

Aus der Medizinischen Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und
Rheumatologie, Campus Benjamin Franklin,
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Anti-TNF-Antikörper induziertes Lupus-like Syndrom bei
Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mathias Klor

aus Brüggen

Datum der Promotion: 04.06.2021

INHALTSVERZEICHNIS

I. Abkürzungsverzeichnis	5
II. Tabellenverzeichnis	7
III. Abbildungsverzeichnis	8
IV. Abstract (deutsch)	9
V. Abstract (english)	11
1. Einleitung	12
1.1. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	12
1.1.1. Allgemein	12
1.1.2. Epidemiologie	12
1.1.3. Ätiologie und Pathogenese	13
1.1.3.1. Genetik.....	14
1.1.3.2. Umweltfaktoren.....	14
1.1.3.3. Mikrobiota und intestinale Barriere.....	15
1.1.4. Morbus Crohn	16
1.1.5. Colitis ulcerosa.....	19
1.1.6. Extraintestinale Manifestationen.....	22
1.1.6.1. Muskuloskelettales System.....	22
1.1.6.2. Hautmanifestationen.....	23
1.1.6.3. Hepatobiliäres System.....	23
1.1.6.4. Augenbeteiligung.....	23
1.1.6.5. Weitere Organe	23
1.2. Systemischer Lupus erythematodes	25
1.2.1. Systemischer Lupus erythematodes allgemein	25
1.2.2. Symptome / Klassifikationskriterien des systemischen Lupus erythematodes	25
1.3. Tumornekrosefaktor-alpha.....	29
1.4. Tumornekrosefaktor-alpha-Antikörper	29
1.5. Medikamenteninduzierter Lupus erythematodes.....	32
1.6. Anti-TNF-induziertes Lupus-like Syndrom.....	32
1.7. Fragestellung.....	35

2. Materialien und Methodik	36
2.1. Patienten	36
2.1.1. Patientenauswahl.....	36
2.1.2. Nachbeobachtungszeitraum.....	39
2.1.3. Beurteilung der Krankheitsaktivität bei Diagnose Lupus-like Syndrom	39
2.2. Autoantikörper-Assays.....	39
2.2.1. Testprinzipien der Autoantikörper-Assays	39
2.2.1.1. Indirekter Immunfluoreszenz-Test.....	39
2.2.1.2. Enzymgebundener Immunosorbent Assay	40
2.2.1.3. Crithidia luciliae Immunfluoreszenztest.....	40
2.2.1.4. Radioimmunoassay	40
2.2.2. Autoantikörper-Assays der Studie	41
2.3. Statistische Auswertung	42
3. Ergebnisse.....	43
3.1. Patientencharakteristik	43
3.1.1. Patientenerfassung und Inzidenz des Lupus-like Syndroms.....	43
3.1.2. Verhältnis Morbus Crohn / Colitis ulcerosa.....	43
3.1.3. Geschlechterverhältnis.....	44
3.1.4. Alter bei Diagnose der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Dauer bis zum Auftreten des Lupus-like Syndroms.....	45
3.1.5. Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bei Diagnose Lupus-like Syndrom	45
3.1.6. Krankheitsaktivität der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bei Diagnose Lupus-like Syndrom	47
3.2. Klinische Symptome des Lupus-like Syndroms.....	51
3.3. Auto-Antikörper bei Lupus-like Syndrom.....	52
3.4. Therapie und Verlauf des Lupus-like Syndroms.....	56
3.5. Zweitlinientherapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nach Lupus-like Syndrom.....	60
4. Diskussion	62
4.1. Einleitung.....	62

4.2. Differenzierung zwischen Lupus-like Syndrom, medikamenten-induziertem Lupus erythematoses und systemischem Lupus erythematoses.....	62
4.3. Geschlechterverhältnis bei Lupus-like Syndrom	63
4.4. Vergleich von Infliximab und Adalimumab als Auslöser eines Lupus-like Syndroms.....	64
4.5. Inzidenz des anti-TNF-induzierten Lupus-like Syndroms	65
4.6. Klinische Symptomatik des Lupus-like Syndroms	66
4.7. Autoantikörper bei Lupus-like Syndrom	68
4.8. Diagnostik des Lupus-like Syndroms	69
4.9. Therapie des Lupus-like Syndroms.....	70
4.10. Zweitlinientherapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nach Lupus-like Syndrom.....	71
5. Zusammenfassung	72
6. Literaturverzeichnis	73
7. Anhang.....	84
7.1. Eidesstattliche Versicherung.....	84
7.2. Lebenslauf.....	85
7.3. Danksagung	86

I. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACR	American College of Rheumatology
ANA	antinukleäre Antikörper
anti-dsDNA	anti-Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure
anti-Sm-Ak	anti-Smith-Antikörper
anti-TNF	anti-Tumornekrosefaktor-alpha
ATIL	Anti-TNF induzierter Lupus (<i>anti-TNF-induced lupus</i>)
AUC	Fläche unter der Kurve (<i>area under the curve</i>)
AZA	Azathioprin
BMI	Körpermassenindex (<i>Body-Mass-Index</i>)
BSRBR-RA	British Society for Rheumatology Biologics Register – Rheumatoid Arthritis
CDAI	Morbus Crohn-Aktivitätsindex (<i>Crohn's Disease Activity Index</i>)
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CLIFT	Crithidia luciliae Immunfluoreszenztest
COX2	Cyclooxygenase Isoenzym 2
CU	Colitis ulcerosa
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DILE	medikamenteninduzierter Lupus erythematodes (<i>drug-induced lupus erythematosus</i>)
EIM	extraintestinale Manifestation
ELISA	enzymgebundener Immunosorbent Assay (<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
EULAR	European League Against Rheumatism
Fab	antigenbindendes Fragment (<i>fragment antigen binding</i>)
Fc	kristallisierbares Fragment (<i>crystallizable fragment</i>)
FITC	Fluoresceinisothiocyanat
IBD	inflammatory bowel disease
IgG1	Immunglobulin der Klasse G, Subtyp 1
HBI	Harvey-Bradshaw-Index
HEp-2	humane Epithelzellen Typ 2 (<i>human epithelioma type 2 cells</i>)
IIFT	indirekter Immunfluoreszenztest

KI	Konfidenzintervall
LLR	Lupus-like Reaktion (<i>Lupus-like reaction</i>)
LLS	Lupus-like Syndrom (<i>Lupus-like syndrome</i>)
MC	Morbus Crohn
MTX	Methotrexat
NOD	Nukleotid-bindende Oligomerisierungs-Domäne (<i>nucleotide-binding oligomerization domain</i>)
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
PEG	Polyethylenglykol
PMS	partial Mayo Score
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
RA	rheumatoide Arthritis
RIA	Radioimmunoassay
ROC	Grenzwertoptimierungskurve (<i>receiver operating characteristic</i>)
SLE	systemischer Lupus erythematoses
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SpA	Spondylarthritis
TAILS	TNF-alpha Antagonist induziertes Lupus-like Syndrom (<i>TNF-alpha antagonist-induced lupus-like syndrome</i>)
TLR	Toll-ähnlicher Rezeptor (<i>toll-like receptor</i>)
TNF	Tumornekrosefaktor-alpha
TNF-R	Tumornekrosefaktor-Rezeptor
ZNS	Zentrales Nervensystem

II. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Harvey-Bradshaw-Index.....	17
Tabelle 2: Montreal-Klassifikation des Morbus Crohn.....	18
Tabelle 3: Partial Mayo Score.....	20
Tabelle 4: Montreal-Klassifikation der Colitis ulcerosa.....	21
Tabelle 5: SLE-Klassifikationskriterien von ACR (1997) und SLICC (2012).....	27
Tabelle 6: SLE-Klassifikationskriterien von EULAR / ACR (2019).....	28
Tabelle 7: Systemischer Lupus erythematoses, klassischer medikamenteninduzierter Lupus erythematoses und anti-TNF-Antikörper induziertes Lupus-like Syndrom.....	34
Tabelle 8: Harvey-Bradshaw-Index für Morbus Crohn bei Lupus-like Syndrom.....	47
Tabelle 9: Partial Mayo Score für Colitis ulcerosa bei Lupus-like Syndrom.....	48
Tabelle 10: Body-Mass-Index bei Lupus-like Syndrom.....	49
Tabelle 11: Merkmale der Patienten mit Lupus-like Syndrom.....	50
Tabelle 12: Symptome und Laborbefunde bei Lupus-like Syndrom.....	54
Tabelle 13: Dosierung von nichtsteroidalen Antirheumatika bei Lupus-like Syndrom..	57
Tabelle 14: Medikamentöse Therapie des Lupus-like Syndroms.....	57
Tabelle 15: Maximaldosis Prednisolon pro Patienten bei Lupus-like Syndrom.....	58
Tabelle 16: Zeitintervalle des Lupus-like Syndroms und Nachbeobachtungszeitraum.	59

III. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Multifaktorielle Genese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen.....	13
Abbildung 2: Extraintestinale Manifestationen.....	24
Abbildung 3: Struktur von Infliximab, Adalimumab und Golimumab.....	30
Abbildung 4: Struktur von Certolizumab Pegol und Etanercept	31
Abbildung 5: Auswahl der Patienten mit Lupus-like Syndrom	38
Abbildung 6: Verhältnis Morbus Crohn / Colitis ulcerosa bei Lupus-like Syndrom	44
Abbildung 7: Geschlechterverhältnis bei Lupus-like Syndrom	45
Abbildung 8: Anti-TNF-Antikörper Monotherapie und Kombinationstherapie mit Azathioprin / Methotrexat bei Lupus-like Syndrom	46
Abbildung 9: Verhältnis Adalimumab / Infliximab bei Lupus-like Syndrom	47
Abbildung 10: Krankheitsaktivität der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bei Lupus-like Syndrom.	48
Abbildung 11: Arthralgie bei Lupus-like Syndrom.....	51
Abbildung 12: Maximale ANA-Titer bei Lupus-like Syndrom.....	52
Abbildung 13: Maximale anti-dsDNA-Werte bei Lupus-like Syndrom.....	53
Abbildung 14: ROC-Kurvenanalyse von ANA und anti-dsDNA	55
Abbildung 15: Dauer der anti-TNF-Therapie bis zur Diagnose Lupus-like Syndrom	56
Abbildung 16: Dauer von der Diagnose Lupus-like Syndrom bis Symptomende	58
Abbildung 17: Nachbeobachtungszeitraum nach Diagnose Lupus-like Syndrom	59
Abbildung 18: Zweitlinientherapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nach Lupus-like Syndrom.....	61

IV. ABSTRACT (DEUTSCH)

Einleitung: Anti-Tumornekrosefaktor-alpha-Antikörper (anti-TNF-Antikörper) sind ein wesentliches Therapieprinzip in der Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Ein durch sie induziertes Lupus-like Syndrom (LLS) stellt eine seltene Medikamentennebenwirkung dar, die in den meisten Studien mit Inzidenzraten unter 1% angegeben wird. Eine Studie wies jedoch eine deutlich höhere Rate von 6,9% aus. Bisher gibt es weder für die Diagnose noch für die Therapie eines LLS etablierte Leitlinien.

Methoden: Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive monozentrische Studie über einen Beobachtungszeitraum von 7 Jahren. In einer Gruppe von 632 mit anti-TNF therapierten CED-Patienten* fanden sich 30 Patienten mit LLS, deren Krankheitsverlauf ausgewertet wurde. Kriterien für ein anti-TNF-induziertes LLS waren charakteristische Symptome (Arthralgie oder Arthritis, Myalgie, Hautmanifestationen, Serositis oder andere Symptome aus den Klassifikationskriterien des systemischen Lupus erythematodes) kombiniert mit einer pathologischen Erhöhung von antinukleären Antikörpern (ANA) oder Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure-Antikörpern (anti-dsDNA) bei CED-Patienten, die mit anti-TNF-Antikörpern behandelt wurden.

Ergebnisse: Die Inzidenz eines LLS betrug 4,7%. Das Kardinalsymptom war Arthralgie (100%), von dem alle 30 Patienten betroffen waren. Arthritis (57%) und Myalgie (37%) waren ebenfalls häufig; Hautmanifestationen (10%), Serositis (3%) und oronasale Ulcera (3%) hingegen selten. Bei allen 30 Patienten (100%) wurde ein erhöhter ANA-Titer nachgewiesen und bei 23 Patienten (79%) eine Erhöhung des mittels enzymgebundenem Immunosorbent Assay gemessenen anti-dsDNA-Titers. Bei Diagnose des LLS wurde die anti-TNF-Therapie bei allen 30 Patienten abgesetzt. 27 Patienten (90%) benötigten zusätzlich eine medikamentöse Therapie. Bei 23 Patienten war eine Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und/oder Prednisolon ausreichend. Als Zweitlinientherapie der CED wurden 5 Patienten mit einem alternativen anti-TNF-Antikörper behandelt, von denen 3 Patienten ein LLS-Rezidiv entwickelten. Nach Umstellung auf Vedolizumab oder Ustekinumab wurde kein erneutes LLS-Rezidiv beobachtet.

* die Begriffe Patient / Patienten stehen im Text zugleich für Patientin / Patientinnen

Schlussfolgerungen: Ein anti-TNF-induziertes LLS scheint häufiger zu sein als bisher angenommen. Gelenkmanifestationen in Form von Arthralgie und Arthritis sind die Hauptsymptome, erhöhte Titer von ANA- und anti-dsDNA die wichtigsten Laborbefunde. Nach Absetzen der anti-TNF-Therapie können die Symptome des LLS normalerweise durch NSAR und/oder Prednisolon suffizient behandelt werden. Um ein LLS-Rezidiv zu vermeiden, sollte in der Zweitlinientherapie der CED die Substanzklasse gewechselt werden.

V. ABSTRACT (ENGLISH)

Background and Aims: Anti-tumor necrosis factor-alpha (anti-TNF) antibodies are a key principle in the therapy of inflammatory bowel disease (IBD). Lupus-like syndrome (LLS) represents a rare adverse event with incidence rates below 1% in the majority of studies. However, one study presented with a much higher rate of 6.9%. Established guidelines for the diagnosis or therapy of LLS are currently lacking.

Methods: This is a retrospective single center study identifying and characterizing 30 IBD patients with anti-TNF-induced LLS over a 7-year time period out of 632 patients receiving anti-TNF therapy. Criteria for anti-TNF-induced LLS were defined as characteristic findings (arthralgia or arthritis, myalgia, cutaneous manifestation, serositis or other symptoms that are included in the classification criteria of systemic lupus erythematosus) combined with elevated antinuclear antibodies (ANA) or double-stranded deoxyribonucleic acid antibodies (anti-dsDNA) in IBD patients treated with anti-TNF antibodies.

Results: LLS occurred with an incidence of 4.7%. The predominant clinical symptom was arthralgia (100%) which affected all 30 patients. Arthritis (57%) and myalgia (37%) were also frequent, however, cutaneous manifestations (10%), serositis (3%), and oronasal ulcers (3%) were rare. Laboratory findings revealed in all 30 patients (100%) elevated ANA and in 23 patients (79%) increased anti-dsDNA titers as evaluated by enzyme-linked immunosorbent assay. Following diagnosis of LLS, anti-TNF therapy was discontinued in all 30 patients of whom 27 (90%) received additional medication. In 23 out of these 27, therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and/or prednisolone was sufficient. As second-line therapy for the underlying IBD, 5 patients were treated with a different anti-TNF antibody and 3 out of them developed a recurrent LLS. After switching to vedolizumab or ustekinumab no further LLS recurrence was observed.

Conclusions: Anti-TNF-induced LLS seems to be more frequent than previously thought. Joint manifestations like arthralgia and arthritis are major symptoms; elevated titers of ANA and anti-dsDNA are the most important laboratory findings. After cessation of anti-TNF therapy, the symptoms of LLS can usually be controlled by NSAID and/or prednisolone. In order to avoid LLS-recurrence, the substance class should be changed in the second-line therapy of IBD.

1. EINLEITUNG

1.1. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

1.1.1. Allgemein

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) ist ein Sammelbegriff, unter dem im engeren Sinne die beiden Krankheitsentitäten Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) zusammenfasst werden. Es handelt sich dabei um inflammatorische Erkrankungen des Verdauungstraktes, die mit einem chronisch rezidivierenden, seltener auch mit einem chronisch aktiven, Krankheitsverlauf einhergehen. Leitsymptome sind Diarrhö und abdominelle Schmerzen; zusätzlich können verschiedenste extraintestinale Manifestationen (EIM) auftreten.

Anhand von endoskopischen und histologischen Befunden, klinischer Symptomatik und bildgebenden Verfahren (sonographisch, radiologisch) gelingt es meistens zwischen MC und CU zu differenzieren. In bis zu 10 % der Fälle ist dies, insbesondere in der Initialphase der Erkrankung, nicht sicher möglich, sodass die Bezeichnung unklassifizierte Kolitis (IBD unclassified) gewählt wird.¹⁻⁴

1.1.2. Epidemiologie

In den westlichen Industrieländern (Westeuropa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland) hat die Häufigkeit von CED in der 2. Hälfte des 20. Jahrhunderts kontinuierlich zugenommen, scheint sich aber seit der Jahrtausendwende auf hohem Niveau zu stabilisieren. Laut einer Übersichtsarbeit, in der 147 Studien bis Ende 2016 ausgewertet wurden, liegt die Prävalenz dort mittlerweile bei circa 0,3% der Bevölkerung, sodass in Nordamerika etwa 1,5 Millionen und in Europa etwa 2,0 Millionen Menschen betroffen sind.⁵ Die epidemiologischen Daten sind heterogen und variieren sehr stark je nach Region und Lebensstandard und zeigten für Europa folgende Maximalwerte:⁵

MC: max. Inzidenz: 15, max. Prävalenz: 322 pro 100.000,

CU: max. Inzidenz: 58, max. Prävalenz: 505 pro 100.000.

Die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) gibt in ihren Leitlinien folgende Häufigkeiten für Deutschland an:

MC: Inzidenz: bis 6,6, Prävalenz: 100 – 200 pro 100.000,⁶

CU: Inzidenz: 3,3 – 3,9, Prävalenz: 160 – 250 pro 100.000.⁷

In den Schwellenländern Osteuropas, Asiens, Südamerikas und Afrikas, in denen sich die Lebensbedingungen zunehmend denen der westlichen Welt annähern, sprechen die Daten für einen deutlichen Anstieg der Inzidenzen von CED.⁵

Das Geschlechterverhältnis ist bei beiden chronisch entzündlichen Erkrankungen in etwa ausgeglichen; die Diagnose wird meistens im Alter zwischen 15 und 40 Jahren gestellt.⁸⁻¹⁰

1.1.3. Ätiologie und Pathogenese

Ätiologie und Pathogenese von MC und CU sind bisher nur unvollständig geklärt. Es handelt sich um Erkrankungen multifaktorieller Genese, bei denen angenommen wird, dass genetische Suszeptibilität, Umwelteinflüsse, intestinale Mikrobiota und Immunsystem die wesentlichen Einflussfaktoren darstellen (siehe **Abbildung 1**).⁹⁻¹¹

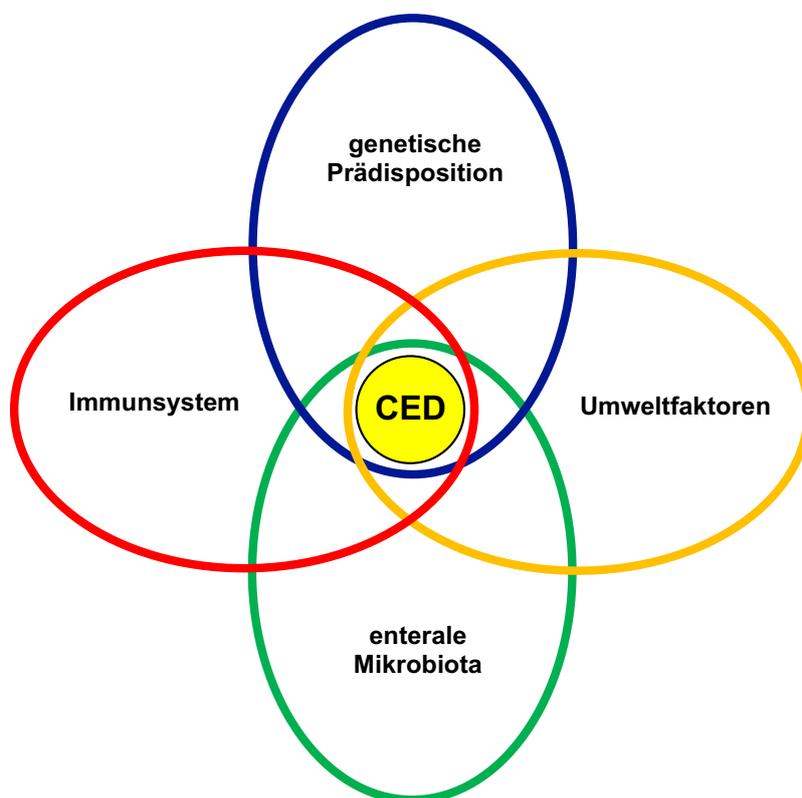


Abbildung 1: Multifaktorielle Genese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

Zusammenwirken endogener und exogener Faktoren bei der Entstehung von CED.
Abkürzung: CED, chronisch entzündliche Darmerkrankungen

1.1.3.1. Genetik

Bisher sind mehr als 200 Genloci identifiziert worden, die mit dem Auftreten von CED assoziiert sind. Dadurch wird die Komplexität der genetische Suszeptibilität deutlich, die aber bisher nur eine geringe Vorhersagekraft für die Manifestation bzw. das klinische Erscheinungsbild aufweist.^{12,13} Eine familiäre Veranlagung ist das größte bekannte Risiko für das Auftreten von CED, wobei das Risiko bei MC höher ist, als bei CU. In einer großen, populationsbasierten dänischen Studie¹⁴ hatten bis zu 12% der Patienten mit MC und 9% der Patienten mit CU eine positive Familienanamnese bzgl. CED. Es bestanden folgende Risiken für das Auftreten von CED, wenn ein Familienmitglied bereits erkrankt war:

MC: erstgradiger: 7,8%, zweitgradiger: 2,4%, drittgradiger Verwandter: 1,9%,

CU: erstgradiger: 4,1%, zweitgradiger: 1,9%, drittgradiger Verwandter: 1,5%.

Verglichen mit Familien ohne Vorkommen von CED war das Risiko bei MC bei einem erstgradigen Verwandten fast 8-fach und bei einer CU 4-fach erhöht.¹⁴

Das höchste erbliche Risiko besteht bei Zwillingen. Die Konkordanzraten für monozygote Zwillinge liegen für MC bei 20 – 56% und für CU bei 6 – 19%. Bei dizygoten Zwillingen sind die Konkordanzraten deutlich niedriger und variieren je nach Studie zwischen 0 und 7% für beide Krankheitsentitäten.¹⁵

1.1.3.2. Umweltfaktoren

Verschiedene Umweltfaktoren scheinen die Entstehung und den Krankheitsverlauf von CED zu beeinflussen. Der negative Einfluss von Zigarettenrauch gilt für MC als gesichert und geht mit einem etwa 2-fach erhöhten Risiko sowohl für die Manifestation der Erkrankung, als auch für eine erhöhte Frequenz von Krankheitsschüben einher. Im Gegensatz dazu scheinen aktive Raucher ein geringeres Risiko zu haben, eine CU zu entwickeln.^{9,10,16,17} Auch der Lebensstil westlicher Industriegesellschaften scheint einen Einfluss zu haben, da einerseits die Folgegeneration von Einwanderern ein erhöhtes Risiko aufweist, an CED zu erkranken und andererseits zunehmend Menschen in den Schwellenländern von CED betroffen sind, deren Lebensweise sich denen der Industrienationen annähert.^{5,17}

Es sind noch eine Reihe weiterer Umwelteinflüsse und Risikofaktoren untersucht worden, die mit der Entstehung und dem Verlauf von CED assoziiert sein könnten. Die Studienergebnisse hierzu sind uneinheitlich und werden teils kontrovers diskutiert.

Stillen, körperliche Aktivität und eine Ernährung reich an Ballaststoffen und Vitamin D scheinen mit einem erniedrigten Risiko für das Auftreten von CED einherzugehen; auch gibt es Hinweise für die protektive Wirkung einer Appendektomie bei CU. Mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von CED werden hohe Hygienestandards mit einer geringeren Frequenz frühkindlicher Magen-Darm-Infekte, Antibiotika-Therapien in der Kindheit, Einnahme von oralen Kontrazeptiva oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), sowie psychosozialer Stress und Depression in Verbindung gebracht.^{11,17}

1.1.3.3. Mikrobiota und intestinale Barriere

Für die Inflammation von CED wird ein Ungleichgewicht zwischen der Mikrobiota als immunologisches Agens und den protektiven Strukturen der Darmbarriere postuliert. Wenngleich es schon in der Normalbevölkerung große Unterschiede der intestinalen Mikrobiota zwischen gesunden Personen gibt, lässt sich bei CED-Patienten eine dysbiotische Mikrobiota mit verminderter Biodiversität nachweisen, was einen Einfluss auf die Entzündung zu haben scheint.^{9,10,18,19} Die Darmwand stellt mit ihrer Epithelschicht die Grenze zwischen menschlichem Organismus und Darmlumen dar. Normalerweise findet sich lumenseitig eine schützende Mukusschicht, in die antimikrobiell wirksame Peptide (unter anderem Defensine) abgegeben werden. In der Pathogenese der CED ist die Störung dieser intestinalen Barriere mit einer resultierenden erhöhten Permeabilität von entscheidender Bedeutung. Dadurch kommt es zu einer Translokation von luminalen Mikroorganismen und anderen Antigenen in die Darmwand.^{11,20,21} Über Rezeptoren wie den Toll-*like*-Rezeptoren (toll-like receptor, TLR) oder der nukleotid-bindenden Oligomerisierungs-Domäne (nucleotide-binding oligomerization domain, NOD) des angeborenen, unspezifischen Immunsystems (Granulozyten, Makrophagen, dendritische Zellen) werden bakterielle Antigenmuster erkannt, was schließlich über eine Signalkaskade zu einer Freisetzung von Zytokinen führen kann. Hinzu kommt die Aktivierung von T-Zellen über das spezifische, adaptive Immunsystem. Beide Systeme sind über komplexe Mechanismen miteinander vernetzt.⁹⁻¹² Insgesamt kommt es zu einer überschießenden Immunantwort, die die chronische Entzündungsreaktion unterhält und schließlich zur Gewebsdestruktion führen kann.

1.1.4. Morbus Crohn

Bei MC können alle Anteile des Magen-Darm-Traktes vom Mund bis einschließlich Rektum befallen sein. Es findet sich ein diskontinuierliches, segmentales Verteilungsmuster der Entzündung mit transmuraler Ausbreitung unter Einbeziehung aller Wandschichten und ggf. auch Übergriff auf Nachbarorgane. Führende Symptome sind abdominelle Schmerzen (betont meist im rechten Unterbauch) und Diarrhö. Zusätzlich finden sich oft Fatigue, Fieber, Gewichtsverlust und bei Befall des Kolons auch perianaler Blutabgang (EIM sind unter 1.1.6. aufgeführt).^{6,9,21-24}

Eisenmangelanämie oder Vitamin B12-Mangel aufgrund gestörter Resorption oder intestinaler Verluste werden häufig nachgewiesen. Komplikationen der Entzündung sind Analfissuren, Fisteln (perianal, enteroenteral, enterokutan oder in andere Organe), Abszesse, Stenosen oder entzündliche Konglomerattumore. Es besteht ein erhöhtes Risiko für ein kolorektales Karzinom; ebenso für die seltenen Fistelkarzinome oder Karzinome des Dünndarms.^{6,9,21-24}

Charakteristisches histologisches Kriterium ist der Nachweis von epitheloidzelligen Granulomen, der bei einer Ileokoloskopie aber lediglich in circa 15 – 30% der Fälle gelingt. Wenn auch nicht pathognomonisch, so ist der Nachweis von Epitheloidzellgranulomen doch hochsuspekt für das Vorliegen eines MC.^{6,9,25-28}

Die Wahrscheinlichkeit einer Operation aufgrund von Komplikationen des MC beträgt circa 50% nach 10 Jahren^{9,29-31} und circa 70% im gesamten Krankheitsverlauf.³²

Um die Krankheitsaktivität des MC einschätzen und den Verlauf dokumentieren zu können, hat sich der Harvey-Bradshaw-Index (HBI) im praktischen Alltag bewährt. Er besteht aus fünf klinischen Parametern und stellt eine Vereinfachung des Crohn's Activity Disease-Index (CDAI) dar, mit dessen Ergebnissen er gut korreliert.³³⁻³⁵

Tabelle 1: Harvey-Bradshaw-Index (modifiziert nach Harvey und Bradshaw³⁶⁾)

Klinisches Merkmal	Ausprägung	Punkte
Allgemeinbefinden	sehr gut	0
	leicht beeinträchtigt	1
	schlecht	2
	sehr schlecht	3
	unerträglich	4
abdominelle Schmerzen	keine	0
	leicht	1
	moderat	2
	stark	3
Anzahl flüssiger Stühle	Stühle pro Tag	1 Punkt pro Stuhl
abdominelle Resistenz	nein	0
	fraglich	1
	sicher	2
	sicher und schmerzhaft	3
Komplikation	Arthralgie, Uveitis, Erythema nodosum, orale Aphten, Pyoderma gangraenosum, Analfissur, neue Fistel, Abszess	1 Punkt pro Komplikation

Bewertung des Harvey-Bradshaw-Index:^{24,33}

Punkte	Bewertung
< 5	Remission
5 – 7	leichte Aktivität
8 – 16	moderate Aktivität
> 16	erhebliche Aktivität

Obwohl der MC den gesamten Gastrointestinaltrakt betreffen kann, manifestiert sich die Entzündung mit unterschiedlicher Häufigkeit an unterschiedlichen Lokalisationen, wobei die Prädilektionsstellen das terminale Ileum und das Kolon sind. In einer großen Studie mit 306 Patienten war in 45% das terminale Ileum, in 32% das Kolon, in 19% Ileum und Kolon gemeinsam und in 4% der obere Gastrointestinaltrakt betroffen. Bei 56% der Patienten wurde die Diagnose MC im Alter zwischen 17 und 40 Jahren gestellt. 81% der Patienten hatten weder Striktur noch penetrierende Läsionen, 5% hatten Strikturen und bei 14% lag ein penetrierendes Krankheitsbild vor (Fistel, Abszess, Phlegmone).^{24,37} Zur standardisierten Dokumentation der Ausbreitung eignet sich die Montreal-Klassifikation für den MC.^{38,39}

Tabelle 2: Montreal-Klassifikation des Morbus Crohn (modifiziert nach Silverberg³⁸)

Kriterium	Parameter	Einteilung	Modifikation
Alter bei Diagnose	< 16 Jahre	A1	
	> 17 – 40 Jahre	A2	
	> 40 Jahre	A3	
Lokalisation	terminales Ileum	L1	L1 + L4: term. Ileum + oberer GI-Trakt
	Kolon	L2	L2 + L4: Kolon + oberer GI-Trakt
	Ileokolon	L3	L3 + L4: Ileokolon + oberer GI-Trakt
	oberer GI-Trakt	L4	
biologisches Verhalten	nicht strikturierend, nicht penetrierend	B1	B1p: nicht strikturierend, nicht penetrierend + perianal
	strikturierend	B2	B2p: strikturierend + perianal
	penetrierend	B3	B3p: penetrierend + perianal

Abkürzungen: A, age; L, location; B, behavior, p, perianal; GI-Trakt, Gastrointestinaltrakt

1.1.5. Colitis ulcerosa

Die CU ist eine Entzündung, die sich klassischerweise kontinuierlich vom distalen Rektum (Linea dentata) nach proximal bis zum Zoekalpol ausbreiten kann. Im Gegensatz zu MC ist die Inflammation der CU auf die Mukosa begrenzt und beschränkt sich normalerweise auf Kolon und Rektum; allerdings kann das terminale Ileum als Backwashileitis in bis zu 20% in das Entzündungsgeschehen mit einbezogen sein.^{10,26} In 30 – 60% der Fälle manifestiert sich eine CU als Proktitis, in 16 – 45% als Linksseitenkolitis und in 14 – 35% als Pankolitis.^{10,40} Gelegentlich ist auch bei einer Linksseitenkolitis ein kleines, entzündlich verändertes Areal (skip lesion) am Zoekalpol zu finden.^{10,41}

Leitsymptom ist eine Diarrhö mit perianaler Blutung, die mit zusätzlichem Schleimabgang einhergehen kann. Weitere Symptome sind abdominelle Schmerzen (betont meist im linken Unterbauch), Meteorismus, imperativer Stuhldrang, Tenesmen mit Abgang kleiner Stuhlportionen und das Gefühl einer unvollständigen Darmentleerung. Hinzu können Fatigue, Fieber, Gewichtsverlust und Eisenmangelanämie kommen (EIM sind unter 1.1.6. aufgeführt).^{3,4,10,21} Als lebensbedrohliche akute Komplikation ist insbesondere das toxische Megakolon zu erwähnen, das sich in der Bildgebung mit einer Dilatation der Kolonschlingen > 6 cm darstellt und zu Sepsis und Perforation führen kann.⁴

Patienten mit CU haben ein erhöhtes Risiko ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, sodass bei einem Befall über das Rektum hinaus ab dem 8. Erkrankungsjahr regelmäßige Überwachungskoloskopien durchgeführt werden sollten. Die empfohlenen Intervalle betragen zwischen ein und vier Jahren und richten sich im Wesentlichen nach Ausdehnung und Intensität der Entzündung, sowie Risikofaktoren für ein kolorektales Karzinom.⁴ Da bei manchen Patienten die CU mit einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) assoziiert ist, ist bei diesen Patienten zusätzlich das Risiko für ein cholangiozelluläres Karzinom erhöht.

Wie bei MC gibt es auch bei CU keinen pathognomonischen histologischen Befund; charakteristisch ist aber insbesondere der Nachweis von Kryptenarchitekturstörungen mit Kryptenabszessen bei diffus-kontinuierlichem Verteilungsmuster.^{4,27}

Die Wahrscheinlichkeit einer Operation ist bei CU geringer als bei MC und beträgt circa 12% innerhalb von 5 Jahren und circa 16 % innerhalb von 10 Jahren nach Erstdiagnose.^{10,30}

Zur Einschätzung der Krankheitsaktivität und Verlaufsdokumentation der CU wird häufig der partial Mayo Score (PMS) genutzt. Er setzt sich aus drei klinischen Parametern zusammen und verzichtet auf das Kriterium der endoskopischen Beurteilung des klassischen Mayo Scores, wodurch er bei jeder Patientenkonsultation erhoben werden kann.^{35,42,43}

Tabelle 3: Partial Mayo Score ^{35,42,43}

Kriterium	Ausprägung	Punkte
Stuhlfrequenz pro Tag	normal	0
	1 – 2 Stühle pro Tag häufiger als normal	1
	3 – 4 Stühle pro Tag häufiger als normal	2
	> 5 Stühle pro Tag häufiger als normal	3
Rektaler Blutabgang	kein Blut	0
	Blutstreifen bei < 50% der Stühle	1
	deutliche Blutbeimengung bei der Mehrzahl der Stühle	2
	Blutabgang auch ohne Stuhl	3
Beurteilung Arzt/Ärztin	normal	0
	leichtgradige Erkrankung	1
	moderate Erkrankung	2
	schwere Erkrankung	3

Bewertung des Partial Mayo Score

Punkte	Bewertung
< 2	Remission
2 – 4	leichte Aktivität
5 – 7	moderate Aktivität
> 7	erhebliche Aktivität

Zur endoskopischen Einteilung und standardisierten Dokumentation des Kolonbefalles dient die Montreal-Klassifikation der CU. Die Lokalisation der entzündlichen Ausdehnung hat Einfluss auf Therapie und Karzinomsurveillance.^{4,38,39}

Tabelle 4: Montreal-Klassifikation der Colitis ulcerosa ^{4,38,39}

Einteilung	Ausdehnung	Beschreibung
E1	Proktitis	limitiert auf das Rektum (distal des rektosigmoidalen Übergangs)
E2	Linksseitenkolitis	Befall bis zur linken Flexur
E3	ausgedehnte Kolitis	Ausdehnung über die linke Flexur hinaus bis zur Pankolitis

Abkürzung: E, extent of disease

1.1.6. Extraintestinale Manifestationen

CED sind als Systemerkrankungen zu verstehen, die auch außerhalb des Gastrointestinaltraktes an einer Vielzahl von Organen extraintestinale Symptome hervorrufen können, was die differentialdiagnostische Abgrenzung zu einem Lupus-like Syndrom (LLS) erschwert. Es kann zwischen primären extraintestinalen *Manifestationen* (EIM) und sekundären extraintestinalen *Komplikationen* unterschieden werden.^{44,45}

Bei den EIM handelt es sich wahrscheinlich um eine Reaktion des Immunsystems, die durch die Grunderkrankung (MC oder CU) verursacht wird und deren Pathogenese noch nicht vollständig geklärt ist. Es wird unter anderem angenommen, dass es aufgrund einer Barriestörung der gastrointestinalen Mukosa zu einer Translokation von Bakterien kommt, die zu einer Immunreaktion führt. Aufgrund gemeinsamer Epitope auf Bakterien und extraintestinalen Organen könnte es dann zu einer Immunantwort kommen, die sich nicht nur gegen die Bakterien, sondern auch gegen körpereigene Strukturen von z.B. Gelenken oder Haut wendet.⁴⁴

Extraintestinale *Komplikationen* hingegen sind durch direkte Auswirkungen der CED wie Entzündung und Malabsorption bedingt und schließen z.B. Anämie, Vitaminmangelzustände, Osteoporose, Gallen- und Nierenkonkremente ein.

EIM betreffen bis zu 50% der CED-Patienten und kommen in unterschiedlichen Häufigkeiten bei beiden Krankheitsentitäten vor, wobei sie insgesamt bei MC häufiger in Erscheinung treten.⁴⁶ Es gibt EIM, die sich parallel zur Krankheitsaktivität von CED entwickeln und EIM, die sich unabhängig davon manifestieren und teils sogar vor Erstdiagnose der CED auftreten können. Die klinisch bedeutsamsten EIM betreffen das muskuloskelettales System, Haut, Augen und das hepatobiliäre System.^{44,46}

1.1.6.1. Muskuloskelettales System

Es kann zwischen einem Befall der peripheren Gelenke und dem Achsenskelett unterschieden werden. Die Prävalenz der peripheren Arthralgie / Arthritis beträgt 5 – 20% (5 – 14% bei CU, 10 – 20% bei MC). Sie ist klassischerweise seronegativ und zeigt keine radiologische Gelenkdestruktionen.

20 – 50% der CED-Patienten zeigen radiologische Zeichen einer Sakroiliitis; allerdings treten nur bei 20% klinische Symptome auf. In 1 – 10% entwickelt sich eine ankylosierende Spondylarthritis, die in 25 – 75% der Fälle HLA-B27 positiv ist und häufig einen progredienten Verlauf nimmt.^{44,46}

Als periartikuläre Manifestationen können zudem Enthesitis/Tendinitis und Daktylitis auftreten.

1.1.6.2. Hautmanifestationen

Als häufigste Hautmanifestationen sind Erythema nodosum (4,2 – 7,5%; häufiger bei MC als bei CU) und Pyoderma gangraenosum (0,6 – 2,1% bei CU, seltener bei MC) zu nennen. Hinzu kommt das sehr seltene Sweet-Syndrom.^{44,46}

1.1.6.3. Hepatobiliäres System

Bei circa 30% der Patienten finden sich erhöhte Leber- / Cholestaseparameter, die im Zusammenhang mit der CED stehen, aber auch unabhängige Ursachen haben können. Wichtigste Differentialdiagnose ist die PSC, die bei bis zu 4 – 5% der Patienten auftritt und bei CU häufiger vorkommt als bei MC.⁴⁶

1.1.6.4. Augenbeteiligung

Eine Beteiligung der Augen wird in circa 2 – 5% der Fälle diagnostiziert (3,5 – 6,3% bei MC, 1,6 – 4,6% bei CU) und kann sich in Skleritis/Episkleritis, Iritis/Iridozyklitis oder Uveitis manifestieren.⁴⁴

1.1.6.5. Weitere Organe

Seltener durch EIM betroffen sind Mundhöhle (aphtöse Stomatitis), Pankreas (Pankreatitis), Lunge (chronische Bronchitis, Bronchiektasen, interstitielle Pneumonie), Niere (tubulointerstitielle Nephritis, Glomerulonephritis) oder Gefäße (tiefe Beinvenenthrombose, Lungenarterienembolie).^{45,46}

Die häufigsten EIM der CED sind grafisch in **Abbildung 2** zusammengefasst.

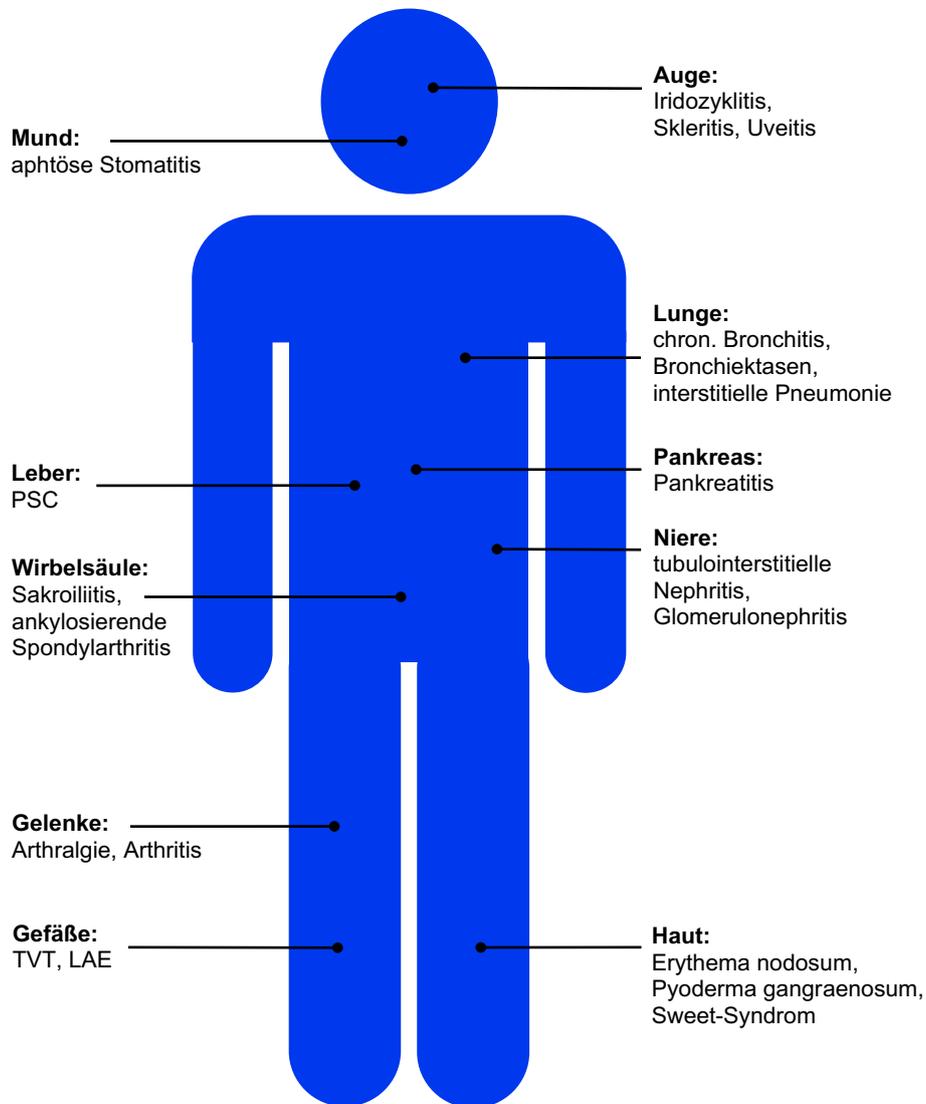


Abbildung 2: Extraintestinale Manifestationen

Lokalisation von extraintestinalen Manifestationen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Abkürzungen: PSC, primär sklerosierende Cholangitis; TVT, tiefe Beinvenenthrombose, LAE, Lungenarterienembolie

1.2. Systemischer Lupus erythematoses

1.2.1. Systemischer Lupus erythematoses allgemein

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine chronisch entzündliche, immunologische Systemerkrankung multifaktorieller Genese, deren Ätiologie und Pathogenese nicht vollständig geklärt ist. Dabei kommt es zur Bildung von Autoantikörpern und Immunkomplexen, die sich gegen verschiedene Strukturen nahezu aller Organsysteme richten bzw. sich dort ablagern können.⁴⁷ Daraus resultiert ein sehr variables Krankheitsbild mit vielfältigen Symptomen und Befunden. Grundlage der Diagnose sind klinische Symptome, die sich besonders an Gelenken, Haut, Nieren, Nerven, Lunge und dem kardiovaskulären System manifestieren und serologische Parameter, wobei hier besonders die antinukleären Antikörper (ANA) und Antikörper gegen Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure (anti-dsDNA) hervorzuheben sind.⁴⁸

In Deutschland lag 2002 die Prävalenz des SLE bei 37 pro 100.000 Einwohner, wobei Frauen viermal häufiger betroffen waren als Männer.⁴⁸

1.2.2. Symptome / Klassifikationskriterien des systemischen Lupus erythematoses

Zur Diagnose des SLE können Klassifikationskriterien zur Hilfe genommen werden, die eigentlich für den Einschluss in klinische Studien entwickelt wurden.

1982 hat das American College of Rheumatology (ACR) SLE-Kriterien erstellt, die 1997 überarbeitet wurden^{49,50} und 2012 wurden Kriterien vom Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) verfasst.⁵¹ Beiden Klassifikationen ist gemeinsam, dass sie erst als erfüllt gelten, wenn 4 Kriterien zutreffen; die SLICC hat allerdings zusätzlich gefordert, dass dabei mindestens je ein klinisches und je ein immunologisches Kriterium vorliegen muss (siehe **Tabelle 5**).

2019 sind in Kooperation der European League Against Rheumatism (EULAR) und dem ACR neue Klassifikationskriterien erschienen, die eine Sensitivität von 96,1% und eine Spezifität von 93,4% erreicht haben.⁵² Da ANA mit einem Titer von 1:80 (gemessen im Immunfluoreszenztest auf HEp-2-Zellen) bei SLE-Patienten eine Sensitivität von 98% aufweist, wurde dieser Parameter als obligates Eingangskriterium bestimmt, wenngleich erwähnt werden muss, dass es auch eine kleine Gruppe ANA-negativer SLE-Patienten gibt. Die Kriterien sind in 10 Gruppen (7 klinische, 3 immunologische) unterteilt und mit

verschieden Punktwerten gewichtet, von denen jeweils nur der höchste Wert einer Gruppe in die Berechnung einfließt. Kriterien werden nur eingerechnet, wenn sich keine andere, wahrscheinlichere Ursache dafür findet. Um die Klassifikationskriterien zu erfüllen, muss neben dem positiven ANA-Titer mindestens ein klinisches Kriterium vorliegen und eine Summe von mindestens 10 Punkten erreicht werden (siehe **Tabelle 6**).^{52,53}

Tabelle 5: SLE-Klassifikationskriterien von ACR (1997) und SLICC (2012)

(modifiziert nach Tan⁴⁹ / Hochberg⁵⁰ und Petri⁵¹)

Parameter	ACR Kriterium (1997)	SLICC-Kriterium (2012)
Haut	Schmetterlingserythem	akuter kutaner LE (incl. Schmetterlingserythem) oder subakut-kutaner LE
	diskoider LE	chronisch kutaner LE
	Photosensitivität	nicht vernarbende Alopezie
Schleimhaut	orale oder nasopharyngeale Ulzera	orale oder nasale Ulzera
Gelenke	nicht-erosive Arthritis ≥ 2 periphere Gelenke mit Druckschmerz, Schwellung oder Erguss	Synovitis ≥ 2 Gelenke mit Schwellung oder Erguss oder Druckschmerz ≥ 2 Gelenke + Morgensteife ≥ 30 Minuten
Serosa	Pleuritis oder Perikarditis	Pleuritis oder Perikarditis
Niere	persistierende Proteinurie oder zelluläre Zylinder	Proteinurie (Protein- / Kreatinin-Verhält.) oder Erythrozytenzylinder
Nervensystem	Krampfanfälle oder Psychose	Krampfanfälle
		Psychose
		Mononeuritis multiplex
		Myelitis
		periphere oder kraniale Neuropathie
		akuter Verwirrheitszustand
Hämatologie	Leukozytopenie oder Lymphozytopenie oder hämolytische Anämie oder Thrombozytopenie	Leukozytopenie
		oder Lymphozytopenie
		hämolytische Anämie
		Thrombozytopenie
Immunologie	erhöhter ANA-Titer Nachweis von anti-dsDNA-Antikörpern oder anti-Sm-Antikörpern oder anti-Phospholipid-Antikörpern	erhöhter ANA-Titer
		anti-Sm-Antikörper
		anti-dsDNA-Antikörper
		anti-Phospholipid-Antikörper
		Komplementverminderung
	positiver direkter Coombs-Test ohne hämolytische Anämie	

Abkürzungen: SLE, systemischer Lupus erythematoses; LE, Lupus erythematoses; ACR, American College of Rheumatology; SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics; ANA, antinukleäre Antikörper; anti-dsDNA, anti-Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure-Antikörper; anti-Sm-Antikörper, anti-Smith-Antikörper

Tabelle 6: SLE-Klassifikationskriterien von EULAR / ACR (2019)Eingangskriterium: ANA positiv \geq 1:80 (modifiziert nach Aringer⁵²)

Domäne	Kriterium	Punkte
konstitutionell	Fieber	2
hämatologisch	Leukozytopenie	3
	Thrombozytopenie	4
	Autoimmunhämolyse	4
neuropsychiatrisch	Delirium	2
	Psychose	3
	Krampfanfall	5
Haut / Schleimhaut	Alopezie (nicht vernarbend)	2
	orale Ulzerationen	2
	subakut-kutaner Lupus erythematodes oder diskoider Lupus erythematodes	4
	akuter kutaner Lupus erythematodes	6
Serositis	Pleura- oder Perikarderguss	5
	akute Perikarditis	6
Gelenke	Synovitis in \geq 2 Gelenken mit Schwellung oder Erguss oder Druckschmerz in \geq 2 Gelenken + Morgensteife \geq 30 Minuten	6
Nieren	Proteinurie > 0,5 g/24 Stunden	4
	Lupusnephritis (histologisch) Typ II, V	8
	Lupusnephritis (histologisch) Typ III, IV	10
Antiphospholipid-Ak	Anticardiolipin-Ak oder anti- β 2GP1-Ak oder Lupusantikoagulans	2
Complement	C3 <i>oder</i> C4 vermindert	3
	C3 <i>und</i> C4 vermindert	4
SLE-spezifische Ak	anti-Sm-Ak oder anti-dsDNA	6

Abkürzungen: SLE, systemischer Lupus erythematodes; EULAR, European League Against Rheumatism; ACR, American College of Rheumatology; Ak, Antikörper; anti- β 2GP1-Ak, anti- β 2-Glykoprotein-1-Antikörper; C, Complement; ANA, antinukleäre Antikörper; anti-dsDNA, anti-Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure-Antikörper; anti-Sm-Ak, anti-Smith-Antikörper

1.3. Tumornekrosefaktor-alpha

Im Rahmen der Entzündungsreaktion von CED werden vermehrt pro-inflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF), Interferon- γ und verschiedene Interleukine freigesetzt. TNF wird hauptsächlich von Makrophagen, aber auch von anderen Zellen wie Lymphozyten, Mast- oder Endothelzellen, sezerniert und kommt sowohl in löslicher als auch membrangebundener Form vor. Über die Bindung an zwei membranständige TNF-Rezeptoren (TNF-R1- und TNF-R2) kommt es zur Aktivierung von Signalkaskaden, die zu einer komplexen Wirkung auf das Immunsystem führen und unter anderem Zellaktivierung, Zelldifferenzierung, Zytokinproduktion und Apoptose auslösen. Das dadurch entstehende entzündliche Gewebsumilieu lockt zudem weitere immunologisch aktive Zellen an, über die das Entzündungsgeschehen noch verstärkt werden kann.

1.4. Tumornekrosefaktor-alpha-Antikörper

Anti-Tumornekrosefaktor-alpha-Antikörper (anti-TNF-Antikörper) gehören zur Medikamentengruppe der Biologika. Damit werden Arzneimittel bezeichnet, die mithilfe gentechnischer Verfahren in lebenden Zellen hergestellt werden. Anti-TNF-Antikörper wirken über verschiedene, komplexe Mechanismen. Wichtigstes Wirkprinzip ist die Bindung an löslichen und membranständigen TNF-Rezeptoren über deren Blockade die pro-inflammatorische TNF-Wirkung gehemmt wird.⁵⁴⁻⁵⁶

Die erste erfolgreiche anti-TNF-Therapie bei MC wurde 1993 für Infliximab beschrieben.^{56,57} Seitdem sind weitere anti-TNF-Antikörper entwickelt worden, insbesondere um Nebenwirkungen zu reduzieren, die Halbwertszeit zu verlängern oder die Applikationsweise zu verändern (subkutan statt intravenös).

Infliximab ist ein chimärer, monoklonaler Antikörper mit 75% humanen und 25% murinen Sequenzen. Die konstante Region entspricht humanem Immunglobulin der Gammaglobulinfraktion Subtyp 1 (IgG1), die variable Region entstammt einem Mausantikörper. Adalimumab und Golimumab sind ebenfalls monoklonale IgG1 Antikörper, die aber vollständig aus humanen Bestandteilen aufgebaut sind. Dadurch ist deren Risiko für allergische Nebenwirkungen im Vergleich zu Infliximab geringer (siehe **Abbildung 3**).^{56,58-60}

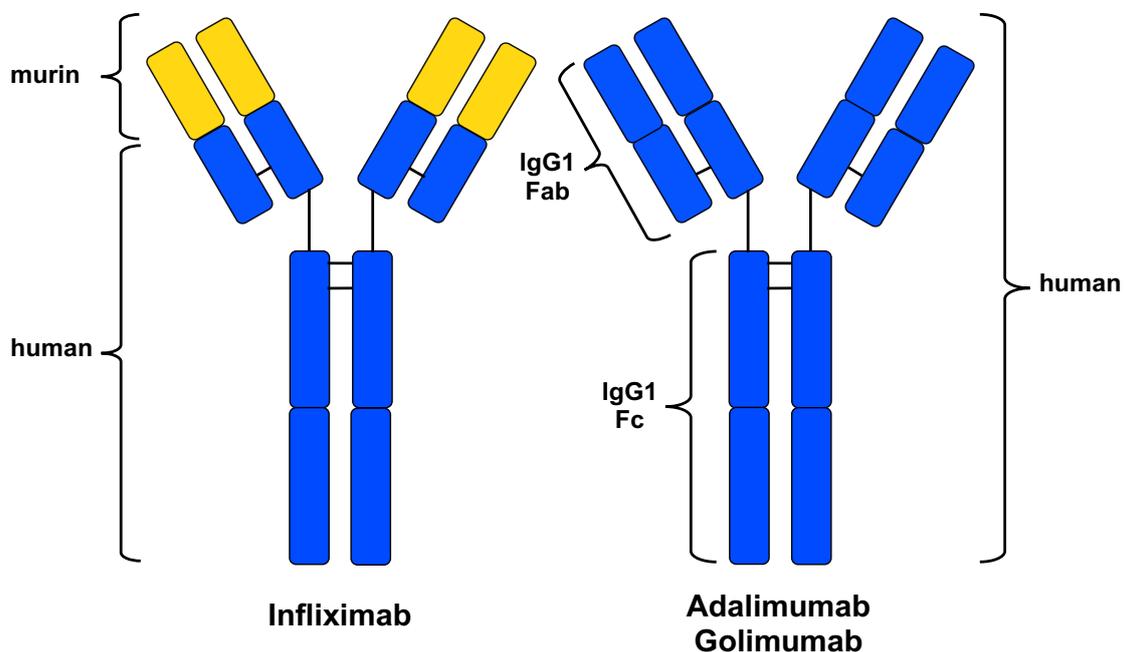


Abbildung 3: Struktur von Infliximab, Adalimumab und Golimumab

(modifiziert nach Mitoma⁵⁹)

Molekulare Struktur der anti-TNF-Antikörper Infliximab, Adalimumab und Golimumab.

Abkürzungen: IgG1, Immunglobulin der Klasse G, Subtyp 1; Fab, antigenbindendes Fragment (*fragment antigen binding*); Fc, kristallisierbares Fragment (*crystallizable fragment*)

Certolizumab Pegol ist kein kompletter IgG1-Antikörper. Es besteht aus dem rekombinanten, humanisierten, antigenbindenden Fragment (*fragment antigen binding*, Fab) eines monoklonalen anti-TNF-Antikörpers der mit Polyethylenglykol (PEG) verbunden ist. Durch die Elimination des kristallisierbaren Fragments (*crystallizable fragment*, Fc) sollte die Nebenwirkungsrate verringert werden. Die Konjugation der PEG-Ketten dient der Stabilisierung und somit der Verlängerung der Halbwertszeit und hat zudem Einfluss auf die Pharmokokinetik. Aufgrund des fehlenden Fc-Fragmentes wird Certolizumab Pegol nicht mehr von Fc-Rezeptoren erkannt, was die unterschiedliche immunmodulatorische Wirkung im Vergleich zu den reinen IgG1-Antikörpern (Infliximab, Adalimumab, Golimumab) erklärt.^{56,58-60} Certolizumab Pegol ist wirksam bei rheumatoider Arthritis (RA). Bei MC hingegen konnte in verschiedenen Studien kein signifikanter Vorteil gegenüber Placebo für die Induktion klinischer Remission gezeigt

werden, allerdings war bei Patienten, die initial angesprochen hatten, ein Vorteil in der Erhaltungstherapie zu verzeichnen.^{56,59,61-63} Daraus resultiert die Besonderheit, dass Certolizumab Pegol zwar in den USA und der Schweiz, nicht aber in der Europäischen Union für die Behandlung von CED zugelassen ist (siehe **Abbildung 4**).

Etanercept ist ein rein humanes, rekombinantes Fusionsprotein, das aus dem p75-Anteil des humanen TNF-Rezeptor 2 (TNF-R2) und dem Fc-Fragment des IgG1 zusammengesetzt ist. Als dimerer, löslicher anti-TNF-Antikörper bindet Etanercept an zirkulierenden TNF und blockiert somit dessen Wirkung. TNF wird dadurch abgefangen und inaktiviert, bevor es an seine membranständigen Ziel-Rezeptoren andocken kann. Etanercept ist in der Behandlung der RA ähnlich wirksam wie Infliximab, zeigt aber in der Behandlung von CED keinen Effekt und ist demzufolge dafür auch nicht zugelassen. Unter der Therapie mit Etanercept besteht zudem ein erhöhtes Risiko für die Manifestation oder Exazerbation eines MC (siehe **Abbildung 4**).^{56,58-60}

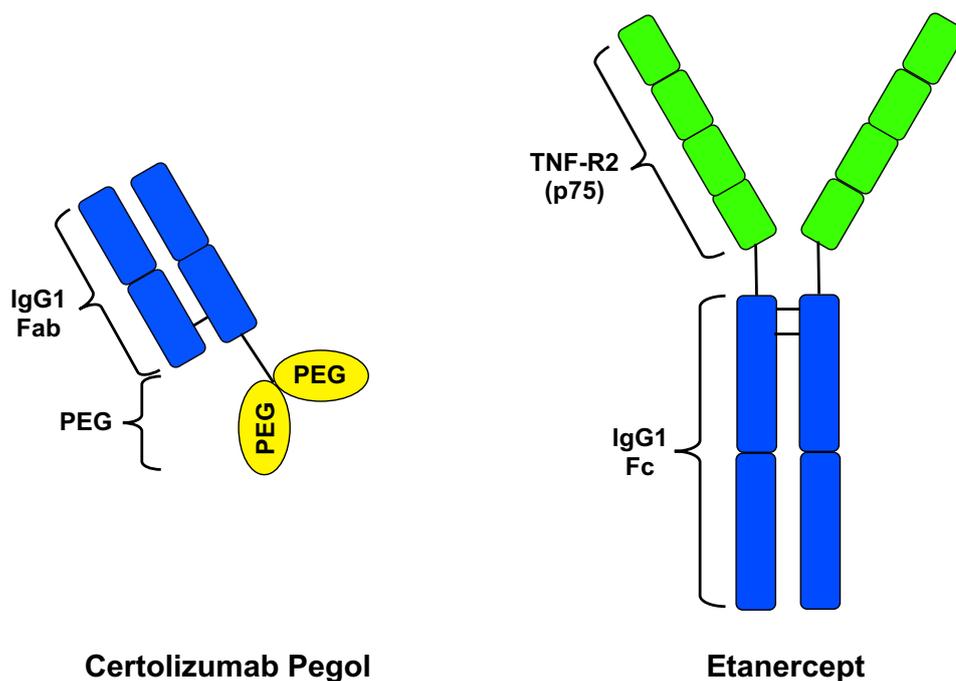


Abbildung 4: Struktur von Certolizumab Pegol und Etanercept

(modifiziert nach Mitoma⁵⁹)

Molekulare Struktur der anti-TNF-Antikörper Certolizumab Pegol und Etanercept.

Abkürzungen: IgG1, Immunglobulin der Klasse G, Subtyp 1; Fab, antigenbindendes Fragment (*fragment antigen binding*); Fc, kristallisierbares Fragment (*crystallizable fragment*); PEG, Polyethylenglykol; TNF-R2 (p75), p75-Anteil des humanen Tumornekrosefaktor-Rezeptor 2

1.5. Medikamenteninduzierter Lupus erythematodes

Im Jahre 1945 veröffentlichte B.J. Hoffmann⁶⁴ erstmals einen Fallbericht über eine unerwünschte Medikamentenwirkung von Sulfadiazin, die einem SLE ähnelte. Seitdem wurden ungefähr 80 Arzneimittel mit einem medikamenteninduzierten Lupus erythematodes (drug-induced lupus erythematosus, DILE) assoziiert, die sich teils erheblich in ihrer chemischen Struktur und Pharmakodynamik unterscheiden.⁶⁵⁻⁶⁷ Sie werden bei verschiedensten Indikationen eingesetzt und können zu unterschiedlichen Symptomen und Laborbefunden führen, die sie teils mit Befunden eines SLE gemeinsam haben. Die Medikamente mit dem höchsten Risiko für ein DILE sind Procainamid und Hydralazin mit Inzidenzen von circa 20% bzw. 5 – 8%. Beide Medikamente werden heutzutage nur noch selten eingesetzt. Bei den anderen Medikamenten, die zu einem DILE führen können, ist ein deutlich geringeres Risiko mit Inzidenzen von weniger als 1% beschrieben worden.⁶⁸⁻⁷¹

1.6. Anti-TNF-induziertes Lupus-like Syndrom

Mit der Zulassung von Infliximab als dem ersten anti-TNF-Antikörper im Jahr 1998 etablierte sich eine neue Substanzklasse, die direkt in das Immunsystem eingreift. Die Einführung dieser Medikamente stellte einen Meilenstein in der Therapie von chronisch inflammatorischen Erkrankungen wie RA^{72,73}, ankylosierender Spondyloarthritis⁷⁴, Psoriasis-Arthritis^{75,76} und CED⁷⁷⁻⁸⁰ dar. In den folgenden Jahren wurden mit Adalimumab, Golimumab, Etanercept und Certolizumab Pegol weitere anti-TNF-Präparate entwickelt, von denen allerdings neben Infliximab nur Adalimumab und Golimumab für die CED-Behandlung in Deutschland zugelassen sind (siehe auch 1.4., anti-TNF-Antikörper).

Neben den bahnbrechenden Fortschritten in der Therapie wurden aber auch zunehmend mit Autoimmunphänomenen assoziierte Nebenwirkungen dieser Behandlung beschrieben. Dabei kam es gehäuft zu einem Krankheitssyndrom, das in verschiedenen Aspekten einem idiopathischen SLE ähnelt, aber auch Unterschiede zum klassischen DILE aufweist und demzufolge als LLS bezeichnet wurde^{81,82} (siehe **Tabelle 7**).

In mehreren Studien, in denen hauptsächlich Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen eingeschlossen worden waren, wurde unter der Therapie mit anti-TNF-Antikörpern eine vermehrte Bildung von Autoantikörpern dokumentiert. Dabei wurden

insbesondere ANA und anti-dsDNA nachgewiesen, was jedoch nur selten die Entwicklung eines LLS zur Folge hatte.⁸³⁻⁸⁹ Im Vergleich mit rheumatologischen Patienten waren bei CED-Patienten vor Beginn der anti-TNF-Therapie die Ausgangswerte von ANA und anti-dsDNA zwar im Durchschnitt niedriger, stiegen aber im Therapieverlauf ebenfalls entsprechend an. In Studien, in denen ausschließlich CED-Patienten unter Infliximab-Therapie und in Studien, in denen neben Patienten unter Infliximab- auch Patienten unter Adalimumabtherapie eingeschlossen wurden, hatten vor Therapieeinleitung 7 – 14% der Patienten einen erhöhten ANA- und 0 – 3% einen erhöhten anti-dsDNA-Spiegel. Unter der anti-TNF-Therapie stiegen die Spiegel auf 29 – 57% für ANA und 16 – 35% für anti-dsDNA an.^{79,90-95} In der CLASSIC II-Studie, in der ausschließlich Patienten unter Adalimumab-Therapie untersucht wurden, wurde ein Anstieg der ANA von 0 auf 19% dokumentiert.⁹⁶

Bei dem weitaus größten Teil der Patienten die Autoantikörper bildeten, gingen diese nicht mit klinischen Symptomen einher. Bei den Patienten aber, die ein LLS entwickelten, stieg die Wahrscheinlichkeit eines positiven Autoantikörpernachweises stark an. In dieser Situation waren bei 91 – 100% der Patienten erhöhte ANA- und bei 64 – 95% der Patienten erhöhte anti-dsDNA-Werte nachweisbar.^{81,97-102}

Aufgrund der beschränkten Datenmenge und der unterschiedlichen Diagnosekriterien ist die Inzidenz eines anti-TNF-Antikörper induzierten LLS bisher nicht hinreichend geklärt. Die meisten Studien zeigen Inzidenzraten unter 1%,^{94,98,102-104} eine retrospektive, monozentrische Studie bei CED-Patienten ergab hingegen eine Inzidenzrate von 6,9% (20 von 289 Patienten).¹⁰¹

Ein Vergleich zwischen idiopathischem SLE, klassischem DILE und anti-TNF-Antikörper induziertem LLS ist in **Tabelle 7** zusammengestellt.

Tabelle 7: Systemischer Lupus erythematodes, klassischer medikamenteninduzierter Lupus erythematodes und anti-TNF-Antikörper induziertes Lupus-like Syndrom 66,69,81,88,97,99-102,104-109

Merkmal	idiopathischer SLE	klassischer DILE*	anti-TNF-LLS
weiblich (%) **	75 – 90%	~ 50%	70 – 90%
ANA pos.	> 95%	> 95%	91 – 100%
anti-dsDNA pos.	64 – 90%	< 5%	64 – 95%
Schweregrad der Symptome	mild bis schwer	normalerweise mild	normalerweise mild
Nephritis	~ 50 %	5 – 10%	≤ 7%
ZNS-Beteiligung	13 – 38%	< 5%	< 5 %
klinischer Verlauf	chronisch, rezidivierend	Restitutio ad integrum nach Absetzen des verursachenden Medikamentes	Restitutio ad integrum nach Absetzen des verursachenden Medikamentes

* abhängig vom Medikament; ** abhängig vom Alter

Abkürzungen: SLE, systemischer Lupus erythematodes; DILE, medikamenteninduzierter Lupus erythematodes (*drug-induced lupus erythematosus*); anti-TNF, anti-Tumornekrosefaktor-alpha; LLS, Lupus-like Syndrom; ANA, antinukleäre Antikörper; anti-dsDNA, anti-Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure-Antikörper; ZNS, zentrales Nervensystem; pos., positiv

1.7. Fragestellung

Trotz der Zulassung neuer immunmodulatorischer Medikamente wie Vedolizumab ($\alpha_4\beta_7$ -Integrin-Antikörper), Ustekinumab (Interleukin-12/23-Antikörper) und Tofacitinib (Januskinase-Inhibitor) gehören anti-TNF-Antikörper weiterhin zu den Standardtherapeutika bei CED. Da für die CED-Therapie nur eine begrenzte Anzahl von Medikamenten zu Verfügung steht und diese jeweils auch nur bei einem Teil der Patienten zu einem Ansprechen oder zur Remission führen, ist es wünschenswert ein wirksames Therapieprinzip beizubehalten. Deshalb muss beim Auftreten neuer Symptome oder Befunde stets sorgsam geprüft werden, ob es sich dabei um ein Symptom der Grunderkrankung, eine EIM oder eine Medikamentennebenwirkung handelt. Ein LLS stellt eine seltene, aber in der klinischen Praxis relevante, Nebenwirkung von anti-TNF-Antikörpern dar, die einen entscheidenden Einfluss auf die weitere Therapie hat. Über diese unerwünschte Arzneimittelwirkung gibt es in der Fachliteratur verhältnismäßig wenig Daten, insbesondere für CED-Patienten.

Soweit unserer Arbeitsgruppe bekannt ist, schließt die vorliegende Studie die meisten anti-TNF-induzierten LLS-Fälle ($n = 30$) in einem Kollektiv ein, dass ausschließlich aus CED-Patienten besteht und hat zudem mit einem Median von 41 Monaten (0,5 – 84 Monate) einen außergewöhnlich langen Nachbeobachtungszeitraum. Ziel der Arbeit war es, durch Analyse der identifizierten Kohorte weitere Informationen zum LLS zu erheben, um unter anderem folgende Fragen besser beantworten zu können:

- Wie hoch ist die Inzidenz des LLS bei CED-Patienten?
- Haben unterschiedliche anti-TNF-Antikörper ein unterschiedlich hohes Risiko ein LLS auszulösen?
- Welche klinischen Symptome sind zu erwarten, und was sind die Hauptsymptome?
- Welche Rolle spielen Autoantikörper (ANA, anti-dsDNA) in der Diagnostik?
- Welche Kombination diagnostischer Kriterien macht ein LLS wahrscheinlich?
- Wie lange halten die Symptome eines LLS an, und wie sollten sie behandelt werden?
- Was ist die rationale Zweitlinientherapie der CED nach einem LLS?

2. MATERIALIEN UND METHODIK

2.1. Patienten

2.1.1. Patientenauswahl

In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie wurde die elektronische Datenbank der CED-Hochschulambulanz der Charité – Campus Benjamin Franklin mit den Schlüsselwörtern Lupus, LLS, DILE, ATIL, TAIL, ANA und anti-dsDNA für Patienten durchsucht, die sich im siebenjährigen Zeitraum vom 01.01.2011 bis 31.12.2017 vorgestellt hatten. Diese Patientendokumentation enthält alle medizinisch relevanten Informationen inklusive klinischem Verlauf, Medikation und Laborbefunden der 1430 in der Hochschulambulanz behandelten CED-Patienten. Die Suche wurde ergänzt mit der Auswertung einer für diesen Zeitraum von den Ärzten/Ärztinnen der CED-Ambulanz prospektiv geführten Liste von Patienten mit der Verdachtsdiagnose LLS.

So wurden 90 Patienten ermittelt, bei denen sich Hinweise auf ein LLS ergaben und ihre Akten bezüglich Symptomatik und immunologischer Laborparameter (ANA, anti-dsDNA) in Hinblick auf ein mögliches LLS bewertet. Neben den Hauptsymptomen Arthralgie, Arthritis und Myalgie wurden alle weiteren klinischen Symptome berücksichtigt, die in den SLE-Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR, 1997)^{49,50} und den Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC, 2012)⁵¹ aufgelistet sind, d.h. akuter kutaner Lupus (z.B. Schmetterlingserythem, Photosensitivität), chronisch kutaner Lupus (z.B. diskoider Hautlupus), nicht vernarbende Alopezie, orale oder nasopharyngeale Ulzerationen, Serositis, Nierenmanifestationen oder neurologische Manifestationen (siehe auch 1.2.2., Klassifikationskriterien SLE; die aktuellen EULAR/ACR-Kriterien waren bei Abschluss der Studie noch nicht veröffentlicht).

Die so identifizierten 40 Fälle wurde daraufhin von zwei in der Behandlung von CED-Patienten erfahrenen Fachärzten/-ärztinnen gemeinsam und ausführlich besprochen. Dadurch wurden weitere zehn Patienten von der Analyse ausgeschlossen, die zwar die Einschlusskriterien der Studie erfüllten, aber bei denen ein LLS nicht ausreichend plausibel war (z.B. Arthralgien im Rahmen von EIM oder erhöhte ANA-Titer aufgrund einer Autoimmunhepatitis). Ein Patient wurde nur dann in die Studie aufgenommen, wenn beide Ärzte/Ärztinnen sich einig waren und zustimmten (siehe **Abbildung 5**).

Nach diesem Auswahlverfahren wurden schließlich 30 Studienpatienten eingeschlossen, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

1. Diagnose einer CED
2. Behandlung mit anti-TNF-Antikörpern (mindestens eine Dosis Infliximab, Adalimumab oder Golimumab) in einem zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten klinischer Symptome
3. pathologisch erhöhte Laborwerte für ANA und/oder anti-dsDNA
4. mindestens ein charakteristisches klinisches Symptom: neues Auftreten oder signifikante Verschlechterung von Arthralgie, Arthritis, Myalgie oder anderen Symptomen, die in den SLE-Klassifikationskriterien aufgeführt sind (z.B. Hautmanifestationen, Serositis, orale Ulcera).⁴⁹⁻⁵¹

Als Kontrollgruppe wurden 602 CED-Patienten ohne LLS aus der elektronischen Datenbank ermittelt, die bereits mit mindestens einer anti-TNF-Therapie (Infliximab, Adalimumab, Golimumab) behandelt wurden.

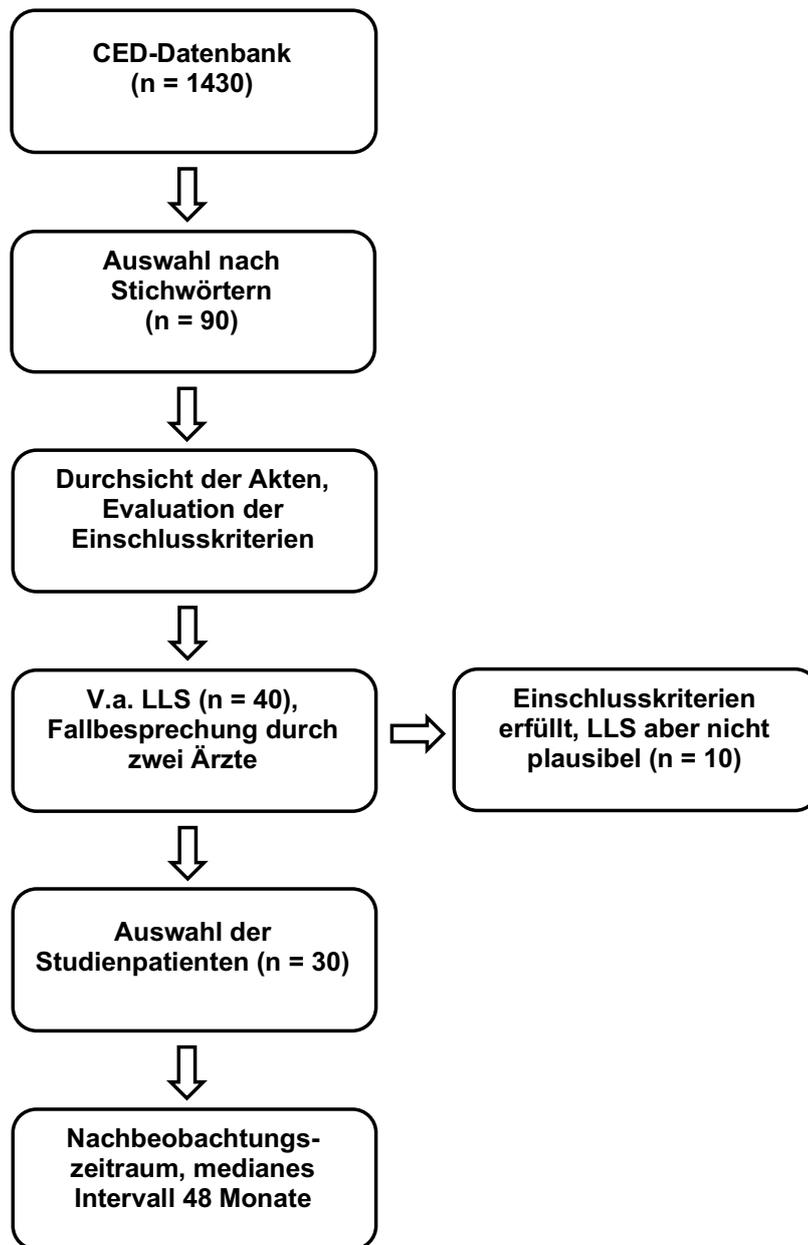


Abbildung 5: Auswahl der Patienten mit Lupus-like Syndrom

Aus einer CED-Datenbank mit 1430 Patienten wurden 30 Patienten mit LLS in die Studie eingeschlossen. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum nach Diagnose des LLS betrug 48 Monate (Bereich 0,5 – 84 Monate).

Abkürzungen: CED, chronisch entzündliche Darmerkrankung; LLS, Lupus-like Syndrom; V.a., Verdacht auf

2.1.2. Nachbeobachtungszeitraum

Bei Patienten, die sich auch nach dem 31.12.2017 in der Hochschulambulanz vorstellten und deren weiterer Verlauf bekannt war, wurde das Ende des Nachbeobachtungszeitraumes mit dem Stichtag 31.12.2017 festgelegt. Bei Patienten, die bereits vor dem 31.12.2017 nicht mehr nachverfolgt werden konnten, wurde als Ende des Nachbeobachtungszeitraums das Datum des letzten Patientenkontaktes gewählt.

2.1.3. Beurteilung der Krankheitsaktivität bei Diagnose Lupus-like Syndrom

Um die Krankheitsaktivität der zugrunde liegenden CED bei Diagnose LLS zu beurteilen, wurde der Harvey-Bradshaw-Index für MC bzw. der partielle Mayo-Score für CU gewertet (siehe auch 1.1.4., MC und 1.1.5., CU). Als weiterer Anhalt zur Bewertung des Allgemeinzustands der Patienten beim Auftreten des LLS wurde der Körpermassenindex (Body-Mass-Index, BMI) nach folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{Körpergewicht in kg: (Körpergröße in m)}^2$$

2.2. Autoantikörper-Assays

2.2.1. Testprinzipien der Autoantikörper-Assays

2.2.1.1. Indirekter Immunfluoreszenz-Test

Der Indirekte Immunfluoreszenz-Test (IIFT) unter Verwendung von humanen Epithelzellen (human epithelioma type 2 cells, HEp-2) stellt den aktuellen Goldstandard zum Nachweis von ANA dar. Dazu werden humane Zelllinien aus lebenden, sich teilenden Epithelzellen des Larynxkarzinoms benutzt. Diese klonalen Tumorzellen mit ihrer hohen Mitoserate sind aufgrund ihrer großen Zellkerne mit entsprechend großen Nukleoli für die ANA-Diagnostik besonders gut geeignet und ermöglichen eine differenzierte Bewertung des Fluoreszenzmusters. Dabei werden HEp-2-Zellen auf einen Objektträger aufgebracht und mit Patientenserum inkubiert. Durch einen ersten Waschzyklus werden ungebundene Antikörper entfernt, sodass nur die an die Zielantigene (HEp-2-Zellen) gebundenen Antikörper verbleiben. Danach werden sekundäre Antikörper hinzugegeben, die mit einem Fluoreszenzfarbstoff (Fluoresceinisothiocyanat, FITC) versehen sind und die ihrerseits an die bereits an den Hep-2-Zellen gebundenen anti-dsDNA-Antikörper binden. Nach einem zweiten Waschzyklus wird der mit dem Fluoreszenzfarbstoff gekoppelte sekundäre Antikörper

durch UV-Licht im Fluoreszenzmikroskop aktiviert. Es folgt eine quantitative Bestimmung des Antikörpertiters per Titrierungsreihen und eine qualitative Interpretation des Fluoreszenzmusters.^{110,111}

2.2.1.2. Enzymgebundener Immunosorbent Assay

Der enzymgebundene Immunosorbent Assay (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) ist ein indirektes, antikörperbasiertes Verfahren, bei dem rekombinante dsDNA (Antigen) an einen Festphasenträger (z.B. Kunststoff-Mikrotiterplatten) gebunden ist.

Nach Zugabe des Patientenserums binden darin enthaltenen anti-dsDNA-Antikörper an die festphasengebundene dsDNA. Nach einem Waschzyklus wird ein zweiter, mit einem Enzym gekoppelter Antikörper (z.B. Meerrettichperoxidase) hinzugegeben, der an die anti-dsDNA Antikörper bindet. Nach einem zweiten Waschzyklus wird eine Substratlösung hinzugegeben, die einen Farbstoff enthält, der durch eine Reaktion mit dem Enzym sichtbar wird. Die Intensität der entstandenen Farblösung ist direkt proportional zur Konzentration der gebundenen anti-dsDNA-Antikörper der Patientenprobe und kann photometrisch gemessen werden. Anhand einer Kalibrationskurve kann schließlich die Konzentration der anti-dsDNA-Antikörper bestimmt werden.¹¹²

2.2.1.3. Crithidia luciliae Immunfluoreszenztest

Der Crithidia luciliae Immunfluoreszenztest (CLIFT) ist ein indirekter Immunfluoreszenztest zur Bestimmung von anti-dsDNA mit Hilfe des Hämoflagellats Crithidia luciliae (Einzeller), dessen Kinetoplast zu über 90% dsDNA enthält. Mit Crithidia luciliae-Ausstrichen (Antigen) beschichtete Objektträger werden mit Patientenserum inkubiert, sodass Antikörper des Serums an die Crithidia-Antigene binden können. Die gebundenen anti-dsDNA-Antikörper werden mit Fluoreszein markierten Antikörperfragmenten (Fab₂) angefärbt und die positive Fluoreszenz der Kinetoplasten unter dem Fluoreszenzmikroskop ausgewertet (siehe auch 2.2.1.1., IIFT).¹¹²

2.2.1.4. Radioimmunoassay

Der Vollständigkeit halber wird der Radioimmunoassay (RIA, „Farr-Assay“) aufgeführt, der bei den Studienpatienten der vorliegenden Arbeit zwar nicht angewendet wurde, aber in Studien Verwendung fand, auf die Bezug genommen wurde. Dabei wird radioaktiv

markierte dsDNA (Antigen) mit Patientenserum inkubiert. Im Serum enthaltene anti-dsDNA-Antikörper binden an die Antigene und werden mittels Ammoniumsulfatlösung als Immunkomplexe ausgefällt. Die verbliebene Radioaktivität der Überstandes und/oder die der Antigen- / Antikörperkomplexe wird gemessen. Dabei ist der prozentuale Anteil der gebundenen radioaktiv markierten dsDNA ein Maß für die Konzentration der dsDNA-Antikörper aus der Serumprobe.¹¹²

2.2.2. Autoantikörper-Assays der Studie

Der Großteil der Laboruntersuchungen (bei 27 von 30 Patienten) wurde im immunologischen Zentrallabor der Charité - Universitätsmedizin Berlin (Labor Berlin) durchgeführt. ANA-Titer wurden mit einem indirekten IIFT unter Verwendung von HEp-2 gemessen. Bis Dezember 2016 wurde der ANA HEp-2 (Generic Assays, Berlin, Deutschland) und seit Januar 2017 der ANA HEp-2 (AESKUSLIDES, AESKU-Gruppe, Wendelsheim, Deutschland) verwendet. Als positives Ergebnis wurde gemäß den Herstellerangaben ein Titer von $\geq 1:160$ festgelegt. Anti-dsDNA wurde mit einem ELISA gemessen, der quantitativ IgG-Antikörper gegen doppelsträngige DNA bestimmt (anti-dsDNA ORG 604, ORGENTEC, Mainz, Deutschland). Als positives Ergebnis wurde gemäß den Herstellerangaben ein Titer von ≥ 20 IU/ml gewertet.

In einigen Fällen wurde zum anti-dsDNA-Nachweis zusätzlich ein CLIFT verwendet. Bis März 2012 wurde der NOVA Lite dsDNA Crithidia luciliae (Inova Diagnostics San Diego, CA, USA) benutzt und seit April 2012 der Anti-nDNA-Antikörper ORG 801 (ORGENTEC, Mainz, Deutschland). Als positives Ergebnis wurde gemäß den Herstellerangaben ein Titer von $\geq 1:10$ gewertet.

2.3. Statistische Auswertung

Die Analyse der Daten wurden mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 25 (IBM Corp., USA) durchgeführt.

Die Variablen wurden für quantitative Messungen als Median und Bereichswerte oder für kategoriale Werte als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Der Pearson-Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um die Häufigkeit von Geschlecht, Krankheitsentität (MC / CU), Arthralgie und anti-TNF-Medikation zwischen den mit anti-TNF-behandelten LLS-Patienten der Studiengruppe und den mit anti-TNF-behandelten Patienten ohne LLS der Kontrollgruppe zu vergleichen. Alle Tests waren zweiseitig und p-Werte von $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant definiert. Aufgrund des explorativen Charakters dieser Studie wurde keine Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

Um die Bedeutung der Laborparameter ANA und anti-dsDNA für die Unterscheidung zwischen Patienten mit LLS und Patienten ohne LLS zu bewerten, wurde eine Analyse der Grenzwertoptimierungskurve (receiver operating characteristic, ROC) durchgeführt. Da Autoantikörper nur bei Verdacht auf ein LLS bestimmt wurden, konnten aufgrund des retrospektiven Designs der Studie nur 74 Patienten mit vorliegenden Werten für ANA (30 mit LLS, 44 ohne LLS) und 66 Patienten mit Werten für anti-dsDNA (27 mit LLS, 39 ohne LLS) in die Analyse einbezogen werden. Für eine aussagekräftige Beurteilung der ROC-Kurve ist die reduzierte Anzahl der Patienten statistisch ausreichend. Es wurde die Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) berechnet und ein Grenzwert für Sensitivität und Spezifität mit einem Cut-off-Kriterium von mindestens 80% Spezifität festgelegt.

3. ERGEBNISSE

3.1. Patientencharakteristik

3.1.1. Patientenerfassung und Inzidenz des Lupus-like Syndroms

In dem Studienzeitraum von sieben Jahren (01.01.2011 bis 31.12.2017) wurden insgesamt 632 erwachsene CED-Patienten erfasst, die mit einem anti-TNF-Antikörper therapiert wurden. Bei 90 dieser Patienten ergaben sich Hinweise auf ein LLS, sodass deren Krankengeschichte auf das Vorliegen erhöhter ANA- oder anti-dsDNA-Titer, sowie klinisch suspekter Symptome wie Arthralgie, Arthritis, Myalgie, Hautmanifestation, Serositis oder weiteren Symptomen, die in den SLE-Klassifikationskriterien aufgeführt sind, überprüft wurde (siehe auch 1.2.2., Klassifikationskriterien SLE). Nach kritischer Durchsicht der Akten wurden schließlich 30 Patienten mit der Diagnose LLS in die Studie aufgenommen, die die Einschlusskriterien erfüllten und bei denen sich keine andere plausible Diagnose für die Symptome oder den Nachweis der Autoantikörper fand (siehe auch 2.1.1., Patientenauswahl). Die verbliebenen 602 mit anti-TNF-Antikörpern behandelten Patienten ohne LLS dienten als Kontrollgruppe. Bezogen auf das gesamte Kollektiv der 632 CED-Patienten, das im Beobachtungszeitraum eine anti-TNF-Therapie erhielt, betrug die Inzidenz des LLS 4,7%.

3.1.2. Verhältnis Morbus Crohn / Colitis ulcerosa

Von den 30 Patienten mit einem LLS hatten 73% (n = 22) einen MC und 27% (n = 8) eine CU. In der Kontrollgruppe der 602 Patienten ohne LLS fand sich eine annähernd gleiche Verteilung der beiden Krankheitsentitäten (MC 71%, n = 430; CU 29%, n = 172; siehe **Abbildung 6**).

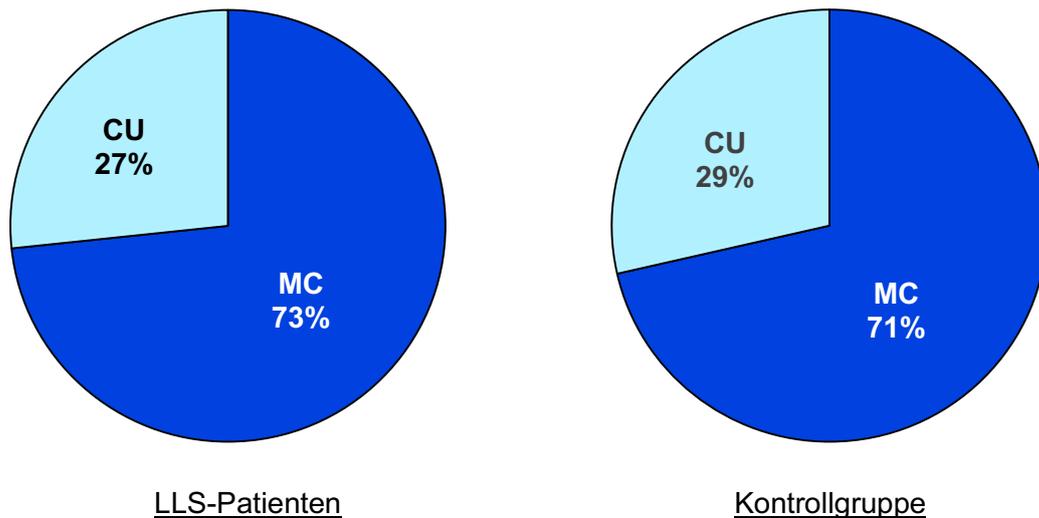


Abbildung 6: Verhältnis Morbus Crohn / Colitis ulcerosa bei Lupus-like Syndrom

Verhältnis zwischen MC und CU in der LLS-Gruppe (n = 30) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n = 602).

Abkürzungen: MC, Morbus Crohn; CU, Colitis ulcerosa; LLS, Lupus-like Syndrom

3.1.3. Geschlechterverhältnis

In Hinblick auf das Geschlechterverhältnis gab es einen deutlichen Unterschied zwischen der LLS-Gruppe und der Kontrollgruppe. Von den 30 LLS-Patienten waren 21 Frauen (70%) und nur 9 Männer (30%). Das Geschlechterverhältnis in der Kontrollgruppe war mit 298 Frauen (49,5%) und 304 Männer (50,5%) ausgeglichen (siehe **Abbildung 7**). Der höhere Frauenanteil in der LLS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe war statistisch signifikant ($p = 0,038$).

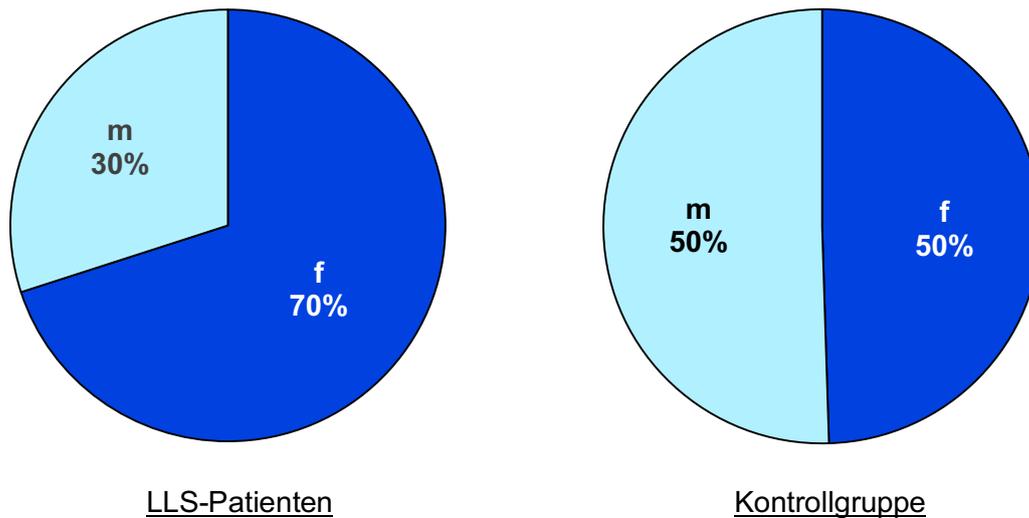


Abbildung 7: Geschlechterverhältnis bei Lupus-like Syndrom

Verhältnis zwischen Frauen und Männern in der LLS-Gruppe (n = 30) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n = 602).

Abkürzungen: LLS, Lupus-like Syndrom; f, weiblich; m, männlich

3.1.4. Alter bei Diagnose der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Dauer bis zum Auftreten des Lupus-like Syndroms

Das mediane Alter der LLS-Patienten betrug bei der Erstdiagnose der CED 32,5 Jahre (Bereich: 13 – 64 Jahre) und bei der Diagnose des LLS 45,5 Jahre (Bereich: 25 – 72 Jahre). Die Dauer zwischen der CED-Erstdiagnose und der Diagnose des LLS betrug im Median 7 Jahre (Bereich: 1 – 37 Jahre).

3.1.5. Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bei Diagnose Lupus-like Syndrom

Bei Diagnose des LLS erhielten 87% (n = 26) der 30 Patienten mit LLS eine anti-TNF-Antikörper Monotherapie ohne Kombination mit einem klassischen Immunsuppressivum (Azathioprin (AZA), Methotrexat (MTX)). Drei Patienten (10%) hatten eine Kombinationstherapie mit AZA und ein Patient (3%) mit MTX (siehe **Abbildung 8**). Kombinationen mit Prednisolon und/oder Mesalazin wurden dabei nicht erfasst.

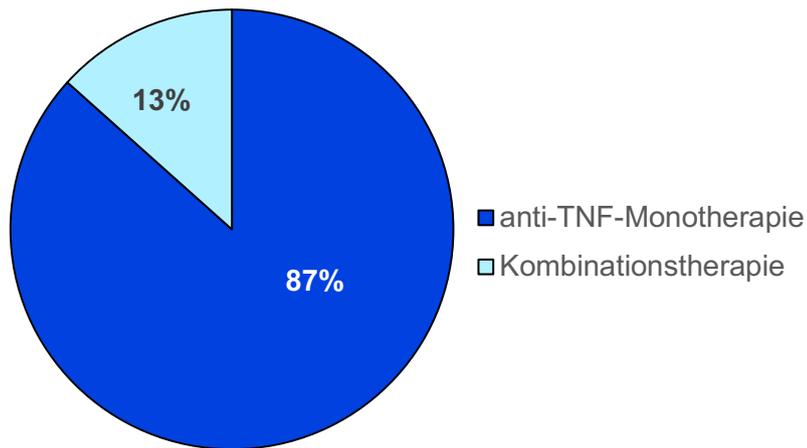


Abbildung 8: Anti-TNF-Antikörper Monotherapie und Kombinationstherapie mit Azathioprin / Methotrexat bei Lupus-like Syndrom

Vergleich der Häufigkeiten einer anti-TNF-Antikörper Monotherapie und der Kombinationstherapie von anti-TNF-Antikörpern mit klassischen Immunsuppressiva (Azathioprin, Methotrexat) zum Zeitpunkt der Diagnose LLS (n = 30).

Abkürzungen: anti-TNF, anti-Tumornekrosefaktor-Antikörper

Bei der Diagnose LLS erhielten genauso viele Patienten eine Therapie mit Infliximab (n = 15, 50%) wie mit Adalimumab (n = 15, 50%). Dasselbe Verhältnis fand sich auch in der Kontrollgruppe ohne LLS, in der 51% der Patienten (n = 348) Infliximab und 49% der Patienten (n = 336) Adalimumab erhielten. Dementsprechend ergab sich für beide Medikamente im Vergleich zwischen LLS- und Kontrollgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied (Infliximab p = 0,451; Adalimumab p = 0,575). Da einige Patienten aufgrund einer Änderung des Therapieregimes im Krankheitsverlauf sowohl Infliximab als auch Adalimumab erhielten, übersteigt hier die kumulative Gesamtzahl der anti-TNF-Verordnungen die Anzahl von 602 Patienten der Kontrollgruppe (siehe **Abbildung 9**).

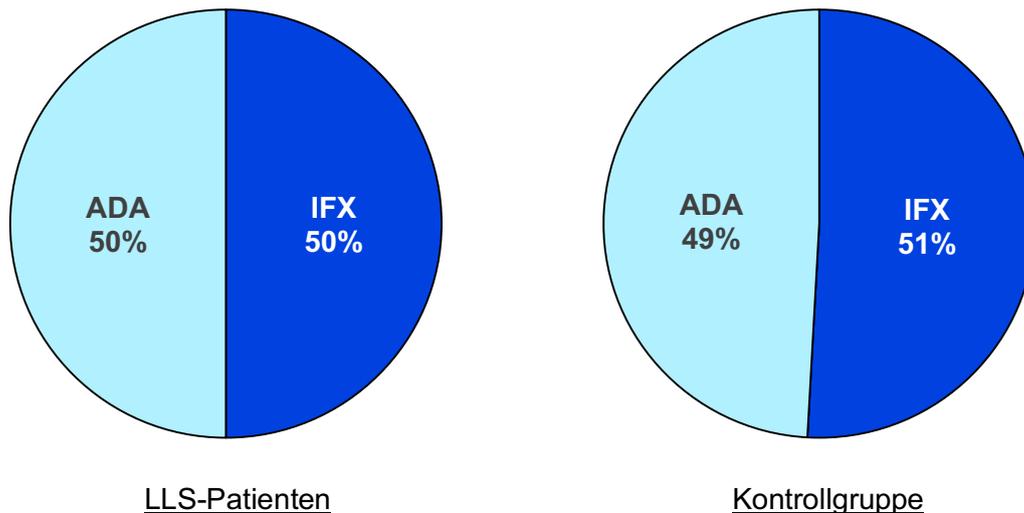


Abbildung 9: Verhältnis Adalimumab / Infliximab bei Lupus-like Syndrom

Verhältnis zwischen der Therapie mit Adalimumab und Infliximab in der LLS-Gruppe (n = 30) im Vergleich zur anti-TNF-Therapie in der Kontrollgruppe (n = 684 aufgrund Mehrfachtherapien).
Abkürzungen: LLS, Lupus-like Syndrom; ADA, Adalimumab; IFX, Infliximab

3.1.6. Krankheitsaktivität der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bei Diagnose Lupus-like Syndrom

Um die Krankheitsaktivität der CED zum Zeitpunkt der LLS-Diagnose abzuschätzen, wurde für die 22 MC-Patienten der HBI und für die 8 CU-Patienten der PMS berechnet (siehe auch 1.1.4., MC und 1.1.5., CU). Die Ergebnisse sind in **Tabelle 8** und **9** zusammengestellt.

Tabelle 8: Harvey-Bradshaw-Index für Morbus Crohn bei Lupus-like Syndrom

Aktivität	Anzahl Patienten	Prozent
Remission:	16	73%
leichte Aktivität:	5	23%
moderate Aktivität:	1	4%
schwere Aktivität:	0	0%

Tabelle 9: Partial Mayo Score für Colitis ulcerosa bei Lupus-like Syndrom

Aktivität	Anzahl Patienten	Prozent
Remission:	7	88%
leichte Aktivität:	0	0%
moderate Aktivität:	1	12%
schwere Aktivität:	0	0%

Insgesamt waren nach diesen Indices zum Zeitpunkt der LLS-Diagnose von den 30 Patienten 23 (77%) in Remission und 7 Patienten (23%) wiesen eine leichte bis moderate Aktivität auf. Eine schwere Aktivität im Sinne eines Schubes der Grunderkrankung war bei keinem der Patienten zu verzeichnen (siehe **Abbildung 10**).

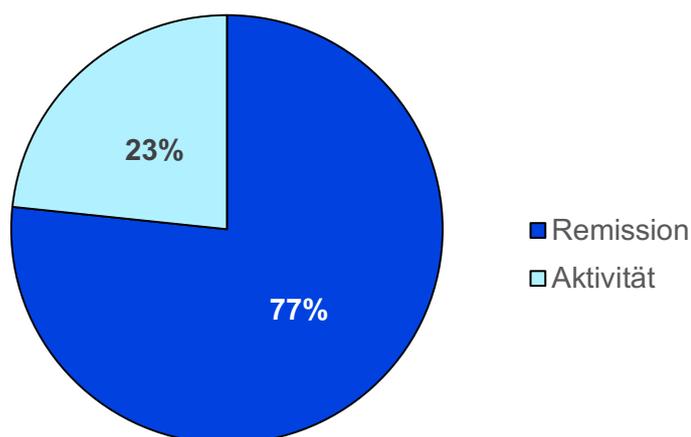


Abbildung 10: Krankheitsaktivität der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bei Lupus-like Syndrom.

Verhältnis zwischen Aktivität (leicht bis moderat) und Remission der CED zum Zeitpunkt der Diagnose LLS (n = 30).

Als weiterer Maßstab für die Konstitution der CED-Patienten bei Diagnose des LLS wurde der Körpermassenindex (Body-Mass-Index, BMI) herangezogen. Bei 27 der 30 LLS-Patienten war der BMI zum Zeitpunkt der LLS-Diagnose bekannt. Keiner der Patienten war in einem körperlich reduzierten Allgemeinzustand, der mit Untergewicht einherging. Der mediane BMI lag mit 23,5 kg/m² (Bereich 18.9 – 35.3) im Bereich des Normalgewichtes (siehe **Tabelle 10**).

Tabelle 10: Body-Mass-Index bei Lupus-like Syndrom

BMI (kg/m²)	Wertung	Anzahl Patienten	Prozent
< 18,5	Untergewicht	0	0%
18,5 – 24,9	Normalgewicht	15	56%
25 – 29,9	Übergewicht	10	37%
≥ 30 – 34,9	Adipositas	2	7%

Abkürzung: BMI, Körpermassenindex (*Body-Mass-Index*)

Die wesentlichen Merkmale der 30 Studienpatienten sind zur Übersicht in **Tabelle 11** zusammengefasst.

Tabelle 11: Merkmale der Patienten mit Lupus-like Syndrom

Merkmal	n (% oder Bereich)
LLS-Patienten gesamt	30
CED:	
- MC (%)	22 (73)
- CU (%)	8 (27)
Geschlecht:	
- männlich (%)	9 (30)
- weiblich (%)	21 (70)
medianes Alter bei CED-Diagnose (Jahre)	32.5 (13 – 64)
medianes Alter bei LLS-Diagnose (Jahre)	45.5 (25 – 72)
mediane Dauer zwischen Diagnose CED und Diagnose LLS (Jahre)	7 (1 – 37)
Therapie bei Diagnose LLS:	
- anti-TNF-Antikörper Monotherapie (%)	26 (87)
- anti-TNF-Antikörper in Kombination mit AZA oder MTX (%)	4 (13)
anti-TNF-Therapie bei Diagnose LLS:	
- Infliximab (%)	15 (50)
- Adalimumab (%)	15 (50)
CED-Aktivität* bei Diagnose LLS:	
- Remission (%)	23 (77)
- Krankheitsaktivität (%)	7 (23)
BMI (kg/m ²) bei Diagnose LLS:	23.5 (18.9 – 35.3)

* Remission: HBI < 5 oder PMS < 2

Abkürzungen: LLS, Lupus-like Syndrom; CED, chronisch entzündliche Darmerkrankungen; MC, Morbus Crohn; CU, Colitis ulcerosa; AZA, Azathioprin; MTX, Methotrexat; anti-TNF, anti-Tumornekrosefaktor; HBI, Harvey-Bradshaw-Index; PMS, partial Mayo Score; BMI, Body-Mass-Index

3.2. Klinische Symptome des Lupus-like Syndroms

Alle der 30 LLS-Patienten (100%) entwickelten eine Arthralgie der peripheren Gelenke, häufig mit springenden Schmerzen wechselnder Lokalisation. Damit war die Inzidenz der Arthralgie in der Studiengruppe signifikant höher, als in der Kontrollgruppe der 602 mit anti-TNF-Antikörpern behandelten Patienten ohne LLS, in der bei 47% (n = 285) während des siebenjährigen Studienintervalls eine Arthralgie im Sinne einer EIM dokumentiert wurde ($p < 0,001$, siehe **Abbildung 11**).

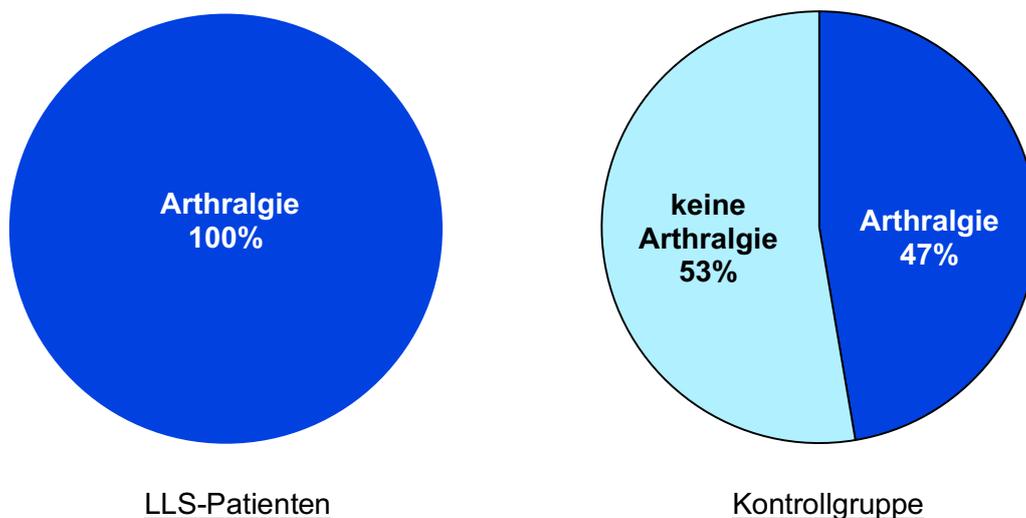


Abbildung 11: Arthralgie bei Lupus-like Syndrom

Häufigkeit des Leitsymptoms Arthralgie in der LLS-Gruppe (n = 30) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n = 602) über das gesamte Studienintervall von sieben Jahren.

57% der LLS-Patienten (n = 17) zeigten zusätzliche Symptome einer Arthritis (Schwellung, Überwärmung, Erguss) und 37% (n = 11) klagten über Myalgien. Kutane Manifestationen (Schmetterlingserythem, Photosensitivität) waren selten und wurden nur in 10% (n = 3), ein oronasales Ulkus lediglich in 3% (n = 1) der Fälle beschrieben. Hervorzuheben ist, dass ein Patient (3%) zusätzlich zu Arthritis und Myalgie eine lebensbedrohliche Polyserositis (Pleura- und Perikarderguss) mit Dyspnoe, Tachykardie und Gewichtsverlust bei deutlich reduziertem Allgemeinzustand entwickelte. Bei keinem der Patienten wurde eine Beteiligung der Nieren oder des zentralen Nervensystems festgestellt.

Von den 30 Patienten mit LLS hatten, neben einer Erhöhung der Autoantikörper (ANA und/oder anti-dsDNA), 26 Patienten (87%) lediglich ein klinisches LLS-Symptom und nur vier Patienten (13%) zeigten zwei oder mehr klinische Symptome (siehe **Tabelle 12**).

3.3. Auto-Antikörper bei Lupus-like Syndrom

Bei allen der 30 LLS-Patienten (100%) wurden erhöhte ANA-Titer nachgewiesen. Bei den 27 Patienten, deren Werte im Labor der Charité bestimmt wurden, lagen alle Maximalwerte pro Patienten deutlich über dem Normwert und der mediane ANA-Titer betrug 1:1280 (Norm \leq 1:80, Bereich: 1:640 – 1:20480). Bei 79% der LLS-Patienten (n = 23) wurden zudem pathologisch erhöhte anti-dsDNA-Werte mittels ELISA gemessen. Bei 26 Patienten wurde anti-dsDNA im Labor der Charité gemessen, sodass die Werte vergleichbar waren. Der mediane anti-dsDNA-Wert lag bei 38 IU/ml (Norm $<$ 20 IU/ml, Bereich: 9 – 162 IU/ml). Lediglich bei 17 der 30 LLS-Patienten wurde eine anti-dsDNA-Messung mittels CLIFT durchgeführt. Von diesen 17 Patienten wiesen nur 29% (n = 5) erhöhte anti-dsDNA-Werte auf und der mediane Titer lag bei 1:40 (Bereich: 1:10 – 1:160). Bei allen fünf Patienten, deren anti-dsDNA-Titer in der Messung per CLIFT erhöht waren, zeigten sich auch in der Messung per ELISA erhöhte Werte (siehe **Abbildung 12** und **13** und **Tabelle 12**).

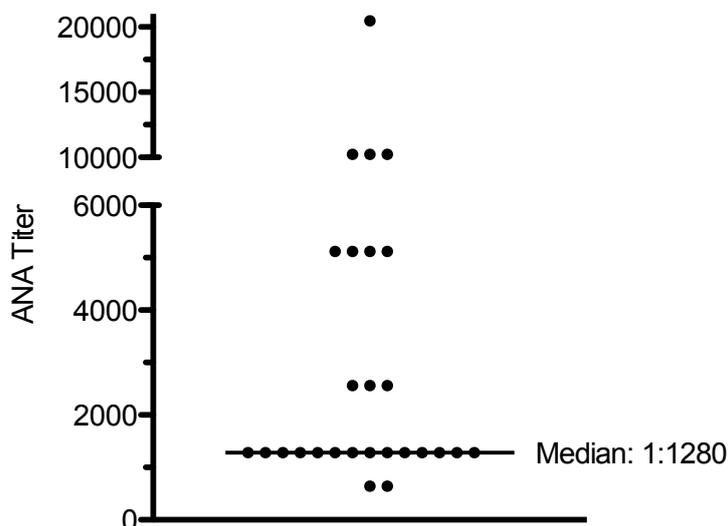


Abbildung 12: Maximale ANA-Titer bei Lupus-like Syndrom

Häufigkeitsverteilung der maximalen ANA-Titer bei LLS-Patienten (n = 30, Norm \leq 1:80).
Abkürzungen: ANA, antinukleäre Antikörper

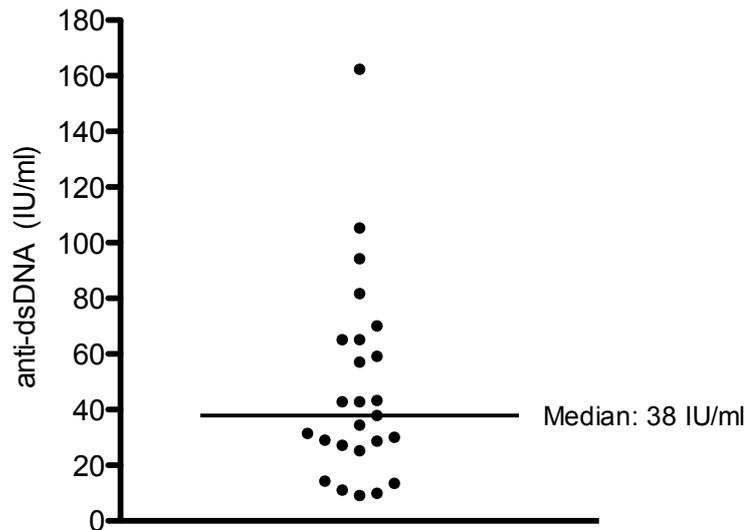


Abbildung 13: Maximale anti-dsDNA-Werte bei Lupus-like Syndrom

Häufigkeitsverteilung der maximalen Werte für anti-dsDNA (ELISA-Messung) bei LLS-Patienten (n = 26, Norm < 20 IU/ml).

Abkürzungen: anti-dsDNA, anti-Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure-Antikörper; ELISA, enzymgebundener Immunosorbent Assay

Tabelle 12: Symptome und Laborbefunde bei Lupus-like Syndrom

Symptom / Laborbefund	n (%)
LLS-Patienten gesamt	30
Häufigkeit klinischer Symptome bei LLS:	
- Arthralgie	30 (100)
- Arthritis	17 (57)
- Myalgie	11 (37)
- Hautmanifestationen	3 (10)
- oronasale Ulzeration	1 (3)
- Serositis	1 (3)
Autoantikörpernachweis bei LLS:	
- ANA	100%
- anti-dsDNA (ELISA)	79%
- anti-dsDNA (CLIFT)	29%
Anzahl der SLE-Kriterien* (incl. ANA):	
- zwei (%)	26 (87)
- drei oder mehr (%)	4 (13)

* nach SLE-Klassifikationskriterien von American College of Rheumatology (ACR, 1997)^{49,50} und Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC, 2012)⁵¹

Abkürzungen: LLS, Lupus-like Syndrom; ANA, antinukleäre Antikörper; anti-dsDNA, anti-Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure-Antikörper; ELISA, enzymgebundener Immunosorbent Assay; CLIFT, Crithidia luciliae Immunfluoreszenztest; SLE, systemischer Lupus erythematoses

Die ROC-Kurvenanalyse zeigte für ANA eine AUC von 0,912 (95% Konfidenzintervall (KI): 0,847 – 0,977). Für die Diagnose eines LLS betrug bei einem ANA-Titer von 1:720 die Sensitivität 93% bei einer Spezifität von 82% (bei entsprechender klinischer Symptomatik). Für anti-dsDNA (ELISA) zeigte die ROC-Kurvenanalyse eine AUC von 0,736 (95% KI: 0,595 – 0,877). Bei einem Grenzwert (Cut-off) von 21,80 IU/ml betrug die Sensitivität 78% bei einer Spezifität von 82% (siehe auch 2.3., statistische Auswertung und **Abbildung 14**).

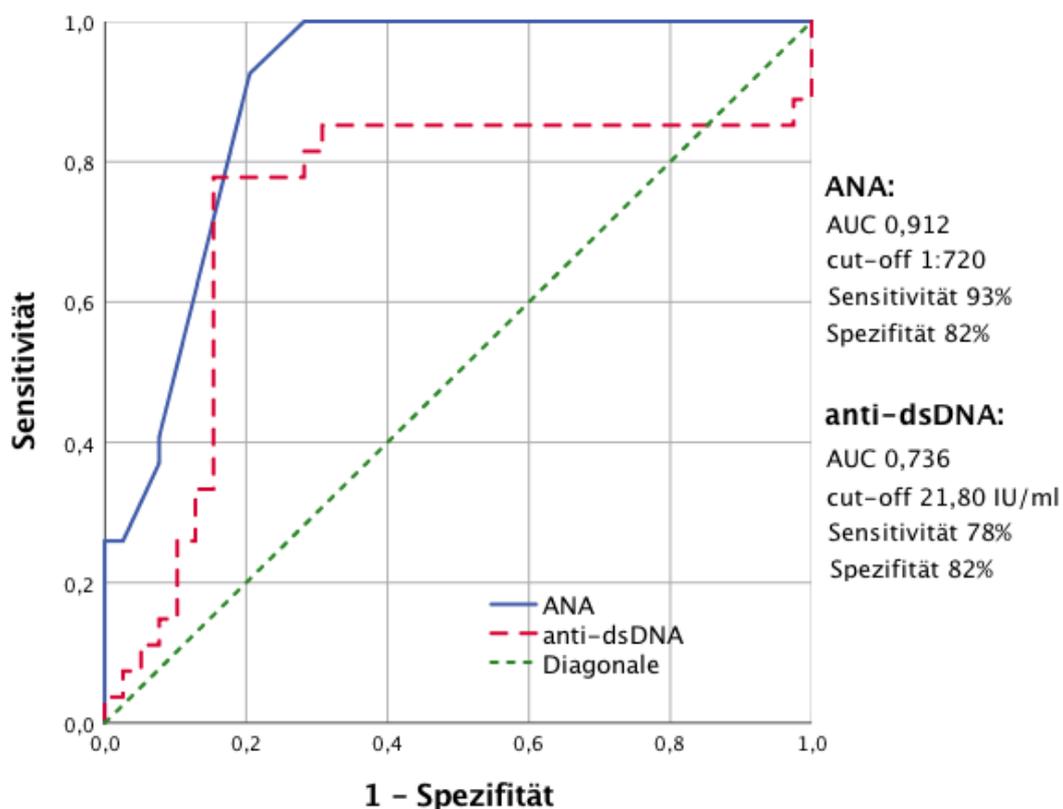


Abbildung 14: ROC-Kurvenanalyse von ANA und anti-dsDNA

Für die Berechnung lagen bei 74 Patienten ANA-Werte und bei 66 Patienten anti-dsDNA-Werte (ELISA) vor. Über die ROC-Kurvenanalyse wurden für ANA und anti-dsDNA die AUC bestimmt und Grenzwerte (Cut-off) mit einer Spezifität von > 80% ermittelt.

Abkürzungen: ROC, Grenzwertoptimierungskurve (*receiver operating characteristic*); AUC, Fläche unter der Kurve (*area under the curve*); ANA, antinukleäre Antikörper; anti-dsDNA, anti-Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure; ELISA, enzymgebundener Immunosorbent Assay

3.4. Therapie und Verlauf des Lupus-like Syndroms

Das mediane Intervall vom Beginn der anti-TNF-Therapie bis zur Diagnose LLS betrug 14 Monate (Bereich: 5 – 74 Monate, n = 30; siehe **Abbildung 15**)

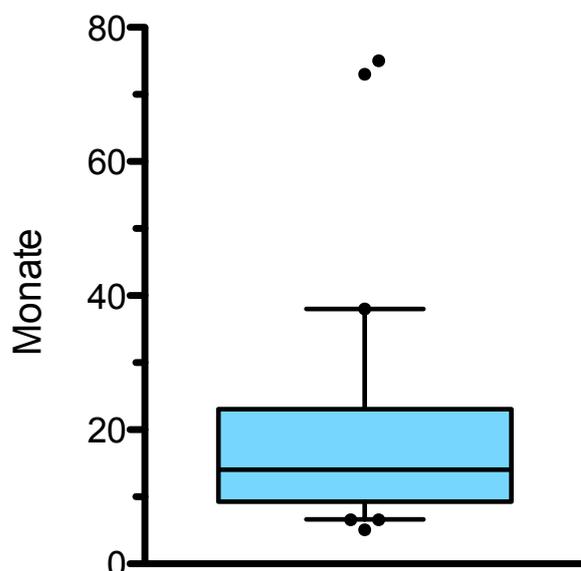


Abbildung 15: Dauer der anti-TNF-Therapie bis zur Diagnose Lupus-like Syndrom

Intervalle zwischen Beginn der anti-TNF-Therapie und der Diagnose des LLS in Monaten (n = 30); Median 14 Monate (Bereich: 5 – 74 Monate, Whiskers: 10 – 90 Perzentile).

Bei Diagnose eines LLS wurde bei allen 30 Patienten die anti-TNF-Therapie abgesetzt (100%). Bei 27 Patienten (90%) waren die Symptome (insbesondere Gelenkschmerzen) klinisch so beeinträchtigend, dass sie eine medikamentöse Behandlung benötigten. Sieben Patienten (23%) erhielten eine Monotherapie mit NSAR, wobei aufgrund des potentiell geringeren Risikos von gastrointestinalen Nebenwirkungen selektive Antagonisten des Cyclooxygenase Isoenzym 2 (COX-2-Hemmer) bevorzugt wurden (siehe **Tabelle 13**). Fünf Patienten (17%) erhielten eine Monotherapie mit Prednisolon und elf Patienten (37%) erhielten sowohl NSAR als auch Prednisolon (in Kombination oder konsekutiv). Zwei Patienten (7%) erhielten NSAR, Prednisolon und MTX und zwei weitere Patienten (7%) NSAR, Prednisolon und Hydroxychloroquin (Therapien teils in Kombination, teils konsekutiv; siehe **Tabelle 14**).

Insgesamt haben also 22 (81%) der 27 medikamentös therapierten Patienten im Verlauf des LLS NSAR erhalten und 20 (74%) Patienten Prednisolon. Die Prednisolon-Dosierungen lagen entsprechend der klinischen Ausprägung des LLS zwischen 5 und 60 mg (mittlere Dosis 30 mg), wobei höherdosierte Therapien über ein Step-down-Regime ausgeschlichen wurden (siehe **Tabelle 15**).

Tabelle 13: Dosierung von nichtsteroidalen Antirheumatika bei Lupus-like Syndrom

Dosis pro Tag	n
- Etoricoxib: 60 – 90 mg	18
- Celecoxib: 200 – 400 mg	3
- Ibuprofen: 1200 – 1800 mg	1

Tabelle 14: Medikamentöse Therapie des Lupus-like Syndroms

Therapie	n (%)
<u>Absetzen von anti-TNF-Antikörpern</u>	30 (100)
<u>zusätzliche Medikation (insgesamt):</u>	27 (90)
- NSAR (Monotherapie)	7 (23)
- Prednisolon (Monotherapie)	5 (17)
- NSAR + Prednisolon	11 (37)
- NSAR + Prednisolon + Methotrexat	2 (7)
- NSAR + Prednisolon + Hydroxychloroquin	2 (7)

Abkürzungen: anti-TNF, anti-Tumornekrosefaktor; NSAR, nichtsteroidale Antirheumatika

Tabelle 15: Maximaldosis Prednisolon pro Patienten bei Lupus-like Syndrom

Dosis	Patienten	Dosis	Patienten
60 mg	3	20 mg	5
50 mg	1	10 mg	2
40 mg	1	7,5 mg	1
30 mg	5	5 mg	1
25 mg	1		

Bei allen Patienten kam es zu einer Restitutio ad integrum. Die mediane Zeitdauer von der LLS-Diagnose bis zum vollständigen Sistieren der Symptome betrug 5 Monate (Bereich: 1 – 17 Monate, n = 26; siehe **Abbildung 16**).

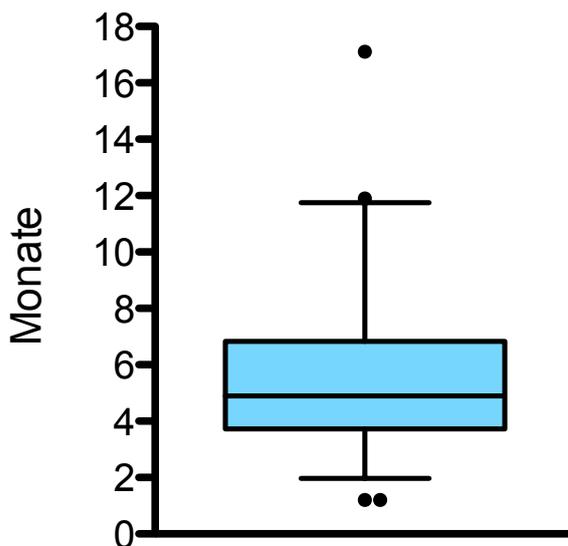


Abbildung 16: Dauer von der Diagnose Lupus-like Syndrom bis Symptomende

Intervalle zwischen der Diagnose des LLS (n = 26) und dem Ende der Symptomatik des LLS in Monaten; Median 5 Monate (Bereich: 1 – 17 Monate, Whiskers: 10 – 90 Perzentile).

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum nach LLS-Diagnose (n = 30) betrug 41 Monate (Bereich: 0,5 – 84 Monate; siehe **Abbildung 17**).

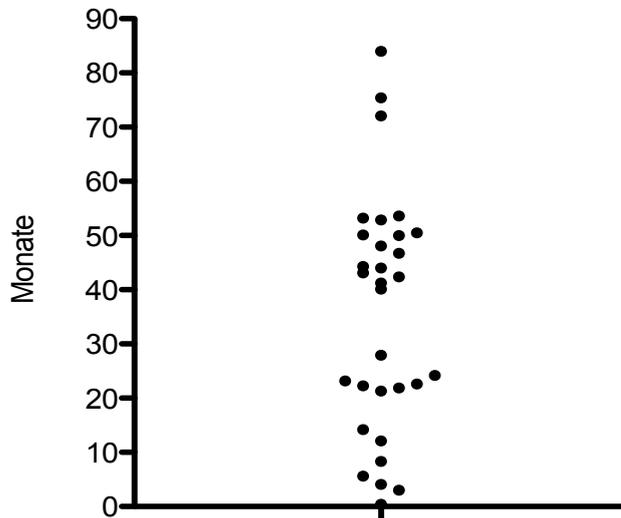


Abbildung 17: Nachbeobachtungszeitraum nach Diagnose Lupus-like Syndrom

Nachbeobachtungszeiträume pro Patient nach der Diagnose LLS in Monaten (n = 30).

Die Zeitintervalle des LLS und des Nachbeobachtungszeitraums sind zur Übersicht in **Tabelle 16** zusammengefasst.

Tabelle 16: Zeitintervalle des Lupus-like Syndroms und Nachbeobachtungszeitraum

Zeitintervall	Median in Monaten (Bereich)
anti-TNF-Therapie bis Diagnose LLS (n = 30)	14 (5 – 74)
Diagnose LLS bis Ende der Symptomatik (n = 26)	5 (1 – 17)
Nachbeobachtung nach Diagnose LLS (n = 30)	41 (0.5 – 84)

Abkürzungen: LLS, Lupus-like Syndrom; anti-TNF, anti-Tumornekrosefaktor

3.5. Zweitlinientherapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nach Lupus-like Syndrom

Nach dem LLS wurde im Nachbeobachtungszeitraum (Median 41 Monate; Bereich: 0,5 – 84 Monate) bei 11 der 30 Patienten keine erneute Therapie der CED mit Biologika oder klassischen Immunsuppressiva (AZA, MTX) durchgeführt. Ein Patient verstarb (metastasiertes Fistelkarzinom der Speiseröhre), zwei wurden wegen der CED operiert und die anderen acht Patienten hatten nur eine geringe Krankheitsaktivität oder waren in Remission, sodass die Therapie der Grunderkrankung mit Glukokortikoiden (Prednisolon, Budesonid) und/oder Mesalazin ausreichend war.

Von den neunzehn Patienten, deren CED einer weiteren Therapie bedurfte, erhielten zehn Vedolizumab, sieben einen alternativen anti-TNF-Antikörper, fünf Ustekinumab, drei AZA, drei MTX und ein Patient Tacrolimus (Therapien konsekutiv oder in Kombination, siehe **Abbildung 18**).

Von den sieben Patienten, die eine Therapie mit einem zweiten anti-TNF-Antikörper erhielten, entwickelten drei ein LLS-Rezidiv mit gleichartigen Symptomen (Arthralgie, Arthritis, Myalgie). Bei zwei dieser Patienten wurde das erste LLS durch Adalimumab und das Rezidiv durch Infliximab verursacht; bei dem dritten Patienten das erste LLS durch Infliximab und das Rezidiv durch Golimumab. Bei diesen drei Patienten wurde das LLS-Rezidiv 50, 160 bzw. 307 Tage nach Therapiebeginn mit dem zweiten anti-TNF-Antikörper diagnostiziert. Nach Beendigung der alternativen anti-TNF-Therapie hielten die LLS-Symptome 231, 474 bzw. 573 Tage an. Alle drei Patienten hatten erneut signifikant erhöhte ANA-Titer (1:640, 1:640, 1:2560) und zwei von ihnen auch erhöhte anti-dsDNA-Werte (60 und 80 IU/ml, ELISA). Bei allen drei Patienten wurde die CED-Therapie auf Vedolizumab (zweimal in Kombination mit MTX) umgestellt; einer von ihnen erhielt schließlich Ustekinumab aufgrund eines primären Therapieversagens von Vedolizumab. Bei keinem der Patienten, bei dem nach einem LLS unter anti-TNF-Therapie die Substanzklasse der CED-Zweitlinientherapie gewechselt wurde, trat im Nachbeobachtungszeitraum ein LLS-Rezidiv auf.

Von den vier verbleibenden Patienten, die nach dem LLS einen zweiten anti-TNF-Antikörper erhielten, wurde von zwei Patienten die Therapie gut vertragen. Einer wurde 536 Tage (17,5 Monate) mit Infliximab ohne LLS-Rezidiv behandelt und starb schließlich an Komplikationen der CED (metastasiertes Fistelkarzinom, siehe oben). Ein weiterer

erhielt Golimumab über 635 Tage (21 Monate) bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums ohne ein LLS-Rezidiv zu entwickeln.

Bei den restlichen zwei Patienten ist keine adäquate Aussage über das Risiko eines LLS-Rezidivs durch die Zweitlinientherapie der CED mit einem alternativen anti-TNF-Antikörper zu treffen. Bei einem trat während der zweiten Infliximab-Applikation eine allergische Infusionsreaktion auf, weshalb die anti-TNF-Therapie abgebrochen werden musste und der andere Patient ging der Nachbeobachtung verloren.

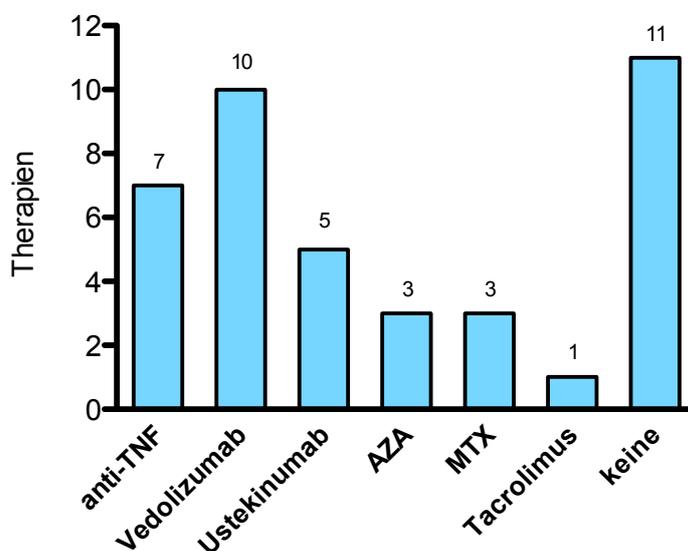


Abbildung 18: Zweitlinientherapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nach Lupus-like Syndrom

Umstellung der CED-Therapie nach Auftreten eines Lupus-like Syndroms. Anzahl der Therapien > 30, da Medikamente teils in Kombination und teils konsekutiv gegeben wurden.

Abkürzungen: anti-TNF, anti-Tumornekrosefaktor-Antikörper; AZA, Azathioprin; MTX, Methotrexat

4. DISKUSSION

4.1. Einleitung

Trotz der Zulassung neuerer Biologika sind anti-TNF-Antikörper weiterhin eine tragende Säule in der Therapie von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Das unter dieser Substanzklasse auftretende LLS ist eine seltene, aber klinisch relevante Nebenwirkung, zu der es in der Fachliteratur nur wenig Veröffentlichungen und somit nur eine sehr begrenzte und zudem teils uneinheitliche Datenlage gibt. So wurden bisher auch weder einheitliche Diagnosekriterien noch Therapieempfehlungen erstellt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zusätzliche Informationen bereitzustellen, um diese unerwünschte Arzneimittelwirkung besser charakterisieren zu können, Kriterien für deren Diagnose zu entwickeln und Empfehlungen sowohl für die Behandlung des LLS als auch für die Zweitlinientherapie der CED zu formulieren.

Da ein LLS eine seltene Erkrankung ist und sich erst Monate oder Jahre nach Beginn der anti-TNF-Therapie manifestiert, wurden die Daten in einer monozentrischen Studie retrospektiv gesammelt. Aus einer 1430 CED-Patienten umfassenden Datenbank wurden 30 Patienten ermittelt, die unter Therapie mit einem anti-TNF-Antikörper ein LLS entwickelten; dieses wurde ausführlich analysiert.

4.2. Differenzierung zwischen Lupus-like Syndrom, medikamenten-induziertem Lupus erythematodes und systemischem Lupus erythematodes

Für medikamenten-induzierte Autoimmunerkrankungen, die einem SLE ähneln, wurden in der Literatur verschiedene Namen geprägt wie z.B.: drug-induced lupus erythematosus (DILE)^{66,69,97,100}, lupus-like syndrome (LLS)^{79,81,91,94,99,102}, lupus-like reaction (LLR)^{101,113}, anti-TNF-induced lupus (ATIL)⁸⁶ oder TNF-alpha antagonist-induced lupus-like syndrome (TAILS.)¹¹⁴ In dieser Arbeit wurde der Begriff Lupus-like Syndrom gewählt, da sich das Krankheitsbild trotz der Ähnlichkeiten in einigen Merkmalen sowohl vom idiopathischen SLE als auch vom klassischen DILE unterscheidet und zudem die Bezeichnung LLS in der Literatur die häufigste Verwendung findet.

Beim idiopathischen SLE findet sich ein erhöhter Frauenanteil, der in Abhängigkeit vom Alter 75 – 90% beträgt.^{48,66,69,88,105-107} Ein entsprechendes Geschlechterverhältnis mit Prädisposition des weiblichen Geschlechts liegt auch beim anti-TNF-induzierten LLS vor.^{81,88,99-103} Beim klassischem DILE hingegen ist das Verhältnis von Frauen zu Männern annähernd ausgeglichen, wobei sich bei einigen Medikamenten ein diskret erhöhter Frauenanteil zeigt.^{65-67,69-71,88,105}

Bei allen drei Krankheitsentitäten (SLE, DILE, LLS) finden sich in 90 – 100 % der Fälle erhöhte ANA-Titer. Signifikant erhöhte anti-dsDNA-Titer sind ebenfalls beim idiopathischem SLE (70%) und beim anti-TNF-induzierten LLS (64 – 95%) zu finden; im Gegensatz dazu sind sie jedoch beim klassischem DILE normalerweise nicht nachweisbar (< 5%).^{66,69,81,88,94,97-102,105,107}

Im Unterschied zum idiopathischen SLE ist der Krankheitsverlauf beim klassischen DILE und beim LLS in der Regel milder mit Symptomen wie Arthralgie, Arthritis, Myalgie, Fatigue, Fieber, Gewichtsverlust und unspezifischen Hautmanifestationen. Eine schwerwiegende Beteiligung des Nervensystems, der Nieren oder anderer innerer Organe treten im Gegensatz zum idiopathischem SLE selten auf.

Nach Absetzen des auslösenden Medikamentes kommt es beim DILE und LLS nach einem Zeitraum von einigen Wochen oder Monaten regelhaft zu einer Restitutio ad integrum, während der idiopathische SLE meist einen chronisch rezidivierenden Verlauf nimmt, der gehäuft mit Organschädigungen einhergeht und eine erhöhte Mortalitätsrate aufweist.^{69,82,88,99-102,104,105,108,109} (siehe **Tabelle 7**).

4.3. Geschlechterverhältnis bei Lupus-like Syndrom

Die Auswertung der vorliegenden Studie bestätigt, dass Frauen ein erhöhtes Risiko für ein anti-TNF-induziertes LLS haben. In der Studiengruppe waren 70% der LLS-Patienten weiblichen Geschlechts. Verglichen mit der Kontrollgruppe der 602 mit anti-TNF-Antikörpern behandelten CED-Patienten ohne LLS (50% Frauen) war der Frauenanteil in der Studiengruppe damit signifikant erhöht ($p = 0,038$). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Resultaten anderer Studien, die ebenfalls eine relevant hohe Anzahl von CED-Patienten enthielten. Hier lag die Frauenquote unter den LLS-Patienten bei 77 – 89%.^{81,99-103}

4.4. Vergleich von Infliximab und Adalimumab als Auslöser eines Lupus-like Syndroms

Zwischen Infliximab und Adalimumab ergab sich in unserer Studie kein Unterschied bezüglich des Risikos, ein LLS auszulösen. Beide Substanzen waren mit jeweils 50% gleich häufig das verursachende Medikament. Da Golimumab erst 2013, und auch nur für die Behandlung von CU, zugelassen wurde, kam dieser anti-TNF-Antikörper deutlich seltener zu Anwendung und ist somit nicht ausreichend gut vergleichbar. Unter einer Zweitlinientherapie mit Golimumab wurde jedoch in der hier vorgestellten Kohorte auch ein LLS-Rezidiv beobachtet. Anzumerken ist auch, dass Certolizumab Pegol in der Europäischen Union für die Behandlung von CED nicht zugelassen ist und dieser Anti-TNF-Antikörper, im Gegensatz zu internationalen Studien (Zulassung zur CED-Behandlung in den USA und in der Schweiz), deshalb keine Erwähnung findet (siehe auch 1.4., anti-TNF-Antikörper).

In den frühen anti-TNF-Therapie-Studien war Infliximab das Medikament, das am häufigsten ein LLS ausgelöst hat.^{97-100,113,115} Auch in Langzeit-Registerstudien finden sich ähnliche Ergebnisse mit einer Häufung von Infliximab als verursachendes Agens. In der letzten Übersicht der BIOGEAS-Studiengruppe, in der 25.363 mit Biologika behandelten Patienten beurteilt wurden, wurde eine LLS-Rate von 0,66% für Infliximab gegenüber 0,11% für Adalimumab angegeben.⁸² Die British Society for Rheumatology Biologics Register – Rheumatoid Arthritis (BSRBR-RA) beschrieb bei Patienten mit RA eine Häufigkeit für Lupus-ähnliche Ereignisse (lupus-like „events“) unter Infliximab-Therapie von 17,5 und unter Adalimumab-Therapie von 6,3 pro 10.000 Personenjahre (95% KI).^{104,116}

Zwei andere Studien zeigten jedoch ein ausgewogeneres Verhältnis zwischen Infliximab und Adalimumab bezüglich der Induktion eines LLS, das mit unserem Ergebnis übereinstimmt. In einer französischen Veröffentlichung, basierend auf der nationalen Datenbank für Pharmakovigilanz, wurde bei 39 LLS-Fällen eine vergleichbare Odds Ratio für Infliximab und Adalimumab berechnet (10,97 versus 9,03, 95% KI).¹⁰² Eine weitere Studie, in der 20 von 289 CED-Patienten ein LLS entwickelten, machte bei 7,6% der Patienten Infliximab und bei 5,5% der Patienten Adalimumab für das LLS verantwortlich.¹⁰¹ In Einklang mit den Ergebnissen der aktuellen Literatur sprechen unsere Ergebnisse für die Annahme, dass Infliximab und Adalimumab ein ähnlich hohes

Risiko für die Induktion eines LLS haben. Die in älteren Studien oder Langzeitregistern beschriebene niedrigere LLS-Rate unter Adalimumab lässt sich hinreichend mit der späteren Einführung dieses Medikamentes erklären, zumal es die ersten Jahre nur für MC zugelassen war. So ist Adalimumab im Vergleich zu Infliximab zunächst deutlich seltener zur Anwendung gekommen als heutzutage, woraus auch kürzere Beobachtungszeiträume resultieren.

4.5. Inzidenz des anti-TNF-induzierten Lupus-like Syndroms

Die Inzidenz des anti-TNF-Antikörper induzierten LLS in unserer Studie ist mit 4,7% im Vergleich zu den meisten anderen Veröffentlichungen relativ hoch. Ein Großteil der bisherigen Arbeiten bezieht sich jedoch auf rheumatologische Registerdaten.^{98,102,104}

Eine große französische Studie, die auf einer landesweiten Umfrage bei Rheumatologen beruhte, ergab bei Patienten mit RA eine Inzidenz von 0,19% (15 von 7700 Patienten) für Infliximab und 0,18% (7 von 3800 Patienten) für Etanercept.⁹⁸ Das BSRBR-RA beschrieb eine Inzidenz von 0,42% (54 Patienten) für Lupus-ähnliche Fälle bei 12.937 mit anti-TNF-Antikörpern behandelten RA-Patienten.¹⁰⁴ Eine Metaanalyse der spanischen BIOGEAS-Studiengruppe aus 17 randomisiert kontrollierten Studien, die ebenfalls hauptsächlich Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen enthielten, ergab für alle angewendeten anti-TNF-Präparate eine kumulative Inzidenz von 0,76% (14 von 1842 Patienten).¹⁰³ Eine französische Registerstudie, die die nationale Datenbank für Pharmakovigilanz auswertete und in der auch ein relevanter Anteil von CED-Patienten enthalten war, ermittelte Inzidenzraten von 0,93% (25 von 2682 Patienten) für Infliximab, von 0,81% (9 von 1110 Patienten) für Adalimumab und von 0,37% (5 von 1360 Patienten) für Etanercept.¹⁰² In einer weiteren Arbeit, in der nur CED-Patienten eingeschlossen waren und die die Bildung von Autoantikörpern unter Therapie mit anti-TNF-Antikörpern untersuchte, wurde bei 1,1% der Fälle ein schweres LLS beschrieben (2 von 128 Patienten).⁹⁴ Im Gegensatz zu den oben genannten Studien mit Inzidenzraten bis circa 1% ergab eine retrospektive monozentrische Studie, die ausschließlich CED-Patienten enthielt, ebenfalls eine deutlich höhere Inzidenz von 6,9% (20 von 289 Patienten) – ein Ergebnis, das mit dem unserer Studie vergleichbar ist.¹⁰¹ Insgesamt sind die Inzidenzraten der genannten Studien aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns nur eingeschränkt vergleichbar. Eine Erklärung für die relativ hohe LLS-Inzidenzrate der vorliegenden Studie könnte sein, dass die Hochschulambulanz der

Charité als tertiäres Zuweisungszentrum dient, in dem sich ein hoher Anteil komplexer, schwerer CED-Fälle sammelt, die über einen langen Zeitraum mit anti-TNF-Antikörpern behandelt und beobachtet werden. Darüber hinaus ist im Rahmen der Studie bei den behandelnden Ärzten/Ärztinnen das Bewusstsein für das mögliche Auftreten eines LLS gewachsen, sodass Arthralgien seltener als EIM der zugrunde liegenden CED interpretiert wurden. Als Gründe für die niedrigere Inzidenz in anderen Studien sind die teils strengeren Diagnosekriterien für ein LLS zu nennen. In Studien, die ihre Daten aus Registern oder Umfragen beziehen, könnten zudem weniger LLS-Fälle erfasst sein, als in Studien aus Zentren, in denen Ärzte/Ärztinnen für dieses Krankheitsbild sensibilisiert sind und ihre Patienten aktiv in die Studien einbringen. Des Weiteren gehören Gelenkmanifestationen zu den klassischen Symptomen einer RA und erschweren somit, auch durch deren medikamentöse Therapie, die differentialdiagnostische Abgrenzung zu einem LLS (siehe auch 4.6., klinische Symptomatik des LLS).

Insgesamt führt das Ergebnis dieser Arbeit mit einer LLS-Inzidenz von 4,7% zu der Annahme, dass ein LLS bei CED-Patienten unter anti-TNF-Therapie häufiger auftritt, als in den meisten Studien bisher angenommen.

4.6. Klinische Symptomatik des Lupus-like Syndroms

Gemessen am Harvey-Bradshaw-Index und dem partial Mayo Score war zum Zeitpunkt der LLS-Diagnose die CED bei 77% der 30 Patienten in Remission. Bei den restlichen 23% lag nur eine leichte bis moderate Krankheitsaktivität vor. Von den 27 Patienten, bei denen der BMI bei Diagnose des LLS bekannt war, waren alle normal- oder übergewichtig; kein Patient hatte ein krankheitsbedingtes Untergewicht. Das Risiko eines LLS scheint also weder von einer erhöhten Aktivität der CED noch vom Körpergewicht abhängig zu sein.

Hauptsymptom des LLS waren periphere Gelenkmanifestationen, die als Arthralgien oder Arthritiden alle 30 Patienten (100%) betrafen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, in der über den gesamten Studienzeitraum von sieben Jahren nur 47% der Patienten Gelenkbeschwerden zumeist im Sinne von EIM hatten, trat dieses Symptom bei den LLS-Patienten signifikant häufiger auf. Dieses Resultat deckt sich mit den Ergebnissen aus drei CED-Fallserien, in denen ebenfalls Gelenkmanifestationen in 93 – 100% berichtet wurden.⁹⁹⁻¹⁰¹ In Übereinstimmung mit diesen Studien wurden in unserem

Patientenkollektiv ebenfalls keine nephrologischen oder neurologischen Manifestationen festgestellt. Ein Patient entwickelte allerdings eine lebensbedrohliche Polyserositis mit Pleura- und Perikarderguss. Auffällig ist die niedrige Rate (10%) der kutanen Manifestationen in unserer Studie im Vergleich zum Auftreten von 23 – 30% der Fälle in den anderen drei Fallserien.

Die Diskrepanz bzgl. der geringen Rate von Symptomen die weder Muskeln noch Gelenke betreffen zwischen unserem Patientenkollektiv und denen anderer Studien ist nicht eindeutig zu erklären. Der Hauptgrund könnte im retrospektiven Studiendesign der vorliegenden Arbeit liegen, bei dem die Patientenunterlagen erst rückwirkend aufgearbeitet wurden. Da dadurch die Symptome nicht nach einem Studienprotokoll dokumentiert wurden, besteht die Möglichkeit, dass nur die Hauptsymptome berichtet und erfasst wurden, nicht jedoch unspezifische Nebensymptome wie Hautausschlag, Fieber oder Fatigue. Zudem besteht die Schwierigkeit im Nachhinein sicher zu differenzieren, ob die beschriebenen Symptome durch ein LLS verursacht wurden, EIM der CED darstellen oder anderen Begleiterkrankungen zuzuordnen sind.

Vergleicht man die CED-Fallserien mit Registerstudien, Übersichtsarbeiten und Metaanalysen, die überwiegend rheumatologische Patienten einschließen, fällt auf, dass hier ein deutlich höherer Prozentsatz von Hautmanifestationen (65 – 95%) und eine geringere Rate an Gelenkmanifestationen (19 – 57%) beschrieben wurde.^{97,98,102,104,115} Das wirft die Frage auf, inwieweit die unterschiedlichen Patientenkollektive mit ihren verschiedenen Grunderkrankungen (CED oder RA) Einfluss auf die Ergebnisse von Inzidenz und Symptomatik des LLS haben. Da Arthralgie und Arthritis ohnehin die Hauptsymptome einer RA darstellen, dürfte es hierbei schwieriger als bei CED-Patienten sein, zwischen Symptomen der Grunderkrankung und einem LLS zu differenzieren. Zudem erhalten rheumatologische Patienten häufig eine analgetisch-antiinflammatorische Begleitmedikation mit NSAR, Steroiden oder MTX, die die Symptome eines LLS maskieren könnten. Darüber hinaus ist denkbar, dass eine immunmodulatorische Kombinationstherapie mit MTX die Bildung von Autoantikörpern hemmen könnte, die für die Genese eines LLS verantwortlich sind.^{83,86,94,100}

4.7. Autoantikörper bei Lupus-like Syndrom

In der Labordiagnostik des LLS nehmen die Autoantikörper ANA und anti-dsDNA einen besonderen Stellenwert ein, da ihr Auftreten, im Gegensatz zu anderen Laborparametern, signifikant gehäuft mit einer anti-TNF-Therapie und der Ausbildung eines LLS assoziiert ist.^{81,83,86,89,91,92,94,97,98} In der vorliegenden Studie hatten alle 30 Patienten (100%) bei Diagnose des LLS deutlich erhöhte ANA-Titer. Auch die mittels ELISA gemessenen anti-dsDNA-Titer waren bei fast 80% der Patienten erhöht. Im Gegensatz dazu waren die anti-dsDNA-Titer, die per CLIFT bestimmt wurden, lediglich bei einem Drittel der Patienten positiv, was auf eine geringere Sensitivität dieses Testes zurückzuführen ist. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Literaturdaten, in der LLS-Patienten in 91 – 100% erhöhte ANA-Titer und in 64 – 95% erhöhte anti-dsDNA-Titer aufwiesen.^{81,97-102} Bei der Bewertung der Daten ist zu berücksichtigen, dass ANA-Titer zwischen den verschiedenen Veröffentlichungen meist gut vergleichbar sind, da für den Nachweis in der überwiegenden Mehrheit der Studien ein IIFT mit HEp-2-Zellen verwendet wurde. Im Gegensatz dazu wurde anti-dsDNA mit unterschiedlichen Techniken (ELISA, CLIFT, RIA, siehe auch 2.2.1., Testprinzipien der Autoantikörper-Assays) inklusive verschiedener Sensitivitäten und Spezifitäten gemessen, was zu einer größeren Schwankungsbreite der Ergebnisse führte.^{48,83,91,117}

Um die Wertigkeit von ANA und anti-dsDNA zu verifizieren, wurde mit den zur Verfügung stehenden Werten eine ROC-Kurvenanalyse durchgeführt. Bei der Berechnung ergab die AUC für ANA einen Wert von 0,912. Dieses Ergebnis zeigt, dass ANA ein guter Parameter mit hoher Trennschärfe ist, der eine Entscheidung bzgl. des Vorliegens eines LLS erlaubt. Die AUC von 0,736 für anti-dsDNA (gemessen per ELISA) ist niedriger, spricht aber ebenfalls für einen geeigneten Laborwert in der Diagnostik des LLS. Bei einem Cut-off-Wert von 1:720 (Norm \leq 1:80) ergab sich für die Diagnose eines LLS für ANA eine Sensitivität von 93% bei einer Spezifität von 82% und bei dem Cut-off-Wert von 21,80 IE/ml (Norm $<$ 20 IU/ml) für anti-dsDNA eine Sensitivität von 78% bei einer Spezifität von ebenfalls 82%. Demzufolge sind auch die ermittelten Cut-off-Werte für die Diskriminierung von Patienten mit und ohne LLS gut geeignet.

Der alleinige Nachweis von ANA oder anti-dsDNA reicht zur Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne LLS aber nicht aus und muss im Kontext mit der klinischen

Symptomatik bewertet werden. Ein negatives Ergebnis für beide Autoantikörper macht die Diagnose eines LLS jedoch sehr unwahrscheinlich.

4.8. Diagnostik des Lupus-like Syndroms

Für den idiopathischen SLE gibt es bereits seit 1982 etablierte Klassifikationskriterien, die von den verschiedenen rheumatologischen Gesellschaften (ACR, SLICC) entwickelt und modifiziert wurden (siehe auch 1.2.2., Klassifikationskriterien SLE). Nach diesen Klassifikationen wurde bis 2019 das Vorliegen von mindestens vier Kriterien für die Diagnose eines SLE gefordert.⁴⁹⁻⁵¹ Für die Diagnose eines LLS erwies sich diese Forderung als zu strikt und klinisch nicht praktikabel, da sie nur von einer Minderheit der LLS-Patienten erfüllt wurde.^{71,82,102} So haben sich bisher keine allgemeingültigen, standardisierten Diagnosekriterien für ein LLS durchgesetzt. In aktuellen Übersichtsarbeiten oder Registerstudien erfüllten lediglich 17 bis 30% der Patienten mit LLS tatsächlich mindestens vier dieser SLE-Kriterien.^{82,102,104}

In Kooperation von EULAR und ACR wurden 2019 neue SLE-Kriterien entwickelt, bei denen Symptome und Befunde über ein Punktesystem unterschiedlich gewichtet und summiert werden. Auch hierbei sind zu einem obligat geforderten ANA-Nachweis zwei oder mehr zusätzliche Kriterien (Ausnahme pathognomonische Lupusnephritis Typ III und IV) für die Diagnose eines SLE erforderlich, sodass auch diese Kriterien von vielen LLS-Patienten nicht erfüllt werden (siehe auch 1.2.2., Klassifikationskriterien SLE).⁵²

In unserer Patientenkohorte zeigten 26 von 30 Patienten (87%) zusätzlich zu einem pathologisch erhöhten Wert von ANA und/oder anti-dsDNA (immunologisches Kriterium) lediglich ein weiteres klinisches Symptom und nur vier Patienten (13%) wiesen zwei oder mehr klinische Symptome auf. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit dem einer Fallserie, in der ebenfalls ausschließlich CED-Patienten eingeschlossen waren. Auch hier wurden bei 75% der Patienten mit erhöhten Autoantikörpern nur ein und in 25% der Fälle nur zwei zusätzliche klinische Symptome beobachtet, während keiner der Patienten vier SLE-Kriterien erfüllte.¹⁰¹

Basierend auf diesen Daten haben wir folgende Kriterien gewählt, die zur Diagnose eines LLS erfüllt sein müssen: Vorliegen einer CED, Therapie mit anti-TNF-Antikörpern, pathologische Laborwerte für ANA und/oder anti-dsDNA und mindestens ein für ein LLS charakteristisches klinisches Symptom (ausführliche Beschreibung siehe 2.1.1., Patientenauswahl).

Diese Diagnosekriterien sind im Gegensatz zu älteren Studien weniger strikt gefasst, um möglichst alle LLS-Patienten zu erfassen. In anderen Studien wurde häufig als zusätzliches Kriterium die klinische Besserung oder vollständige Ausheilung der Symptome nach Absetzen der medikamentösen Therapie aufgeführt. Diese Bedingung wurde von uns bewusst nicht mit aufgenommen, da die Information über den Verlauf der Erkrankung erst retrospektiv gewonnen werden kann und zum Zeitpunkt, zu dem die Diagnose gestellt werden muss, noch nicht zur Verfügung steht. Die oben genannten Kriterien bilden zwar die Voraussetzung für die Diagnose eines LLS und machen es wahrscheinlich. Das bedeutet aber nicht, dass bei deren Erfüllung die Diagnose als gesichert gelten kann. Die größte Schwierigkeit in der differentialdiagnostischen Abgrenzung stellen extraintestinale Gelenkmanifestationen der zugrundeliegenden CED dar. Sind beim Auftreten von Symptomen die Autoantikörper-Werte (ANA, anti-dsDNA) nicht erhöht, kann ein LLS weitestgehend ausgeschlossen werden. Liegen erhöhte Autoantikörper-Werte vor, unterstützt das zwar den Verdacht auf ein LLS, kann ihn aber nicht sichern, da eine anti-TNF-Therapie häufig auch mit einem asymptomatischen Anstieg von ANA und/oder anti-dsDNA einhergeht.^{79,90-96}

Beim Auftreten des LLS befanden sich 23 (77%) unserer 30 Patienten in klinischer Remission der CED und bei den restlichen sieben (23%) bestand nur eine leichte oder moderate Krankheitsaktivität. Da das Auftreten eines LLS offensichtlich unabhängig von der Aktivität der Grunderkrankung ist, spricht diese Beobachtung für die Annahme, dass eine Arthralgie in einer Phase hoher CED-Aktivität eher Ausdruck einer EIM ist und in einer Phase der Remission eher als Symptom eines LLS zu werten ist.⁴⁴⁻⁴⁶

Die Diagnose eines LLS ergibt sich daher aus einer Gesamtbewertung von Symptomen, Laborbefunden, CED-Aktivität, Vorgeschichte von EIM, klinischem Verlauf, sowie medikamentöser Therapie und erfordert einen/eine in der Behandlung von CED-Patienten erfahrene(n) Arzt/Ärztin.

4.9. Therapie des Lupus-like Syndroms

Ist die Diagnose eines LLS gestellt, besteht in allen Veröffentlichungen Konsens darüber, dass die Therapie mit dem auslösenden anti-TNF-Antikörper beendet werden sollte. Zur Behandlung der Symptome finden sich jedoch keine allgemeingültigen Empfehlungen.

Von den 30 LLS-Patienten unserer Kohorte benötigten 90% (n = 27) eine medikamentöse Therapie, insbesondere aufgrund der schmerzhaften Arthralgien / Arthritiden. Bei 85% (n = 23) der behandelten Patienten war eine Mono- oder Kombinationstherapie mit NSAR und/oder Prednisolon ausreichend, nur vier Patienten erhielten zusätzlich MTX oder Hydroxychloroquin. Anhand der Daten lässt sich als Therapieempfehlung ableiten, dass bei Gelenkmanifestationen zunächst NSAR gegeben werden können. Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils sind selektive COX-2-Hemmer zu bevorzugen und eine Dosierung von 60 – 90 mg Etoricoxib pro Tag hat sich als wirkungsvoll erwiesen. Ist eine Monotherapie mit NSAR nicht ausreichend, kann Prednisolon eingesetzt werden, wobei die Dosierung von der Schwere der Symptome abhängig ist. Die durchschnittliche Dosierung betrug in unserer Studie 30 mg Prednisolon (Bereich 5 – 60 mg) und hochdosierte Steroidtherapien wurden in einem Step-down-Regime ausgeschlichen. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass auch der Patient mit der kritischen Polyserositis (Pleura- und Perikarderguss) mit einer hochdosierten Prednisolontherapie (60 mg) erfolgreich behandelt wurde. Im Nachbeobachtungszeitraum konnte schließlich bei allen Patienten eine Restitutio ad integrum konstatiert werden (mediane Symptombdauer fünf Monate).

4.10. Zweitlinientherapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nach Lupus-like Syndrom

Auch zur Zweitlinientherapie der CED nach anti-TNF-Antikörper induziertem LLS stehen nur wenig Daten zur Verfügung und es existieren keine generellen Behandlungsempfehlungen. Einzelne Fallserien zeigen zwar, dass die Therapie mit einem zweiten anti-TNF-Antikörper eine mögliche Option darstellt; die Nachbeobachtungszeiträume hierzu waren allerdings relativ kurz.^{99-101,113} Auch in unserer Studie wurden zwei von sieben Patienten erfolgreich mit einem alternativen anti-TNF-Antikörper behandelt. Drei Patienten hingegen erlitten ein LLS-Rezidiv und bei zwei Patienten ließ der Nachbeobachtungszeitraum keine ausreichende Beurteilung zu. Da bei keinem der Patienten nach einem Wechsel auf Vedolizumab oder Ustekinumab ein Rezidiv beobachtet wurde, erscheint es sinnvoll, nach einem LLS die Therapie der CED mit einem Medikament einer anderen Substanzklasse fortzuführen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit soll die limitierte Datenlage zum LLS ergänzen und so zu einem besseren Verständnis dieses komplexen Syndroms beitragen. Dazu wurden retrospektiv über einen Zeitraum von sieben Jahren aus einer Gruppe von 632 mit anti-TNF-Antikörpern behandelten Patienten 30 Patienten erfasst, bei denen ein LLS diagnostiziert wurde. Die Aufzeichnungen der Patientenakten wurden hinsichtlich Symptomen, Laborparametern, Therapie und Verlauf ausgewertet und es wurden Kriterien für die Diagnose des LLS entwickelt.

Ein anti-TNF-Antikörper induziertes LLS scheint häufiger zu sein als bisher angenommen und hat in der vorliegenden Studie eine Inzidenz von 4,7%. Frauen haben ein erhöhtes Risiko ein LLS zu entwickeln. Zwischen den beiden anti-TNF-Antikörpern Infliximab und Adalimumab besteht kein unterschiedliches Risiko ein LLS auszulösen. Die meisten Patienten sind oligosymptomatisch und erfüllen nicht die Klassifikationskriterien eines idiopathischen SLE. Klinisches Hauptsymptom des LLS ist die Arthralgie und die wichtigsten Laborbefunde sind pathologisch erhöhte Werte für ANA und/oder anti-dsDNA. Nach Auftreten eines LLS sollte das auslösende Medikament abgesetzt werden und die Symptome können in aller Regel mit NSAR und/oder Steroiden suffizient behandelt werden. Um ein LLS-Rezidiv zu vermeiden, sollte in der Zweitlinientherapie der CED die Substanzklasse möglichst gewechselt werden.

Da anti-TNF-Antikörper trotz Einführung neuer Medikamente auch künftig eine wesentliche Substanzklasse in der CED-Therapie bleiben werden, stellt das LLS auch weiterhin eine relevante Nebenwirkung dar. Deshalb ist es in der klinischen Praxis wichtig, das LLS zu kennen und daran zu denken, um adäquate diagnostische und therapeutische Entscheidungen treffen zu können.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Schulz T, Stray N, Vatn MH, Moum B. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2006;41(9):1037-1043.
2. Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, Neurath MF, Neumann H. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(1):21-46.
3. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gecse KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(6):649-670.
4. Kucharzik T, Dignass A, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, Kannengießer K, Kienle P, Langhorst J, Lügering A, Schreiber S, Stallmach A, Stein J, Sturm A, Teich N, Siegmund B. [Updated S3-Guideline Colitis ulcerosa. German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) - AWMF Registry 021/009]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2018;56(9):1087-1169.
5. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet (London, England)*. 2018;390(10114):2769-2778.
6. Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignaß A, Häuser W, Hartmann F, Herrlinger KR, Kaltz B, Kienle P, Kruis W, Kucharzik T, Langhorst J, Schreiber S, Siegmund B, Stallmach A, Stange EF, Stein J, Hoffmann JC. [Updated German clinical practice guideline on "Diagnosis and treatment of Crohn's disease" 2014]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2014;52(12):1431-1484.
7. Dignass A, Preiss JC, Aust DE, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G, Bokemeyer B, Fichtner-Feigl S, Hagel S, Herrlinger KR, Jantschek G, Kroesen A, Kruis W, Kucharzik T, Langhorst J, Reinshagen M, Rogler G, Schleiermacher D, Schmidt C, Schreiber S, Schulze H, Stange E, Zeitz M, Hoffmann JC, Stallmach A. [Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2011;49(9):1276-1341.
8. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence

of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review.

Gastroenterology. 2012;142(1):46-54.e42; quiz e30.

9. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10080):1741-1755.
10. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10080):1756-1770.
11. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9573):1627-1640.
12. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(1):91-99.
13. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, Ripke S, Lee JC, Jostins L, Shah T, Abedian S, Cheon JH, Cho J, Dayani NE, Franke L, Fuyuno Y, Hart A, Juyal RC, Juyal G, Kim WH, Morris AP, Poustchi H, Newman WG, Midha V, Orchard TR, Vahedi H, Sood A, Sung JY, Malekzadeh R, Westra HJ, Yamazaki K, Yang SK, Barrett JC, Alizadeh BZ, Parkes M, Bk T, Daly MJ, Kubo M, Anderson CA, Weersma RK. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nature genetics*. 2015;47(9):979-986.
14. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *The American journal of gastroenterology*. 2015;110(4):564-571.
15. Santos MPC, Gomes C, Torres J. Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. *Annals of gastroenterology*. 2018;31(1):14-23.
16. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings*. 2006;81(11):1462-1471.
17. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2015;12(4):205-217.
18. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1489-1499.
19. Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology*. 2017;152(2):327-339.e324.
20. Jäger S, Stange EF, Wehkamp J. Inflammatory bowel disease: an impaired barrier disease. *Langenbeck's archives of surgery*. 2013;398(1):1-12.
21. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory Bowel Disease. *Deutsches Arzteblatt international*. 2016;113(5):72-82.
22. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst

- J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(1):3-25.
23. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, Adamina M, Ardizzone S, Buskens CJ, Sebastian S, Laureti S, Sampietro GM, Vucelic B, van der Woude CJ, Barreiro-de Acosta M, Maaser C, Portela F, Vavricka SR, Gomollón F. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(2):135-149.
 24. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9853):1590-1605.
 25. Heresbach D, Alexandre JL, Branger B, Bretagne JF, Cruchant E, Dabadie A, Dartois-Hoguin M, Girardot PM, Jouanolle H, Kerneis J, Le Verger JC, Louvain V, Politis J, Richecoeur M, Robaszkiewicz M, Seyrig JA. Frequency and significance of granulomas in a cohort of incident cases of Crohn's disease. *Gut*. 2005;54(2):215-222.
 26. Simpson P, Papadakis KA. Endoscopic evaluation of patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(9):1287-1297.
 27. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Borralho Nunes P, Cathomas G, Fries W, Jouret-Mourin A, Mescoli C, de Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(10):827-851.
 28. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clinic proceedings*. 2017;92(7):1088-1103.
 29. Bernstein CN, Loftus EV, Jr., Ng SC, Lakatos PL, Moum B. Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut*. 2012;61(4):622-629.
 30. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyn J, Jette N, Fiest KM, Frolkis T, Barkema HW, Rioux KP, Panaccione R, Ghosh S, Wiebe S, Kaplan GG. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*. 2013;145(5):996-1006.
 31. Cheifetz AS. Management of active Crohn disease. *Jama*. 2013;309(20):2150-2158.
 32. Patel KV, Darakhshan AA, Griffin N, Williams AB, Sanderson JD, Irving PM. Patient optimization for surgery relating to Crohn's disease. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2016;13(12):707-719.
 33. Best WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12(4):304-310.

34. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2010;8(4):357-363.
35. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, Vavricka SR, Verstockt B, van Rheeën P, Tolan D, Taylor SA, Rimola J, Rieder F, Limdi JK, Laghi A, Krustiņš E, Kotze PG, Kopylov U, Katsanos K, Halligan S, Gordon H, González Lama Y, Ellul P, Eliakim R, Castiglione F, Burisch J, Borralho Nunes P, Bettenworth D, Baumgart DC, Stoker J. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *Journal of Crohn's & colitis*. 2019;13(3):273-284.
36. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet (London, England)*. 1980;1(8167):514.
37. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV, Jr. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1147-1155.
38. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Amott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV, Jr., Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2005;19 Suppl A:5a-36a.
39. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-753.
40. Magro F, Rodrigues A, Vieira AI, Portela F, Cremers I, Cotter J, Correia L, Duarte MA, Tavares ML, Lago P, Ministro P, Peixe P, Lopes S, Garcia EB. Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(3):573-583.
41. Park SH, Loftus EV, Jr., Yang SK. Appendiceal skip inflammation and ulcerative colitis. *Digestive diseases and sciences*. 2014;59(9):2050-2057.
42. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(12):1660-1666.
43. Turner D, Seow CH, Greenberg GR, Griffiths AM, Silverberg MS, Steinhart AH. A systematic prospective comparison of noninvasive disease activity indices in ulcerative

- colitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(10):1081-1088.
44. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(8):1982-1992.
 45. Garber A, Regueiro M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management. *Current gastroenterology reports*. 2019;21(7):31.
 46. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juillerat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2016;10(3):239-254.
 47. Aringer M, Schneider M. [Systemic lupus erythematosus]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2016;141(8):537-543.
 48. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Deutsches Arzteblatt international*. 2015;112(25):423-432.
 49. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1982;25(11):1271-1277.
 50. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1997;40(9):1725.
 51. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, Bruce IN, Isenberg D, Wallace DJ, Nived O, Sturfelt G, Ramsey-Goldman R, Bae SC, Hanly JG, Sanchez-Guerrero J, Clarke A, Aranow C, Manzi S, Urowitz M, Gladman D, Kalunian K, Costner M, Werth VP, Zoma A, Bernatsky S, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Jacobsen S, Buyon JP, Maddison P, Dooley MA, van Vollenhoven RF, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo JL, Callen JP, Lim SS, Fessler BJ, Inanc M, Kamen DL, Rahman A, Steinsson K, Franks AG, Jr., Sigler L, Hameed S, Fang H, Pham N, Brey R, Weisman MH, McGwin G, Jr., Magder LS. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(8):2677-2686.
 52. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, Smolen JS, Wofsy D, Boumpas DT, Kamen DL, Jayne D, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Diamond B, Gladman DD, Hahn B, Hiepe F, Jacobsen S, Khanna D, Lerstrøm K,

- Massarotti E, McCune J, Ruiz-Irastorza G, Sanchez-Guerrero J, Schneider M, Urowitz M, Bertsias G, Hoyer BF, Leuchten N, Tani C, Tedeschi SK, Touma Z, Schmajuk G, Anic B, Assan F, Chan TM, Clarke AE, Crow MK, Czirják L, Doria A, Graninger W, Halda-Kiss B, Hasni S, Izmirly PM, Jung M, Kumánovics G, Mariette X, Padjen I, Pego-Reigosa JM, Romero-Diaz J, Rúa-Figueroa Fernández Í, Seror R, Stummvoll GH, Tanaka Y, Tektonidou MG, Vasconcelos C, Vital EM, Wallace DJ, Yavuz S, Meroni PL, Fritzler MJ, Naden R, Dörner T, Johnson SR. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(9):1151-1159.
53. Aringer M, Leuchten N, Johnson SR. New Criteria for Lupus. *Current rheumatology reports*. 2020;22(6):18.
 54. Taylor PC. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Current opinion in pharmacology*. 2010;10(3):308-315.
 55. Nielsen OH, Ainsworth MA. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *The New England journal of medicine*. 2013;369(8):754-762.
 56. Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink GR. Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2016;10(8):989-997.
 57. Derkx B, Taminau J, Radema S, Stronkhorst A, Wortel C, Tytgat G, van Deventer S. Tumour-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet (London, England)*. 1993;342(8864):173-174.
 58. Billmeier U, Dieterich W, Neurath MF, Atreya R. Molecular mechanism of action of anti-tumor necrosis factor antibodies in inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(42):9300-9313.
 59. Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Ueda N. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents - Comparison among therapeutic TNF- α antagonists. *Cytokine*. 2018;101:56-63.
 60. Geiler J, Buch M, McDermott M. Anti-TNF Treatment in Rheumatoid Arthritis. *Current pharmaceutical design*. 2011;17:3141-3154.
 61. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, Bloomfield R, Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2007;357(3):228-238.
 62. Sandborn WJ, Schreiber S, Feagan BG, Rutgeerts P, Younes ZH, Bloomfield R, Coteur G, Guzman JP, D'Haens GR. Certolizumab pegol for active Crohn's disease: a placebo-controlled, randomized trial. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011;9(8):670-678.e673.

63. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen O, Hanauer SB, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2007;357(3):239-250.
64. Hoffman BJ. Sensitivity to sulfadiazine resembling acute disseminated lupus erythematosus. *Archives of Dermatology and Syphilology*. 1945;51(3):190-192.
65. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Drug-Induced Lupus. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1108(1):166-182.
66. Katz U, Zandman-Goddard G. Drug-induced lupus: an update. *Autoimmun Rev*. 2010;10(1):46-50.
67. Pretel M, Marques L, Espana A. Drug-induced lupus erythematosus. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(1):18-30.
68. Finks SW, Finks AL, Self TH. Hydralazine-induced lupus: maintaining vigilance with increased use in patients with heart failure. *South Med J*. 2006;99(1):18-22.
69. Araujo-Fernandez S, Ahijon-Lana M, Isenberg DA. Drug-induced lupus: Including anti-tumour necrosis factor and interferon induced. *Lupus*. 2014;23(6):545-553.
70. Xiao X, Chang C. Diagnosis and classification of drug-induced autoimmunity (DIA). *J Autoimmun*. 2014;48-49:66-72.
71. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(3):361-378.
72. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M, Lipsky P. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet (London, England)*. 1999;354(9194):1932-1939.
73. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, Keystone E, Schiff M, Kalden JR, Wang B, Dewoody K, Weiss R, Baker D. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(11):3432-3443.
74. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, Braun J. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(2):582-591.
75. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, Furst DE, Molitor J, Keystone E, Gladman D, Manger B, Wassenberg S, Weier R, Wallace DJ, Weisman MH, Kalden JR, Smolen J. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(4):1227-1236.

76. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, Kavanaugh A. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(8):1150-1157.
77. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *The New England journal of medicine*. 1997;337(15):1029-1035.
78. Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB. Infliximab in Crohn's disease: first anniversary clinical experience. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(12):3469-3477.
79. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9317):1541-1549.
80. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2005;353(23):2462-2476.
81. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(5):847-861.
82. Perez-De-Lis M, Retamozo S, Flores-Chavez A, Kostov B, Perez-Alvarez R, Brito-Zeron P, Ramos-Casals M. Autoimmune diseases induced by biological agents. A review of 12,731 cases (BIOGEAS Registry). *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(11):1255-1271.
83. De Rycke L, Baeten D, Kruihof E, Van den Bosch F, Veys EM, De Keyser F. The effect of TNFalpha blockade on the antinuclear antibody profile in patients with chronic arthritis: biological and clinical implications. *Lupus*. 2005;14(12):931-937.
84. Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, Doria A, Meroni P, Sarzi-Puttini P. Autoimmunity and anti-TNF-alpha agents. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:559-569.
85. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Dell' Acqua D, de Portu S, Cecchini G, Cruini C, Carrabba M, Meroni PL. Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: a one-year prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):R3.
86. Williams EL, Gadola S, Edwards CJ. Anti-TNF-induced lupus. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009;48(7):716-720.
87. Comby E, Tanaff P, Mariotte D, Costentin-Pignol V, Marcelli C, Ballet JJ. Evolution of antinuclear antibodies and clinical patterns in patients with active rheumatoid arthritis with longterm infliximab therapy. *J Rheumatol*. 2006;33(1):24-30.

88. Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res.* 2009;301(1):99-105.
89. Vaz JL, Fernandes V, Nogueira F, Arnobio A, Levy RA. Infliximab-induced autoantibodies: a multicenter study. *Clin Rheumatol.* 2016;35(2):325-332.
90. Colombel J-F, Loftus EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: The Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology.* 2004;126(1):19-31.
91. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, Van Steen K, Esters N, Joossens S, Bossuyt X, Rutgeerts P. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor α treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology.* 2003;125(1):32-39.
92. Nancey S, Blanvillain E, Parmentier B, Flourie B, Bayet C, Bienvenu J, Fabien N. Infliximab treatment does not induce organ-specific or nonorgan-specific autoantibodies other than antinuclear and anti-double-stranded DNA autoantibodies in Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases.* 2005;11(11):986-991.
93. Atzeni F, Ardizzone S, Sarzi-Puttini P, Colombo E, Maconi G, De Portu S, Carrabba M, Bianchi Porro G. Autoantibody profile during short-term infliximab treatment for Crohn's disease: a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(5):453-461.
94. Beigel F, Schnitzler F, Paul Laubender R, Pfennig S, Weidinger M, Goke B, Seiderer J, Ochsenkuhn T, Brand S. Formation of antinuclear and double-strand DNA antibodies and frequency of lupus-like syndrome in anti-TNF-alpha antibody-treated patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases.* 2011;17(1):91-98.
95. Kiss LS, Lovasz BD, Golovics PA, Vegh Z, Farkas K, Molnar T, Palatka K, Papp M, Mohas A, Szilagyi BK, Fekete SA, Mandel M, Lakatos PL. Levels of anti-double-stranded DNA but not antinuclear antibodies are associated with treatment efficacy and adverse outcomes in Crohn's disease patients treated with anti-TNFalpha. *J Gastrointest Liver Dis.* 2013;22(2):135-140.
96. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, Bittle B, Li J, Pollack PF. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut.* 2007;56(9):1232-1239.
97. Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(6):381-387.
98. De Bandt M, Sibilia J, Le Loet X, Prouzeau S, Fautrel B, Marcelli C, Boucquillard E, Siame JL, Mariette X. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R545-551.

99. Wetter DA, Davis MD. Lupus-like syndrome attributable to anti-tumor necrosis factor alpha therapy in 14 patients during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clinic proceedings*. 2009;84(11):979-984.
100. Subramanian S, Yajnik V, Sands BE, Cullen G, Korzenik JR. Characterization of patients with infliximab-induced lupus erythematosus and outcomes after retreatment with a second anti-TNF agent. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(1):99-104.
101. Yanai H, Shuster D, Calabrese E, Mlynarsky L, Tumuluri S, Cohen RD. The incidence and predictors of lupus-like reaction in patients with IBD treated with anti-TNF therapies. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(13):2778-2786.
102. Moulis G, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Is the risk of tumour necrosis factor inhibitor-induced lupus or lupus-like syndrome the same with monoclonal antibodies and soluble receptor? A case/non-case study in a nationwide pharmacovigilance database. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014;53(10):1864-1871.
103. Ramos-Casals M, Roberto Perez A, Diaz-Lagares C, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? *Autoimmun Rev*. 2010;9(3):188-193.
104. Jani M, Dixon WG, Kersley-Fleet L, Bruce IN, Chinoy H, Barton A, Lunt M, Watson K, Symmons DP, Hyrich KL. Drug-specific risk and characteristics of lupus and vasculitis-like events in patients with rheumatoid arthritis treated with TNFi: results from BSRBR-RA. *RMD Open*. 2017;3(1):e000314.
105. Chang C, Gershwin ME. Drug-induced lupus erythematosus: incidence, management and prevention. *Drug Saf*. 2011;34(5):357-374.
106. Brinks R, Fischer-Betz R, Sander O, Richter JG, Chehab G, Schneider M. Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus*. 2014;23(13):1407-1411.
107. Gordon C, Amisshah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, Empson B, Griffiths B, Jayne D, Khamashta M, Lightstone L, Norton P, Norton Y, Schreiber K, Isenberg D. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(1):e1-e45.
108. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, Boletis J, Cervera R, Dorner T, Doria A, Ferrario F, Floege J, Houssiau FA, Ioannidis JP, Isenberg DA, Kallenberg CG, Lightstone L, Marks SD, Martini A, Moroni G, Neumann I, Praga M, Schneider M, Starra A, Tesar V, Vasconcelos C, van Vollenhoven RF, Zakharova H, Haubitz M, Gordon C, Jayne D, Boumpas DT. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(11):1771-1782.
109. Tay SH, Mak A. Diagnosing and attributing neuropsychiatric events to systemic lupus erythematosus: time to untie the Gordian knot? *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017;56(suppl_1):i14-i23.
110. Rose T, Dörner T. [Antinuclear antibodies in the diagnostics of rheumatic diseases]. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2020;79(5):447-458.
111. Pisetsky DS. Antinuclear antibody testing - misunderstood or misbegotten? *Nature reviews Rheumatology*. 2017;13(8):495-502.
112. Pisetsky DS. Anti-DNA antibodies--quintessential biomarkers of SLE. *Nature reviews Rheumatology*. 2016;12(2):102-110.
113. Verma HD, Scherl EJ, Jacob VE, Bosworth BP. Anti-nuclear antibody positivity and the use of certolizumab in inflammatory bowel disease patients who have had arthralgias or lupus-like reactions from infliximab or adalimumab. *J Dig Dis*. 2011;12(5):379-383.
114. Williams VL, Cohen PR. TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF alpha antagonists. *Int J Dermatol*. 2011;50(5):619-625.
115. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(4):242-251.
116. Jani M, Dixon WG, Chinoy H. Drug safety and immunogenicity of tumour necrosis factor inhibitors: the story so far. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018.
117. Venner AA, Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB, MacKinnon A, Blasutig IM, Yip PM. Comparison of three anti-dsDNA assays: performance and correlation with systemic lupus erythematosus disease activity. *Clin Biochem*. 2013;46(4-5):317-320.

7. ANHANG

7.1. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Mathias Klora, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Anti-TNF-Antikörper induziertes Lupus-like Syndrom bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Anti-TNF-antibodies induced Lupus-like Syndrome in Patients with Inflammatory Bowel Disease) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe. Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

7.2. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

7.3. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Prof. Dr. Britta Siegmund für die Möglichkeit zur Promotion bedanken. In ihrer verbindlichen Art stand sie mir in allen Phasen der Dissertation mit konstruktiven Anregungen, Ratschlägen und Korrekturen zuverlässig zur Seite.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Jochen Maul als meinem primären Ansprechpartner, durch dessen Ideen und hilfreichen Empfehlungen die Fertigstellung dieser Arbeit erst realisierbar wurde.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dipl. Math. Andrea Stroux für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken.