

Risikostratifizierung ausgewählter schwerer Organbeteiligungen bei Systemischer Sklerose und bei Lupus-Nephritis

Risk Stratification of Selected Severe Organ Manifestations in Systemic Sclerosis and in Lupus Nephritis

Autoren

Peter Oelzner¹, Gunter Wolf²

Institute

- 1 Rheumatologie/Osteologie, Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland
- 2 Nephrologie, Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

Schlüsselwörter

Risikostratifizierung, Systemische Sklerose, Lupusnephritis

Key words

risk stratification, systemic sclerosis, lupus nephritis

Bibliografie

Akt Rheumatol 2021; 46: 168–178

DOI 10.1055/a-1403-5137

ISSN 0034-3536

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Peter Oelzner

Klinik für Innere Medizin III

Universitätsklinikum Jena

Erlanger Allee 101

07740 Jena

Deutschland

Tel.: +49/3641/9324326, Fax: +49/3641/9326847

Peter.Oelzner@med.uni-jena.de

ZUSAMMENFASSUNG

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD), pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), kardiale Beteiligung und renale Krise sind schwere Prognose-bestimmende Manifestationen der Systemischen Sklerose (SSc). Digitale Ulcerationen führen zu erheblicher Beeinträchtigung von Erwerbsfähigkeit und Lebensqualität. Im Rahmen der Betreuung von SSc-Patienten ist daher eine Risikostratifizierung in Hinblick auf Entwicklung und Progression dieser schweren Manifestationen von wesentlicher Bedeutung. Risikofaktoren für die Entwicklung einer SSc-ILD sind diffuse cutane Sklerodermie (dcSSc), männliches Ge-

schlecht und der Nachweis von Topoisomerase-I-Antikörpern. Ausmaß und Verlauf der SSc-ILD sind variabel. Klinik, Ausgangsbefund und Dynamik der Lungenfunktion und hochauflösendes CT (HR-CT) des Thorax werden genutzt, um frühzeitig Patienten zu identifizieren, welche einer Immunsuppression bedürfen und von jenen zu unterscheiden, bei denen zunächst engmaschige Verlaufskontrollen vertretbar sind. Zu den Risikofaktoren einer SSc-PAH zählen langer Krankheitsverlauf, hohes Lebensalter bei Beginn der SSc, schwere Raynaud-Symptomatik, schwere digitale Ischämien sowie Teleangiektasien, der Nachweis von Centromer-Antikörpern sowie Antikörpern gegen Endothelin-A-Rezeptor und Angiotensin-1-Rezeptor und Hyperurikämie. Bei etablierter PAH erfolgt die Risikostratifizierung auf Basis der kalkulierten 1-Jahres-Mortalität. Zur Kalkulation der 1-Jahresmortalität werden anamnestiche und klinische Parameter wie Symptomprogression, Auftreten von Synkopen, Vorhandensein klinischer Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz, funktionelle WHO-Klasse, funktionsdiagnostische, laborchemische, echokardiografische sowie hämodynamische Parameter herangezogen. Nach den aktuellen Empfehlungen zur Therapie der PAH ist eine primäre Kombinationstherapie zumindest ab WHO-Funktionsklasse III und einem intermediären Risiko (1-Jahres-Mortalität $\geq 5\%$) indiziert. Wesentliche Risikofaktoren einer kardialen Beteiligung bei SSc sind höheres Lebensalter, dcSSc und der Nachweis von Topoisomerase I-Antikörpern. Zu den Risikofaktoren der renalen Krise bei SSc zählen dcSSc, männliches Geschlecht, der Nachweis von RNA-Polymerase III-Antikörpern, vorbestehende Proteinurie, aber auch eine Vortherapie mit Glukokortikoiden, ACE-Hemmern und Cyclosporin. Digitale Ulcera (DU) treten bei ca. 50% der Patienten auf. Risikofaktoren von DU sind dcSSc, Nachweis von Topoisomerase I-Antikörpern, früher Beginn der Raynaud-Symptomatik, hoher Rodnan Skin Score und männliches Geschlecht. Entscheidendes Therapieziel bei der Lupus-Nephritis (LN) ist der Erhalt einer normalen Nierenfunktion und die Vermeidung einer terminalen Niereninsuffizienz, welche mit einer erhöhten Letalität assoziiert ist. Zu den Risikofaktoren eines ungünstigen Langzeitverlaufs der LN zählen v. a. eine initiale irreversible Nierenfunktionseinschränkung im Zusammenhang mit irreversiblen chronischen Läsionen in der Nierenbiopsie, unzureichend kontrollierte arterielle Hypertonie, ausgeprägte initiale Proteinurie und männliches

Geschlecht. Eine effektive Reduktion der Proteinurie auf $<0,5-0,8$ g/d innerhalb von 12 Monaten nach Beginn der Remissionsinduktion signalisiert dagegen eine günstige Prognose. Frühstmögliche Diagnose der LN und umgehende auf dem Befund der Nierenbiopsie basierende Therapie sowie Reinduktion bei ausbleibender Remission sind entscheidend für eine Minimierung der Risiken.

ABSTRACT

Interstitial lung disease (ILD), pulmonary arterial hypertension (PAH), cardiac involvement and renal crisis are critical manifestations of systemic sclerosis (SSc) that determine prognosis. Digital ulcers result in substantial impairment of ability to work and quality of life. In the course of management of SSc patients, risk stratification with respect to development and progression of severe manifestations is of critical importance. Risk factors for development of SSc-ILD are diffuse cutaneous scleroderma (dcSSc), male gender and the evidence of topoisomerase I-antibodies. Extent and course of SSc-ILD are variable. Clinical parameters, baseline findings and dynamics of pulmonary function tests and high-resolution CT (HR-CT) are used to identify patients requiring early immunosuppression and distinguish them from patients for whom short-term controls are sufficient. Long disease course, older age at the beginning of SSc, severe Raynaud syndrome and digital ischemia, telangiectasia, the evidence of centromer antibodies and of antibodies against endothelin A receptor and angiotensin-1 receptor and hyperuricemia are among the factors associated with an increased risk for SSc-PAH. In established PAH, risk stratification is

based on calculated 1-year mortality. For calculation of 1-year mortality, historical and clinical parameters such as progression of symptoms, occurrence of syncope, clinical signs of right heart failure, functional WHO class, clinical chemistry, echocardiographic and haemodynamic findings and results of function tests are used. According to the present recommendations for treatment of PAH, primary combination therapy is indicated at least from WHO functional class III and intermediate risk (1-year mortality $>5\%$). Important risk factors of cardiac involvement in SSc are older age, dcSSc and evidence of topoisomerase I-antibodies. Risk factors for SSc renal crisis include dcSSc, male gender, the evidence of anti-RNA polymerase III antibodies, pre-existing proteinuria but also pre-existing therapy with glucocorticoids, ACE inhibitors and cyclosporine. Digital ulcers (DU) occurs in about 50% of SSc patients. Risk factors of DU are dcSSc, evidence of topoisomerase I-antibodies, early onset Raynaud phenomenon, high Rodnan skin score and male gender. Preservation of renal function and prevention of end-stage renal disease that is associated with increased mortality are important aims of the therapy of lupus nephritis (LN). Risk factors for poor long-term outcome of LN are initial irreversible reduction in renal function in association with irreversible chronic lesions in renal biopsy, uncontrolled arterial hypertension, high initial proteinuria and male gender. On the other hand, effective reduction of proteinuria to $<0.5-0.8$ g daily within 12 months after start of remission induction indicate a good prognosis. Earliest possible diagnosis of LN and urgent therapy based on the result of renal biopsy and re-induction in the case of no remission are critical for risk minimisation.

Einleitung

Systemische Sklerose (SSc) und Systemischer Lupus erythematoses (SLE) gehen häufig mit schwerwiegenden Organmanifestationen einher. Für eine Verbesserung der Prognose im Hinblick auf Mortalität und Erhalt der Organfunktion sowie zum Erhalt von Erwerbsfähigkeit und Lebensqualität sind die frühzeitige Erkennung dieser schwerwiegenden Manifestationen und eine umgehende adäquate Therapie von entscheidender Bedeutung. Dies erfordert engmaschige Kontrolluntersuchungen, welche insbesondere auf die frühzeitige Erkennung schwerer Manifestationen und aggressiver Verläufe zu einem Zeitpunkt zielen, zu dem diese einer erfolgversprechenden Therapie noch zugänglich sind und irreversible Schäden noch nicht aufgetreten sind bzw. sich in Grenzen halten. In diesem Zusammenhang dient eine individuelle Risikostratifizierung dem Ziel, frühzeitig Patienten mit besonderen Risiken für schwere Manifestationen zu erkennen und Kontrolluntersuchungen entsprechend zu fokussieren und ggf. zu verdichten. Ferner ist zu bedenken, daß die Verläufe von Organmanifestationen bei SSc und SLE sehr variabel sind. Progrediente Verläufe mit rascher Entwicklung von Organinsuffizienzen sind von jenen mit geringerer Dynamik zu unterscheiden. Diese Differenzierung dient der zügigen Einleitung einer aggressiven Therapie einerseits und der Vermeidung von Übertherapie mit potenziellen Nebenwirkungen andererseits. Prognose-bestimmende schwere Organmanifestationen

bei SSc sind interstitielle Lungenerkrankung, pulmonal-arterielle Hypertonie, kardiale Beteiligung und renale Krise. Digitale Ulcerationen bedingen eine erhebliche Einschränkung von Lebensqualität und Erwerbsfähigkeit und sind häufig mit anderen schweren SSc-Manifestationen assoziiert. Unter Berücksichtigung von Häufigkeit und prognostischer Bedeutung ist die Lupusnephritis die wichtigste Organmanifestation des SLE. Sowohl zu o.g. SSc-Manifestationen als auch zur Lupusnephritis sind umfangreiche Daten zur Risikostratifizierung erhoben worden, welche gut in der Praxis angewendet werden können. Aufgrund der klinischen Relevanz der o.g. SSc-Manifestationen und der Lupusnephritis sowie der guten Datenlage zur Risikostratifizierung erfolgt in der vorliegenden Übersicht eine Fokussierung auf diese Krankheitsbilder.

Teil 1: Risikostratifizierung schwerer Organbeteiligungen bei Systemischer Sklerose

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) und pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) sind die beiden entscheidenden Prognose-bestimmenden Manifestationen der Systemischen Sklerose (SSc) [1, 2]. Daher sind sowohl die Kenntnis der Risikofaktoren für die Entwicklung einer ILD sowie einer PAH als auch die Risikostratifizierung bei bereits etablierter ILD oder PAH von entscheidender Bedeutung für die adäquate Dichte von Kontrolluntersuchungen und das therapeutische Vorgehen.

Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose

Die interstitielle Lungenerkrankung (ILD) ist die häufigste lebensbedrohliche Organmanifestation der SSc. Basierend auf Untersuchungen mittels High-resolution CT (HRCT) liegt die Prävalenz der ILD bei SSc zwischen 47 und 84 % [1]. Hinweise auf eine ILD fanden sich in kanadischen Registerdaten in 65 % im HRCT, in 26 % bei der klinischen Untersuchung und in 22 % in der konventionellen Röntgenaufnahme des Thorax [3]. Autoptisch läßt sich eine ILD sogar bei 74 % der SSc-Patienten nachweisen [1]. In der EUSTAR-Datenbank zeigten 53,4 % der Patienten mit diffuser cutaner SSc (dcSSc) und 34,7 % mit limitierter cutaner SSc (lcSSc) eine ILD [4]. Im Zeitraum zwischen 1972 und 2002 hat die Bedeutung der renalen Krise als Todesursache von SSc-Patienten von 42 auf 6 % abgenommen, während die ILD als Todesursache bei SSc von 6 auf 33 % zugenommen hat [5]. Eine respiratorische Insuffizienz basierend auf der ILD war für 43 % der Todesfälle bei SSc ursächlich [6]. Als ursächlich für die abnehmende Bedeutung der renalen Krise als Todesursache bei SSc sind die konsequente Therapie mit ACE-Hemmern sowie die Vermeidung höher dosierter Glukokortikoide bei SSc-Patienten von wesentlicher Bedeutung [5].

Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer ILD konnten das Vorliegen einer dcSSc, männliches Geschlecht, Afro-karibische Ethnizität und der Nachweis von Topoisomerase I-Antikörpern (Scl-70-AK) sowie das Fehlen von Centromer-Antikörpern identifiziert werden [1, 7, 8]. In der Lungenfunktionsdiagnostik sind eine Reduktion der forcierten Vitalkapazität (FVC) und der Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO) wegweisend für eine ILD [1].

Der Verlauf bzw. die Progredienz der ILD bei SSc ist hochvariabel. Neben der Kenntnis der Risikofaktoren einer ILD ist daher die frühzeitige Erkennung einer Progredienz derselben bzw. die Kenntnis von Risikofaktoren der Progredienz entscheidend für die Therapiestrategie. Risikofaktoren für eine Progredienz der ILD sind männliches Geschlecht, dcSSc, Nachweis von Topoisomerase I-AK, nukleoläres ANA-Muster, der Nachweis von anti-Th/To- und U3RNP-AK, aber auch paraklinische Entzündungszeichen wie Erhöhung von CrP und IL-6, eine initiale Verminderung der FVC auf < 70 % und/oder der DLCO auf < 55 % und eine Beteiligung von > 20 % des Lungenvolumens [1, 8, 9]. Als weitere Biomarker einer Progredienz werden derzeit verschiedene Chemokin-Liganden und-Rezeptoren sowie Zytokine untersucht, wobei diese in der Regel in der Routinediagnostik noch nicht verfügbar sind [1, 8, 9]. Ausgewählte Risikofaktoren einer Progredienz der SSc-ILD sind in ► **Abb. 1** dargestellt. Obwohl keine einheitliche Definition für eine progrediente SSc-ILD existiert, hat sich in den letzten Jahren in erster Linie eine auf der Entwicklung der Lungenfunktion basierende Einteilung in eine progrediente bzw. stabile Erkrankung etabliert. Als Zeichen einer Progression gelten eine Abnahme der FVC um ≥ 10 % gegenüber dem Ausgangswert oder eine Abnahme der FVC von 5–9 % in Verbindung mit einer Abnahme der DLCO von ≥ 15 % innerhalb eines Jahres [1, 8]. Eine derartige Dynamik der genannten Lungenfunktionsparameter war der beste 1-Jahresprädiktor für spätere Mortalität [10].

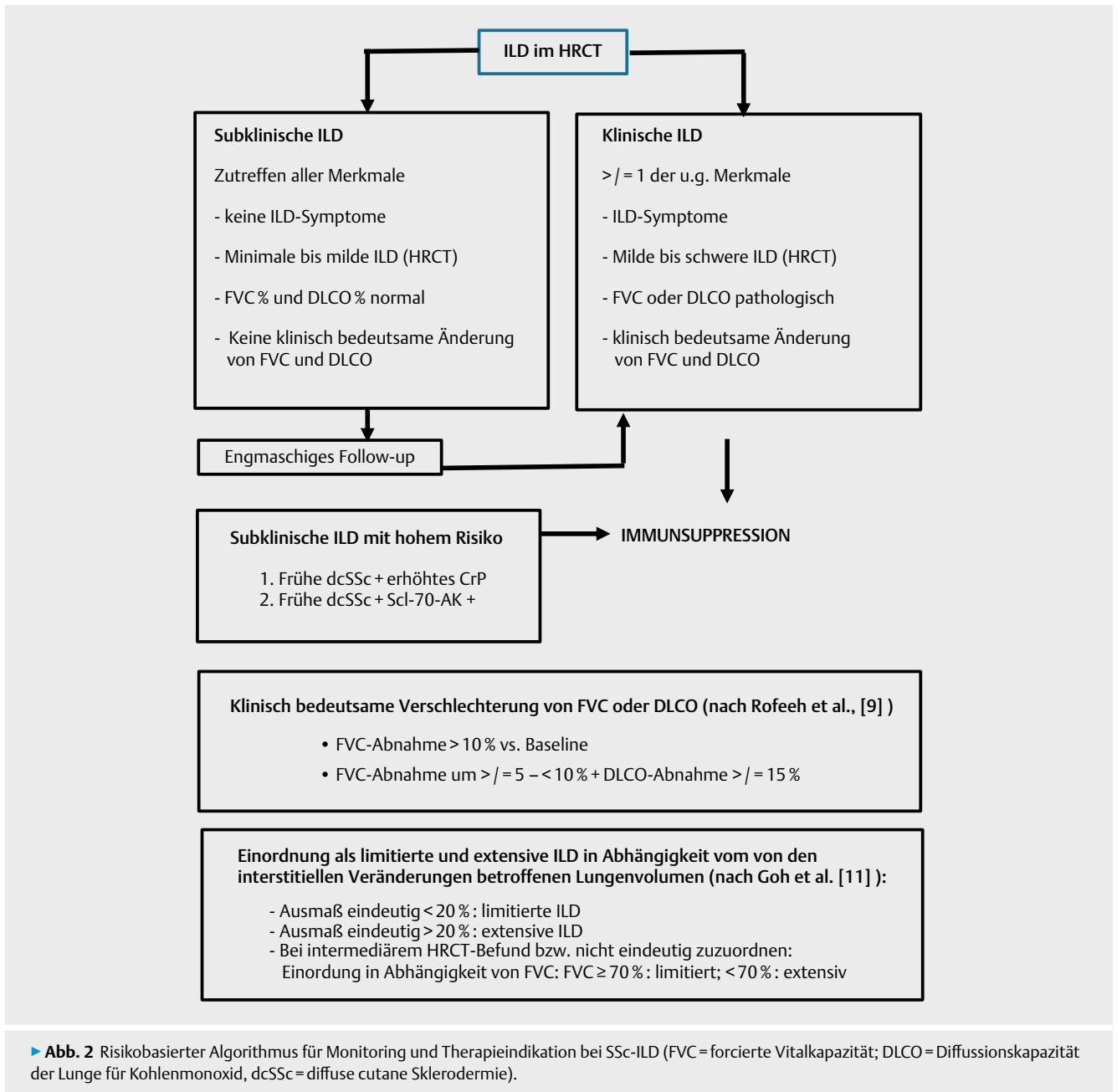
Ein relativ einfaches Staging-System zur Einschätzung der Prognose der ILD bei SSc wurde 2008 von Goh et al. vorgestellt [11]. Basierend auf der Mortalität und der Entwicklung der Lungenfunktion bei 330 SSc-Patienten wurde die prognostische Bedeutung der initialen HRCT- und Lungenfunktionsbefunde für den weiteren Ver-

- Männliches Geschlecht
- Diffuse SSc
- Nachweis von Scl-70-AK
- Nukleoläres ANA-Muster (anti-Th/To, U3RNP)
- Erhöhung von CrP, IL-6
- Initiale FVC < 70 %
Initiale DLCO < 55 %
- HRCT-Fibrose > 20 – 25 %
HRCT-Lungenbeteiligung > 20 %

► **Abb 1** Risikofaktoren für die ILD-Progression bei SSc (FVC = forcierte Vitalkapazität, DLCO = Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid).

lauf der ILD analysiert. Die Prognoseeinschätzung bzw. Risikostratifizierung beruht lediglich auf 2 Parametern, dem Ausmaß der interstitiellen Veränderungen im HRCT und der FVC. Für die initiale Analyse wurde zunächst eine Unterteilung basierend auf dem Ausmaß (Angabe in % des Lungenvolumens) der interstitiellen Veränderungen im HRCT vorgenommen. Patienten mit einem Ausmaß < 10 % wurden als limitierte, jene mit > 30 % als extensive ILD eingeordnet. Bei intermediärem Befund im HRCT erfolgte die weitere Zuordnung in Abhängigkeit von der FVC, bei FVC ≥ 70 % in die Gruppe der limitierten ILD, bei FVC < 70 % als extensive ILD. Für den Tod der Patienten nach 120 Monaten waren folgende initiale Befunde bzw. Befundkonstellationen prädiktiv: Einordnung als limitierte oder extensive ILD unter Kombination von Bildgebung und FVC (HR 3,46; $p < 0,0005$), FVC ≥ 70 % bzw. < 70 %, (HR 2,11; $p = 0,001$), Ausmaß der interstitiellen Veränderungen im HRCT \leq bzw. > 20 % (HR 2,48; $p < 0,0005$). Für die klinische Praxis wird folgende etwas vereinfachte Unterteilung in limitierte und extensive ILD vorgeschlagen: Die limitierte ILD ist gekennzeichnet durch ein Ausmaß der interstitiellen (retikulären) Veränderungen im HRCT von eindeutig weniger als 20 % des Lungenvolumens, von einer extensiven ILD wird gesprochen, wenn eindeutig mehr als 20 % der Lunge von den interstitiellen Veränderungen betroffen sind. Ist das Ausmaß der Veränderungen in der HRCT nicht eindeutig zuzuordnen (intermediärer Befund) wird die ILD bei einer FVC von ≥ 70 % der limitierten, bei einer FVC von < 70 % der extensiven ILD zugeordnet.

Ähnlichen Prämissen folgt eine 2019 vorgeschlagene Einteilung der SSc-ILD in eine subklinische und klinische ILD [9]. Diese Unterteilung zielt vordergründig auf eine Differenzierung der Patienten, bei denen engmaschige Kontrollen von Lungenfunktion und ggf. der Bildgebung ausreichend sind und zunächst auf eine immunsuppressive Therapie verzichtet werden kann, von jenen bei denen eine umgehende Immunsuppression indiziert ist. Die subklinische ILD ist nach dieser Einteilung gekennzeichnet durch fehlende ILD-Symptome, minimale bis milde Veränderungen im HRCT, eine normale Lungenfunktion (FVC und DLCO) und das Fehlen einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung von FVC und/oder DLCO. Für die Einordnung als subklinische ILD müssen alle der genannten Merk-



male zutreffen. Als klinische ILD werden jene Patienten eingeordnet, für die mindestens eins der folgenden Kriterien zutrifft: Milde bis schwere Veränderungen im HRCT, reduzierte Werte für FVC und/oder DLCO, klinisch bedeutsame Verschlechterung von FVC und/oder DLCO im Verlauf bzw. Vorhandensein von ILD-Symptomen. Als klinisch relevante Verschlechterung der Lungenfunktion werden gewertet: Eine Abnahme der FVC um > 10 % und/oder eine Abnahme der FVC um $\geq 5 - < 10\%$ in Kombination mit einer Abnahme der DLCO um $\geq 15\%$. Ein Risiko-basierter Algorithmus für Monitoring und Therapieindikation bei SSc-ILD zeigt ► **Abb. 2**. Im Falle einer Immunsuppression kommen nach den aktuellen Empfehlungen und der Studienlage primär Cyclophosphamid oder Mycophenolatmofetil (MMF) als Induktionstherapie, ggf. auch Rituximab in Betracht [1]. Die Zulassung von Nintedanib als Fibrose-hemmen-

des Therapieprinzips eröffnet neue therapeutische Möglichkeiten, wobei hier eine Kombination mit einer Immunsuppression mit MMF einen zusätzlichen Nutzen im Hinblick auf die Hemmung der Progression der ILD zeigt [12].

Pulmonal-arterielle Hypertonie bei SSc

Im Vergleich zur ILD sind mit 6–12 % weniger Patienten mit SSc von einer pulmonalen Hypertonie (PH) betroffen [13, 14]. Eine Metaanalyse fünf europäischer Studien mit 1165 SSc-Patienten zeigte für die PH eine Prävalenz von 7 % [14]. Basierend auf Klinik und Pathophysiologie wird die PH in 5 Gruppen unterteilt. Gruppe 1: Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), Gruppe 2: PH bei Linksherzerkrankungen, Gruppe 3: PH bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie, Gruppe 4: chronische thromboembolische pulmonale

Hypertonie (CTEPH) und Gruppe 5: PH unklarer oder multifaktorieller Ursache [15]. In o.g. Metaanalyse hatten 77 % der von PH betroffenen SSc-Patienten eine präkapilläre PH, davon gehörten 2/3 zur Gruppe 1 (PAH) und 1/3 zur Gruppe 3 (sekundäre PH bei interstitieller Lungenerkrankung) [13]. Bezogen auf die gesamte Patientengruppe mit PH gehörten 51 % zur Gruppe 1, 26 % zur Gruppe 3, 21 % hatten eine PH bei Linksherzerkrankung (Gruppe 2) und 2 % eine PH bei pulmonal vascular occlusive disease (PVOD). Eine ähnliche Häufigkeitsverteilung fand sich in der DETECT-Studie mit 60 % PAH und 40 % PH der anderen o.g. Gruppen [16].

Die Diagnose der PAH wird mittels Rechtsherzkatheterisierung gestellt, wobei eine PAH definiert ist als mittlerer pulmonal-arterieller Druck (mPAP) von ≥ 25 mmHg bei einem pulmonal-kapillären Verschlussdruck von ≤ 15 mmHg [15, 16]. Im Rahmen einer modifizierten Definition wurden 2019 bereits ein mPAP > 20 mmHg und ein pulmonal-vaskulärer Widerstand ≥ 3 Wood units als PAH definiert [13]. Um bei o.g. Prävalenz eine sinnvolle Differenzialindikation für die Rechtsherzkatheterisierung zu stellen, ist neben regelmäßigen echokardiografischen Kontrollen aller SSc-Patienten auf Zeichen einer PH die Kenntnis der Risikofaktoren für eine PAH essenziell. Als einfach zu ermittelnde Risikofaktoren für eine PAH gelten bestimmte demografische Faktoren wie eine lange bestehende Erkrankung, hohes Lebensalter bei Beginn der SSc und eine lange postmenopausale Zeitspanne [17]. Ferner signalisieren klinische Befunde welche das Ausmaß der obstruktiven Vaskulopathie und das pathologische Gefäßremodeling erkennen lassen, ein erhöhtes Risiko für eine PAH. Dazu zählen eine schwere Raynaud-Symptomatik, schwere digitale Ischämien sowie das Vorhandensein von Teleangiektasien [17]. Desweiteren sind der Nachweis von Centromer-AK und eine Hyperurikämie mit einem höheren PAH-Risiko assoziiert [16]. Ferner konnte nachgewiesen werden, daß stimulierende Antikörper gegen Endothelin-A-Rezeptor und Angiotensin-1-Rezeptor prädiktiv für die Entwicklung einer PAH bei SSc sind und mit einer erhöhten Mortalität einhergehen [18]. Befunde der Lungenfunktion welche auf eine PAH hindeuten, sind eine inadäquat niedrige DLCO bei relativ guter FVC, welche sich in einer FVC/DLCO-Ratio von $> 1,6$ widerspiegelt bzw. eine isolierte Verringerung der DLCO auf $< 50\%$ [17]. Risikofaktoren für eine PAH bzw. mit PAH assoziierte Befunde sind in ► **Tab. 1** dargestellt. Viele der genannten Parameter haben in den DETECT-Algorithmus zur

Frühd Diagnose der PAH bei SSc Eingang gefunden [16]. Im ersten Schritt des DETECT-Algorithmus werden die FVC%/DLCO %-Ratio, das aktuelle oder frühere Vorhandensein von Teleangiektasien, das Vorhandensein von Centromer-AK, das Serum NTproBNP, die Serumharnsäure und das Vorhandensein eines überdrehten Rechtstyps im EKG zur Ermittlung eines Gesamtrisiko-Index herangezogen [16]. Liegt dieser Index > 300 , wird die Indikation zur Echokardiografie gestellt und in einem zweiten Schritt der rechte Vorhof und die Trikuspidalregurgitation beurteilt. Liegt der nun ermittelte Gesamt-Risiko-Index bei > 35 wird die Indikation zur invasiven Diagnostik mittels Rechtsherzkatheter gestellt. In einem entsprechenden Modell wird gezeigt, daß durch Verwendung des DETECT-Algorithmus gegenüber dem von der ESC/ERS empfohlenen Vorgehen bei SSc die Sensitivität für die Diagnose der PAH von 71 auf 96 % und der negative Vorhersagewert von 89 auf 89 % gesteigert werden kann. Infolgedessen wurde die Zahl der nicht diagnostizierten Patienten mit PAH von 29 auf 4 % reduziert [16].

Bei diagnostizierter PAH ist zur Etablierung einer gezielten Differenzialtherapie mit dem Ziel einer Verbesserung der Prognose eine Risikostratifizierung des Schweregrades der PAH entscheidend, der die prognostizierte Einjahresmortalität zugrunde gelegt wird [15]. Dabei dient diese Risikostratifizierung insbesondere auch einer frühzeitigen Identifizierung von Patienten, welche bereits initial oder in Abhängigkeit vom Verlauf einer Kombinationstherapie zugeführt werden sollten. Eine Einstufung als niedriges Risiko erfolgt bei einer 1-Jahres-Mortalität von $< 5\%$, als intermediäres Risiko bei einer 1-Jahres-Mortalität von $5\text{--}10\%$ und als hohes Risiko bei einer 1-Jahres-Mortalität von $> 10\%$. Als Determinanten des Risikos bzw. der Prognose konnten verschiedene anamnestiche und klinische (Symptomprogression, Auftreten von Synkopen, Vorhandensein klinischer Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz, funktionelle WHO-Klasse), funktionsdiagnostische (Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtests und des kardiopulmonalen Belastungstests), laborchemische (BNP bzw. NTproBNP), echokardiografische (Fläche des rechten Vorhofs, Vorhandensein bzw. Ausmaß eines möglichen Perikardergusses) sowie hämodynamische (rechtsatrialer Druck, Cardiac Index, gemischt-venöse Sauerstoffsättigung) Befunde identifiziert werden. Die Einschätzung des Risikos ist somit immer eine interdisziplinäre Leistung. Andererseits kann ein Teil der Risiko einschätzung durch jeden Arzt anhand einfacher klini-

► **Tab. 1** Klinische, funktionsdiagnostische und serologische Risikofaktoren für die Entwicklung einer pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) bei SSc.

Demografische und klinische Risikofaktoren	Risikofaktoren aus der Funktionsdiagnostik	Serologische Risikofaktoren (Autoantikörper)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lange Erkrankungsdauer ▪ Beginn der SSc im höheren Lebensalter ▪ Postmenopause ▪ Schweres Raynaud-Syndrom ▪ Schwere digitale Ischämie ▪ Cutane Teleangiektasien 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DLCO $< 50\%$ (isoliert) ▪ DLCO/VA $< 70\%$ ▪ FVC/DLCO $> 1,6$ ▪ Anstieg des RVSP > 2 mmHg/Jahr 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zentromer-AK ▪ U1-RNP-AK ▪ Nukleoläres ANA-Muster (anti-Th/To-AK; anti-U3-RNP-AK, anti-B23-AK) ▪ aPL-AK ▪ AECA ▪ Anti-AT1R-AK ▪ Anti-ETAR-AK

DLCO = Diffusionskapazität; DLCO/VA = Diffusionskapazität bezogen auf das alveolare Volumen; FVC = forcierte Vitalkapazität; RVSP = Rechtsventrikulärer systolischer Druck; RNP = Ribonukleoprotein; aPL-AK = Antiphospholipid-AK; AECA = Anti-Endothelzell-AK; Anti-AT1R-AK = stimulierende AK gegen Angiotensin-1-Rezeptor; Anti-ETAR-AK = stimulierende AK gegen Endothelin-1-Rezeptor.

scher Parameter und Tests erfolgen. So sprechen das Fehlen von Symptomprogression, Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz und Synkopen, eine WHO-Klasse I-II sowie ein 6-Minuten-Geh-Test von >440 m für ein geringes Risiko, rasche Symptomprogression, klinische Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz, rezidivierende Synkopen, eine WHO-Klasse IV sowie ein 6-Minuten-Geh-Test von <165 m für ein hohes Risiko bzw. für eine 1-Jahres-Mortalität von >10%. Passend zu einem intermediären Risiko sind eine langsame Symptomprogression, gelegentliche Synkopen und eine WHO-Klasse III bei fehlenden Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz sowie ein 6-Minuten-Gehtest von 165–440 m. Auch laborchemische Parameter zur Risikostratifizierung können leicht erhoben werden. Charakteristisch für ein niedriges Risiko sind ein BNP von <50 bzw. ein NT-proBNP von <300 pg/ml, für ein hohes Risiko sprechen ein BNP von >300 bzw. ein NT-proBNP von >1400 pg/ml, entsprechende Werte dazwischen für ein intermediäres Risiko. Wichtige Parameter zur Risikostratifizierung bei PAH sind in den ► **Tab. 2** und **3** dargestellt. Wichtig ist der Hinweis, daß die vorgeschlagenen Variablen und die jeweiligen Grenzwerte in der Regel auf Expertenmeinungen basieren und in erster Linie bei der idiopathischen PAH validiert wurden [15]. Eine Übertragbarkeit auf andere Formen der PAH ist somit nicht zwingend gegeben.

Die Risikostratifizierung bei PAH ist sowohl für die therapeutische Strategie als auch zur Beurteilung des Therapieerfolges von grundlegender Bedeutung. Es ist in diesem Zusammenhang wichtig darauf hinzuweisen, daß die u.g. therapeutischen Ansätze für die PAH entwickelt wurden und gelten, welche grundsätzlich von der pulmonalen Hypertonie bei ILD abgegrenzt werden muss. Bezüglich der aktuell adressierten Signalwege in der Therapie der PAH (Prostacyclin pathway, Endothelin pathway und NO pathway) muss zwischen Monotherapie sowie sequentieller und initialer Kombinationstherapie entschieden werden. Basierend auf den Ergebnissen verschiedener Studien zum Vergleich von Mono- und Kombinationstherapie geht der Trend eindeutig zur frühen Kombinationstherapie. Spätestens ab WHO-Klasse III und intermediärem Risiko sollte eine primäre Kombinationstherapie erfolgen. Bei WHO-Klasse II und geringem Risiko kann auch primär eine Monotherapie erfolgen, welche aber bei unzureichendem Effekt nach 3 Monaten zu einer sequenziellen Kombinationstherapie eskaliert werden sollte [19]. Das Ziel der PAH-Therapie besteht darin, den

Patienten in einem Niedrigrisikoprofil zu halten bzw. dahin zu überführen.

Renale Krise bei SSc

Auch die renale Krise zählt mit einer Häufigkeit von 11 % bei dcSSc und 4 % bei limitierter cutaner SSc zu den relativ seltenen, aber schweren Manifestationen der SSc [20–23]. Als Risikofaktoren einer renalen Krise gelten das Vorliegen einer dcSSc, höheres Alter, männliches Geschlecht, Perikarderguss, Gelenkkontrakturen, vorbestehende Proteinurie, genetische Faktoren wie der Nachweis von HLA-DRB1 * 0407 und HLA-DRB1 * 1304, Einnahme von Glukokortikoiden in Dosen von >15 mg Prednisolonäquivalent pro Tag, Therapie mit Cyclosporin, der Nachweis RNA-Polymerase III-Antikörpern sowie eines gesprenkelten ANA-Musters in der Immunfluoreszenz [20–23], ► **Tab. 4**. Obwohl ACE-Hemmer (ACE-I) die wesentliche Grundlage der Therapie der renalen Krise bilden, konnte auf Basis einer EUSTAR-Analyse von 14524 SSc-Patienten eine vorbestehende ACE-I-Therapie als unabhängiger Risikofaktor für eine renale Krise identifiziert werden [23]. Risikofaktoren einer ungünstigen Prognose der renalen Krise sind höheres Alter, männliches Geschlecht, ungenügend kontrollierter Blutdruck, Herzinsuffizienz, initial erhöhte Kreatininwerte, Therapie mit Glukokortikoiden, Vortherapie mit ACE-I und Notwendigkeit einer Dialyse [20].

Kardiale Beteiligung bei SSc

Die Prävalenz kardialer Manifestationen bei SSc wird mit 7–44 % angegeben. Die große Variabilität ist auf die unterschiedliche Intensität der kardialen Diagnostik und die differenzen zum Einsatz kommenden diagnostischen Verfahren (Echokardiografie, Langzeit-EKG, Kardio-MRT, SPECT, PET, Bestimmung natriuretischer Peptide) zurückzuführen [24]. Häufig beschrieben werden linksventrikuläre diastolische Dysfunktion (17,7–51,9%), primäre rechtsventrikuläre Dysfunktion (38%), mikrovaskuläre koronare Herzerkrankung (>60%), Perikardergüsse (15–72%) sowie Tachyarrhythmien (17–28%). Linksventrikuläre Dysfunktion (1,4–7%) und Perikarditis (1,9–9%) sind seltener, auch eine Myokarditis wird selten gefunden [24]. Eine Analyse mit 12829 Patienten aus 8 Studien zeigte für SSc-Patienten mit kardialer Beteiligung eine erhöhte Mortalität (HR 3,15) [25]. Risikofaktoren für die Entwicklung einer kardialen Manifestation wurden in der EUSTAR-Kohorte mit früher SSc untersucht [26]. Ein Jahr nach

► **Tab. 2** Risikostratifizierung basierend auf der erwarteten 1-Jahres-Mortalität bei pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH): Klinische und laborchemische Parameter (Niedriges Risiko: 1-Jahres-Mortalität <5%; Intermediäres Risiko: 1-Jahres-Mortalität 5–10%; Hohes Risiko: 1-Jahres-Mortalität >10%) (nach [15] – ESC/ERS guidelines).

Prognosefaktoren	Risiko		
	Niedrig <5%	Intermediär 5–10%	Hoch >10%
Klinische Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz	–	–	+
Symptomprogredienz	–	langsam	rasch
Synkopen	–	gelegentlich	wiederholt
Funktionelle WHO-Klasse	I, II	III	IV
6-Minuten-Gehtest	>440 m	165–440 m	<165 m
BNP im Plasma	<50 ng/l	50–300 ng/l	>300 ng/l
NT-proBNP im Plasma	<300 ng/l	300–1400 ng/l	>1400 ng/l

► **Tab. 3** Risikostratifizierung basierend auf der erwarteten 1-Jahres-Mortalität bei pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH): Funktionsdiagnostische, echokardiografische und hämodynamische Parameter (Niedriges Risiko: 1-Jahres-Mortalität < 5%; Intermediäres Risiko: 1-Jahres-Mortalität 5–10%; Hohes Risiko: 1-Jahres-Mortalität > 10%) (nach [15] – ESC/ERS guidelines).

Prognosefaktoren	Risiko		
	Niedrig < 5 %	Intermediär 5–10 %	Hoch > 10 %
Kardiopulmonaler Belastungstest	Peak VO ₂ > 15 ml/min./kg (> 65 %) VE/CO ₂ -Anstieg < 36	Peak VO ₂ 11–15 ml/min./kg (35–65 %) VE/CO ₂ -Anstieg < 36–44,9	Peak VO ₂ < 11 ml/min./kg (< 35 %) VE/CO ₂ -Anstieg ≥ 45
Bildgebung. Echokardiografie Kardio-MRT: RA-Fläche	< 18 cm ²	18–26 cm ²	> 26 cm ²
Bildgebung. Echokardiografie Kardio-MRT: Perikarderguss	–	– bis minimal	+
Hämodynamische Parameter	RAP < 8 mmHg, CI ≥ 2,5 l/min/m ² , SvO ₂ > 65 %	RAP 8–14 mmHg, CI 2,0–2,4 l/min/m ² , SvO ₂ 60–65 %	RAP > 14 mmHg, CI < 2,0 l/min/m ² , SvO ₂ < 60 %

Peak VO₂ = maximaler Sauerstoffverbrauch; VE/CO₂ = Anstieg der ventilatorischen Äquivalente für Kohlendioxid; RA = rechter Vorhof; RAP = rechtsatrialer Druck; CI = Cardiac Index; SvO₂ = gemischt venöse Sauerstoffsättigung Peak, VO₂ = maximaler Sauerstoffverbrauch; VE/CO₂ = Anstieg der ventilatorischen Äquivalente für Kohlendioxid; RA = rechter Vorhof.

► **Tab. 4** Renale Krise bei SSc: Risikofaktoren und assoziierte Faktoren (dcSSc = diffuse cutane Sklerodermie).

Demographische Faktoren	Höheres Lebensalter
	Männliches Geschlecht
Klinische Befunde	dcSSc
	Perikarderguss
	Gelenkkontrakturen
Laborchemische Befunde	Vorbestehende Proteinurie
Serologische Befunde	RNA-Polymerase III-Antikörper, gesprenkeltes ANA-Muster
Genetische Faktoren	HLA-DRB1 * 0407, HLA-DRB1 * 1304
Vortherapie	Glukokortikoide > 15 mg Prednisolonäquivalent/d
	ACE-Hemmer
	Cyclosporin A

Beginn der Raynaud-Symptomatik fand sich bei 695 Patienten mit früher SSc in 32 % eine kardiale Beteiligung. Als Risikofaktoren für eine kardiale Beteiligung konnten höheres Lebensalter (2,1-fach höhere Inzidenz), dcSSc (1,9-fach höhere Inzidenz im Vergleich zu lcSSc) sowie der Nachweis von Topoisomerase I-Antikörpern im Vergleich zu Patienten mit Anticentromer-Antikörpern (3,7-fach höhere Inzidenz) herausgearbeitet werden. In der multivariaten Analyse waren höheres Lebensalter (HR 1,04 pro um 1 Jahr höheres Alter) und Topoisomerase I-Antikörper (HR 3,9) Risikofaktoren für die Entwicklung einer kardialen Beteiligung. Die häufigste kardiale Manifestation war eine diastolische Dysfunktion mit 15 % gefolgt von Erregungsüberleitungsstörungen (8,9 %) und Perikardergüssen (8,4 %). Im weiteren Verlauf hatten nach 10 Jahren ca. 60 % der Patienten diastolische Dysfunktion entwickelt und mehr als 25 % Erregungsüberleitungsstörungen. Risikofaktoren für eine diastolische Dysfunktion waren höheres Lebensalter und dcSSc (in der multivariaten Analyse

lediglich höheres Lebensalter), wesentlicher Risikofaktor für eine Erregungsüberleitungsstörung war der Nachweis von Topoisomerase I-Antikörpern mit einer 10-fach höheren Inzidenz im Vergleich zu Patienten mit Centromerantikörpern. Perikardergüsse entwickelten v. a. Patienten mit dcSSc (5,6-fach höhere Inzidenz im Vergleich zu lcSSc) sowie Männer (2,7-fach höhere Inzidenz im Vergleich zu Frauen). Auch kardiale Biomarker sind für die Risikostratifizierung im Hinblick auf kardiale Affektionen bei SSc geeignet. Eine prospektive Studie bei 245 Patienten mit SSc zeigte für die kardialen Biomarker hs-CTNT sowie NT-proBNP bei 32,3 bzw. 31,8 % der Patienten erhöhte Werte. Erhöhte Werte dieser kardialen Biomarker waren assoziiert mit diffusem Hautbefall, hohem Rodnan Skin Score, reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, Auftreten eines Rechtsschenkelblocks sowie erhöhter Mortalität [27].

Digitale Ulcerationen bei SSc

Aufgrund der durch Schmerzen, Funktionsverlust, Arbeitsunfähigkeit und häufige Hospitalisation bedingten Reduktion der Lebensqualität zählen digitale Ulcerationen (DU) zu den klinisch relevantesten Manifestationen der SSc. Verschiedene Analysen zeigten, daß sowohl demographische Faktoren als auch klinische Ausprägung bzw. Manifestationen der SSc sowie Autoantikörper mit der Entwicklung von DU assoziiert und somit zur Risikostratifizierung geeignet sind. In der Analyse einer australischen Arbeitsgruppe, welche 1085 SSc-Patienten umfaßte, entwickelten 48,6 % der Patienten über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 5,2 Jahren DU [28]. Patienten mit DU waren gegenüber jenen ohne DU bei Erkrankungsbeginn im Mittel jünger (p < 0,001), hatten eine längere Erkrankungsdauer (p = 0,001) und waren häufiger männlichen Geschlechts (p = 0,002). Ferner zeigte sich für Patienten mit DU eine Assoziation mit folgenden klinischen Befunden bzw. Erkrankungsmanifestationen: Diffuse cutane SSc (p < 0,001), Vorhandensein von Teleangiektasien (p < 0,001), Calcinose (p < 0,001), Gelenkkontrakturen (p < 0,001), gastrointestinaler Beteiligung (p < 0,001), ILD (p = 0,003) und PAH (p = 0,02). Patienten mit DU wiesen häufiger Topoisomerase I-Antikörper (p < 0,001) und RNA-

Polymerase III-Antikörper ($p = 0,05$) auf und hatten seltener Centromer-Antikörper ($p = 0,007$). Auch in einer Analyse der EUSTAR-Datenbank mit 3656 Patienten zeigte sich eine Assoziation von DU mit dcSSc und Topoisomerase-I-Antikörpern [29]. Außerdem fand sich sowohl bei dcSSc als auch bei lcSSc eine Assoziation von DU mit früh im Krankheitsverlauf auftretender Raynaud-Symptomatik [29]. Zu sehr ähnlichen Ergebnissen kam eine Untersuchung aus Deutschland mit 1881 Patienten [30]. In der multivariaten Analyse zeigten männliches Geschlecht, PAH, Ösophagusbeteiligung, dcSSc, Topoisomerase I-Antikörper, junges Alter bei Beginn der Raynaud-Symptomatik sowie erhöhte BSG eine signifikante Assoziation mit DU. Topoisomerase I-AK-positive Männer mit früher Raynaud-Symptomatik, PAH und einer BSG von > 30 mm/h wiesen mit 88% am häufigsten DU auf. Die Assoziation von DU mit bestimmten klinischen Manifestationen wie dcSSc, ILD inklusive reduzierter Diffusionskapazität, Oesophagusbeteiligung, jüngerem Alter bei Krankheitsbeginn, längerer Erkrankungsdauer sowie mit Topoisomerase-I-Antikörpern konnte auch in einer kanadischen SSc-Kohorte mit 938 Patienten bestätigt werden [31]. Ferner fand sich eine hochsignifikante Assoziation mit einem hohen modifizierten Rodnan Skin Score und dem Skin-Score von Hand und Fingern. In einer Übersicht, welche 13 Studien zu Risikofaktoren für DU erfaßt, wurden dcSSc und Nachweis von Topoisomerase I-Antikörpern in jeweils 9 Studien, frühe SSc-Symptome außerhalb des Raynaud-Syndroms in 6 Studien sowie frühes Raynaud-Syndrom, hoher Rodnan Skin Score sowie männliches Geschlecht in jeweils 5 Studien als Risikofaktoren für DU genannt [32]. Auch ein mit einer fortgeschrittenen SSc zu vereinbarendes Muster in der Kapillarmikroskopie mit vermehrtem Auftreten von Kapillarlücken sowie hohe Endothelin-1-Serumspiegel sowie niedrige Serumspiegel von VEGF sind Prädiktoren für die Entwicklung von DU. Die Beachtung der Risikofaktoren für DU kann helfen, die entsprechenden Risikogruppen frühzeitig zu analysieren und mit einer adäquaten vasoaktiven Therapie mit Calciumantagonisten, Prostanoiden, PDE-5-Inhibitoren und Bosentan entsprechend den Therapieempfehlungen und dem Zulassungsstatus zu versorgen [33].

Teil 2: Risikostratifizierung bei Lupus-Nephritis

Die Lupus-Nephritis (LN) ist mit einer von Ethnizität, Geschlecht und Alter bestimmten Prävalenz von 35–60% eine der häufigsten und die wichtigste Prognose-bestimmende Organmanifestation des systemischen Lupus erythematodes (SLE) [34, 35]. Trotz Verbesserung der Prognose entwickeln ca. 10% der betroffenen Patienten innerhalb von 5 Jahren und bis zu 20% innerhalb von 10 Jahren eine terminale Niereninsuffizienz [34, 35]. In einer Analyse bei 635 SLE-Patienten von denen 15,3% innerhalb von 5,7 Jahren verstarben, war die renale Domäne des SLICC Damage Index (SDI) die 19,8% häufigste Domäne, in welcher chronische irreversible Organschäden zu konstatieren waren und es fand sich eine Assoziation der Nierenschädigung zur Mortalität [36]. Die Verhinderung einer chronischen Nierenschädigung hat somit einen wesentlichen Einfluß auf die Langzeitprognose bei SLE. Um Strategien zu entwickeln, welche geeignet sind, die Prognose der LN zu verbessern, ist die Kenntnis der Risikofaktoren einer ungünstigen Prognose der LN bzw. eine entsprechende Risikostratifizierung essenziell.

Verschiedene Analysen hatten das Ziel, Risikofaktoren einer ungünstigen Langzeit-Prognose der LN zu ermitteln. Als Outcome-

Parameter wurden die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) [37–46], Tod [47], die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz [45, 48–56] sowie kombinierte Endpunkte welche ESRD und Tod [57, 58] bzw. Tod, ESRD bzw. ein definiertes Ausmaß einer anhaltenden Verschlechterung bzw. Einschränkung der Nierenfunktion umfassten, [59–63] betrachtet. Andere Untersuchungen waren auf Risikofaktoren für LN-Rezidive fokussiert [64–66]. In weiteren Studien wurden Risikofaktoren für ESRD, persistierende Proteinurie und Rezidive separat untersucht [67] bzw. Risikofaktoren für das Fehlen einer anhaltenden Remission evaluiert [68].

Einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer ESRD ist eine bereits initial bestehende Nierenfunktionseinschränkung [37–39, 42–46, 50, 58]. Als weitere wichtige Risikofaktoren für ein ESRD fanden sich arterielle Hypertonie [39, 44, 45, 58, 67], ausgeprägte tubulointerstitielle Läsionen [41] bzw. ein hoher Chronizitätsindex (CI) [39, 67] in der Nierenbiopsie, männliches Geschlecht [37, 44], Anämie [43, 53], Klasse IV-LN [37, 44, 45], das Fehlen einer Remission im Verlauf [38, 40, 41] und eine ausgeprägte initiale Proteinurie [44] bzw. ein nephrotisches Syndrom bei membranöser LN [41].

Risikofaktoren für das Erreichen eines kombinierten Endpunktes mit Tod, ESRD bzw. einem definierten Ausmaß einer anhaltenden Verschlechterung bzw. Einschränkung der Nierenfunktion waren initial eingeschränkte Nierenfunktion [61–63], hoher CI in der Nierenbiopsie [62, 63], Hypertonie [61, 62], das Ausbleiben einer Remission [61] bzw. das Nichterreichen einer kompletten Remission (CR) [59, 60].

Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz wurden initiale Nierenfunktionseinschränkung [48, 50, 52, 54, 66], der Nachweis chronischer Läsionen in der Nierenbiopsie bzw. ein hoher CI [49, 54–56], Hypertonie [49, 50, 55], ausgeprägtere initiale Proteinurie [48, 51], männliches Geschlecht [51, 53] und Ausbleiben von Remission [54] bzw. kompletter Remission (CR) [52] ermittelt. Ferner wurden Klasse IV-LN [45, 50] und hoher Aktivitätsindex [49] genannt.

In einzelnen Studien waren Hypertonie, der Nachweis einer fokalsegmentalen oder fortgeschritten sklerosierenden LN [58] sowie nephrotisches Syndrom und Antiphospholipidsyndrom [57] mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Rezidive der LN waren assoziiert mit Ausbleiben einer CR [65, 66] sowie der Persistenz von dsDNA-AK und Komplementverbrauch nach Remissionsinduktion [67]. Bei Nachweis einer Klasse IV-LN wurde häufiger das Ausbleiben einer über 5 Jahre anhaltenden Remission beobachtet [68].

Risikofaktoren für eine ungünstige Prognose der LN sind in ► **Tab. 5** dargestellt.

Andere Studien fokussieren auch oder ausschliesslich auf die Detektion von Prädiktoren eines günstigen Outcomes der LN, wie Remission im Langzeitverlauf und Überleben ohne Niereninsuffizienz [38, 42, 69–77]. Weitgehend übereinstimmend werden eine effektive Reduktion der Proteinurie innerhalb der ersten 12 Monate nach Beginn Remissionsinduktion auf Werte zwischen $< 0,5$ – $0,8$ g/d [74, 75, 77] bzw. eine 50%-ige Reduktion der Proteinurie nach 6 Monaten [71] oder auch eine über 6 Monate erhaltene Reduktion der Urin-Protein/Kreatinin-Ratio (UPCR) auf $< 0,3$ g/gKreatinin [76] als prädiktiv für eine gute Langzeitprognose der LN beschrieben.

► **Tab. 5** Risikofaktoren für ungünstige Langzeitprognose der Lupus-Nephritis (LN); (CR = komplette Remission).

Risikostratifizierung für Progression zur terminalen Niereninsuffizienz (ESRD)		
Parameter	Prädiktoren ungünstiger Prognose	Referenzen
Nierenfunktion	bereits initial bestehende Nierenfunktionseinschränkung	[37–39, 42–46, 50, 58]
Proteinurie	Hohe initiale Proteinurie nephrotisches Syndrom (bei Klasse V)	[41, 44]
Hämatologie	Anämie	[43, 53]
Komorbidität	(Schlecht kontrollierte) arterielle Hypertonie	[39, 44, 45, 58, 67]
Demographische Faktoren	männliches Geschlecht	[37, 44]
Nierenhistologie	ausgeprägte tubulointerstitielle Läsionen	[41]
	ein hoher Chronizitätsindex (CI)	[39, 67]
	Klasse IV-LN	[37, 44–45]
Therapieansprechen	Fehlen einer Remission im Verlauf	[38, 40–41]
Risikostratifizierung für Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz (NI)		
Parameter	Prädiktoren ungünstiger Prognose	Referenzen
Nierenfunktion	bereits initial bestehende Nierenfunktionseinschränkung	[48, 50, 52, 54, 66]
Proteinurie	Ausgeprägtere initiale Proteinurie	[48, 51]
Komorbidität	(Schlecht kontrollierte) arterielle Hypertonie	[49, 50, 55]
Demographische Faktoren	männliches Geschlecht	[51, 53]
Nierenhistologie	Nachweis chronischer Läsionen in der Nierenbiopsie bzw. hoher CI	[49, 54–56, 66]
	Hoher Aktivitätsindex	[49]
	Klasse IV-LN	[45, 50]
Therapieansprechen	Ausbleiben von Remission bzw. CR	[52, 54]
Risikostratifizierung: kombinierter Endpunkt (Tod u/o. ESRD, anders definierte NI)		
Parameter	Prädiktoren ungünstiger Prognose	Referenzen
Nierenfunktion	bereits initial bestehende Nierenfunktionseinschränkung	[61–63]
Komorbidität	(Schlecht kontrollierte) arterielle Hypertonie	[61–62]
Nierenhistologie	hoher CI	[62–63]
Therapieansprechen	Ausbleiben von Remission bzw. CR	[59–61]

ben. In 3 Analysen war ein niedriger CI in der Nierenbiopsie mit einer guten Langzeitprognose assoziiert [38, 69, 73].

Für die Risikostratifizierung bei LN läßt sich somit schlußfolgern, daß v. a. eine bereits initial bestehende Niereninsuffizienz sowie chronische irreversible Gewebsschäden in der Niere, welche in einem hohen CI in der Nierenbiopsie zum Ausdruck kommen und einer Immunsuppression nicht zugänglich sind, offenbar die größte Bedeutung für eine schlechte Prognose haben, insb. im Hinblick auf die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz und einer ESRD. Interessanterweise wurde in drei Studien auf die Bedeutung der Verzögerung von Diagnose der LN bzw. therapeutischer Intervention für eine schlechte Prognose der LN hingewiesen [52, 58, 64]. Weitere wichtige ungünstige Prognosefaktoren sind Hypertonie, männliches Geschlecht und das Ausbleiben einer (kompletten) Remission. Die initiale Aktivität der LN sowie die histologische Klassifizierung sind dagegen offenbar von geringerer Bedeu-

tung. Zwar findet sich eine Assoziation zwischen einer Klasse IV-LN mit ungünstiger Prognose in 5 Studien [37, 44, 47, 50, 67]. Jedoch wird eine Beziehung zwischen einem hohen Aktivitätsindex in der Nierenbiopsie und einer ungünstigen Entwicklung der Nierenfunktion nur in zwei älteren Studien [49, 57] beschrieben. Auch für immunologische Parameter wie den Nachweis bestimmter Auto-Antikörper sowie Komplementverbrauch fand sich nur in 4 Studien [38, 55, 61, 67] eine prognostische Bedeutung im Hinblick auf eine ungünstige Entwicklung der renalen Funktion. Der effektiven Reduktion der Proteinurie im Rahmen der Induktionstherapie kommt offenbar eine entscheidende Bedeutung im Hinblick auf die Langzeitprognose der LN zu.

Im Sinne einer Addressierung modifizierbarer Risikofaktoren ist daher eine frühestmögliche Diagnose der LN einschliesslich Nierenbiopsie und die umgehende Einleitung der Induktionstherapie zu einem Zeitpunkt, zu dem chronische Läsionen nur gering aus-

geprägt sind, für die Risikominimierung entscheidend. Ferner sollte bei unzureichendem Ansprechen auf die Induktion, insbesondere auch beim Ausbleiben einer Reduktion der Proteinurie auf die o.g. Werte eine Reevaluierung der Therapie möglichst unter Einbeziehung einer erneuten Nierenbiopsie erfolgen und ggf. eine zügige Reinduktion mit einer alternativen Immunsuppression eingeleitet werden, sofern diese auf Basis des Befundes der Rebiopsie Erfolg versprechend erscheint.

Interessenkonflikt

Peter Oelzner hat Kongressunterstützung durch Pfizer und ein Referentenhonorar von Boehringer erhalten.

Literatur

- [1] Distler O, Assassi S, Cottin V et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2020; 55. doi.org/10.1183/13993003.02026-2019
- [2] Attanasio U, Cuomo A, Pirozzi F et al. Pulmonary hypertension phenotypes in systemic sclerosis: The right diagnosis for the right treatment. *Int J Mol Sci* 2020; 21. doi:10.3390/ijms21124430
- [3] Steele R, Hudson M, Lo E et al. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 519–524
- [4] Walker UA, Tyndall A, Czirjak L et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 754–763
- [5] Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972 – 2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 940–944
- [6] Volkmann ER, Tashkin DP, Sim M et al. Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical cohorts. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 122–130
- [7] Fischer A, Patel NM, Volkmann ER. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: Focus on early detection and intervention. *Open Access Rheumatol* 2019; 11: 283–307
- [8] Khanna D, Tashkin DP, Denton CP et al. Etiology, risk factors, and biomarkers in systemic sclerosis with interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 650–660
- [9] Roofeh A, Jaafar S, Vummidi D et al. Management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol* 2019; 31: 241–249
- [10] Goh NS, Hoyle RK, Denton CP et al. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 1670–1678
- [11] Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. A simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1248–1254
- [12] Distler O, Highland KB, Gahlemann M et al. Nintedanip for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 2518–2528
- [13] Almaaitah S, Highland KB, Tonelli AR. Management of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Integr Blood Pres. Control* 2020; 13: 15–29
- [14] Avouac J, Airo P, Meune C et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol* 2010; 37: 2290–2298
- [15] Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119
- [16] Coghlan JG, Denton CP, Grünig E et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: The DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1340–1349
- [17] Yaqub A, Chung L. Epidemiology and risk factors for pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2013. doi: 10.1007/s11926-012-0302-2
- [18] Becker MO, Kill A, Kutsche M et al. Vascular receptor autoantibodies in pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 808–817
- [19] Sitbon O, Gaine S. Beyond a single pathway: combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 408–417
- [20] Nagaraja V. Management of scleroderma renal crisis. *Curr Opin Rheumatol* 2019; 31: 223–230
- [21] Chrabaszcz M, Malysko J, Sikora M et al. Renal involvement in systemic sclerosis. An update. *Kidney Blood Press Res* 2020; 45: 532–548
- [22] Moinzadeh P, Kuhr K, Siegert E et al. Scleroderma renal crisis: Risk factors for an increasingly rare organ complication. *J Rheumatol* 2020; 47: 241–248
- [23] Bütikofer L, Varisco PA, Distler O et al. ACE inhibitors in SSc patients display a risk factor for scleroderma renal crisis – EUSTAR analysis. *Arthritis Res Ther* 2020; 22. doi: 10.1186/s13075-020-2141-2
- [24] Ranagarajan V, Matiasz R, Freed BH. Cardiac complications of systemic sclerosis and management: recent progress. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29: 574–584
- [25] Komocsi A, Vorobcsuk A, Faludi R et al. The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology* 2012; 51: 1027–1036
- [26] Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y et al. Incidences and risk factors of organ manifestations in the early course of systemic sclerosis: a longitudinal EUSTAR study. *PLoS One* 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0163894
- [27] Bosello S, De Luca G, Berardi G et al. Cardiac troponin T and NT-proBNP as diagnostic and prognostic biomarkers of primary cardiac involvement and disease severity in systemic sclerosis: a prospective study. *Eur J Intern Med* 2019; 60: 46–53
- [28] Morrisroe K, Stevens W, Sahhar J et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: their epidemiology, clinical characteristics, and associated clinical and economic burden. *Arthritis Res Ther* 2019; 21: 299. doi: 10.1186/s13075-019-2080-y
- [29] Walker UA, Tyndall A, Czirjak L et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR scleroderma trials and research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 754–763
- [30] Sunderkötter C, Herrgott I, Brückner C et al. Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. *B. J Dermatol* 2009; 160: 835–843
- [31] Khimdas S, Harding S, Bonner A et al. Associations with digital ulcers in a large cohort of systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 142–149
- [32] Silva I, Almeida J, Vasconcelos C. A PRISMA-driven systematic review for predictive risk factors of digital ulcers in systemic sclerosis patients. *Autoimm Rev* 2015; 14: 140–152
- [33] Kowal-Bielecka O, Franssen J, Avouac J et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1327–1339
- [34] Parodis I, Tamirou F, Houssiau FA. Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis. *Lupus Sci Med* 2020. doi: 10.1136/lupus-2020-000389
- [35] Davidson A, Aranow C, Mackay M. Lupus nephritis – challenges and progress. *Curr Opin Rheumatol* 2019; 31: 682–688

- [36] Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J et al. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from the LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology* 2009; 48: 542–545
- [37] Derksen RH, Hene RJ, Kater L. The long-term clinical outcome of 56 patients with biopsy-proven lupus nephritis followed at a single center. *Lupus* 1992; 1: 97–103
- [38] Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM et al. Factors predictive for outcome of severe lupus nephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am. Kidney Dis* 2000; 35: 904–914
- [39] Fiehn C, Hajar Y, Mueller K et al. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 435–439
- [40] Korbet SM, Schwartz MM, Evans J et al. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 244–254
- [41] Sun HO, Hu WX, Xie HL et al. Long-term outcome of Chinese patients with membranous lupus nephropathy. *Lupus* 2008; 17: 56–61
- [42] Moon SJ, Park HS, Kwok SK et al. Predictors of end-stage renal disease and recurrence of lupus activity after initiation of dialysis in patients with lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 31–39
- [43] Haddiya I, Hamzaoui H, Tachfouti N et al. Features and outcomes of lupus nephritis in morocco: analysis of 114 patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2013; 6: 249–258
- [44] Yang J, Liang D, Zhang H et al. Long-term renal outcomes in a cohort of 1814 chinese patients with biopsy-proven lupus nephritis. *Lupus* 2015; 24: 1468–1478
- [45] Tang Y, Zhang XY, Ji L et al. Clinicopathological and outcome analysis of adult lupus nephritis patients in china: *Int Urol Nephrol* 2015; 47: 513–520
- [46] Urrestarazu A, Otatti G, Silvarino R et al. Lupus nephritis in males: clinical features course, and prognostic factors for end-stage renal disease. *Kidney Int Rep* 2017; 2: 905–912
- [47] Shayakul C, Ong-aj-yooth L, Chirawong P et al. Lupus nephritis in Thailand: clinicopathologic findings and outcome in 569 patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 300–307
- [48] Donadio JV Jr, Hart GM, Bergstralh EJ et al. Prognostic determinants in lupus nephritis: a long-term clinicopathologic study. *Lupus* 1995; 4: 109–115
- [49] Shen K, Yu Y, Tang Z et al. The prognosis of biopsy-proven lupus nephritis in chinese patients: long-term follow-up of 86 cases. *Chin Med J* 1997; 110: 502–507
- [50] Mok CC, Wong RW, Lau CS. Lupus nephritis in Southern Chinese patients: clinicopathologic findings and long-term outcome. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 315–323
- [51] Resende AL, Titan SM, Barros RT et al. Worse renal outcome of lupus nephritis in male patients: a case control study. *Lupus* 2011; 20: 561–567
- [52] So NW, Koo BS, Kim YG et al. Predictive value of remission status after 6 month induction therapy in patients with proliferative lupus nephritis: a retrospective analysis. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 1399–1405
- [53] Hsu CY, Chiu WC, Yang TS et al. Age- and gender-related long-term outcome in patients with lupus nephritis. *Lupus* 2011; 20: 1135–1141
- [54] Moroni G, Quaglini S, Gravellone L et al. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: long-term outcome and prognostic factors of 103 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41: 642–651
- [55] Sui M, Ye X, Ma J et al. Epidemiology and risk factors for chronic kidney disease in chinese patients with biopsy-proven lupus nephritis. *Intern Med J* 2015; 45: 1167–1172
- [56] Malvar A, Pirruccio P, Alberton V et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 1338–1344
- [57] Yokoyama H, Wada T, Hara A et al. The outcome and a new ISN/RPS classification of lupus nephritis in Japanese. *Kidney Int* 2004; 66: 2382–2388
- [58] Faurouchou M, Dreyer L, Kamper AL et al. Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 873–800
- [59] Mok CC, Ying KY, Ng WL et al. Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide. *Am J Med* 2006; 355: 25–33
- [60] Moroni G, Quaglini S, Galleli B et al. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2531–2539
- [61] Dhir V, Aggarwal A, Lawrence A et al. Long-term outcome of lupus nephritis in Asian Indians. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 713–720
- [62] Mahmoud GA, Zayed HS, Ghoniem SA. Renal outcomes among egyptian lupus nephritis patients: a retrospective analysis of 135 cases from a single centre. *Lupus* 2015; 24: 331–338
- [63] Lim CC, Tan HZ, Hao Y et al. Long-term renal outcomes in multi-ethnic Southeast Asians with lupus nephritis: a retrospective cohort study. *Internal Medicine Journal* 2018; 48: 1117–1123
- [64] Ciruelo E, de la Cruz J, Lopez I et al. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2028–2034
- [65] Illei CG, Takda K, Parkin D et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 995–1002
- [66] Chan TM, Tse KC, Tang CS et al. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus* 2005; 14: 265–272
- [67] Cortes-Hernandez J, Ordi-Ros J, Labrador M et al. Predictors of poor renal outcome in patients with lupus nephritis treated with combined pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone. *Lupus* 2003; 12: 287–296
- [68] Fernandes das Neves M, Irlapati RV, Isenberg D. Assessment of long-term remission in lupus nephritis patients: a retrospective analysis over 30 years. *Rheumatology* 2015; 54: 1403–1407
- [69] Laitman RS, Glicklich D, Sablay LB et al. Effect of long-term normalization of serum complement levels on the course of lupus nephritis. *Am J Med* 1989; 87: 132–138
- [70] Barber CE, Geldenhuys L, Hanly JG. Sustained remission in lupus nephritis. *Lupus* 2006; 15: 94–101
- [71] Korbet SM, Lewis EJ. Collaborative Study Group. Severe lupus nephritis: the predictive value of a $\geq 50\%$ reduction in proteinuria at 6 month. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2313–2318
- [72] Fatemi A, Kazemi M, Sayedbonakdar Z et al. Long-term outcome of biopsy-proven lupus nephritis in Iran. *Int J Rheum Dis* 2013; 16: 739–746
- [73] Vandepapeliere J, Aydin S, Cosyns JP et al. Prognosis of proliferative lupus nephritis subsets in the Louvain Lupus Nephritis inception Cohort. *Lupus* 2014; 23: 159–165
- [74] Dall'Erà M, Cisternas MG, Smilek DE et al. Predictors of outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the euro-lupus nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 1305–1313
- [75] Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S et al. and the MAINTAIN Nephritis Trial Group. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 526–531
- [76] Koo HS, Kim S, Chin HJ. Remission of proteinuria indicates good prognosis in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Lupus* 2016; 25: 3–11
- [77] Fung WA, Su J, Touma Z et al. Predictors of good long-term renal outcomes in lupus nephritis: Results from a single lupus cohort. *Biomed Res Int* 2017. doi: 10.1155/2017/5312960