-89 % an, die Patienten des letzten Rheumatologen (2 Patienten) sind zu mindestens 90 % zufriedenstellend eingestellt. Die Patienten der antwortenden Rheumatologen befinden sich zu 100 % in Remission nach unserer Definition. Dabei sind 6,3 % therapiefrei, 87,4 % unter immunsuppressiver Therapie und 6,3 % unter Kortisonmonotherapie.

Die dauerhaft benötigten GC-Dosen betragen bei 0,5 % der rheumatologischen Patienten > 10 mg/d, bei 29,4 % zwischen 5 und 10 mg/d und bei 30,4 % unter 5 mg/d. 8,4 % sind dauerhaft kortisonfrei.

4.3.3 Nephrologie

Bei den Nephrologen fällt der weit überdurchschnittliche Einsatz hochdosierter Glukokortikoide auf: 35,6 % ihrer Patienten erhalten ≥ 20 mg Prednisolon-Äquivalent am Tag (im Vergleich zu 6,9 % im Durchschnitt). Ansonsten liegt der Anteil der mit AMM behandelten Patienten mit 36,1 % im Mittel ihrer nicht-rheumatologischen Kollegen.

Medikamente in % Nephrologie (n = 18)

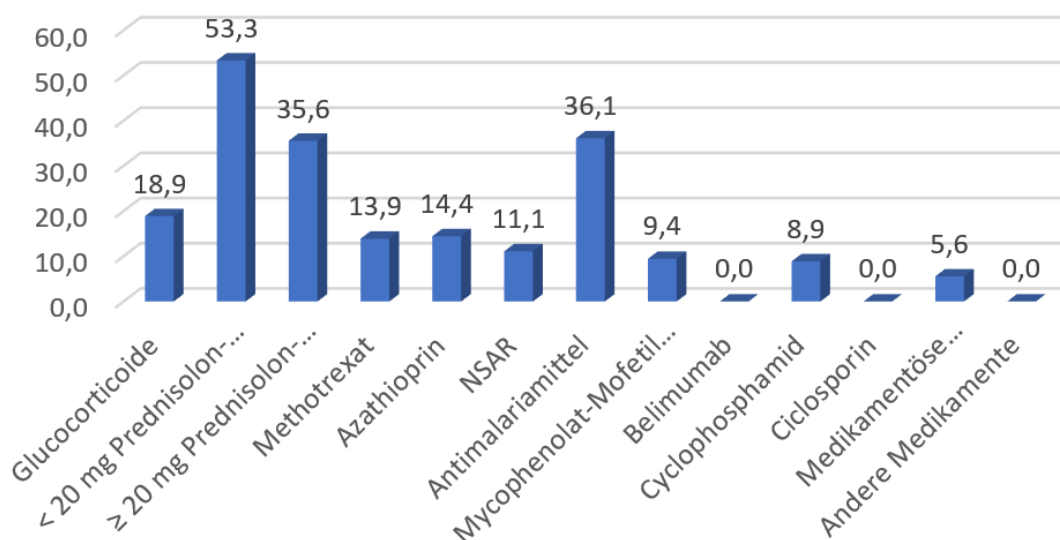


Abbildung 34: Medikamente in % (nephrologisch behandelte Patienten)

Auf die Frage nach zufriedenstellender medikamentöser Einstellung antworten zwei der befragten Nephrologen (11 Patienten), dass 25-49 % ihrer Patienten zufriedenstellend eingestellt seien. Die Patienten von zwei weiteren Nephrologen (7 Patienten) sind zu mindestens 90 % zufriedenstellend eingestellt.

96,1 % der nephrologisch betreuten Patienten erfüllen unsere Definition einer Remission (Symptomfreiheit), wobei 17,8 % therapiefrei sind. 39,4 % der symptomfreien Patienten befinden sich in immunsuppressiver Therapie, während 38,9 % unter Kortisonmonotherapie Symptomfreiheit erlangen.

Die dauerhaften GC-Dosen der nephrologischen SLE-Patienten betragen in 10,0 % der Fälle über 10 mg/d und in 35,6 % der Fälle zwischen 5 und 10 mg/d. 20,0 % der Patienten sind dauerhaft kortisonfrei.

4.3.4 Dermatologie

Bei der Betrachtung der medikamentösen Lupus-Behandlung in der Dermatologie fällt der unterdurchschnittliche Einsatz von Immunsuppressiva auf. Lediglich MTX (8,0 %) und MMF (7,7 %) erfahren einen gewissen Nutzen. Ansonsten scheint der Fokus hauptsächlich auf Glukokortikoiden zu liegen (77,7 %). AMM werden bei durchschnittlichen 34,5 % der Patienten eingesetzt.

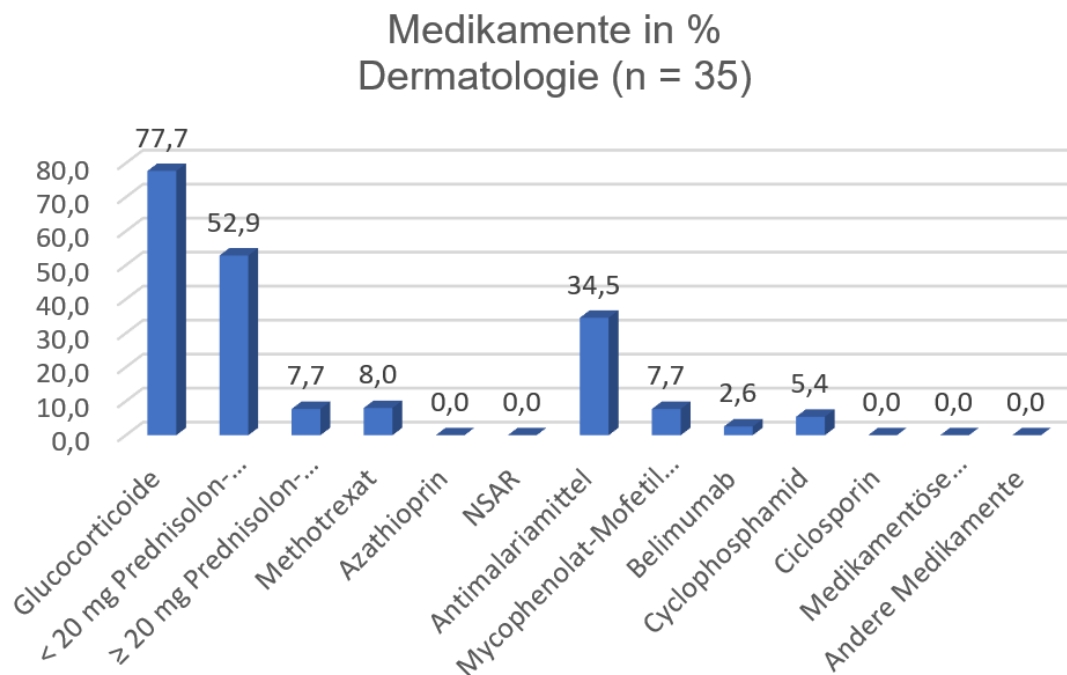


Abbildung 35: Medikamente in % (dermatologisch behandelte Patienten)

Auf die Frage nach zufriedenstellender medikamentöser Einstellung antwortet jeweils einer der befragten Dermatologen, dass 25-49 % (10 Patienten), 50-74 % (1 Patient) oder 75-89 % (18 Patienten) zufriedenstellend eingestellt seien. Die Patienten von vier weiteren Dermatologen (6 Patienten) sind zu mindestens 90 % zufriedenstellend eingestellt.

Symptomfreiheit erlangen 65,7 % der dermatologischen Patienten, darunter 7,7 % ohne Therapie. 33,7 % der Patienten sind symptomfrei unter immunsuppressiver Therapie, während 24,3 % unter Kortisonmonotherapie remittiert sind.

8,3 % der dermatologisch behandelten SLE-Patienten benötigen dauerhaft mehr als 10 mg GC pro Tag. 50,9 % benötigten zwischen 5 und 10 mg/d und 8,0 % unter 5 mg/d. 15,7 % sind dauerhaft kortisonfrei.

4.3.5 Neurologie

Auch die antwortenden Neurologen setzen unterdurchschnittlich viele Immunsuppressiva ein, in diesem Fall ist die Ausnahme AZA (13,3 %). Glukokortikoide werden mit 46,5 % etwas weniger verschrieben als durch die Kollegen, allerdings erfahren auch die Antimalariamittel unter den Neurologen mit 26,5 % ihren geringsten Einsatz.

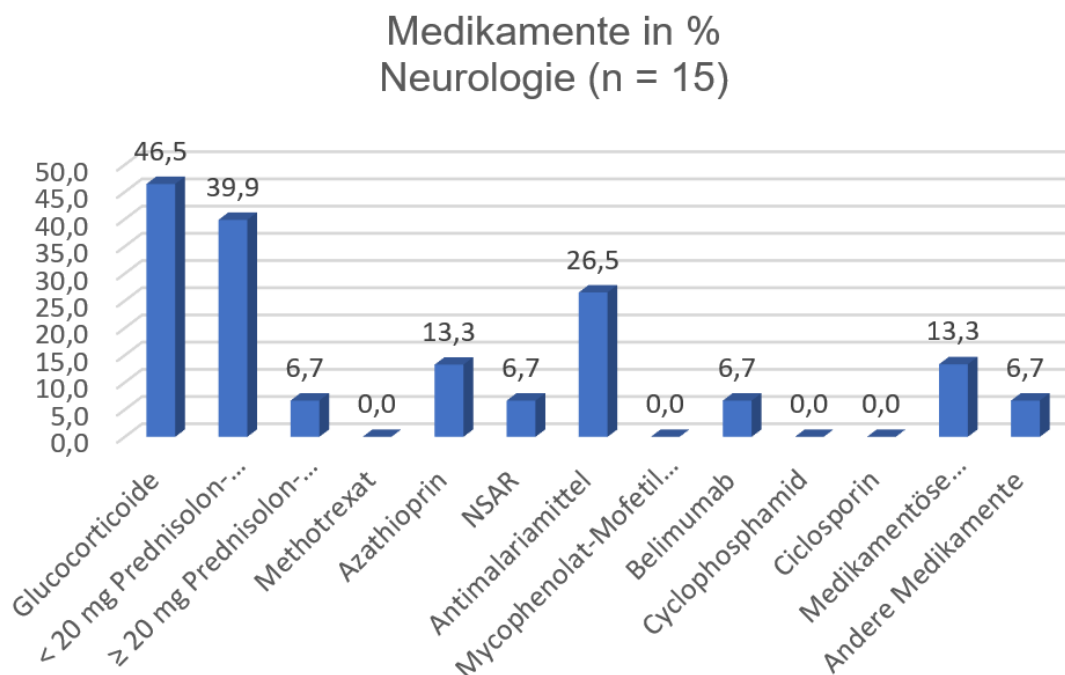


Abbildung 36: Medikamente in % (neurologisch behandelte Patienten)

Auf die Frage, wie viele Patienten zufriedenstellend eingestellt sind, antwortet einer der Neurologen (1 Patient), dass dies für $\leq 10\%$ ihrer Patienten gelte. Ebenfalls jeweils einer der Neurologen kreuzt $11-24\%$ (2 Patienten), $50-74\%$ (2 Patienten) und $75-89\%$ (2 Patienten) an. Drei weitere Neurologen (8 Patienten) antworten, dass mindestens 90% ihrer Patienten zufriedenstellend eingestellt seien.

Symptomfreiheit erlangen $26,6\%$ der neurologisch behandelten Patienten, alle unter immunsuppressiver Therapie.

Die dauerhaft benötigten GC-Dosen betragen bei $26,7\%$ der neurologischen Patienten > 10 mg/d, während $19,9\%$ dauerhaft zwischen 5 und 10 mg/d benötigen. $19,9\%$ sind hingegen kortisonfrei.

4.3.6 Allgemeinmedizin

Die medikamentöse Therapie durch die antwortenden Allgemeinmediziner ist vergleichsweise breit gefächert. Der Anteil von AMM ist mit $36,8\%$ ähnlich weit von den Zielvorgaben entfernt wie der aller Fachärzte mit Ausnahme der Rheumatologen. Der Einsatz von NSAR ist mit $28,1\%$ in dieser fachärztlichen Gruppe mit Abstand am höchsten ($11,0\%$ im gesamten Mittel). Medikamentöse Kombinationen ($19,9\%$) und verschiedene Immunsuppressiva ($14,6\%$ MTX, $12,1\%$ AZA, $8,6\%$ MMF) haben einen vergleichsweise hohen Stellenwert. Die GC-Nutzung liegt in etwa im Durchschnitt.

Medikamente in % Allgemeinmedizin (n = 107)

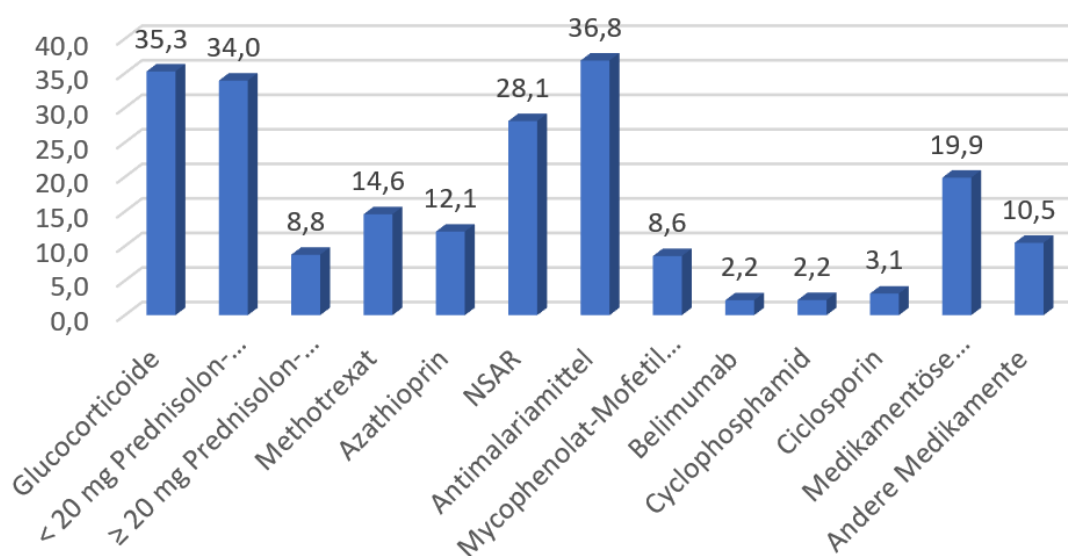


Abbildung 37: Medikamente in % (allgemeinmedizinisch behandelte Patienten)

Fünf der befragten Allgemeinmediziner berichten, dass ≤ 10 ihrer Patienten (5 Patienten) zufriedenstellend eingestellt seien. Jeweils ein Allgemeinmediziner kreuzt 11-24 % (7 Patienten) oder 25-49 % (2 Patienten) an. Sechs Allgemeinmediziner können ihre Patienten (21 Patienten) zu 50-74 % zufriedenstellend einstellen, weitere zehn (26 Patienten) zu 75-89 %. Die Patienten von 27 der antwortenden Allgemeinmediziner (35 Patienten) sind zu mindestens 90 % zufriedenstellend eingestellt.

In den allgemeinmedizinischen Praxen erreichen 77,2 % der SLE-Patienten Symptombefreiheit. 13,2 % sind symptomfrei ohne Therapie, 47,4 % unter immunsuppressiver Therapie und 16,6 % unter Kortisonmonotherapie.

8,1 % der allgemeinmedizinisch betreuten SLE-Patienten benötigen dauerhaft eine GC-Dosis von mehr als 10 mg/d. 26,4 % benötigen zwischen 5 und 10 mg, während 10,9 % mit unter 5 mg/d auskommen. 28,6 % der Patienten sind dauerhaft kortisonfrei.

4.4 Komorbiditäten

Bei der Auswertung der Komorbiditäten ist zunächst zu sagen, dass keine Gewichtung nach Größe des jeweiligen Patientenstamms möglich war (s. Kapitel 3.2.1).

Betrachtet man die Komorbiditäten der SLE-Patienten über alle Fachärzte gemittelt, springen als erstes das Fibromyalgiesyndrom (FMS) mit 25,0 % sowie Depressionen mit 22,5 % aller Befragten ins Auge. Auch kardiovaskuläre Schädigungen sind mit 20,1 % stark repräsentiert. Von einem Schilddrüsenleiden als häufige Komorbidität ihrer Lupuspatienten berichten 11,9 % der Ärzte. Die Prävalenz der Osteoporose liegt mit 10,0 % der antwortenden Ärzte etwa im

Durchschnitt der deutschen Bevölkerung [89]. Andere (5,6 %) sind Nierenschädigungen, das Antiphospholipidsyndrom, Polyneuropathien, Hypertonie, Arthralgien, Enteritiden, ein ängstlich-depressives Syndrom und ein Gesichtserythem.

Bei der Betrachtung aufgeteilt nach Fachärzten wird klar, dass die oben genannte Aufteilung hauptsächlich auf die Gruppe der Allgemeinmediziner zurückzuführen ist, da die Auswertung der Komorbiditäten nach Zahl der antwortenden Ärzte erfolgt ist statt nach Zahl der behandelten Patienten und die Allgemeinmediziner mit 75 % aller Antworten die mit Abstand größte fachärztliche Gruppe darstellen. Die Patientengruppen der anderen Fachärzte unterscheiden sich von denen der Allgemeinmediziner besonders im Hinblick auf das FMS. 38,5 % der Neurologen kreuzen FMS als häufige Komorbidität an, 57,1 % der Nephrologen und sogar 60,0 % der Rheumatologen. Stark korreliert und nur unter den Neurologen mit 8,0 % vom FMS abweichend berichten diese Fachärzte auch von vermehrten Depressionen unter ihren SLE-Patienten. Einzig unter den Dermatologen berichten nur 13,3 % von FMS und Depressionen als Komorbiditäten ihrer SLE-Patienten.

Die Rheumatologen hingegen unterscheiden sich in der Angabe der Komorbiditäten deutlich von ihren Kollegen. Kardiovaskuläre Komorbiditäten stechen mit 80,0 % deutlich hervor, ebenso Anämien (40,0 %) und Osteoporose (40,0 %).

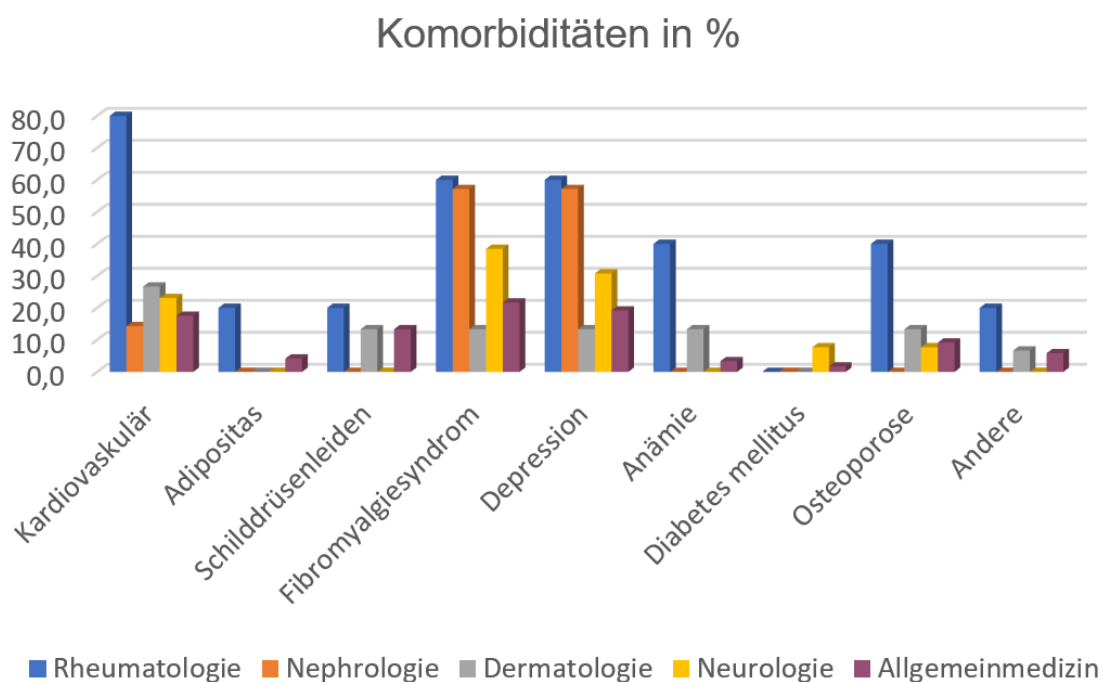


Abbildung 38: Komorbiditäten in % (nach Fachärzten)

4.5 Bewertung der Versorgungssituation

In Frage 10 des Fragebogens werden die Befragten aufgefordert, die Versorgungssituation von Patienten mit systemischem Lupus erythematodes im jeweiligen Bundesland mit einer Schulnote von eins bis sechs zu bewerten. Während in Rheinland-Pfalz eine Durchschnittsnote von 3,2 vergeben wird, bewerten die saarländischen Ärzte die Versorgungssituation im Durchschnitt mit der Note 2,8. Aufgeteilt nach Praxis oder Zentrum ist der Unterschied noch größer. Die Versorgungssituation Lupuserkrankter wird in den Praxen mit der Durchschnittsnote 3,1 bewertet, während die Zentren die Note 2,5 vergeben.

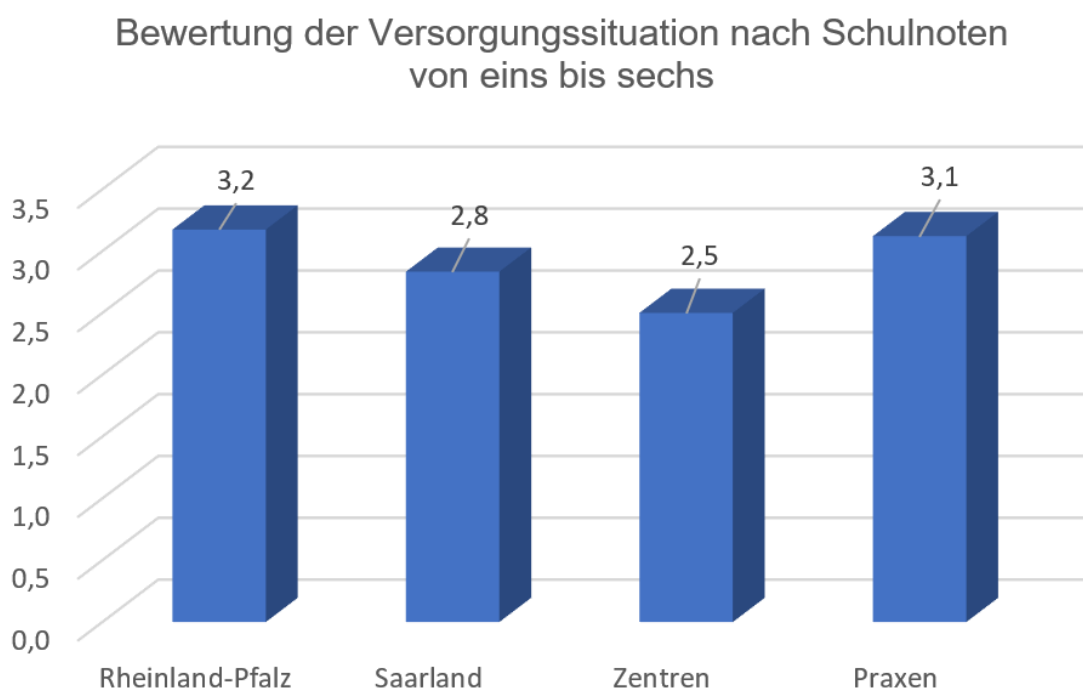


Abbildung 39: Bewertung der Versorgungssituation in Schulnoten nach Bundesländern bzw. Zentren/Praxen

4.6 Verbesserungsvorschläge zur Versorgungssituation im Freitext

Die letzte Frage ermöglicht es den Teilnehmenden, im Freitext einen Vorschlag zur Verbesserung der Versorgungssituation abzugeben. Insgesamt sind nur drei Antworten positiv, wobei anzumerken ist, dass die Frage explizit zu Verbesserungsvorschlägen auffordert. In dem Sinne könnten auch die etwa 43 % leeren Kommentarfelder als zumindest wertneutral gewertet werden.

Ein weit überwiegender Teil der Antworten beschäftigt sich mit fehlenden rheumatologischen Fachärzten und Ambulanzen – inklusive Vorschlägen wie attraktiveren Niederlassungsbedingungen –, fehlenden rheumatologischen Fachabteilungen mit stationären Betten, besserer Terminvergabe bei Rheumatologen und leichterem Zugang zu

selbigen. Auch die Diagnoseverzögerung bei Vorlaufzeiten bis zu einem Jahr sowie die Einrichtung spezieller Rheumatologie-/ Kollagenosesprechstunden werden angesprochen.

Ein weiteres großes Thema ist die Forderung nach mehr Fortbildung und Aufklärung der Ärzte sowie die Bitte um mehr feste Schemata zur Erleichterung von Diagnostik und Verlaufskontrolle.

Viele weitere Vorschläge betreffen das Thema Vernetzung und Kommunikation mit Forderungen nach interdisziplinärer Koordination, früher nephrologischer Vorstellung, Schaffung und Ausbau von Rheuma-/ Kollagenosenetzen zum erleichterten Austausch und besserer Datenübermittlung zwischen Rheumatologen und Hausärzten. Auch die Kommunikation zwischen Zentren und Niedergelassenen inklusive leichtem und eventuell vergütetem telefonischem Kontakt zu rheumatologischen Fachärzten wird thematisiert.

Sonstige Vorschläge beschäftigen sich beispielsweise mit einem einheitlichen Konzept für Begleittherapien, mit Selbsthilfegruppen und Patientenschulungen, aber auch ganz praktisch mit hausärztlichen Praxisbudgets, die durch spezielle Medikamente und Laboruntersuchungen überschritten werden.

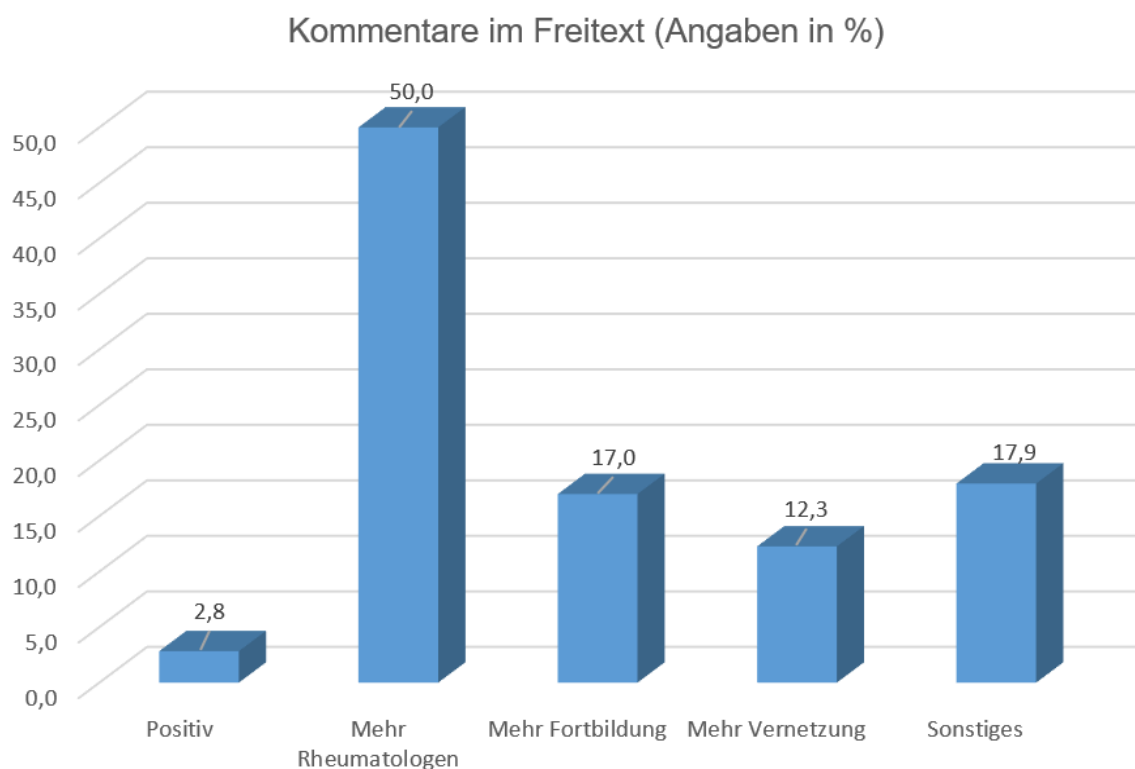


Abbildung 40: Kommentare im Freitext

4.7 Abgleich rheumatologischer Praxen mit einem rheumatologischen Zentrum

Wie in Kapitel 4.1 beschrieben, erfolgt die Auswertung getrennt nach Praxen bzw. Zentren in ausführlicher Form nur im Rahmen der rheumatologischen Fachärzte. Auf die entsendeten

Fragebögen antworteten drei rheumatologische Praxen aus Rheinland-Pfalz sowie eine Praxis und ein Zentrum aus dem Saarland. Zusammen behandeln die Praxen 68 SLE-Patienten, das Zentrum zählt 130 SLE-Patienten. Unter den Praxispatienten befinden sich 13 Männer mit einem Durchschnittsalter von 59 Jahren, während sich unter den Zentrumspatienten 30 Männer mit einem Durchschnittsalter von 40 Jahren befinden. Das Durchschnittsalter der weiblichen Praxispatienten beträgt 59,7 Jahre, das Zentrum hat dieses Antwortfeld nicht ausgefüllt.

Bezüglich der angegebenen Hauptsymptomatik der behandelten SLE-Patienten sind deutliche Unterschiede zwischen den Patienten des Zentrums und der Praxis festzustellen. Mit Ausnahme der Hautveränderungen und der Sicca-Symptomatik sind alle Hauptsymptome bei den Zentrumspatienten stärker beziehungsweise deutlich stärker vertreten. Im Falle der Sicca-Symptomatik liegt dies darin begründet, dass die Antwort des Zentrums als ungültig und somit als „0“ gewertet werden musste

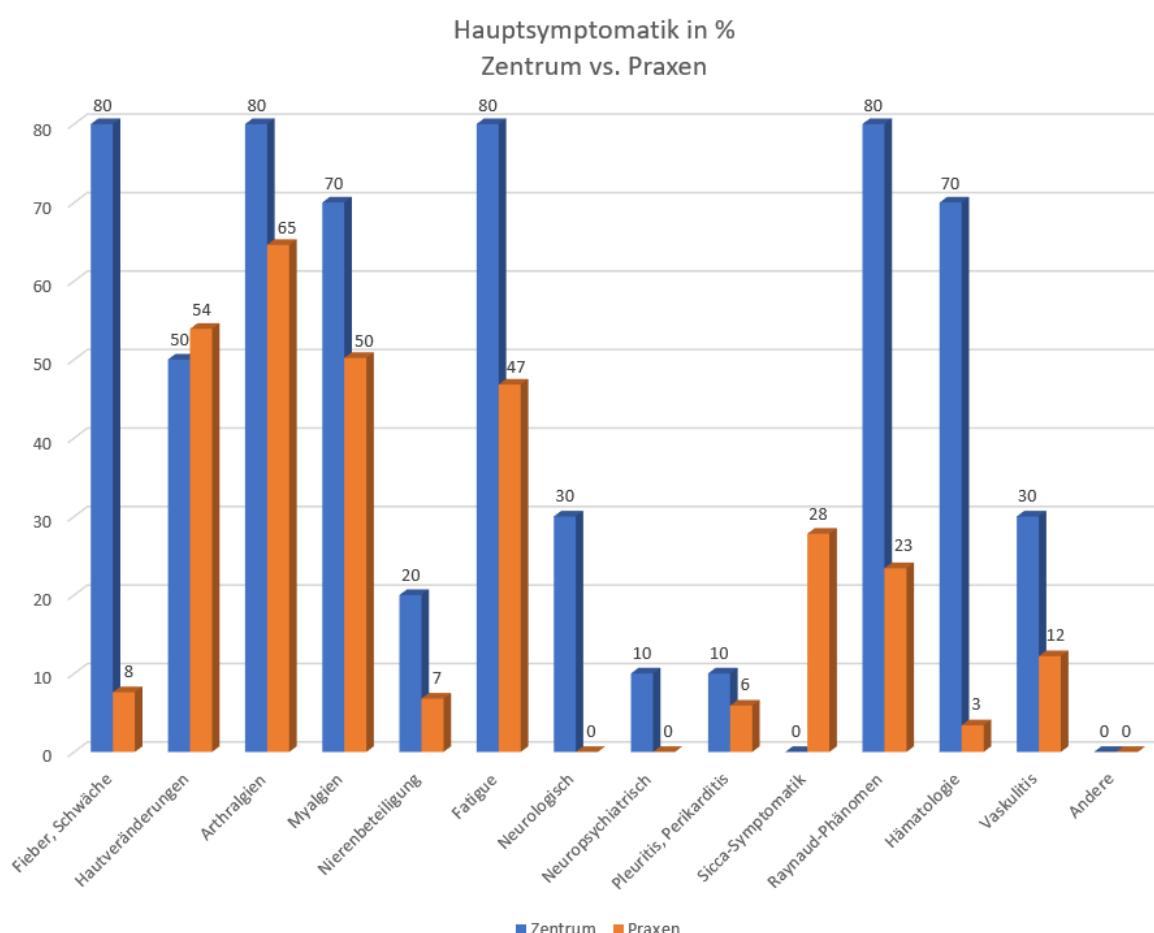


Abbildung 41: Hauptsymptomatik in % (Zentrum vs. Praxen)

Bei der Angabe der Komorbiditäten war, wie in Kapitel 3.2.1 beschrieben, nur ein Ankreuzen der häufigsten Komorbiditäten gefordert. Diese wurden von dem rheumatologischen Zentrum beinahe durchgehend angekreuzt, während die rheumatologischen Praxen diese

Komorbiditäten bei ihren Patienten deutlich seltener sehen. Insbesondere Schilddrüsenleiden, Anämie und Osteoporose zählen in keiner beziehungsweise nur einer der vier Praxen zu den häufigsten Komorbiditäten unter den behandelten SLE-Patienten. Lediglich die Komorbiditäten Diabetes mellitus und Adipositas sind gleich häufig beziehungsweise bei den Praxispatienten häufiger vertreten. Die Werte der kardiovaskulären Komorbiditäten nähern sich an (100 % versus 75,0 %).

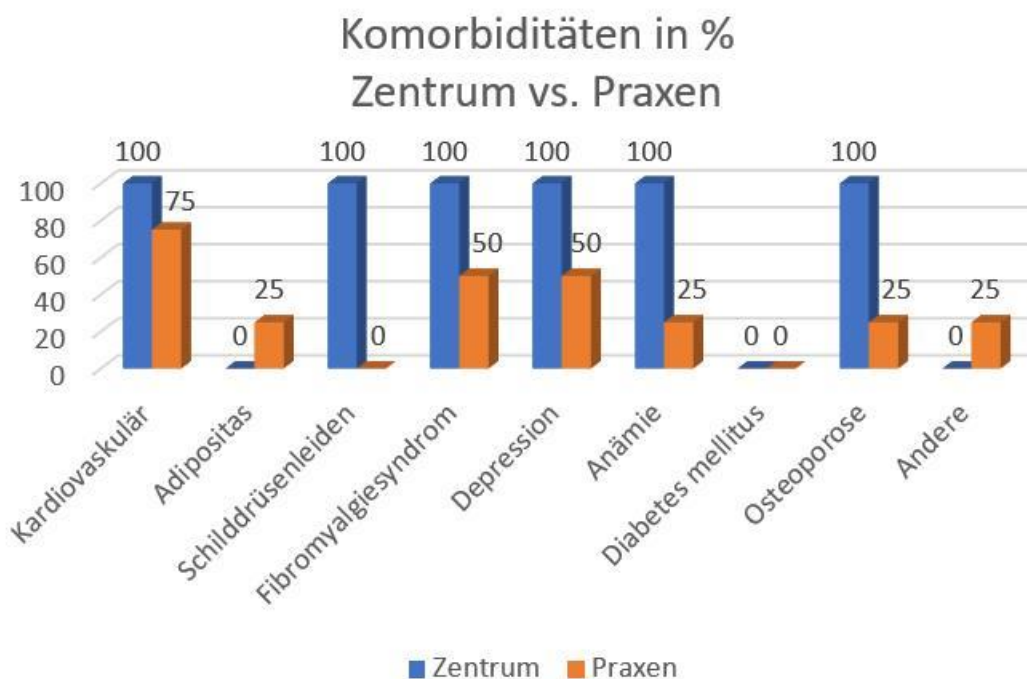


Abbildung 42: Komorbiditäten in % (Zentrum vs. Praxen)

Die eingesetzten Medikamente sind weniger klar verteilt. Während in den antwortenden rheumatologischen Praxen etwas mehr Niedrigdosis-GC verabreicht werden (61,0 % versus 50,0 %), bekommen nur Zentrumspatienten Dosen von mindestens 20 mg PÄ (5,0 %). Antimalariamittel erhalten 90,0 % der Praxispatienten, jedoch nur 70,0 % der Zentrumspatienten. Das zur SLE-Therapie zugelassene AZA wird in den antwortenden Praxen mit 17,0 % etwas mehr verabreicht als im Zentrum (10,0 %). Die in Kapitel 2.4.3 beschriebenen Off-Label-Immunsuppressiva wie MTX (40,0 %) oder MMF (10,0 %) werden hingegen vor allem im rheumatologischen Zentrum verschrieben. Praxispatienten erhalten nur MTX (26,0 %) und MMF (1,0 %), ansonsten werden keinen Off-Label-Immunsuppressiva durch die niedergelassenen Rheumatologen verschrieben. Auch das Biologikum Belimumab wird ausschließlich Zentrumspatienten verabreicht. Medikamentöse Kombinationen werden häufig in Praxen (50,0 %), nicht jedoch im Zentrum verschrieben. Es ist jedoch möglich, dass eventuelle Kombinationstherapien nicht als solche gekennzeichnet, sondern nur die einzelnen Medikamente aufgeschrieben wurden.

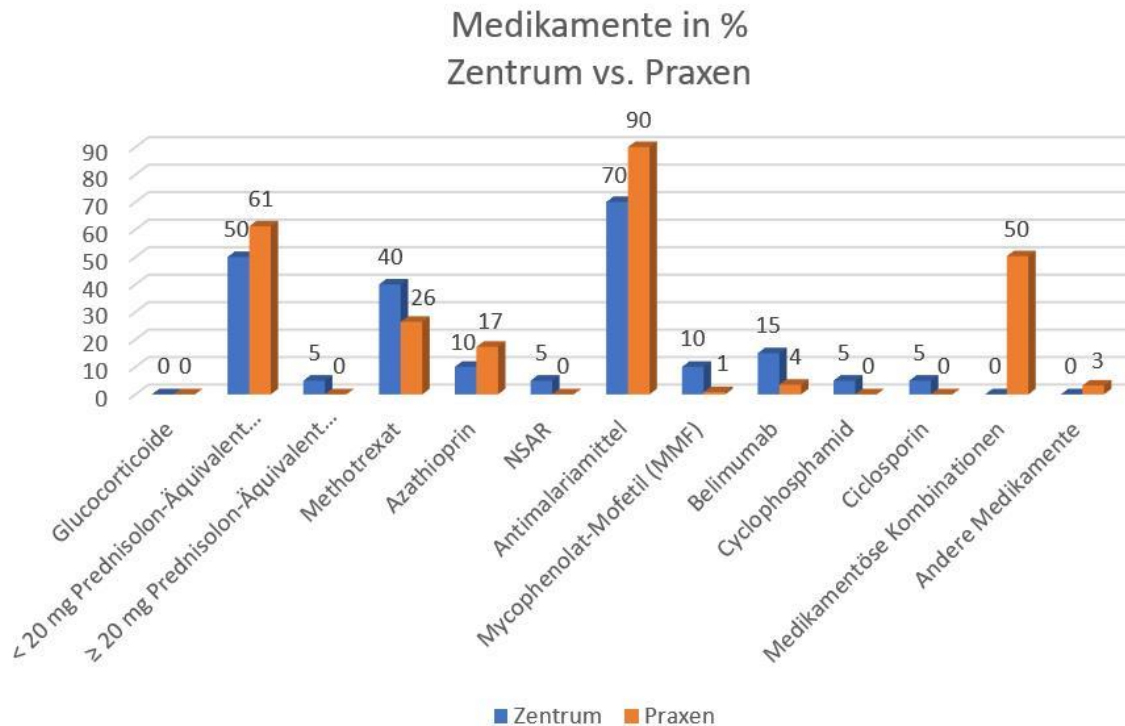


Abbildung 43: Medikamente in % (Zentrum vs. Praxen)

Auf die Frage nach zufriedenstellender medikamentöser Einstellung antwortete das rheumatologische Zentrum, dass 50-74 % ihrer SLE-Patienten zufriedenstellend eingestellt seien. In drei der vier Praxen sind dies 75-89 % der Patienten und in einer Praxis über 90 %. Das Ausfüllen der verschriebenen GC-Dosen durch das rheumatologische Zentrum war fehlerhaft. Bei Antwortmöglichkeiten von über 10 mg/d PÄ bis hin zu kortisonfreier Therapie wurden in Summe nur 50,0 % der Patienten verortet. Daher ist ein Vergleich mit den rheumatologischen Praxen nicht möglich.

Auch die Remissionsraten der Patienten wurden durch das Zentrum fehlerhaft ausgefüllt, weswegen auch hier ein Vergleich nicht möglich ist.

5 Diskussion

Im folgenden Kapitel werden grundlegende Erkenntnisse dieser Arbeit noch einmal reflektiert, mit der Literatur verglichen und im Kontext der alltäglichen Versorgungssituation der SLE-Patienten in Rheinland-Pfalz und dem Saarland eingehend diskutiert. Begonnen wird hierbei mit der Epidemiologie und allgemeinen Informationen, gefolgt von Hauptsymptomen, medikamentöser Therapie und Komorbiditäten. Abschließend wird auf die Bewertung der Versorgungssituation in Form von Schulnoten durch die antwortenden Ärzte und die Verbesserungsvorschläge in den Freitextfeldern der Frage 11 eingegangen.

5.1 Epidemiologie und Allgemeines

Die Diagnose und Behandlung des systemischen Lupus erythematodes gilt als eine der anspruchsvollsten unter den autoimmunen rheumatischen Erkrankungen. Aufgrund seines äußerst vielfältigen Erscheinungsbildes wird er häufig spät erkannt. Die Krankheitsaktivität und die eingeleitete Therapie hingegen führen häufig zu schweren, die Lebensqualität einschränkenden, langfristigen Schäden. Der SLE stellt somit eine große Belastung des einzelnen Patienten sowie des gesamten Gesundheitssystems dar bei gleichzeitig großer Herausforderung für die diagnostizierenden und behandelnden Ärzte. Ein weiteres Problem besteht für die Patienten durch ein Versorgungsdefizit in Form eines starken Unterangebots an Rheumatologen in Deutschland mit daraus folgenden späten Terminvergaben und verzögerten Diagnosestellungen.

Zugleich sind Daten zur Versorgungssituation insbesondere in Deutschland rar, ein Vergleich der in dieser Dissertation erhobenen Daten mit denen der Literatur also besonders interessant. Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen SLE-Patienten unter den rückläufigen Fragebögen beträgt 4:1. Dies entspricht dem von Brinks et al. (2014) ermittelten Verhältnis aus ihrer Untersuchung deutscher SLE-Patienten, unterschreitet jedoch erheblich das häufig in der Literatur angegebene Verhältnis von 9:1 [20].

Die Erhebung der Daten hat sich im Verlauf der Dissertationsarbeit als unerwartet schwierig erwiesen. Ein anfangs unternommener Versuch, Zentren und Kliniken per Fax mit einem 25 Fragen umfassenden 2-seitigen Fragebogen anzuschreiben, erwies sich als wenig zielführend. Eine Rücklaufquote von lediglich 1,8 % erzwang eine Umstellung auf einen gekürzten, elektronischen Fragebogen. Zum einen fehlen der Arbeit aufgrund des gekürzten Fragebogens einige interessante Daten beispielsweise zu Diagnoseverzögerung, Arbeits- oder Erwerbsunfähigkeit oder Patientenschulungsmaßnahmen. Zum anderen konnten deutlich weniger E-Mail-Adressen im Internet gefunden werden, als dies noch bei Faxnummern der Fall war. Dadurch erreichte der gekürzte Fragebogen letztlich nur 1219 Adressaten statt anfangs 1543. Die Rücklaufquote des finalen Fragebogens entsprach mit 9,7 % in etwa den Erwartungen, hätte aber möglicherweise durch eine bereits anfängliche elektronische Befragung mit gekürztem Fragebogen noch erhöht werden können. Eine weitere Schwierigkeit der Erhebung waren die teils widersprüchlichen Angaben und fehlerhaften Eintragungen in den Fragebögen, die dazu geführt haben, dass einige Ergebnisse nicht in die Wertung einfließen konnten. Die Beispiele von fehlender Übereinstimmung der GC-Dosierungen oder von fehlenden Angaben der Facharzttrichtung wurden in den Kapiteln 4.3.1 respektive 3.2.2 angesprochen. Ein weiteres Beispiel für fehlerhafte Angaben ist die Nennung von unrealistischen Quoten wie beispielsweise 30 % eines Patientenstamms von 8 Patienten. Diese Angaben wurden ohne Korrektur übernommen, was dementsprechend teils zu augenscheinlich falschen Ergebnissen führt. Dazu wurde sich entschieden, weil diese

mutmaßlich geschätzten Angaben dennoch annähernd der Realität entsprechen. Das Ziel der Forschungsarbeit war eine Erhebung von Trends und der Versuch, damit die reale Versorgungssituation so genau wie möglich abzubilden. Aufgrund der Anonymität der Fragebögen ist es außerdem nicht ausgeschlossen, dass einige Patienten von mehreren antwortenden Fachärzten behandelt werden und damit als Teil mehrerer Patientenkollektive dokumentiert wurden.

Insgesamt liegen die Rücklaufquoten mit 7,5 % (Nephrologie) bis 12,0 % (Dermatologie) und 9,7 % im Durchschnitt im Bereich des Erwarteten. Mit nur 5 rheumatologischen, 7 nephrologischen, 15 dermatologischen und 13 neurologischen Fragebögen ist die statistische Übertragbarkeit der Daten auf die Gesamtheit dieser fachärztlichen Gruppen womöglich dennoch schwierig. Die in dieser Arbeit beschriebenen Auffälligkeiten müssten daher, gerade bezogen auf einzelne fachärztliche Gruppen, eventuell durch weitere Arbeiten untersucht und gegebenenfalls bestätigt werden. Dennoch leistet die Arbeit einen interessanten Einblick in die Versorgung der SLE-Patienten in den beiden Bundesländern Saarland und Rheinland-Pfalz.

5.2 Hauptsymptome

Unter den Hauptsymptomen dominieren im Mittel der Fachärzte Arthralgien und Fatigue mit je etwa 60 %, Hautveränderungen zeigen etwa 52 % der Patienten. In der Literatur sind besonders muskuloskelettale Symptome sowie Fatigue mit je nach Studie bis zu etwa 90 % deutlich häufiger beschrieben [89, 95]. An diese Zahlen nähern sich die Antworten der Rheumatologen mit 76,0 % Arthralgien und 72,0 % Fatigue an. Eine mögliche Erklärung für die höhere Prävalenz der meisten Hauptsymptome im Vergleich zu den anderen fachärztlichen Gruppen könnte sein, dass die antwortenden Rheumatologen tendenziell schwerer erkrankte Patienten betreuen.

Neurologische und neuropsychiatrische Symptome treten bei 18,8 % bzw. 12,1 % der Patienten der befragten Ärzteschaft auf, wobei hier eine starke Schwankung zwischen den Fachärztesgruppen auffällt (s. Kapitel 4.2). In der Literatur sind neurologische Symptome bei 15-50 % der Patienten beschrieben, neuropsychiatrische Symptome betreffen bis zu 30-40 % [95, 100]. Während der hohe Ausschlag unter den antwortenden Neurologen auf die Fachrichtung zurückzuführen ist, fallen dennoch im Vergleich zu den anderen fachärztlichen Gruppen die äußerst niedrigen Werte unter den dermatologischen Patienten auf, da die antwortenden Dermatologen fast nur dermatologische Symptome dokumentiert haben. Die geringeren Werte der allgemeinmedizinisch betreuten Patienten im neurologischen Bereich lassen sich womöglich auf eine bevorzugte Vorstellung betroffener Patienten bei Fachärzten der Neurologie oder Rheumatologie zurückführen. Dass nicht alle fachärztlich-neurologisch behandelten Patienten auch neurologische Symptome aufweisen, könnte auf einen Anteil an aktuell symptomfreien SLE-Patienten zurückzuführen sein. Entsprechendes gilt für nephrologisch und dermatologisch behandelte Patienten.

Eine Nierenbeteiligung beklagen 19,3 % der Patienten des befragten Kollektivs. Diese Zahl stimmt in etwa mit den 22 % eines anderen befragten deutschen Kollektivs von Fischer-Betz et al. (2005) überein [64]. Fieber/Schwäche geben im befragten Kollektiv 37,8 % der Patienten an, was deutlich weniger ist als in einem 200 Patienten umfassenden Kollektiv von Sloan et al. (2020), in dem etwa 78 % von längerfristigem Fieber berichteten [158]. Das Raynaud-Phänomen wird mit 41,5 % vergleichsweise häufig genannt und entspricht damit in etwa der Häufigkeit in einer Kohorte von Nyman et al. (2020) [131].

Insgesamt ist zu erwähnen, dass in dieser Arbeit nach „Hauptsymptomen“ gefragt wurde, während in vielen anderen Publikationen jegliche Symptome aufgelistet wurden, teils mit differenzierteren Angaben wie „häufig“ und „gelegentlich“. Eine Erklärung für die durchweg tendenziell niedrigeren Angaben in dieser Arbeit könnte sein, dass in der Frage nach der „Hauptsymptomatik“ vor allem die „häufigen“ Symptome genannt werden. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass beispielsweise Symptome wie Fatigue, Fieber oder neurologische Symptome aufgrund mangelnden Bewusstseins nicht erkannt oder fehlinterpretiert werden. Fatigue tritt beispielsweise in der genannten Kohorte von Sloan et al. in etwa 81 % der Fälle „häufig“ auf. Insgesamt fällt eine Fokussierung auf den jeweiligen Fachbereich auf, besonders in der Dermatologie und etwas schwächer ausgeprägt auch in der Nephrologie. Womöglich werden hierdurch einige fachfremde Symptome übersehen oder übergangen.

Auch die Abfrage von Hauptsymptomen bei gleichzeitiger Erfragung remittierter Patienten war möglicherweise nicht präzise genug formuliert. Die antwortenden Rheumatologen geben beispielsweise an, dass ihre Patienten zu 100 % remittiert seien, zählen aber dennoch viele Hauptsymptome auf. Es ist möglich, dass andere Fachärzte nur diejenigen Hauptsymptome nennen, an denen ihre Patienten aktuell leiden, also unter Herausrechnen der aktuell symptomfreien Patienten.

Ein weiterer Unsicherheitsfaktor könnte in der Art der Abfrage liegen. Die Frage wurde als Multiple-Choice-Frage gestellt, also ohne quantitative Präzisierung durch den antwortenden Arzt. Bei der Auswertung wurde so verfahren, dass jedem Patienten alle Hauptsymptome zugeschrieben wurden, was so nicht zwangsläufig stimmen muss, aber aufgrund der Natur der Frage nicht anders auszuwerten war. Möglicherweise sind also einige Hauptsymptome in der Auswertung gegenüber der Realität überrepräsentiert.

Durch die Angabe der häufigsten Hauptsymptome könnte ein Bias entstanden sein, der dazu führt, dass nicht aufgezählte Hauptsymptome weniger häufig unter „Andere“ angegeben wurden, als sie in der Realität auftreten. Allerdings ist das Ziel der Arbeit weniger die Auflistung aller Hauptsymptome der SLE-Patienten im Detail als vielmehr die Abbildung von Trends und damit eine Spiegelung der Versorgungssituation der SLE-Patienten in Rheinland-Pfalz und dem Saarland.

In einer vergleichbaren Arbeit zum „Status der medizinischen Versorgung der Patienten mit Riesenzellarteriitis in Rheinland-Pfalz“ von von Kiel (2019) mit gleicher Fragestellung wurden jedoch die ausgewählten Hauptsymptome „Cephalgien“ und „Sehstörungen“ von den antwortenden Allgemeinmedizinern sogar etwas häufiger genannt als in der Literatur (72 % vs. 66 %, respektive 28 % vs. 15-20 %) [177]. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Auffälligkeiten in dieser Arbeit weniger auf Bias, sondern eher auf tatsächlichen Unterschieden in der Patientenklientel oder in der Diagnosefähigkeit der antwortenden Ärzte beruhen.

Frage 9 des Fragebogens eruiert, wie viele Patienten mit „undifferenzierter Kollagenose“ betreut werden. Während sich mit Ausnahme der Rheumatologen kaum ein Unterschied zwischen den Fachärzten findet, werden doch insgesamt zwischen 809 und 909 UCTD-Patienten behandelt, die in der Literatur bei Anlegen der 2019 revidierten EULAR/ACR- oder SLICC-Kriterien zu bis zu 20 % aus SLE-Patienten bestehen [19, 47, 143]. Obwohl viele UCTD-Patienten dieser Kohorte durch die antwortenden rheumatologischen Fachärzte betreut werden und dementsprechend die Zahlen aus anderen Kollektiven sicher nicht eins zu eins übertragen werden können, wären darunter nach Extrapolation bis zu 181 unentdeckte SLE-Patienten möglich (s. Kapitel 2.3.2).

5.3 Medikamentöse Behandlung

5.3.1 Vorgaben aus der Literatur und Allgemeines

Zur medikamentösen Behandlung ist zunächst zu sagen, dass die Empfehlungen der Literatur in Bezug auf die Basistherapie eine große Übereinstimmung aufweisen: prinzipiell sollte jeder SLE-Patient Antimalariamittel erhalten. Glukokortikoide haben eine große Bedeutung im Schub, langfristig sind sie aber vor allem schädlich und sollten wo immer möglich durch den Einsatz von Immunsuppressiva oder Auslassversuche eingespart werden. Dennoch wird auch in der Literatur beschrieben, dass diese erwünschten Ziele oft nicht erreicht werden. Im befragten Kollektiv dieser Arbeit ist der Einsatz von AMM im Vergleich zur Literatur unterdurchschnittlich. In einer Analyse von Daten der Kerndokumentation 2018 nahmen 67 % aller SLE-Patienten AMM ein, ein Wert, den unter den Befragten nur die Fachärzte der Rheumatologie mit 75,9 % erreichen und übertreffen [45]. Die anderen Fachärzte verschreiben im Mittel nur 35,4 % ihrer Patienten AMM. Auch der Einsatz von Glukokortikoiden als zweiter großer Säule bei im Mittel 54,0 % der Patienten entspricht den Erwartungen. Diese unterschreitet jedoch den in der Kerndokumentation beschriebenen Wert von 62 % und auch den anderer Kohorten von bis zu 88 % [2, 70, 161].

5.3.2 Analyse nach Fachärzten

Auffällig ist, dass Rheumatologen unter den Immunsuppressiva MTX mit 36,0 % deutlich vor AZA (12,5 %) und MMF (6,8 %) bevorzugen. Dies entspricht den Ergebnissen einer Metaanalyse (2013) bezüglich der größten Evidenz für Immunsuppressiva, die MTX den

Vorrang vor AZA gab, während MMF noch etwas besser abschneidet aber deutlich teurer ist [58, 138]. Es könnte der vermehrte Einsatz von Immunsuppressiva sein, der den Rheumatologen den unterdurchschnittlichen Einsatz sehr hoch dosierter GC (≥ 20 mg/d) von 3,3 % (verglichen mit 6,9 % über alle Fachärzte hinweg) ermöglicht. Dieser wiederum ist unter den Nephrologen mit 35,6 % um ein Vielfaches erhöht. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte im hohen Anteil lebensbedrohlicher renaler Schübe bei nephrologisch behandelten SLE-Patienten liegen. Dabei ist zu sagen, dass die in der Literatur empfohlene LN-Therapie aus MMF und niedrig-dosiertem CYX besteht und GC möglicherweise nicht erforderlich sind [58, 60]. MMF und CYX erfahren mit 9,4 (MMF) bzw. 8,9 % (CYX) einen weit geringeren Nutzen unter den Nephrologen als beispielsweise GC. In jedem Fall ist nach drei Jahren eine kontinuierliche Therapiereduktion anzustreben, beginnend mit Glukokortikoiden [15]. Ein insgesamt vergleichsweise hoher Einsatz von Immunsuppressiva durch die Nephrologen deutet wiederum auf Einsparungsbemühungen seitens der GC hin. Dieser ist in der Dermatologie nicht zu sehen. Der Einsatz von Immunsuppressiva liegt in dieser fachärztlichen Gruppe weit unter dem Durchschnitt, während 77,7 % der Patienten Glukokortikoide verschrieben werden. Ein möglicher Grund könnte der routinierte Umgang mit glukokortikoidhaltigen Externa in der Dermatologie sein. Aufgrund der geringen Zahl antwortender Dermatologen ist eine Extrapolation der Daten nicht möglich. Es wäre interessant, zu sehen, ob weitere Arbeiten diese Auffälligkeit bestätigen können. Unter den Antworten der Neurologen fällt deutlich der geringe Anteil an Antimalariamitteln im Therapieplan auf. Mit 26,5 % ist dieser weit unterdurchschnittlich und damit auch weit vom in der Literatur angestrebten Wert entfernt.

5.3.3 Langfristige Glukokortikoid-Dosen

Der dauerhafte (länger als sechs Monate erfolgte) Einsatz hochdosierter Glukokortikoide (> 10 mg/d) hingegen liegt in der Neurologie mit 26,7 % deutlich über dem Durchschnitt von 4,9 %. Insgesamt erhalten 46,5 % der neurologisch behandelten SLE-Patienten dauerhaft GC-Dosen über der empfohlenen Schwelle von 5 mg/d [9, 62, 127, 175]. Dieser Wert wird nur von den antwortenden Dermatologen mit 59,1 % übertroffen, was zu dem hohen GC-Wert in der aktuellen Therapie der Dermatologen passt. Auch Nephrologen geben mit 45,6 % der Patienten über 5 mg/d hohe dauerhafte GC-Dosen an, während der Durchschnitt aller Fachärzte bei 35,5 % liegt. Auffällig ist, dass die Rheumatologen als einzige fachärztliche Gruppe bei vielen Patienten dauerhaft Glukokortikoide in Dosierungen unter 5 mg/d einsetzen, wobei die höhere Quote mit Beobachtungen aus der Literatur übereinstimmt [90]. Sie erreichen in dieser Kategorie eine Quote von 30,4 %, während sonst nur die Allgemeinmediziner (10,9 %) und die Dermatologen (8,0 %) überhaupt dauerhaft niedrig dosierte Glukokortikoide verschreiben. Diese nebenwirkungsärmere Langzeittherapie wäre gegenüber höher dosierten GC in deutlich mehr Fällen wünschenswert.

5.3.4 Remissionsraten

Blickt man auf die Remissionsraten der behandelten Patienten – wobei remittiert im Fragebogen als symptomfrei definiert wird – fällt auf, dass sich 100 % der rheumatologisch behandelten Patienten in einer Form der Remission befinden. Die Unterscheidung in Therapieform zeigt auf, dass 87,4 % unter Immunsuppression symptomfrei sind, was hinweisen könnte auf schwierige Fälle, die leitliniengerecht therapiert werden. Auch die Nephrologen weisen mit 96,1 % eine hohe Remissionsrate auf, wobei in diesem Fall auffällt, dass 38,9 % der Patienten symptomfrei unter Kortisonmonotherapie sind, eine Behandlung entgegen den Empfehlungen der Literatur. Auch unter den dermatologisch und allgemeinmedizinisch betreuten Patienten sind einige symptomfrei unter Kortisonmonotherapie (24,3 % bzw. 16,6 %). Auffällig ist zudem, dass sich unter den neurologisch behandelten Patienten mit 26,6 % weit unterdurchschnittlich viele in Remission befinden. Ob dies mit dem geringen Einsatz an AMM (26,5 %) und Immunsuppressiva (13,3 % AZA, 0 % MTX, 0% MMF) zusammenhängt, lässt sich bei der geringen Anzahl an neurologischen Rückläufen nur mutmaßen. Weitere Forschungsarbeiten wären hier interessant. Wenn die Reaktion auf unerreichte Remission eine Erhöhung der GC-Dosis ist, könnte dies auch eine Begründung für die hohen Quoten an dauerhaft hochdosierten GC unter neurologischen Patienten sein. Symptomfrei ohne Therapie sind mit insgesamt 10,4 % nur wenige Patienten. Die nephrologisch betreuten Patienten stechen hier mit 17,8 % heraus.

5.3.5 Zufriedenstellende medikamentöse Einstellung

Ein Vergleich der Antworten zu „zufriedenstellend eingestellten“ Patienten fällt schwer. Zum einen muss gesagt werden, dass die Frage ungünstig gestellt wurde. Die Aufteilung in Bereiche (s. Kapitel 3.2.1) erschwert den Vergleich zwischen den Facharztgruppen. Zum anderen stimmen die Ergebnisse nicht überein. Nephrologen beispielsweise geben an, dass 61,1 % ihrer SLE-Patienten zu 25-49 % zufriedenstellend eingestellt seien, während sie gleichzeitig ankreuzen, dass sich 96,1 % in Remission befänden. Die Neurologen hingegen geben an, dass 53,3 % zu mindestens 90 % zufriedenstellend eingestellt seien, während sich nur 26,6 % in Remission befinden. Eine mögliche Begründung für letztere Auffälligkeit könnte die fehlende Definition von „zufriedenstellend“ sein. Womöglich werden Patienten trotz Restsymptomatik als „zufriedenstellend eingestellt“ bewertet, ohne symptomfrei zu sein.

5.4 Komorbiditäten

Bei der Betrachtung der Komorbiditäten fällt zunächst die starke Ungleichheit der Antworten zwischen Rheumatologen und den anderen Fachärzten auf. Obwohl die statistische Relevanz der Ergebnisse aufgrund geringer rheumatologischer Rückläufe schwer einzuschätzen ist, ist zu sagen, dass sie bei den Komorbiditäten „kardiovaskulär“, aber auch „Fibromyalgiesyndrom“, „Depressionen“, „Anämie“ und „Osteoporose“ deutlich höhere Werte

angeben als ihre Kollegen. Dies könnte auf schwerer erkrankte Patienten oder aber höhere Aufmerksamkeit gegenüber diesen Komorbiditäten zurückzuführen sein, von denen einige direkt mit dem systemischen Lupus erythematoses zusammenhängen. Kardiovaskuläre Schädigungen beispielsweise sind häufig lupusassoziiert im Sinne einer Akkumulation von Schaden und stellen nach etwa fünf Jahren Krankheitsaktivität die häufigste Todesursache bei SLE-Patienten dar [129]. Eine Osteoporose als häufige Komorbidität geben 40,0 % der Rheumatologen an, während dies über die Gesamtheit nur 10,0 % aller Ärzte ankreuzen. In einer Befragung von Fischer-Betz et al. aus dem Jahr 2005 gaben 24 % der SLE-Patienten an, an einer diagnostizierten Osteoporose zu leiden [64]. Eine mögliche (Teil-)Begründung könnte der seither zurückgegangene Einsatz von GC in der Lupustherapie sein. Der höhere Anteil unter den Rheumatologen könnte unter anderem möglicherweise auf längere Leidenswege und damit höhere GC-Kumulativedosen bei den von ihnen behandelten SLE-Patienten zurückzuführen sein. Weitere interessante Komorbiditäten sind das Fibromyalgiesyndrom und Depressionen, die häufig einen kausalen Zusammenhang haben, eng mit dem SLE in Verbindung stehen und die HRQoL meist massiv einschränken [35, 156, 164]. Unter den Dermatologen geben 13,3 % das FMS als häufige Komorbidität an, unter den Neurologen 38,5 % und unter den Rheumatologen sogar 60,0 %. Über alle Fachärzte gemittelt berichten 25,0 % von FMS als häufige Komorbidität. Stark korreliert und nur unter den Neurologen mit 8,0 % vom FMS abweichend berichten die Fachärzte von ähnlichen Zahlen, was Depression als Komorbidität betrifft. Diese Zahlen stimmen im Gesamten mit je nach Kollektiv in der Literatur beschriebenen Zahlen von 10,8-35,7 % FMS und 19-22,9 % Depressionen überein, auch wenn einige Fachärzte von weit höheren Zahlen berichten [64, 168]. Es ist anzumerken, dass bei der Frage nach den häufigsten Komorbiditäten ein Bias bestanden haben könnte, da die häufigsten in der Literatur beschriebenen Komorbiditäten des SLE angegeben waren, was dazu geführt haben könnte, dass nicht angegebene in den Rückläufen gegenüber der Realität unterrepräsentiert sind. Die arterielle Hypertonie beispielsweise hat nur eine Nennung unter „Andere“ erhalten, während sie in einem Kollektiv von Fischer-Betz et al. (2005) eine Prävalenz von 33 % hatte [64].

5.5 Bewertung der Versorgungssituation und Freitextkommentare

5.5.1 Bewertung der Versorgungssituation

In Frage 10 werden die Befragten aufgefordert, die Versorgungssituation von Patienten mit systemischem Lupus erythematoses im jeweiligen Bundesland mit einer Schulnote von eins bis sechs zu bewerten. Mit einer Note von 3,2 in Rheinland-Pfalz und 2,8 im Saarland (s. Kapitel 4.5) besteht ein deutlicher Unterschied zwischen den Bundesländern. Es wäre interessant, zu sehen, ob weitere Arbeiten diese Differenz bestätigen können. Aufgrund

mangelnder Begründung der Benotungen ist die Ursache der Notendifferenz in dieser Dissertation nicht erkenntlich.

Aufgeteilt nach Praxis oder Zentrum fällt der Notenunterschied noch stärker aus. Während die Zentren die Versorgungssituation im Schnitt mit der Note 2,5 bewerten, erteilen die Praxen nur die Note 3,1. Dies könnte in den größeren Mitteln und insgesamt stärkeren Versorgungsstrukturen der Zentren begründet liegen. Auch regelmäßige Fortbildungen und damit aktuelles fachliches Wissen sind eher in Zentren gewährleistet als in peripheren Praxen. Während die Bewertung der Versorgungssituation in Schulnoten in dieser Arbeit unter den Fachärzten von 2,9 (Dermatologie) bis 3,4 (Neurologie) schwankt, wird die Versorgungssituation von Patienten mit Riesenzellerarteriitis in Rheinland-Pfalz in einer vergleichbaren Studie von von Kiel (2019) mit 2,5 (Rheumatologie) bis 3,15 (Allgemeinmedizin) bewertet [177]. Trotz offensichtlicher struktureller Probleme in der rheumatologischen Versorgung könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass die insgesamt schlechtere Bewertung der Versorgungssituation von SLE-Patienten (Note 3,2 in Rheinland-Pfalz, s. o.) zumindest in Teilen auf die Diagnostik und Behandlung des SLE selbst zurückzuführen ist.

5.5.2 Freitextkommentare

Die letzte Frage ermöglicht es den Teilnehmenden, im Freitext einen Vorschlag zur Verbesserung der Versorgungssituation abzugeben.

Die Auswertung der Kommentare überschneidet sich stark mit den Schlüssen aus den Ergebnissen. Der weitaus größte Teil der Kommentare befasst sich mit der Forderung nach mehr niedergelassenen Rheumatologen, nach mehr rheumatologischen Zentren, leichterem Zugang und schnellerer Terminvergabe. Auch die Kommunikation solle verbessert werden, möglicherweise durch Netzwerke, wofür ebenfalls die Zeit der rheumatologischen Fachärzte und damit die Anzahl derselben erhöht werden müsste. All dies deckt sich mit Beobachtungen in der Literatur, dass in Deutschland eine massive Unterversorgung mit Rheumatologen herrscht. Daten von Zink et al. stellten heraus, dass 2016 in Rheinland-Pfalz und dem Saarland nur 0,8 Rheumatologen anstelle eines errechneten Bedarfs von 2 pro 100.000 Erwachsenen vorhanden waren und deutschlandweit 17,5 % zu wenig stationäre rheumatologische Betten zur Verfügung standen [197]. Nicht überraschend war in dem Sinne die Erkenntnis, dass 45 % der befragten Patienten einer Kohorte von Danoff-Burg und Friedberg 2009 unzufrieden waren mit der Kontinuität der Betreuung und der Menge an Zeit, die sie mit Ärzten verbrachten, während gleichzeitig gezeigt werden konnte, dass mehr klinische Versorgung die Krankheitsaktivität, den Schaden und die HRQoL positiv beeinflusst [41, 90].

Auch die in den Kommentarfeldern häufig gestellte Forderung nach Fortbildung und Aufklärung deckt sich mit den Ergebnissen des Fragebogens. Eine bereits in der Literatur beschriebene unzureichende Umsetzung der Leitlinien, die sich beispielsweise in einer GC-

Dauertherapie widerspiegelt, geringe Verschreibung von AMM oder zu geringe Quoten einiger zum Teil unspezifischer oder fachfremder Hauptsymptome lassen auf einen Fortbildungsbedarf zum Thema systemischer Lupus erythematoses schließen [161, 199]. Gerade was die Therapie angeht, zeigt sich eine deutlich leitliniengerechtere Behandlung seitens der rheumatologischen Fachkollegen.

In diesem Zusammenhang ist erneut die aktuelle Studie von Aringer et al. (2021) zu erwähnen, die die schwache Repräsentanz der Rheumatologie in der medizinischen Lehre an deutschen Universitäten bemängelt [7]. Die Autoren empfehlen verbindliche Lernziele, die in mindestens 6 Doppelstunden Pflichtvorlesung in internistischer Rheumatologie vermittelt werden sollen. Diese können, verknüpft mit einer Integration der Lerninhalte in relevante universitäre Prüfungen, „das Wissen um rheumatische Erkrankungen und damit die Versorgung der Menschen [...] verbessern, die unter ihnen leiden“ [7]. Der Nationale Kompetenz-basierte Lernzielkatalog Medizin (NKLM) sowie ein jährlich überarbeitetes Skriptum der DGRh-Kommission Studentische Ausbildung führten die universitäre Lehre bereits in die richtige Richtung. Darüber hinaus seien Wahlfächer, Promotionsarbeiten, Praktika, Famulaturen und das Praktische Jahr entscheidend, um angehende Ärzte für die Rheumatologie zu gewinnen. Ein Famulaturprogramm des Berufsverbands Deutscher Rheumatologen (BDRh) unterstützt bereits Praxen und Ambulanzen, die Famulanten aufnehmen, finanziell und klinisch.

Auch eine, ebenfalls in vielen Kommentaren geforderte, weitere Vernetzung und intensiviertere interdisziplinäre Kommunikation wird in der Literatur angestrebt, unter anderem um schwerwiegende Komorbiditäten zu erkennen oder auszuschließen [58, 95]. Die Ergebnisse der Symptomabfrage zeigen beispielsweise einen sehr engen Blick auf das jeweilige Fachgebiet mit zum Teil deutlich niedrigeren Quoten bei fachfremden Hauptsymptomen. Eine interdisziplinäre Vernetzung und Behandlung könnten solche Unzulänglichkeiten ausgleichen.

5.6 Vergleich von Zentrum und Praxen

Beim Vergleich der Patientendaten zwischen rheumatologischem Zentrum und rheumatologischen Praxen fällt zunächst die Altersdifferenz auf. Während die männlichen SLE-Patienten des Zentrums ein Durchschnittsalter von 40 Jahren aufweisen, beträgt dieses bei den Praxispatienten 59 Jahre. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass jüngere Patienten eher den Weg zum nächsten Zentrum auf sich nehmen und ältere Patienten vorzugsweise die nächstgelegene Praxis aufsuchen. Diese Hypothese würde eine flächendeckende ambulante rheumatologische Versorgung für diese Patienten umso dringlicher machen.

Eine Betrachtung der Hauptsymptomatik sowie der Komorbiditäten der SLE-Patienten offenbart große Unterschiede mit deutlich seltenerer Nennung der meisten Symptome und Komorbiditäten durch die rheumatologischen Praxen. Dies könnte dadurch begründet sein,

dass kränkere SLE-Patienten eher das Zentrum aufsuchen, während weniger stark erkrankte Patienten eher ambulant behandelt werden.

Die medikamentöse Behandlung erfordert eine differenziertere Betrachtung. Während vergleichbar viele GC verschrieben werden, erhalten ambulant behandelte Patienten häufiger AMM (90,0 % versus 70,0 %). Damit liegen alle fachärztlich rheumatologisch betreuten SLE-Patienten über dem bundesweit ermittelten Wert von 2018 (67 %), wobei die ambulant betreuten Patienten noch näher an die in der Literatur empfohlenen 100 % heranreichen [45, 61]. Bei der Betrachtung der Immunsuppressiva fällt auf, dass das einzig zugelassene Immunsuppressivum AZA häufiger durch die Praxen verschrieben wird, während das Zentrum einen Off-Label-Nutzen anderer Immunsuppressiva wie vor allem des MTX betreibt. Diese werden durch niedergelassene Rheumatologen kaum oder gar nicht verschrieben. Auch Belimumab wird deutlich häufiger an Patienten des rheumatologischen Zentrums verabreicht. Eine mögliche Erklärung für diese Verteilung könnte eine größere und breiter gefächerte Expertise sowie aktuelles fachliches Wissen durch regelmäßige Fortbildungen sein, die eher in Zentren gewährleistet werden können als in peripheren Praxen.

Die tendenziell schwerer erkrankten Patienten im Zentrum könnten wiederum der Grund für die insgesamt weniger zufriedenstellende medikamentöse Einstellung sein.

Zusätzlich ist zu erwähnen, dass das antwortende rheumatologische Zentrum durch den Einreichestempel als ländliches Zentrum zu identifizieren ist. Eine weitere vergleichende Untersuchung mit einem Spezialzentrum mit Anbindung an eine Universitätsmedizin könnte weitere interessante Erkenntnisse hervorbringen.

6 Zusammenfassung

In der Zusammenfassung wird noch einmal auf die wichtigsten Erkenntnisse der Dissertationsschrift eingegangen, um aus diesen Perspektiven für weitere Forschungsarbeit zu erarbeiten sowie Forderungen für die praktische Verbesserung der Versorgungssituation Lupuserkrankter in Rheinland-Pfalz und dem Saarland aufzustellen.

6.1 Datenauswertung

Unter den Hauptsymptomen der Patienten dominieren Fatigue und Hautveränderungen, wobei wenige Symptome die in der Literatur beschriebenen Prävalenzen erreichen. Zusammengenommen mit dem Phänomen, dass die antwortenden Fachärzte zum Teil weit überwiegend fachspezifische Symptome ankreuzen, stellt sich die Frage, ob nicht einige Symptome im klinischen Alltag übersehen werden oder als dem systemischen Lupus erythematodes nicht zugehörig gedeutet werden. Fortbildung und Aufklärung über das Krankheitsbild könnten die Versorgungssituation Lupuserkrankter hier kurz- bis mittelfristig durch mehr Aufmerksamkeit bessern.

Die medikamentöse Therapie entspricht, gerade die Antimalariamittel betreffend, nicht den Leitlinien. Während hohe GC-Dosen im Einzelfall unumgänglich sein mögen, sind Quoten von 54,0 % AMM-Therapie oder sogar 26,5 % im Falle der antwortenden Neurologen nicht zu erklären. Auch im Mittel zu hohe GC-Dosen, zum Teil dauerhaft, fallen auf, während der Einsatz von dauerhaft niedrig dosierten Glukokortikoiden oder aber Immunsuppressiva zur Krankheitsbewältigung und zum Einsparen von GC mit Ausnahme der Rheumatologen gering ausfällt. Dies könnte unter anderem zurückzuführen sein auf weniger Routine im Umgang mit immunsuppressiven Medikamenten jenseits von GC. Diese Unsicherheit bei Handling und Nebenwirkungsprofil könnte Ärzte von einem GC-Einsparen abhalten. Auch fehlende Vorgaben bezüglich des richtigen Zeitpunktes für ein Ausschleichen erschweren die Entscheidung für eine GC-Reduktion und führen dadurch zu insgesamt höheren GC-Dosen unter Lupuspatienten (s. Kapitel 2.3.2). Im Falle der antwortenden Nephrologen, deren Einsatz hoch dosierter GC aus den anderen fachärztlichen Gruppen heraussticht, stellt sich, wie in Kapitel 5.3.2 diskutiert, die Frage, ob der aktuelle Stand der Forschung zur Therapie der Lupusnephritis ausreichend präsent ist. Die hohen Remissionsraten, von denen insgesamt berichtet wird, sind begrüßenswert. Nicht jedoch, wie häufig beschrieben, unter Kortisonmonotherapie, von der in der Literatur einstimmig abgeraten wird. Wie bereits in der Literatur beschrieben, findet sich dementsprechend auch hier zum Teil die gleiche Therapie bei remittierten wie nicht remittierten Patienten, da nach ärztlicher Einschätzung die Remission einen Zustand beschreibt, in dem man nichts mehr tun muss oder kann [127]. Die Arbeit zeigt, dass auch im Bereich der medikamentösen Therapie Fortbildungen und Aufklärung notwendig sind, vor allem auch um GC-assoziierten Langzeitschaden von den Patienten abzuwenden. Die Häufigkeit der einzelnen Komorbiditäten ist im Mittel der Fachärzte in etwa mit den in der Literatur beschriebenen vergleichbar.

6.2 Freitextkommentare und Verbesserungsvorschläge

Interessant ist die Auswertung der Kommentare, die sich stark mit den Schlüssen aus den Ergebnissen überschneidet. Die starke Konzentration auf fehlende rheumatologische Fachärzte und schleppende Terminvergabe in rheumatologischen Einrichtungen unterstreicht das zentrale Problem der Lupusversorgung in Deutschland, dass massiv Rheumatologen und rheumatologische Betten fehlen. Langfristig ist diesem Missstand nur durch intensive Förderung rheumatologischer Facharztausbildungen, beginnend in den medizinischen Fakultäten der Republik bis hin zu besserer Vergütung und leichter Vergabe von Kassensitzen beizukommen.

Kurzfristiger könnte eine Konzentration auf die ebenfalls häufig gestellte Forderung nach Fortbildung und Aufklärung Abhilfe verschaffen. Auch diese deckt sich mit Beobachtungen aus den Ergebnissen des Fragebogens sowie aus der Literatur. Fundiertere Kenntnisse über

Diagnostik und Management des SLE seitens nicht-rheumatologischer Fachärzte sind durch Fortbildungen und Leitfäden beziehungsweise sogenannte Standard Operating Procedures (SOPs) vergleichsweise schnell zu ermöglichen und könnten bereits einen fundamentalen Beitrag zur besseren Versorgungssituation von SLE-Patienten beitragen.

Auch die ebenfalls in vielen Kommentaren geforderte weitere Vernetzung und intensiviertere interdisziplinäre Kommunikation rangieren unter den Möglichkeiten, kurz- bis mittelfristig zu einer verbesserten Versorgung Lupuserkrankter beizutragen. Der teils sehr enge Blick auf das jeweilige Fachgebiet könnte durch die Einrichtung beispielsweise von regionalen Netzwerken oder der erleichterten Kommunikation mit rheumatologischen Zentren geweitet und unterstützt werden. Auch eine gesonderte Vergütung könnte diese Kommunikation fördern.

Um die Versorgungssituation von an systemischem Lupus erythematodes erkrankten Patienten in Rheinland-Pfalz und dem Saarland zu verbessern, sollten folgende Punkte bedacht werden:

1. Es werden mehr niedergelassene Rheumatologen und rheumatologische Zentren benötigt. Neben der Schaffung von Kassensitzen und Anreizen zur rheumatologischen Niederlassung ist gerade bei den herrschenden Altersstrukturen unter den aktuell vorhandenen Rheumatologen auch der rheumatologische Nachwuchs wichtig, dessen Ausbildung in den medizinischen Fakultäten beginnt [200]. Hier muss ein einheitliches Lehrangebot geschaffen und Erfahrung mit rheumatologischer Arbeit gefördert werden. Dies ist die wichtigste, aber auch langwierigste aller Verbesserungsmaßnahmen.
2. Aufklärung und Fortbildung zu rheumatologischen Krankheitsbildern aller Fachärzte, vor allem aber der Hausärzte, ist von immenser Bedeutung. Dies wurde durch die teils wenig Leitlinien-getreue Therapie der antwortenden Ärzte noch einmal unterstrichen. Aufklärung und Fortbildungen sind schneller umzusetzen und können kurzfristig eine große Verbesserung der Versorgungssituation bewirken.
3. Eine Förderung der interdisziplinären Kommunikation und Vernetzung kann kurzfristig helfen, einen Fachärztemangel abzupuffern und langfristig die Versorgung der SLE-Patienten entscheidend verbessern.
4. Haus- und Fachärzte fordern und benötigen vereinfachte Leitfäden zur Diagnostik und Therapie des SLE mit Hilfe rheumatologischer Zentren wie der Universitätsmedizin Mainz.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Daten interessante Einblicke in die Versorgungsrealität Lupuserkrankter in Rheinland-Pfalz und dem Saarland jenseits von Theorie und Leitlinien ermöglicht haben. Aufgrund mangelnder Rückläufe konnten einige Daten nicht oder nur mit fraglicher statistischer Relevanz erhoben werden, weshalb hier weitere Forschungsarbeit interessant und notwendig wäre. Bis dahin gilt es, durch die

Umsetzung oben genannter Punkte an der Verbesserung der Versorgungssituation von SLE-Patienten zu arbeiten.

7 Literaturverzeichnis

1. Akhavan PS, Su J, Lou W et al. (2013) The early protective effect of hydroxychloroquine on the risk of cumulative damage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 40:831-841
2. Albrecht K, Callhoff J, Zink A (2019) Long-term trends in rheumatology care : Achievements and deficits in 25 years of the German national rheumatology database. *Z Rheumatol* 78:65-72
3. Albrecht K, Huscher D, Richter J et al. (2014) Changes in referral, treatment and outcomes in patients with systemic lupus erythematosus in Germany in the 1990s and the 2000s. *Lupus Sci Med* 1:e000059
4. Alshaiki F, Obaid E, Almuallim A et al. (2018) Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. *Eur J Rheumatol* 5:118-126
5. Ambrose N, Morgan TA, Galloway J et al. (2016) Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus* 25:1542-1550
6. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV et al. (2003) Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 349:1526-1533
7. Aringer M, Baerwald C, Bergner R et al. (2021) [Rheumatology in German MD curricula]. *Z Rheumatol* 80:2-8
8. Aringer M, Costenbader K, Daikh D et al. (2019) 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 71:1400-1412
9. Aringer M, Leuchten N, Fischer-Betz R (2017) [Tapering and termination of immunosuppressive therapy : Systemic lupus erythematosus]. *Z Rheumatol* 76:27-32
10. Aringer M, Schneider M (2014) [Recipes systemic lupus erythematosus]. *Z Rheumatol* 73:496-500
11. Authors/Task Force M, Piepoli MF, Hoes AW et al. (2016) 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 252:207-274
12. Ballocca F, D'ascenzo F, Moretti C et al. (2015) Predictors of cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 22:1435-1441
13. Bernatsky SR, Cooper GS, Mill C et al. (2006) Cancer screening in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 33:45-49
14. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J et al. (2008) EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 67:195-205
15. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z et al. (2012) Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 71:1771-1782

16. Blanco FJ, Gomez-Reino JJ, De La Mata J et al. (1998) Survival analysis of 306 European Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 7:159-163
17. Bodeker B, Remschmidt C, Muters S et al. (2015) [Influenza, tetanus, and pertussis vaccination coverage among adults in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 58:174-181
18. Bongu A, Chang E, Ramsey-Goldman R (2002) Can morbidity and mortality of SLE be improved? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 16:313-332
19. Bortoluzzi A, Furini F, Campanaro F et al. (2017) Application of SLICC classification criteria in undifferentiated connective tissue disease and evolution in systemic lupus erythematosus: analysis of a large monocentric cohort with a long-term follow-up. *Lupus* 26:616-622
20. Brinks R, Fischer-Betz R, Sander O et al. (2014) Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus* 23:1407-1411
21. Brinks R, Hoyer A, Weber S et al. (2016) Age-specific and sex-specific incidence of systemic lupus erythematosus: an estimate from cross-sectional claims data of 2.3 million people in the German statutory health insurance 2002. *Lupus Sci Med* 3:e000181
22. Buttgereit F, Burmester GR, Lipworth BJ (2005) Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet* 365:801-803
23. Buttgereit F, Da Silva JA, Boers M et al. (2002) Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 61:718-722
24. Buttgereit F, Straub RH, Wehling M et al. (2004) Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 50:3408-3417
25. Calvo-Alen J, Toloza SM, Fernandez M et al. (2005) Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXV. Smoking, older age, disease activity, lupus anticoagulant, and glucocorticoid dose as risk factors for the occurrence of venous thrombosis in lupus patients. *Arthritis Rheum* 52:2060-2068
26. Carter EE, Barr SG, Clarke AE (2016) The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol* 12:605-620
27. Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A (1994) Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med* 179:1317-1330
28. Cassia M, Alberici F, Gallieni M et al. (2017) Lupus nephritis and B-cell targeting therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 13:951-962
29. Cassia MA, Alberici F, Jones RB et al. (2019) Rituximab as Maintenance Treatment for Systemic Lupus Erythematosus: A Multicenter Observational Study of 147 Patients. *Arthritis Rheumatol* 71:1670-1680
30. Cervera R, Rúa-Figueroa I, Gil-Aguado A et al. (2013) Direct cost of management and treatment of active systemic lupus erythematosus and its flares in Spain: the LUCIE Study. *Rev Clin Esp (Barc)* 213:127-137
31. Chacon-Dulcey V, Lopez-Labady J, Villarroel-Dorrego M et al. (2020) Oral manifestations associated with antimalarial therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*:961203320922620

32. Chasset F, Bouaziz JD, Costedoat-Chalumeau N et al. (2017) Efficacy and comparison of antimalarials in cutaneous lupus erythematosus subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 177:188-196
33. Chehab G, Fischer-Betz R, Schneider M (2011) Entwicklung von Mortalität und Morbidität beim systemischen Lupus erythematosus. *Z Rheumatol* 70:480-485
34. Chehab G, Richter JG, Brinks R et al. (2018) Vaccination coverage in systemic lupus erythematosus—a cross-sectional analysis of the German long-term study (LuLa cohort). *Rheumatology (Oxford)* 57:1439-1447
35. Choi ST, Kang JI, Park IH et al. (2012) Subscale analysis of quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: association with depression, fatigue, disease activity and damage. *Clin Exp Rheumatol* 30:665-672
36. Clarke AE, Panopalis P, Petri M et al. (2008) SLE patients with renal damage incur higher health care costs. *Rheumatology (Oxford)* 47:329-333
37. Costedoat-Chalumeau N, Dunogue B, Leroux G et al. (2015) A Critical Review of the Effects of Hydroxychloroquine and Chloroquine on the Eye. *Clin Rev Allergy Immunol* 49:317-326
38. D AKH (2017) Verordnen wir ausreichend Physikalische Medizin? Aktuelle Daten aus der Kerndokumentation der Arbeitsgemeinschaft Regionaler Kooperativer Rheumazentren. *Akt Rheumatol* 42:118-121
39. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR et al. (2006) Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 65:285-293
40. Daleboudt GM, Broadbent E, Berger SP et al. (2011) Illness perceptions in patients with systemic lupus erythematosus and proliferative lupus nephritis. *Lupus* 20:290-298
41. Danoff-Burg S, Friedberg F (2009) Unmet needs of patients with systemic lupus erythematosus. *Behav Med* 35:5-13
42. Danza A, Ruiz-Irastorza G (2013) Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus* 22:1286-1294
43. De Nijs RN (2008) Glucocorticoid-induced osteoporosis: a review on pathophysiology and treatment options. *Minerva Med* 99:23-43
44. Del Pino-Sedeno T, Trujillo-Martin MM, Ruiz-Irastorza G et al. (2016) Effectiveness of Nonpharmacologic Interventions for Decreasing Fatigue in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68:141-148
45. Dgrh D (2018) Daten der Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren 2018.
46. Doria A, Zen M, Canova M et al. (2010) SLE diagnosis and treatment: when early is early. *Autoimmun Rev* 10:55-60
47. Drehmel KR, Erickson AR, England BR et al. (2021) Applying SLICC and ACR/EULAR systemic lupus erythematosus classification criteria in a cohort of patients with undifferentiated connective tissue disease. *Lupus* 30:280-284
48. Dua AB, Aggarwal R, Mikolaitis RA et al. (2012) Rheumatologists' quality of care for lupus: comparison study between a university and county hospital. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64:1261-1264

49. Dua AB, Touma Z, Toloza S et al. (2013) Top 10 recent developments in health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 15:380
50. Duarte C CM, Ines L, Liang Mh (2011) Systemic lupus erythematosus. Lahita RG, Tsokos G, Buyon J, Koike T, eds. *Systemic lupus erythematosus*. 5th ed.:673-696
51. Edelmann E (2014) [Outpatient rheumatologic treatment in Germany]. *Z Rheumatol* 73:123-134
52. Edelmann E, Mau W (2014) [Rheumatological healthcare research in an international context]. *Z Rheumatol* 73:113-114
53. Edelmann E, Mau W (2014) Versorgungsforschung in der Rheumatologie. *Zeitschrift für Rheumatologie* 73:115-122
54. Elixhauser A, Steiner C (2010) Readmissions to U.S. hospitals by diagnosis. <https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb153.pdf> Zugriff am: 21.09.2020
55. Eriksson C, Kokkonen H, Johansson M et al. (2011) Autoantibodies predate the onset of systemic lupus erythematosus in northern Sweden. *Arthritis Res Ther* 13:R30
56. Fachinformationen_Methotrexat (Zugriff: 17.09.2020) <http://fachinformation.srz.de/pdf/aliudpharma/methotrexatal25mgmlinjektionsl%C3%B6sunginfertigspritze.pdf>. November 2019
57. Fangtham M, Kasturi S, Bannuru RR et al. (2019) Non-pharmacologic therapies for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 28:703-712
58. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A et al. (2019) 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 78:736-745
59. Fessler BJ, Alarcon GS, Mcgwin G, Jr. et al. (2005) Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum* 52:1473-1480
60. Fischer-Betz R, Chehab G, Sander O et al. (2012) Renal outcome in patients with lupus nephritis using a steroid-free regimen of monthly intravenous cyclophosphamide: a prospective observational study. *J Rheumatol* 39:2111-2117
61. Fischer-Betz R, Schneider M (2009) [Antimalarials. A treatment option for every lupus patient!]. *Z Rheumatol* 68:584, 586-590
62. Fischer-Betz R, Schneider M (2013) [Early lupus erythematosus]. *Z Rheumatol* 72:948-953
63. Fischer-Betz R, Schneider M, Kommission Pharmakotherapie Der D (2013) [Recommendation for use of belimumab for systemic lupus erythematosus]. *Z Rheumatol* 72:462-467
64. Fischer-Betz R, Wessel E, Richter J et al. (2005) [Lupus in Germany: analysis within the German lupus self-help organization (LULA)]. *Z Rheumatol* 64:111-122
65. Fortin PR, Abrahamowicz M, Neville C et al. (1998) Impact of disease activity and cumulative damage on the health of lupus patients. *Lupus* 7:101-107
66. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV et al. (2016) Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis* 75:1615-1621
67. Gatto M, Saccon F, Zen M et al. (2020) Early disease and low baseline damage predict response to belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*

68. Giovacchini G, Mosca M, Manca G et al. (2010) Cerebral blood flow in depressed patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 37:1844-1851
69. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C et al. (1996) The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 39:363-369
70. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P et al. (2003) Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 30:1955-1959
71. Golder V, Huq M, Franklyn K et al. (2017) Does expert opinion match the operational definition of the Lupus Low Disease Activity State (LLDAS)? A case-based construct validity study. *Semin Arthritis Rheum* 46:798-803
72. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ et al. (1994) Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med* 154:97-101
73. Gustafsson JT, Simard JF, Gunnarsson I et al. (2012) Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 14:R46
74. Hale ED, Treharne GJ, Norton Y et al. (2006) 'Concealing the evidence': the importance of appearance concerns for patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 15:532-540
75. Hartung K, Seelig HP (2006) [Laboratory diagnostics of systemic autoimmune diseases. Part 1. Collagenoses]. *Z Rheumatol* 65:709-722; quiz 723-704
76. Hua C, Morel J, Ardouin E et al. (2015) Reasons for non-vaccination in French rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 54:748-750
77. Huscher D, Merkesdal S, Thiele K et al. (2006) Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis* 65:1175-1183
78. Iaccarino L, Andreoli L, Bocci EB et al. (2018) Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *J Autoimmun* 86:1-8
79. Islam MA, Khandker SS, Alam SS et al. (2019) Vitamin D status in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 18:102392
80. Islam MA, Khandker SS, Kotyla PJ et al. (2020) Immunomodulatory Effects of Diet and Nutrients in Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Systematic Review. *Front Immunol* 11:1477
81. Iverson GL, Sawyer DC, Mccracken LM et al. (2001) Assessing depression in systemic lupus erythematosus: determining reliable change. *Lupus* 10:266-271
82. James JA, Kim-Howard XR, Bruner BF et al. (2007) Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 16:401-409
83. Julian LJ, Yelin E, Yazdany J et al. (2009) Depression, medication adherence, and service utilization in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 61:240-246
84. Kamen D, Aranow C (2008) Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 20:532-537

85. Kang JH, Xu H, Choi SE et al. (2020) Obesity increases the incidence of new-onset lupus nephritis and organ damage during follow-up in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 29:578-586
86. Kankaya H, Karadakovan A (2020) Effects of web-based education and counselling for patients with systemic lupus erythematosus: self-efficacy, fatigue and assessment of care. *Lupus*:961203320928423
87. Karassa FB, Afeltra A, Ambrozic A et al. (2006) Accuracy of anti-ribosomal P protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: an international meta-analysis. *Arthritis Rheum* 54:312-324
88. Katz P, Nelson WW, Daly RP et al. (2020) Patient-Reported Lupus Flare Symptoms Are Associated with Worsened Patient Outcomes and Increased Economic Burden. *J Manag Care Spec Pharm* 26:275-283
89. Keikawus Arastéh, Hanns-Wolf Baenkle, Christiane Biebe et al. (2018) *Duale Reihe Innere Medizin*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, New York
90. Kernder A, Richter JG, Fischer-Betz R et al. (2020) Quality of care predicts outcome in systemic lupus erythematosus: a cross-sectional analysis of a German long-term study (LuLa cohort). *Lupus* 29:136-143
91. Kiani AN, Petri M (2010) Quality-of-life measurements versus disease activity in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 12:250-258
92. Kleinert S, Feuchtenberger M, Tony HP (2010) [Systemic lupus erythematosus. A problem based approach]. *Internist (Berl)* 51:1013-1026; quiz 1027-1018
93. Kotyla PJ (2019) Insulin resistance varies across connective tissue diseases patients: comparison between rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 37 Suppl 122:14
94. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G (2011) [Skin manifestations in lupus erythematosus: clinical aspects and therapy]. *Z Rheumatol* 70:213-226; quiz 227
95. Kuhn AB, Gisela; Anders, Hans-Joachim; Herzer, Peter; Tenbrock, Klaus; Schneider, Matthias (2015) Diagnostik und Therapie des systemischen Lupus erythematosus. *Dtsch Arztebl Int* 2015:423-432
96. Kulczycka L, Sysa-Jedrzejowska A, Robak E (2010) Quality of life and satisfaction with life in SLE patients-the importance of clinical manifestations. *Clin Rheumatol* 29:991-997
97. Kwon OC, Kim YG, Park JH et al. (2020) Seroconversion to antinuclear antibody negativity and its association with disease flare in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 29:697-704
98. Lai YH, Fang TC (2013) The pleiotropic effect of vitamin d. *ISRN Nephrol* 2013:898125
99. Lateef A, Petri M (2010) Biologics in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 22:504-509
100. Lateef A, Petri M (2012) Unmet medical needs in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 14 Suppl 4:S4
101. Lee JW, Park DJ, Kang JH et al. (2016) The rate of and risk factors for frequent hospitalization in systemic lupus erythematosus: results from the Korean lupus network registry. *Lupus* 25:1412-1419

102. Leuchten N, Hoyer A, Brinks R et al. (2018) Performance of Antinuclear Antibodies for Classifying Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review and Meta-Regression of Diagnostic Data. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 70:428-438
103. Li QZ, Karp DR, Quan J et al. (2011) Risk factors for ANA positivity in healthy persons. *Arthritis Res Ther* 13:R38
104. Lima GL, Paupitz J, Aikawa NE et al. (2016) Vitamin D Supplementation in Adolescents and Young Adults With Juvenile Systemic Lupus Erythematosus for Improvement in Disease Activity and Fatigue Scores: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68:91-98
105. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D (2014) Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 384:1878-1888
106. Little J, Parker B, Lunt M et al. (2018) Glucocorticoid use and factors associated with variability in this use in the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Inception Cohort. *Rheumatology (Oxford)* 57:677-687
107. Lopez R, Davidson JE, Beeby MD et al. (2012) Lupus disease activity and the risk of subsequent organ damage and mortality in a large lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)* 51:491-498
108. Maidhof W, Hilas O (2012) Lupus: an overview of the disease and management options. *P T* 37:240-249
109. Mak A, Cheung MW, Chiew HJ et al. (2012) Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950s to 2000s. *Semin Arthritis Rheum* 41:830-839
110. Mau W, Beyer W, Ehlebracht-Konig I et al. (2008) [Burden of illness. First routine report on socio-medical consequences of inflammatory rheumatic disease in Germany]. *Z Rheumatol* 67:157-164
111. Mau W, Listing J, Huscher D et al. (2005) Employment across chronic inflammatory rheumatic diseases and comparison with the general population. *J Rheumatol* 32:721-728
112. Mau W, Thiele K, Lamprecht J (2014) [Trends of work force participation of patients with rheumatic diseases : results from German social insurance data and the national database of the German collaborative arthritis centers]. *Z Rheumatol* 73:11-19
113. Mavrikakis M, Papazoglou S, Sfikakis PP et al. (1996) Retinal toxicity in long term hydroxychloroquine treatment. *Ann Rheum Dis* 55:187-189
114. Mccarthy EM, Azeez MA, Fitzpatrick FM et al. (2012) Knowledge, attitudes, and clinical practice of rheumatologists in vaccination of the at-risk rheumatology patient population. *J Clin Rheumatol* 18:237-241
115. Mcelhone K, Abbott J, Gray J et al. (2010) Patient perspective of systemic lupus erythematosus in relation to health-related quality of life concepts: a qualitative study. *Lupus* 19:1640-1647
116. McMurray RW, May W (2003) Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 48:2100-2110
117. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ et al. (2010) Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 62:222-233

118. Meza-Meza MR, Vizmanos-Lamotte B, Munoz-Valle JF et al. (2019) Relationship of Excess Weight with Clinical Activity and Dietary Intake Deficiencies in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Nutrients* 11
119. Milovanov Ys ML, Mikhailov a, Aleksandrova I (2013) Influence of diet balanced with essential amino acids/keto acid analogs and high-nutrient blend on the progression of renal failure in patients in the pre-dialysis stage of chronic kidney disease caused by systemic autoimmune diseases. *Int J Biomed* 3:7
120. Mittendorf T (2010) [Updated results of a survey on outpatient healthcare structures in rheumatology]. *Z Rheumatol* 69:830-835
121. Moroni G, Trendelenburg M, Del Papa N et al. (2001) Anti-C1q antibodies may help in diagnosing a renal flare in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 37:490-498
122. Mosca M, Costenbader KH, Johnson SR et al. (2019) Brief Report: How Do Patients With Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus Present? A Multicenter Cohort of Early Systemic Lupus Erythematosus to Inform the Development of New Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol* 71:91-98
123. Mosca M, Tani C, Aringer M (2013) Withdrawal of therapy in non-renal systemic lupus erythematosus: is this an achievable goal? *Clin Exp Rheumatol* 31:S71-74
124. Mosca M, Tani C, Aringer M et al. (2010) European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis* 69:1269-1274
125. Mosca M, Tani C, Neri C et al. (2006) Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). *Autoimmun Rev* 6:1-4
126. Moses N, Wiggers J, Nicholas C et al. (2005) Prevalence and correlates of perceived unmet needs of people with systemic lupus erythematosus. *Patient Educ Couns* 57:30-38
127. Mucke J, Fischer-Betz R, Schneider M (2019) [State of the art: systemic lupus erythematosus]. *Z Rheumatol* 78:500-510
128. Nived O, Jonsen A, Bengtsson AA et al. (2002) High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 29:1398-1400
129. Nossent J, Cikes N, Kiss E et al. (2007) Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000--2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus* 16:309-317
130. Nossent J, Kiss E, Rozman B et al. (2010) Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 19:949-956
131. Nyman E, Vaughan T, Desta B et al. (2020) Characteristics and Symptom Severity of Patients Reporting Systemic Lupus Erythematosus in the PatientsLikeMe Online Health Community: A Retrospective Observational Study. *Rheumatol Ther* 7:201-213
132. O'dwyer T, Durcan L, Wilson F (2017) Exercise and physical activity in systemic lupus erythematosus: A systematic review with meta-analyses. *Semin Arthritis Rheum* 47:204-215
133. Ochsendorf FR (2010) Use of antimalarials in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges* 8:829-844; quiz 845

134. Oeser A, Chung CP, Asanuma Y et al. (2005) Obesity is an independent contributor to functional capacity and inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 52:3651-3659
135. Oglesby A, Korves C, Laliberte F et al. (2014) Impact of early versus late systemic lupus erythematosus diagnosis on clinical and economic outcomes. *Appl Health Econ Health Policy* 12:179-190
136. Olson SW, Lee JJ, Prince LK et al. (2013) Elevated subclinical double-stranded DNA antibodies and future proliferative lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 8:1702-1708
137. Pan N, Amigues I, Lyman S et al. (2014) A surge in anti-dsDNA titer predicts a severe lupus flare within six months. *Lupus* 23:293-298
138. Pego-Reigosa JM, Cobo-Ibanez T, Calvo-Alen J et al. (2013) Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65:1775-1785
139. Pierotti F, Palla I, Treur M et al. (2015) Assessment of the Economic Impact of Belimumab for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus in the Italian Setting: A Cost-Effectiveness Analysis. *PLoS One* 10:e0140843
140. Piga M, Floris A, Cappellazzo G et al. (2017) Failure to achieve lupus low disease activity state (LLDAS) six months after diagnosis is associated with early damage accrual in Caucasian patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 19:247
141. Poole BD, Scofield RH, Harley JB et al. (2006) Epstein-Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 39:63-70
142. Puges M, Biscay P, Barnetche T et al. (2016) Immunogenicity and impact on disease activity of influenza and pneumococcal vaccines in systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 55:1664-1672
143. Radin M, Schreiber K, Cecchi I et al. (2020) Impact of the new 2019 EULAR/ACR classification criteria for Systemic Lupus Erythematosus in a multicenter cohort study of 133 women with undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*
144. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB et al. (2001) Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 10:93-96
145. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ et al. (2009) Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 18:767-776
146. Rees F, Doherty M, Lanyon P et al. (2017) Early Clinical Features in Systemic Lupus Erythematosus: Can They Be Used to Achieve Earlier Diagnosis? A Risk Prediction Model. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 69:833-841
147. Riemekasten G, Aringer M, Baerwald CG et al. (2016) [Rheumatology - Integration into student training (RISA) : Current structure of clinical rheumatology in German universities (RISA III)]. *Z Rheumatol* 75:493-501
148. Rovin BH, Furie R, Latinis K et al. (2012) Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 64:1215-1226
149. Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodriguez I et al. (2014) Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 53:1470-1476

150. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M (2012) Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford)* 51:1145-1153
151. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arzuza I et al. (2009) Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 11:R109
152. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P et al. (2010) Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 69:20-28
153. Ryden-Aulin M, Boumpas D, Bultink I et al. (2016) Off-label use of rituximab for systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus Sci Med* 3:e000163
154. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR et al. (1994) Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 96:115-123
155. Saccon F, Zen M, Gatto M et al. (2020) Remission in systemic lupus erythematosus: testing different definitions in a large multicentre cohort. *Ann Rheum Dis*
156. Schlenk EA, Erlen JA, Dunbar-Jacob J et al. (1998) Health-related quality of life in chronic disorders: a comparison across studies using the MOS SF-36. *Qual Life Res* 7:57-65
157. Schneider M (2009) [EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus]. *Z Rheumatol* 68:578, 580-573
158. Sloan M, Harwood R, Sutton S et al. (2020) Medically explained symptoms: a mixed methods study of diagnostic, symptom and support experiences of patients with lupus and related systemic autoimmune diseases. *Rheumatol Adv Pract* 4:rkaa006
159. So MW, Koo BS, Kim YG et al. (2011) Predictive value of remission status after 6 months induction therapy in patients with proliferative lupus nephritis: a retrospective analysis. *Clin Rheumatol* 30:1399-1405
160. Strand V, Gladman D, Isenberg D et al. (2000) Endpoints: consensus recommendations from OMERACT IV. *Outcome Measures in Rheumatology. Lupus* 9:322-327
161. Tani C, Elefante E, Signorini V et al. (2019) Glucocorticoid withdrawal in systemic lupus erythematosus: are remission and low disease activity reliable starting points for stopping treatment? A real-life experience. *RMD Open* 5:e000916
162. Tani C, Trieste L, Lorenzoni V et al. (2016) Health information technologies in systemic lupus erythematosus: focus on patient assessment. *Clin Exp Rheumatol* 34:S54-S56
163. Tani C, Vagelli R, Stagnaro C et al. (2018) Remission and low disease activity in systemic lupus erythematosus: an achievable goal even with fewer steroids? Real-life data from a monocentric cohort. *Lupus Sci Med* 5:e000234
164. Tench CM, Mccurdie I, White PD et al. (2000) The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 39:1249-1254
165. Thamer M, Hernan MA, Zhang Y et al. (2009) Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol* 36:560-564
166. Thiele K, Huscher D, Bischoff S et al. (2013) Performance of the 2011 ACR/EULAR preliminary remission criteria compared with DAS28 remission in unselected patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 72:1194-1199

167. Toloza SM, Jolly M, Alarcon GS (2010) Quality-of-life measurements in multiethnic patients with systemic lupus erythematosus: cross-cultural issues. *Curr Rheumatol Rep* 12:237-249
168. Torrente-Segarra V, Carbonell-Abello J, Castro-Oreiro S et al. (2010) Association between fibromyalgia and psychiatric disorders in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 28:S22-26
169. Tseng CE, Buyon JP, Kim M et al. (2006) The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 54:3623-3632
170. Tsokos GC (2011) Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 365:2110-2121
171. Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P et al. (2016) New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 12:716-730
172. Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D et al. (2012) Evolution of disease burden over five years in a multicenter inception systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64:132-137
173. Urowitz MB, Ohsfeldt RL, Wielage RC et al. (2019) Organ damage in patients treated with belimumab versus standard of care: a propensity score-matched comparative analysis. *Ann Rheum Dis* 78:372-379
174. Van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G et al. (2017) A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis* 76:554-561
175. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G et al. (2014) Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis* 73:958-967
176. Van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R et al. (2012) Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis* 71:1343-1349
177. Von Kiel C (2019) Status der medizinischen Versorgung der Patienten mit Riesenzellarteriitis in Rheinland-Pfalz.
178. Vordenbaumen S, Brinks R, Sander O et al. (2019) [Determinants of health-related quality of life in systemic lupus erythematosus: a monocentric, retrospective long-term observational study in Germany]. *Z Rheumatol* 78:813-819
179. Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN et al. (2004) Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus--proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology (Oxford)* 43:7-12
180. Walsh SJ, Dechello LM (2001) Geographical variation in mortality from systemic lupus erythematosus in the United States. *Lupus* 10:637-646
181. Wang C, Mayo NE, Fortin PR (2001) The relationship between health related quality of life and disease activity and damage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 28:525-532
182. Wang Z, Wang Y, Zhu R et al. (2015) Long-term survival and death causes of systemic lupus erythematosus in China: a systemic review of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 94:e794

183. Ward MM, Pyun E, Studenski S (1996) Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 156:1337-1344
184. Wei L MT, Walker Br (2004) Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 141:764-770
185. Wilson IB, Cleary PD (1995) Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *JAMA* 273:59-65
186. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB et al. (1990) The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 33:160-172
187. Yazdany J, Trupin L, Schmajuk G et al. (2014) Quality of care in systemic lupus erythematosus: the association between process and outcome measures in the Lupus Outcomes Study. *BMJ Qual Saf* 23:659-666
188. Yee CS, Su L, Toescu V et al. (2015) Birmingham SLE cohort: outcomes of a large inception cohort followed for up to 21 years. *Rheumatology (Oxford)* 54:836-843
189. Yu Q, Qiao Y, Liu D et al. (2019) Vitamin D protects podocytes from autoantibodies induced injury in lupus nephritis by reducing aberrant autophagy. *Arthritis Res Ther* 21:19
190. Zahr ZA, Fang H, Magder LS et al. (2013) Predictors of corticosteroid tapering in SLE patients: the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus* 22:697-701
191. Zen M, Iaccarino L, Gatto M et al. (2015) Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. *Ann Rheum Dis* 74:2117-2122
192. Zen M, Iaccarino L, Gatto M et al. (2017) The effect of different durations of remission on damage accrual: results from a prospective monocentric cohort of Caucasian patients. *Ann Rheum Dis* 76:562-565
193. Zen M, Iaccarino L, Gatto M et al. (2018) Lupus low disease activity state is associated with a decrease in damage progression in Caucasian patients with SLE, but overlaps with remission. *Ann Rheum Dis* 77:104-110
194. Zen M, Saccon F, Gatto M et al. (2020) Prevalence and predictors of flare after immunosuppressant discontinuation in patients with systemic lupus erythematosus in remission. *Rheumatology (Oxford)* 59:1591-1598
195. Zhang J, Wei W, Wang CM (2012) Effects of psychological interventions for patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Lupus* 21:1077-1087
196. Zhao M, Duan XH, Wu ZZ et al. (2017) Severe vitamin D deficiency affects the expression of autophagy related genes in PBMCs and T-cell subsets in active systemic lupus erythematosus. *Am J Clin Exp Immunol* 6:43-51
197. Zink A, Braun J, Gromnica-Ihle E et al. (2017) [Memorandum of the German Society for Rheumatology on the quality of treatment in rheumatology - Update 2016]. *Z Rheumatol* 76:195-207
198. Zink A, Fischer-Betz R, Thiele K et al. (2004) Health care and burden of illness in systemic lupus erythematosus compared to rheumatoid arthritis: results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centres. *Lupus* 13:529-536
199. Zink A, Huscher D, Schneider M (2010) [How closely does rheumatology treatment follow the guidelines?: ambition and reality]. *Z Rheumatol* 69:318-326

200. Zink A, Schmidt RE, Edelmann E (2019) [Health services research in rheumatology : Identifying gaps in health care and filling them through innovative concepts]. *Z Rheumatol* 78:701-702
201. Zonana-Nacach A, Roseman JM, Mcgwin G, Jr. et al. (2000) Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VI: Factors associated with fatigue within 5 years of criteria diagnosis. LUMINA Study Group. *LUpus in MInority populations: NAture vs Nurture. Lupus* 9:101-109

8 Anhang

Fragebogen bzgl. der Behandlung von Patient*innen mit Systemischem Lupus Erythematoses

1. Administratives / Generelles

Rheumatologie		Nephrologie	
Dermatologie		Neurologie	
Allgemeinmedizin			
Zentrum (Klinik)		Niedergelassen	
Rheinland-Pfalz		Saarland	

2. Wie viele Patienten behandeln Sie aktuell insgesamt in Ihrer Praxis?

Gesamtpatientenzahl: N=			
Männer		Frauen	
In %		In %	
Durchschnittsalter		Durchschnittsalter	

3. Wie viele Patienten mit gesichertem SLE werden aktuell in Ihrer Praxis behandelt?

Männer		Frauen	
absolute Zahl		absolute Zahl	
Durchschnittsalter		Durchschnittsalter	

4. Welche untenstehenden Hauptsymptome zeigen Ihre Lupuspatienten (in %)?

Fieber, Schwäche	
Hautveränderungen	
Arthralgien	
Myalgien	
Nierenbeteiligung	
Neuropsychiatrisch	
Pleuritis, Perikarditis	
Raynaud-Phänomen	
Hämatologie (Zytopenien)	
Fatigue (Erschöpfung)	
Neurologisch	
Vaskulitis	
Sonstiges	

5. Wer hat die Diagnose gestellt (in %)?

Hausarzt/ Allgemeinmediziner		Neurologen	
Rheumatol. Praxis		Angiologen	
Rheumatol. Klinik		Pneumologen	
Dermatologen		Nephrologen	
Andere			

Andere (bitte benennen): _____

6. Wie groß war die Zeitdauer vom Erstsymptom bis zur Diagnosestellung? Durchschnitt in Monaten: _____

7. Wer hat die Therapie eingeleitet (in %)?

Hausarzt/ Allgemeinmediziner		Neurologen	
Rheumatol. Praxis		Angiologen	
Rheumatol. Klinik		Pneumologen	
Dermatologen		Nephrologen	
Andere			

Andere (bitte benennen): _____

8. Wie oft werden folgende Fachärzte im Verlauf der Therapie mit eingebunden (in %)?

Hausarzt/ Allgemeinmediziner		Neurologen	
Rheumatol. Praxis		Angiologen	
Rheumatol. Klinik		Pneumologen	
Dermatologen		Nephrologen	
Andere			

Andere (bitte benennen): _____

9. Wie werden die Patienten aktuell therapiert (in %)?

Glukokortikoide	
< 20 mg Prednisolon-Äquivalent (PÄ)	
≥ 20 mg Prednisolon-Äquivalent (PÄ)	
Methotrexat	
Azathioprin	
NSAR	
Antimalariamittel	
Mycophenolat-Mofetil	
Belimumab i.v.	
Belimumab s.c.	
Cyclophosphamid	
Ciclosporin	
Kombinationen	
Andere	

Kombinationen (bitte benennen): _____

Andere (bitte benennen): _____

10. Wie viele Patienten sind unter der Therapie zufriedenstellend eingestellt (ankreuzen)?

<10 %	10 – 24 %	25 – 49 %
50 – 74 %	75 – 89 %	> 90 %

Abbildung 44: Seite 1 der ersten Version des Fragebogens

Fragebogen bzgl. der Behandlung von Patient*innen mit Systemischem Lupus Erythematodes

11. Wie viele Patienten sind unter Therapie NICHT zufriedenstellend eingestellt?

<10 %	10 – 24 %	25 – 49 %	
50 – 74 %	75 – 89 %	> 90 %	

12. Welcher Anteil der behandelten Patienten befindet sich in Remission (in %)?

Therapiefrei	
Unter immunsuppressiver Therapie	
Unter Kortisonmonotherapie	

13. Wie viele Patienten haben nach Remission einen Schub erlitten?

In %		absolut	
------	--	---------	--

14. Wie viele Patienten benötigen dauerhaft (länger als 6 Monate) folgende Glukokortikoid-Dosen (in %)?

> 10 mg/d		< 5 mg/d	
5 – 10 mg/d		Kortisonfrei	

15. Welche sind die häufigsten Komorbiditäten bei Ihren Lupus-Patienten (ankreuzen)?

Kardiovaskulär	Depression	
Chronisches Schmerzsyndrom	Osteoporose	
Diabetes mellitus	Schilddrüsenleiden	
Adipositas	Anämie	
Andere		

Andere (bitte benennen): _____

16. Wie viele Ihrer Patienten waren in den letzten 6 Monaten lupusbedingt arbeitsunfähig (> 14 d) oder erwerbsunfähig (EM-Rente) (in %)?

Arbeitsunfähig	
EM-Rente	

17. Bei wieviel Prozent der Patienten wurden folgende Maßnahmen durchgeführt?

Rehabilitation	
Patientenschulung	

18. Welches sind die häufigsten Nebenwirkungen der Therapie (in %)?

Infekte	
Osteoporose	
Diabetes mellitus	
Cushing-Syndrom	
Andere	

Andere (bitte benennen): _____

19. Wieviel Prozent der Patienten erhalten dauerhaft eine Kombination aus Kortison und Immunsuppressiva?
_____ %

20. Wie oft kam es trotz Immunsuppression nicht zur Remission (%)?
_____ %

21. Bei wie vielen Patienten kam Belimumab zum Einsatz (in %)?
_____ %

22. Wie viele Patienten mit „undifferenzierter Kollagenose“ betreuen Sie?

23. Beeinflusst COVID-19 die Qualität der Versorgung Ihrer Lupuspatienten im Vergleich zu vorher?

deutlich verschlechtert	verschlechtert	
gleich	verbessert	
deutlich verbessert		

24. Wie schätzen Sie die Versorgungssituation von Patienten mit SLE in Rheinland-Pfalz und dem Saarland ein?
Schulnote 1-6:

25. Was könnte Ihrer Meinung nach zur Verbesserung der Versorgung von SLE-Patienten beitragen

Fax bitte an: 06131-173492 oder per E-Mail an umfrage@arrps.de

Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

Abbildung 45: Seite 2 der ersten Version des Fragebogens

Fragebogen bzgl. der Behandlung von Patient*innen mit Systemischem Lupus Erythematodes

1. Administratives / Generelles

Rheumatologie		Nephrologie	
Dermatologie		Neurologie	
Allgemeinmedizin			
Zentrum (Klinik)		Niedergelassen	
Rheinland-Pfalz		Saarland	

2. Wie viele Patienten mit gesichertem SLE werden aktuell in Ihrer Praxis behandelt?

Männer		Frauen	
absolute Zahl		absolute Zahl	
Durchschnittsalter		Durchschnittsalter	

3. Welche untenstehenden Hauptsymptome zeigen Ihre Lupuspatienten (in %)?

Fieber, Schwäche	
Hautveränderungen	
Arthralgien	
Myalgien	
Nierenbeteiligung	
Neuropsychiatrisch	
Pleuritis, Perikarditis	
Raynaud-Phänomen	
Hämatologie (Zytopenien)	
Fatigue (Erschöpfung)	
Neurologisch	
Vaskulitis	
Andere:	

4. Wie werden die Patienten aktuell therapiert (in %)?

Glukokortikoide	
< 20 mg Prednisolon-Äquivalent (PÄ)	
≥ 20 mg Prednisolon-Äquivalent (PÄ)	
Methotrexat	
Azathioprin	
NSAR	
Antimalariamittel	
Mycophenolat-Mofetil	
Belimumab	
Cyclophosphamid	
Ciclosporin	
Kombinationen	
Andere:	

Kombinationen (bitte benennen):

5. Wie viele Patienten sind unter der Therapie zufriedenstellend eingestellt (ankreuzen)?

<10 %	10 – 24 %	25 – 49 %
50 – 74 %	75 – 89 %	> 90 %

6. Welcher Anteil der behandelten Patienten befindet sich in Remission (in %)?

Therapiefrei	
Unter immunsuppressiver Therapie	
Unter Kortisonmonotherapie	

7. Wie viele Patienten benötigen dauerhaft (länger als 6 Monate) folgende Glukokortikoid-Dosen (in %)?

> 10 mg/d	< 5 mg/d
5 – 10 mg/d	Kortisonfrei

8. Welche sind die häufigsten Komorbiditäten bei Ihren Lupus-Patienten (ankreuzen)?

Kardiovaskulär	Depression
Fibromyalgiesyndrom	Osteoporose
Diabetes mellitus	Schilddrüsenleiden
Adipositas	Anämie
Andere:	

9. Wie viele Patienten mit „undifferenzierter Kollagenose“ betreuen Sie? _____

10. Mit welcher Schulnote (1-6) schätzen Sie die Versorgungssituation von SLE-Patienten ein? _____

11. Was könnte Ihrer Meinung nach zur Verbesserung der Versorgung von SLE-Patienten beitragen?

Fax bitte an: 06131-173492 oder per E-Mail an umfrage@arrps.de. Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

Abbildung 46: Zweite Version des Fragebogens

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei dem Verfassen meiner Dissertation unterstützt haben.

Meiner Freundin, meinen Eltern und meinen Geschwistern danke ich für ihre Geduld, Ermutigungen und Zusprüche während des Studiums sowie der Arbeit an dieser Dissertation.