

Aus der Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Nutzen des IFN-1 Biomarkers SIGLEC1
in der Diagnostik des systemischen Lupus erythematoses
The value of the IFN-1 biomarker SIGLEC1
in the diagnostics of systemic lupus erythematosus

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lydia Zorn-Pauly
Aus Graz

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Zusammenfassung	1
1. Einleitung	4
1.1 Systemischer Lupus erythematodes	4
1.2 Stellenwert von Interferonen in der Pathogenese von SLE	7
1.3 SIGLEC1 als Surrogate Biomarker	9
1.4 Diagnostik	9
1.5 Zielsetzung und Fragestellung	11
2. Methodik	12
2.1 Stichprobe und Erhebungsmethode	12
2.2 Datenerhebung	13
2.3 Messung der Biomarker	15
2.3.1 SIGLEC1	15
2.3.2 ANA, anti-dsDNA-Ak, anti-Sm-Ak	16
2.4 Ein/Ausschlusskriterien	16
2.5 Statistik	17
3. Ergebnisse	19
3.1 Untersuchtes Patient*innenkollektiv	19
3.2 Analyse von SIGLEC1 in der SLE und Nicht-SLE Kohorte	25
3.3 Diagnostische Wertigkeit von Standard-SLE Biomarkern und SIGLEC1 im direkten Vergleich	27
3.3 ROC-Kurven Analyse der SLE-Biomarker	31
3.4 Klinische Assoziationen mit erhöhten SIGLEC1 Werten in der SLE-Kohorte ..	32
3.5 Dynamik von SIGLEC1 in der SLE-Kohorte nach drei und sechs Monaten	35

4. Diskussion	38
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	38
4.2 Interpretation der Ergebnisse	38
4.3 Einbettung der Hauptergebnisse in den bisherigen Forschungsstand	41
4.4 Limitationen	42
4.5 Schlussfolgerung und Ausblick.....	42
Literaturverzeichnis.....	44
Eidesstattliche Versicherung.....	50
Anteilerklärung an der erfolgten Publikation	51
Auszug aus der Journal Summary List	52
Druckexemplar(e) der Publikation(en)	53
Lebenslauf	63
Komplette Publikationsliste	64
Danksagung.....	66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: EULAR/ACR 2019 Klassifikationskriterien	5
Tabelle 2: SLEDAI 2K	6
Tabelle 3: Erhobene Patient*innendaten	13
Tabelle 4: Patient*innencharakteristika.....	21
Tabelle 5 A, B: Diagnostische Wertigkeit von Standard - SLE Biomarkern und SIGLEC1	28
Tabelle 6: Berechnung der diagnostischen Odds Ratio.....	30

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flow Chart Übersicht Patient*innenkollektiv	19
Abbildung 2: Anzahl der Frauen und Männer in der SLE und Nicht SLE Gruppe	21
Abbildung 3: Korrelationsanalyse der SIGLEC1 Werte und dem Patient*innenalter in der SLE Gruppe	23
Abbildung 4: SIGLEC1 vs. Geschlecht in der SLE Kohorte	24
Abbildung 5: SIGLEC1 Expression in der SLE vs. Nicht SLE Kohorte	25
Abbildung 6: Deskriptive Darstellung der SIGLEC1 Werte in den Nicht SLE Subgruppen	26
Abbildung 7 A, B: SIGLEC1 Werte bei Patient*innen mit Kollagenosen.....	27
Abbildung 8: Korrelation der ANA-Titer und SIGLEC1 Werte in der SLE Kohorte	31
Abbildung 9: ROC Kurven Analyse der SLE Biomarker	31
Abbildung 10 A, B, C: Klinische Assoziation mit erhöhtem SIGLEC1.....	33
Abbildung 11 A, B: SIGLEC1 Werte in Korrelation zum Krankheitsschweregrad und zur Krankheitsaktivität.....	34
Abbildung 12: SLEDAI 2K zu SIGLEC1 sechs Monate nach Erstdiagnose.....	36
Abbildung 13 A, B: Verlauf der SLE Erstdiagnosen Kohorte über 6 Monate	36

Abkürzungsverzeichnis

Ak Antikörper

ANA Anti-nukleäre Antikörper

Anti-ds DNA Ak Antikörper gegen doppelsträngige DNS

AUC engl. Area Under the Curve, Fläche unter der Kurve

BILAG engl. British Isles Lupus Assessment Group

DNA/DNS engl. Deoxyribonucleic Acid, Desoxyribonukleinsäure

BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit

C3, C4 Serumkomplementfaktor 3, 4

CRP C-reaktives Protein

ENA Extrahierbare nukleäre Antigene

G3BP Galectin-3-bindendes Protein

IFN Interferon/e

IFNAR1 Typ-1 IFN Rezeptor

JAK Janus-aktivierte Kinase

LK- engl. negative Likelihood Ratio

LK+ engl. positive Likelihood Ratio

NET engl. Neutrophil extracellular traps, Neutrophil Extrazelluläre Netze

NPW Negativ prädiktiver Wert

ns Nicht signifikant

pDC engl. Plasmacytoid dendritic cell, plasmatisch dendritische Zelle

PPW Positiv prädiktiver Wert

ROC engl. Receiver Operating Characteristic

RT Raumtemperatur

SLE Systemischer Lupus erythematoses

SIGLEC1 engl. „sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 1“

SLEDAI 2K engl. „Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000“

STAT Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription

Zusammenfassung

Beim systemischen Lupus erythematoses (SLE) handelt es sich um eine multifaktorielle Systemerkrankung mit klinisch heterogenem Erscheinungsbild und weitgehend unbekannter Ätiologie. Betroffen sind vor allem Frauen im gebärfähigen Alter. Bei jeder/m 10. Patientin oder Patienten ist in den ersten beiden Erkrankungsjahren noch keine Diagnose identifiziert. Eine wesentliche Rolle in der Pathogenese des SLE spielen Typ – 1 Interferone (IFN). Seit 2008 ist bekannt, dass SIGLEC1, ein Oberflächenprotein auf Monozyten, welches durch IFN-1 induziert wird, bei SLE Patient*innen vermehrt exprimiert wird. Bisher ist jedoch unklar, wie häufig Typ-1 IFN bei SLE-Patient*innen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erhöht ist und ob ein diagnostischer Mehrwert in dessen Bestimmung vorliegt. Daher wurde in dieser Arbeit erstmalig SIGLEC1 bei Patient*innen mit Verdacht auf SLE untersucht und die diagnostische Performanz dieses Biomarkers evaluiert. Die diagnostische Wertigkeit von SIGLEC1 wurde mit den SLE-Standard Biomarkern verglichen. Insgesamt wurden 232 Patient*innen untersucht, wovon bei 76 Patient*innen ein SLE durch einen Rheumatologen und der Erfüllung der EULAR/ACR 2019 Klassifikationskriterien festgestellt wurde. Die SIGLEC1 Werte zeigten sich in der SLE Gruppe im Vergleich zur Nicht-SLE Gruppe ($p < 0,0001$) dramatisch erhöht. Klinisch waren Nierenbeteiligung ($p < 0,0001$), Fieber ($p = 0,0039$) und Myalgien ($p = 0,0161$) mit signifikant erhöhten SIGLEC1 Werten assoziiert. SIGLEC1 korrelierte zudem mit der Krankheitsaktivität sowie mit der Krankheitsschwere und nahm im Verlauf von sechs Monaten nach Erstdiagnose ab. Berechnet wurden für SIGLEC1 Werte über einen Schwellenwert von 2500, eine Sensitivität von 98,7 %, eine Spezifität von 82,1 %, ein negativ prädiktiver Wert (NPW) von 99,2 % und ein positiv prädiktiver Wert von 72,8 % (PPW).

Im Vergleich von SIGLEC1 mit den Standard SLE Biomarkern ANA, anti-dsDNA-Antikörper (Ak), anti-Sm Ak sowie erniedrigtes C3 und C4, zeigten sich ein negatives SIGLEC1 sowie negative ANA als überlegen, um die Verdachtsdiagnose SLE auszuschließen. Zur Bestätigung eines SLE erwiesen sich erniedrigtes C4 sowie positive anti – Sm Ak als überlegen. Beim Vergleich der Receiver Operating Charakteristik (ROC)-Kurven zeigte sich die Fläche unter der Kurve (AUC) von SIGLEC1 (AUC = 0,95) signifikant größer als die der ANA (AUC = 0,88, $p = 0,031$). Aus dieser Arbeit lässt sich schließen, dass eine erhöhte Typ-1 Interferonsignatur, gemessen mit SIGLEC1, bei nahezu allen SLE Erstdiagnose exprimiert ist. Mit einer Sensitivität von 98,7 % und einem NPW von 99,2 % kann

durch ein negatives SIGLEC1 ein SLE mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Sinnvoll zeigt sich zudem SIGLEC1 Werte im Verlauf zu messen, da diese mit der Krankheitsaktivität korrelieren. Diese Arbeit ermutigt IFN-1 Biomarker wie SIGLEC1 in neue SLE – Klassifikationskriterien aufzunehmen.

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multifactorial systemic disease with heterogeneous clinical presentation whose etiology is widely unknown. It mainly affects women of childbearing age. In every 10th patient, no diagnosis has been confirmed in the first two years of the disease. Type - 1 interferons (IFN) play a central role in the pathogenesis of SLE. Since 2008 it is known that SIGLEC1, a surface protein on monocytes, which is induced by IFN-1, is elevated in SLE patients. However, it is still unclear how frequently type-1 IFN is increased in SLE patients at the time of diagnosis and whether there is a diagnostic added value in its determination. Therefore, in this work, SIGLEC1 was investigated for the first time in patients with suspected SLE and the diagnostic performance of this biomarker was evaluated. The diagnostic value of SIGLEC1 was compared with standard SLE biomarkers. A total of 232 patients were examined, whereas in 76 patients SLE was confirmed by a rheumatologist and the fulfillment of the EULAR/ACR 2019 classification criteria. SIGLEC1 levels were dramatically increased in the SLE group compared to the non-SLE group ($p < 0.0001$). Clinically, renal involvement ($p < 0.0001$), fever ($p = 0.0039$) and myalgias ($p = 0.0161$) were associated with significantly increased SIGLEC1 levels. Further, SIGLEC1 correlated with disease activity as well as disease severity and had decreased over the course of six months after initial diagnosis. SIGLEC1 values above a threshold of 2500 were calculated to have a sensitivity of 98.7 %, a specificity of 82.1 %, a negative predictive value (NPV) of 99.2 % and a positive predictive value of 72.8% (PPV). Comparing SIGLEC1 with the standard SLE biomarkers ANA, anti-dsDNA-antibody, anti-Sm antibody and decreased C3 and C4, a negative SIGLEC1 and negative ANA were shown to be superior to exclude the suspected diagnosis of SLE. To confirm the diagnosis of SLE, lowered C4 and positive anti-Sm antibodies were superior. When comparing receiver operating characteristic (ROC) curves, the area under the curve (AUC) of SIGLEC1 (AUC = 0.95) was found to be significantly greater than that of

ANA (AUC = 0.88, $p = 0.031$). From this work, it can be concluded that an increased type-1 IFN signature, as measured by SIGLEC1, is expressed in nearly all initial SLE diagnoses. With a sensitivity of 98.7 % and a NPV of 99.2 %, a negative SIGLEC1 can be used to exclude SLE with very high probability. It is also useful to measure SIGLEC1 levels during the course of the disease, as they correlate with disease activity. This work encourages the inclusion of IFN-1 biomarkers like SIGLEC1 in new SLE classification criteria.

1. Einleitung

1.1 Systemischer Lupus erythematoses

Der systemischen Lupus erythematoses (SLE) ist eine komplexe heterogene Autoimmunerkrankung multifaktorieller Genese bestehend aus genetischen, immunologischen sowie Umwelt-assoziierten Faktoren. Die Ätiologie ist weitgehend unbekannt. Betroffen sind vor allem Frauen im gebärfähigen Alter (Frauen: Männer = ca. 4:1) mit der weltweit höchst gemessenen Prävalenz in den USA von 241 Fällen pro 100,000 Einwohner^{1, 2}. Charakteristisch ist ein schubweiser Verlauf, wobei sich die Erkrankung sehr vielseitig präsentiert. Klinisch kommt es zu Allgemeinbeschwerden wie Fatigue oder Fieber, Hautveränderungen (z.B. das sog. „Schmetterlingserythem“), Muskel-/Gelenkbeschwerden (typisch sind Polyarthralgien), kardiopulmonale Manifestationen, Zytopenien, Glomerulonephritis sowie neurologischen Manifestationen³. Wegweisend zeigen sich im Labor immunologische Befunde wie positive Anti-nukleäre Antikörper (ANA) mit variablen Mustern, Antikörper (Ak) gegen doppelsträngige DNS (anti-dsDNA-Ak), Anti-Sm-Ak, Anti-Ro – Ak sowie Antiphospholipid - Ak; unspezifische Entzündungszeichen wie erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie Autoantikörper-induzierte Zytopenien wie die Coombs-positive Anämie. Des Weiteren wird der Urin auf eine Proteinurie und Hämaturie mit Frage nach Nierenbeteiligung untersucht³.

Die EULAR/ACR 2019 Klassifikationskriterien ermöglichen mit einer Sensitivität von 96,1 % und einer Spezifität von 93,4 % die Klassifikation des SLE, die sowohl als diagnostisches Hilfsmittel als auch für die Aufnahme in Therapiestudien von großer Bedeutung ist⁴. Voraussetzung für die Klassifizierung sind demnach das Auftreten von positiven ANA Titern $\geq 1:80$ und das Erfüllen von mindestens zehn Punkten im nachfolgenden Score.

Tabelle 1: EULAR/ACR 2019 Klassifikationskriterien

Voraussetzungen und allgemeine Prinzipien:		
- ANA (HEp2-IIFT) \geq 1:80 (einmaliger Nachweis ausreichend!)		
- Ein Kriterium wird nicht gewertet, wenn eine andere, wahrscheinlichere Ursache vorliegt (z. B. Infektion, psychiatrischer Lupus, Medikamente, endokrine oder andere autoimmune Erkrankungen).		
- Ein Kriterium ist erfüllt, wenn es einmalig vorgekommen und dokumentiert ist		
- Kriterien müssen nicht gleichzeitig vorliegen		
- Es muss mind. ein Kriterium aktuell vorhanden sein		
- Innerhalb jeder Domäne geht nur der höchste Score in den Gesamtscore ein		
Klinische Domänen und Kriterien:		Punkte
Konstitutionelle Symptome	Fieber	2
Haut	nicht vernarbende Alopezie	2
	orale Ulzera	2
	subakut-kutaner oder diskoider LE	4
	akuter kutaner LE	6
Arthritis	Synovitis in \geq 2 Gelenken oder Druckschmerz in \geq 2 Gelenken + Morgensteife \geq 30 Min.	6
Neurologie	Delirium	2
	Psychose	3
	Anfälle	5
Serositis	Pleura- oder Perikarderguss	5
	akute Perikarditis	6
Hämatologie	Leukopenie	3
	Thrombopenie	4
	Autoimmunhämolyse	4
Nieren:	Proteinurie $>$ 0,5 g/24h	4
	Lupusnephritis (histologisch) Typ II, V	8
	Lupusnephritis (histologisch) Typ III, IV	10
Immunologische Domänen und Kriterien:		
Antiphospholipid-Ak	aCL $>$ 40 GPL oder a β 2GPI $>$ 40 GPL oder LA+	2
Complement	C3 oder C4 vermindert	3
	C3 und C4 vermindert	4
Hochspezifische Auto-Ak:	anti-ds-DNS-Ak oder anti-Sm-Ak	6

Zu sehen sind die EULAR/ACR 2019 Klassifikationskriterien für den SLE. (Kopiert aus Herold Innere Medizin 2022 ³)

Die Krankheitsaktivität wird im klinischen Alltag häufig durch den „Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000,“ (SLEDAI 2K) gemessen. Dieser setzt sich aus 24 Manifestationen zusammen, welche unterschiedlich gewichtet werden und dessen Punkte einen Score ergeben (siehe Tabelle 2) ⁵. Die Manifestationen müssen in den letzten zehn Tagen aktiv gewesen sein, um gewertet zu werden ⁵.

Tabelle 2: SLEDAI 2K

Punkte	Manifestation	Definition
8	Krampfanfall	Rezente aufgetreten, Ausschluss von metabolischer, infektiöser oder medikamentöser Genese
8	Psychose	Veränderte Fähigkeit, normalen Tätigkeiten nachzugehen, aufgrund einer schweren Störung der Realitätswahrnehmung, Ausschluss von Urämie sowie medikamentöser/Drogen-induzierter Genese
8	Organisches Hirnsyndrom	Veränderte geistige Funktion mit Beeinträchtigung der Orientierung, des Gedächtnisses oder anderer geistiger Funktionen
8	Sehstörungen	Retinale Veränderungen aufgrund SLE
8	Hirnnervenstörung	Neues Auftreten von sensorisch oder motorischen Neuropathien der Hirnnerven
8	Lupus-Kopfschmerz	Schwerer anhaltender Kopfschmerz; kann migräneartig sein, darf aber auf eine narкотisch - analgetische Therapie nicht ansprechen
8	Schlaganfall	Neu auftretender zerebrovaskulärer Schlaganfall; Ausschluss Arteriosklerose
8	Vaskulitis	Ulzeration, Gangrän, zarte Fingerknötchen, periungualer Infarkt, Splitterblutungen oder Nachweis einer Vaskulitis durch Biopsie oder Angiogramm.
4	Arthritis	≥2 Gelenke mit Schmerzen und Anzeichen einer Entzündung (z.B Druckempfindlichkeit, Schwellung oder Erguss)
4	Myositis	Proximaler Muskelschmerz/-schwäche, verbunden mit einer erhöhten Kreatinphosphokinase/Aldolase oder Elektromyogramm-Veränderungen oder eine Biopsie mit Myositis.
4	Harnzylinder	Hämoglobin-Granulat- oder Erythrozytenscheidung
4	Hämaturie	> 5 rote Blutkörperchen/Hochleistungsfeld. Ausschluss Stein, Infektion oder andere Ursachen
4	Proteinurie	> 0,5 Gramm/24 Stunden
4	Pyurie	> 5 Leukozyten/Hochleistungsfeld. Ausschluss Infektion
2	Hautausschlag	Entzündlicher Hautausschlag
2	Alopezie	Abnormaler, lückenhafter oder diffuser Haarausfall
2	Mukosale Ulzerationen	Orale oder nasale Ulzerationen
2	Pleuritis	Pleuritische Brustschmerzen mit Pleurareiben oder -erguss oder Pleuraverdickung.
2	Perikarditis	Perikardschmerzen mit mindestens einem der folgenden Merkmale: Reiben, Erguss oder Bestätigung durch ein Elektrokardiogramm oder Echokardiogramm.
2	Erniedrigtes Komplement	Abnahme der CH50-, C3- oder C4-Werte unter die untere Grenze des Normalwerts für das Testlabor.
2	Erhöhte DNA-Bindung	Erhöhte DNA-Bindung im Farr-Assay über dem Normalbereich des Testlabors
1	Fieber	> 38°C. Ausschluss infektiöse Ursache
1	Thrombozytopenie	< 100.000 Thrombozyten/ x10 ⁹ /L, Ausschluss medikamentöser Ursachen
1	Leukozytopenie	< 3.000 weiße Blutkörperchen/x 10 ⁹ /L, Ausschluss medikamentöser Ursachen

Zu sehen ist der SLEDAI 2K zur Bestimmung der Krankheitsaktivität bei SLE. (Übersetzt durch den Autor aus Gladman et al. 2002 ⁵)

Therapeutisch kommen neben den Allgemeinmaßnahmen wie UV-Schutz, Osteoporoseprophylaxe sowie Minimierung kardiovaskulärer Risikofaktoren je nach Verlauf und Schwere Basistherapeutika wie Hydroxychloroquin, Kortikosteroide, Immunsuppressiva sowie zusätzlich Biologika wie Belimumab zum Einsatz ³.

Die 10 Jahres Überlebensrate liegt bei > 90 %, wobei dennoch eine 2 bis 4-fach erhöhte Mortalität gegenüber Gesunden besteht ³.

Entscheidend für die Prognose ist die rasche Diagnosestellung ⁶. In den ersten 2 Jahren der Erkrankung ist eine Diagnosestellung bei ca. 10 % der Patient*innen nicht erfolgt ⁷. In den letzten Jahren konnte viel Fortschritt in der SLE spezifischen Therapie geleistet werden ⁸. Jedoch wurden keine neuen Biomarker zur Verbesserung der Diagnostik in den weltweiten Standards aufgenommen (siehe EULAR/ACR 2019, SLEDAI 2K) ^{5,9}.

1.2 Stellenwert von Interferonen in der Pathogenese von SLE

Beteiligt an der komplexen Pathogenese des SLE zeigt sich eine Störung der angeborenen und adaptiven Immunität mit einer Dysbalance der B- und T-Zell Immunität sowie der Zytokinsynthese ¹⁰. Interferone (IFN) sind an der Auslösung und Aufrechterhaltung des dysregulierten Entzündungsprozesses wesentlich beteiligt ¹¹.

Interferone gehören zu den Zytokinen und tragen zur interzellulären Kommunikation der Immunzellen bei. Das erste IFN wurde 1957 von A. Isaacs und J. Lindenmann isoliert ¹². Heute sind drei IFN-Typen (I-III) bekannt, darunter stellen Typ-1 IFN die größte Familie da, bestehend aus 5 Subklassen (α , β , ϵ , κ and ω) ¹³. Typ-1 IFN zeichnen sich vor allem durch ihre antivirale Wirkung aus ¹². Produziert werden Typ-1 IFN von den meisten Zellen des menschlichen Körpers, vor allem jedoch von plasmatisch dendritischen Zellen (pDC), eine Untergruppe von Leukozyten ^{14 15}. Im Jahr 1979 konnten Hooks et al. erstmals IFN im Serum von SLE Erkrankten nachweisen ¹⁶. Durch eine IFN α -Pharmakotherapie bei chronischen Virusinfekten oder Malignomen konnte eine Assoziation zur Autoantikörperbildung gegen nukleäre Antigene, ds-DNA und selten auch die de-novo Entstehung eines SLE beobachtet werden ^{17 18}. Mit der Möglichkeit genomweite Expressionsanalysen durchzuführen, konnten einige Forschungsgruppen zeigen, dass eine Mehrheit von 50 bis 90% an SLE Patienten eine erhöhte Expression von Typ-1 IFN regulierenden Genen aufweisen ¹⁵. Typ-1 IFN binden an den Typ-1 IFN Rezeptor (IFNAR1), wodurch eine Reihe von Signalkaskaden ausgelöst wird an jenen die Janus-aktivierte Kinase (JAK)

beteiligt ist, die zur Phosphorylierung von Proteinen der Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (STAT) führt. Hierdurch wird die Transkription von mehreren Hundert Typ-1 IFN stimulierenden Genen ausgelöst¹⁹. Dieser Mechanismus wird auch für die Therapie genutzt. Anifrolumab, ein voll humanisierter Antikörper, welcher im Dezember 2021 von der europäischen Arzneimittelbehörde als additive Therapie zugelassen wurde, bindet an den IFNAR1 wodurch die nachgeschaltete Gentranskription und somit der IFN-1 Signalweg gehemmt wird²⁰.

Gründe die zu einer erhöhten Interferonsignatur bei SLE führen:

- Neutrophil Extrazelluläre Netze (NET):
SLE Patient*innen weisen eine erhöhte Bildung von NET auf, welche durch Programmierung eines physiologischen Zelltodweges entstehen²¹. NETs aktivieren pDCs zur Produktion erhöhter Mengen an Typ-1 IFN²¹.
- Oxidierte mitochondriale DNA:
SLE-Neutrophile setzen hohe Mengen oxidiertes mitochondriales DNA frei, welche wiederum die Typ-1 IFN Produktion initiieren kann²².
- Infekte:
Als Trigger-Faktor für die Entstehung sowie für Schübe der Erkrankung sind Infekte assoziiert (z.B. EBV)²³.
- Darmmikrobiom:
Gezeigt wurde, dass das grampositive Bakterium *Enterokokkus gallinarum* (ein potenziell pathologischer Keim) die Darmbarriere überwindet und so über pDC die IFN-Achse aktiviert²⁴.
- Genetik:
Von den über 100 bekannten SLE Risiko-loki kodieren mehr als die Hälfte der Gene für Proteine mit Funktionen im IFN-1 Signalweg¹⁵.

Durch den wissenschaftlichen Fortschritt konnten pathophysiologische Erkenntnisse in der Interferonaktivität bei SLE erlangt werden. Vieles bleibt jedoch unklar oder unbekannt. Fest steht, dass Typ-1 IFN eine zentrale Rolle in der Pathogenese des SLE spielen und diese vermutlich zu Beginn der Erkrankung sowie beim Auftreten von Schüben am bedeutendsten ausfällt¹⁵.

1.3 SIGLEC1 als Surrogate Biomarker

Die Messung der Typ-1-IFN-Gensignatur sowie die direkte Messung von IFN-alpha ist dank Forschungsfortschritte möglich^{25, 26}, jedoch fehlt es an einer standardisierten und leicht zugänglichen Methode. Immer mehr in den Vordergrund rückt die Messung von IFN-1 Surrogat- Biomarkern²⁷⁻²⁹ wie SIGLEC1, welcher in der vorliegenden Arbeit untersucht wurde.

Biesen et al. identifizierten 2008 SIGLEC1 („sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 1“; CD169) als eines der prominentesten IFN-1 stimulierten Gene in Blutmonozyten bei SLE-Patienten³⁰. Es handelt sich hierbei um einen Glykogen-bindenden Zelloberflächenrezeptor, der auf CD14+ Monozyten exprimiert wird. Eine hohe Expression wurde im lymphatischen Gewebe nachgewiesen. Als Hauptfunktion wurde SIGLEC1 bisher die Zellaadhäsion zugeschrieben³¹. Es bindet an Granulozyten, B-Zellen, Erythrozyten und einer Untergruppe von CD8-T-Zellen³².

Gezeigt wurde, dass SIGLEC1 bei viralen Infekten wie HIV³³ oder SARS-CoV2³⁴, bei anderen rheumatisch-entzündlichen Erkrankungen wie dem Sjögren Syndrom³⁵ oder der Myositis³⁶ sowie bei hereditären Interferonopathien³⁷ erhöht ist.

Es ist bereits bekannt, dass SIGLEC1 im Querschnitt und Longitudinal mit der Krankheitsaktivität von SLE korreliert²⁸.

Seit Oktober 2014 wird es als ein akkreditierter Laborparameter in einem der größten Labore Europas gemessen und seit 2015 ist SIGLEC1 Bestandteil der klinischen Routine an der Charité Universitätsmedizin Berlin für diagnostische und wissenschaftliche Zwecke.

1.4 Diagnostik

Testergebnisse dienen dazu den diagnostischen Prozess zu erleichtern. Essenziell hierzu ist die richtige Einordnung von Testergebnissen.

*Sensitivität = Wahrscheinlichkeit, dass ein Test positiv ausfällt,
wenn die Patientin oder der Patient erkrankt ist.*

*Spezifität = Wahrscheinlichkeit, dass ein Test negativ ausfällt,
wenn die Patientin oder der Patient gesund ist.*

Die Sensitivität und Spezifität berechnen die Testgüte und werden mittels Studienpopulationen kalkuliert. Um den Grenzwert für einen Test festzulegen, muss zwischen Sensitivität und Spezifität abgewogen werden. Die Sensitivität erhöht sich bei weniger strengen Grenzwerten, hingegen sinkt dadurch die Spezifität. Um einen idealen Grenzwert berechnen zu können, werden Receiver Operating Charakteristik (ROC)-Kurven graphisch dargestellt, welche den Vergleich vieler Messwerte ermöglichen.

Um zu erfahren, wie wahrscheinlich eine Patientin oder ein Patient an einer Erkrankung leidet, ist die Vortestwahrscheinlichkeit relevant. Diese beschreibt die Wahrscheinlichkeit vor dem Test gesund oder krank zu sein. Testet man also gezielt Patient*innen mit passend klinischen Symptomen für eine Erkrankung, so wird sich die Vortestwahrscheinlichkeit erhöhen. Führt man hingegen Screening Untersuchungen durch, wird sich diese verringern und entspricht der Prävalenz einer Erkrankung. Berechnet werden hierfür der negativ prädiktive Wert (NPW, die Wahrscheinlichkeit, dass eine Patientin oder ein Patient mit negativem Testergebnis tatsächlich gesund ist) und der positiv prädiktiver Wert (PPW, die Wahrscheinlichkeit, dass eine Patientin oder ein Patient mit positivem Testergebnis tatsächlich krank ist).

In der klinischen Praxis erweist es sich zudem nützlich Likelihood Ratios (LR) in den diagnostischen Prozess einzubauen. LR sind definiert als die Veränderung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen oder Nichtvorliegen einer Krankheit bei einem positiven (LR+) oder negativen (LR-) Testergebnis.

Bei der Klassifizierung von Krankheiten handelt es sich um einen wissenschaftlichen Ansatz, der es ermöglicht mit einer begrenzten Anzahl von Parametern eine relativ homogene Gruppe von Patient*innen zusammenzufassen, um Studien durchzuführen. Für diesen Prozess sind Klassifikationskriterien obligat.

Gegensätzlich dazu stellt die Diagnosestellung einen individuellen Prozess dar, der nur den einen Patient*innen betrifft, wobei alle verfügbaren Informationen eingeholt werden und es sich um einen Ausschluss von anderen Ursachen für die Symptome handelt.

Primär sollte also die Diagnose bei Patient*innen gestellt werden und anschließend die Klassifikation. Bedeutend zur Klassifikation von Erkrankungen ist vor allem die Spezifität.

Schlüssel für die Diagnosestellung hingegen die Sensitivität, da ein/e nicht diagnostizierte/r Patient*in keine adäquate Behandlung erlangen kann ³⁸.

1.5 Zielsetzung und Fragestellung

Da der Zeitpunkt der Diagnose eine entscheidende Rolle für die Prognose spielt, insbesondere da meist jungen Frauen im gebärfähigen Alter betroffen sind, war es das Ziel den diagnostischen Prozess bei SLE zu verbessern, um frühestmöglich eine Therapie einzuleiten.

Untersucht wurde hierzu der IFN-1 Surrogate Biomarker SIGLEC1, welcher an der Charité Universitätsmedizin Berlin seit 2015 routinemäßig bestimmt wird. Durch die Nutzung im täglichen Alltag fiel auf das besonders hohe Werte bei aktiv und unbehandelten SLE Patient*innen vorlagen. Bisher war jedoch wenig über die IFN-1 Aktivität bei SLE Erstdiagnosen bekannt.

- Welchen Stellenwert hat SIGLEC1 in der Diagnosefindung von SLE?
- Wie ist seine diagnostische Performanz in Bezug zu den bereits etablierten SLE Biomarkern?
- Wie verhält sich SIGLEC1 in Bezug zu klinischer Manifestation, Krankheits-schwere, Krankheitsaktivität und im zeitlichen Verlauf?

2. Methodik

2.1 Stichprobe und Erhebungsmethode

Das Studienkollektiv für die vorliegende Arbeit bestand aus Patient*innen, die sich im Zeitraum zwischen dem 01.10.2015 und dem 30.09.2020 mit Verdacht auf SLE an der Charité Universitätsmedizin vorgestellt hatten. Die vorliegende Arbeit wurde von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA2/105/18).

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv mithilfe der Datenbank SAP, wo über eine Suchfunktion mit dem oben genannten Zeitpunkt, dem Stichpunkt: „systemischer Lupus erythematodes“, den behandelnden Ärzt*innen mit Abfrage der Leistungsstelle, eine Patient*innenliste erstellt werden konnte. Anhand dieser Liste wurden die Patient*innen einzeln abgerufen, die Patient*innendaten sorgfältig geprüft und ihre Daten betrachtet. Die Grundlage der gesammelten Informationen bildeten Arztbriefe, Ambulanzberichte, Konsilien, SLE- Scores (SLEDAI 2K, EULAR/ACR 2019 Klassifikationskriterien), Laborparameter, bildgebende Diagnostik (z.B. Diagnose einer Arthritis) sowie histologische Befunde (z.B. Diagnose einer Lupusnephritis).

Über den direkten Kontakt zur rheumatologischen Bettenstation und Fachambulanz am Campus Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin wurden ebenso Patient*innendaten akquiriert. Durch die direkte Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Kinder-Rheumatologie am Campus Virchow der Charité Universitätsmedizin Berlin wurden auch Patient*innen jünger als 18 Jahre eingeschlossen.

Die Patient*innen wurden unterteilt in die Hauptgruppen:

- **SLE Erstdiagnose**
- **Nicht SLE** (= SLE-Verdachtsfälle nicht bestätigt)

Es erfolgte eine weitere Einteilung der Patient*innen in:

- Kollagenosen exklusive SLE
- Kollagenosen inklusive SLE
- Keine Kollagenosen

Es wurde jeweils der Erstkontakt mit den Patient*innen dokumentiert. Wenn es sich um eine SLE Erstdiagnose gehandelt hatte, wurde der Verlauf nach drei und sechs Monaten dokumentiert. So konnte die klinische Aktivität in Zusammenhang mit den erfassten Laborparametern beurteilt werden. Alle Patient*innen bei denen eine vollständige Dokumentation (Klinik und Laborparameter) gegeben war, wurden in die SLE Verlaufskohorte aufgenommen.

2.2 Datenerhebung

Erhoben wurde das Alter, das Geschlecht, das Datum der Blutabnahme sowie der Erstdiagnose und das Datum bei Vorstellung, des/der behandelten Arztes/Ärztin und relevante Begleiterkrankungen. Dokumentiert wurde eine erfolgte autologe Stammzelltransplantation, Vorhandensein von Therapienaivität, die Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten, Basistherapeutika sowie einer Biologikatherapie inklusive Dosierung. Die Patient*innen wurden klinisch charakterisiert angelehnt an den British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) 2004 index ³⁹ ein Instrument zur Bestimmung Krankheitsaktivität basierend auf den Organmanifestationen bei SLE.

Die Krankheitsaktivität bei SLE Erstdiagnose wurde mit dem SLEDAI 2K bestimmt und in klinische und serologische Aktivität unterteilt ⁵.

Laborchemisch erhoben wurden Werte, welche in Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität des SLE stehen. Laborchemische Werte wie C-reaktives Protein (CRP) und Leukozyten wurden zudem für den Ausschluss einer akuten Infektion genutzt.

In der Tabelle 3 sind die Daten der erhobenen Patient*innen zusammengefasst.

*Tabelle 3: Erhobene Patient*innendaten*

Klinische Charakteristika:	
Allgemeinbeschwerden:	Fatigue, Fieber
Hautbeteiligung:	Raynaud-Symptomatik, Photosensitivität, Alopezie, Lupus spezifisches Erythem, orale/nasale Ulzerationen, Sicca Symptomatik
Beteiligung des Bewegungsapparates:	Myalgien, Myositis, Arthralgien, Arthritis

Serositis	Pleuritis, Perikarditis
ZNS Symptome	
Vaskulitis	
Renale Beteiligung	
Erfüllung der EULAR/ACR 2019 Klassifikationskriterien	
SLEDAI 2K	Anhand der Punktezahl
Zusätzliche Symptome	
Laborparameter	
SIGLEC1 (CD169) Antigene/Monozyt	(< 2500)
ANA Titer	(≥1:160)
aRo (SS-A)	+/-
aLA (SS-B)	+/-
U1RNP	+/-
RNP 70	+/-
Anti-Sm-Ak	+/-
Scl-70	+/-
Centromer-Ak	+/-
Anti-dsDNA-Ak IgG ELISA U/ml	(< 20)
Anti-dsDNA-Ak Crithidien IF Titer	(< 1:10)
Anti-Nukleosomen-Ak U/ml	(< 20)
CRP mg/l	(< 5)
Komplement Faktor 3 mg/l	(900-1800)
Komplement Faktor 4 mg/l	(100-400)
Hämoglobin g/dl	(12-15)
Leukozyten /nl	(3,9 - 10,5)
Thrombozyten /nl	(150-400)
Lymphozyten /nl	(1,1-4,5l)
Kreatinin mg/dl	(28-217)
Protein Urea/Kreatinin mg/g Kreatinin	(<140)

Therapie	
Prednisolon	(mg/Tag)
Cyclophosphamid	(mg/Monat)
Cyclosporin A	(mg/Tag)
Mycophenolat – Motefil	(mg/Tag)
Hydroxychloroquin	(mg/Tag)
Azathioprin	(mg/Tag)
Methotrexat	(mg/Woche)
Belimumab	(mg/Woche)
Rituximab	(mg/Woche)

Zu sehen sind die erhobenen Patient*innendaten. In den Klammern befindet sich der jeweils genutzte Referenzwert vom Labor Berlin Charité – Vivantes. Bei den anderen Parametern wurde jeweils das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein gewertet. Der SLEDAI 2K wurde anhand der Punktezahl vergeben. (eigene Darstellung: Zorn-Pauly, Lydia)

2.3 Messung der Biomarker

2.3.1 SIGLEC1

Die Messung von SIGLEC1 erfolgte durchflusszytometrisch mittels eines standardisierten quantitativen Tests. Der Grenzwert für eine positive SIGLEC1 Messung wurde durch umfangreiche Validierungsmessungen des Labor Berlin´s bei >2500 Antigene/Monozyt festgelegt⁴⁰. Der unterste gemessene Wert wurde bei 1200 Antigene/Monozyt definiert⁴⁰.

„Es wurden 25 µl EDTA-antikoaguliertes Vollblut mit 10 µl eines Maus-Anti-Human-Antikörper-Cocktails inkubiert, der Phycoerythrin (PE)-markierte monoklonale Anti-CD169-Antikörper (mAb) (markiert mit einem Fluorochrom/Protein-Verhältnis von 1: 1), Allophycocyanin (APC)-markiertem anti-CD14 mAb und Krome Orange-markiertem anti-CD45 mAb für 15 min bei Raumtemperatur (RT) im Dunkeln (alle Antikörper von Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland). Anschließend wurden die roten Blutkörperchen durch Zugabe von 500 µl Versa-Lysis-Lösung (Beckman Coulter) in jedes Reaktionsgefäß lysiert. Nach einer 30-minütigen Inkubation bei RT im Dunkeln wurden die Proben 5 Minuten lang bei 200 × g bei RT zentrifugiert. Die Proben wurden dann einmal mit 1000

µl Phosphat gepufferte Salzlösung mit 2 % fetalem Kälberserum (FCS) gewaschen und erneut 5 Minuten bei 200 × g bei RT zentrifugiert. Die gefärbten Proben wurden mit einem 10-Farben-Durchflusszytometer (Navios, Beckman Coulter) erfasst und mit der Navios-Software analysiert.

Während jedes Analyselaufs wurden QuantiBRITE™ PE-Röhrchen (BD Biosciences) verwendet, um die Signale der mittleren Fluoreszenzintensität (MFI) des Fluoreszenzkanals 2 (FL2) auf CD14+ Monozyten in Werte der pro Zelle gebundenen monoklonalen Antikörper (mAb/Zelle) umzurechnen. Die FL2-MFI-Werte und die absoluten Werte der PE-Moleküle (wie vom Hersteller angegeben) für jede QuantiBRITE™-Bead-Population wurden zur Durchführung einer linearen Kleinstquadrat-Regressionsanalyse verwendet, um den besten Kalibrierungswert zu ermitteln, der dann zur Umrechnung der FL2-MFI-Werte der Monozyten in der Analyseprobe in die Menge der pro Monozyten gebundenen PE-markierten CD169-MAb (mAb/Zelle) verwendet wurde“⁴¹

2.3.2 ANA, anti-dsDNA-Ak, anti-Sm-Ak

ANA Muster wurden mittels indirekten Immunfluoreszenztest mit humanen Epithelzellen (HEp-2) bestimmt (Euroimmun). ANA Titer $\geq 1:80$ wurden als positiv gewertet. Der ENA-Screen wurde mittels eines ELISA Tests durchgeführt (Orgentec).

Durch einen ELISA Suchtest wurde das humane Serum oder Plasma auf anti-dsDNA IgG bzw. auf anti-Sm-Ak untersucht, dessen Bestätigung dann mithilfe eines Westernblots durchgeführt wurde (Orgentec, Euroimmun).

2.4 Ein/Ausschlusskriterien

Eingeschlossen in diese Arbeit wurden Patient*innen, bei denen eine klinische und laborchemische Klassifizierung inklusive SIGLEC1 Messung erfolgt ist.

Anhand der EULAR/ACR 2019 Klassifikationskriterien und der klinischen Diagnosestellung von einem Rheumatologen in der Ambulanz, Tagesklinik oder Station wurden die SLE Erstdiagnosen gestellt⁹.

Ausgeschlossen wurden Patient*innen, welche mit einer Prednisolondosis von mehr 100 mg pro Tag behandelt wurden, da Glukokortikoide dosis- und zeitabhängig die Interferonaktivität supprimieren⁴²⁻⁴⁵.

Patient*innen, bei denen der Zeitpunkt der Erstdiagnose und die Messung des SIGLEC1 Wertes einen Zeitraum von sechs Monaten überschritt, wurden nicht aufgenommen. Weiter wurden Patient*innen während der systematischen SAP-Suche ausgeschlossen: bei Nichterfüllen der Erstdiagnosekriterien oder eines SLE-Verdachtsfalls, aufgrund fehlender SIGLEC1 Messung oder weil keine ausreichende Dokumentation der Patient*innencharakteristika in der Vergangenheit stattgefunden hat.

2.5 Statistik

Die statistische Analyse der Arbeit wurde mit GraphPad Prism 8.4.3 und Microsoft Excel 16.41 durchgeführt. Die statistische Beratung erfolgte durch Dr. rer. nat. Jens Klotsche (Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin).

Folgende Parameter wurden für beide Gruppen (A und B) analysiert:

- Alter
- Geschlecht
- Klinische Charakteristika (siehe Tabelle 1)
- Therapie (siehe Tabelle 1)
- Laborparameter:
 - SIGLEC1
 - ANA
 - Anti-Sm-Ak
 - Anti-dsDNA-IgG-Ak
 - Komplement Faktor 3 (C3)
 - Komplement Faktor 4 (C4)

Bei den metrisch skalierten Variablen wurde der Median, der Interquartilsabstand, das Minimum und Maximum, die Spannweite, der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Dies betraf das Alter der Patient*innen und Laborparameter. Kategoriale Merkmale, wie z.B. das Geschlecht oder die klinischen Charakteristika wurden in absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Die Daten wurden mittels Kolmogorov – Smirnov Test auf Normalverteilung geprüft und es wurde eine deskriptive Analyse durchgeführt. Nominal skalierte Daten wurden anhand des Fisher's exact Test verglichen. Ordinal skalierte Daten wurden je nach Normalverteilung mittels des ungepaarten T-Tests

(parametrisch) oder des Mann-Whitney-U Tests (nicht parametrisch) untersucht. Statistisch signifikante Werte wurden mit einem $p < 0,05$ definiert. Alle Tests waren zweiseitig. Die Nicht-SLE Gruppe wurde in Subgruppen geordnet, welche wiederum in SIGLEC1 Positivität/Negativität unterteilt wurden. Hierfür wurde der ungepaarte T-Test oder der Mann-Whitney U Test angewandt. Um den Schweregrad der Erkrankung (gemessen durch Addition der EULAR/ACR 2019 Klassifikationskriterien) sowie die Krankheitsaktivität (gemessen am SLEDAI 2K) zu den SIGLEC1 Werten in der SLE Gruppe zu untersuchen wurde der Spearman Rank Test und eine einfache Regressionsanalyse durchgeführt. Der Verlauf der SIGLEC1 Werte sowie der Krankheitsaktivität in der SLE Gruppe nach drei und sechs Monaten wurde mittels des nicht-parametrischen Friedmann- und des Dunn's Mehrvergleichs-Tests analysiert. Sensitivität, Spezifität sowie PPW und NPW wurden anhand einer typischen 4-Felder-Tabelle berechnet. Die Sensitivität und Spezifität der Studienkohorte wurden auf die Prävalenz des SLE in Deutschland hochgerechnet. Weiterhin wurden folgende Werte berechnet:

positive Likelihood Verhältnis (LR +) = Sensitivität / (100 – Spezifität)

negative Likelihood Verhältnis (LR –) = (100 – Sensitivität) / Spezifität

diagnostische Odds Ratio = LR + / LR –

Um die Leistung der Tests nicht nur bei einem definierten Grenzwert zu analysieren wurden ROC-Analysen durchgeführt. Diese ermöglichen einen Vergleich der Biomarker über alle möglichen Messwerte. Es handelt sich um eine quantitative Analyse. Da die Bestimmung von anti-Sm-Ak nur positiv oder negativ ausfiel, konnten sie nicht einbezogen werden. Die Flächen unter den Kurven (AUC) wurden mittels des DeLong-Tests verglichen

3. Ergebnisse

3.1 Untersuchtes Patient*innenkollektiv

Nach Prüfung der oben genannten Ein-/Ausschlusskriterien wurden 232 Patient*innen in die Studie aufgenommen.

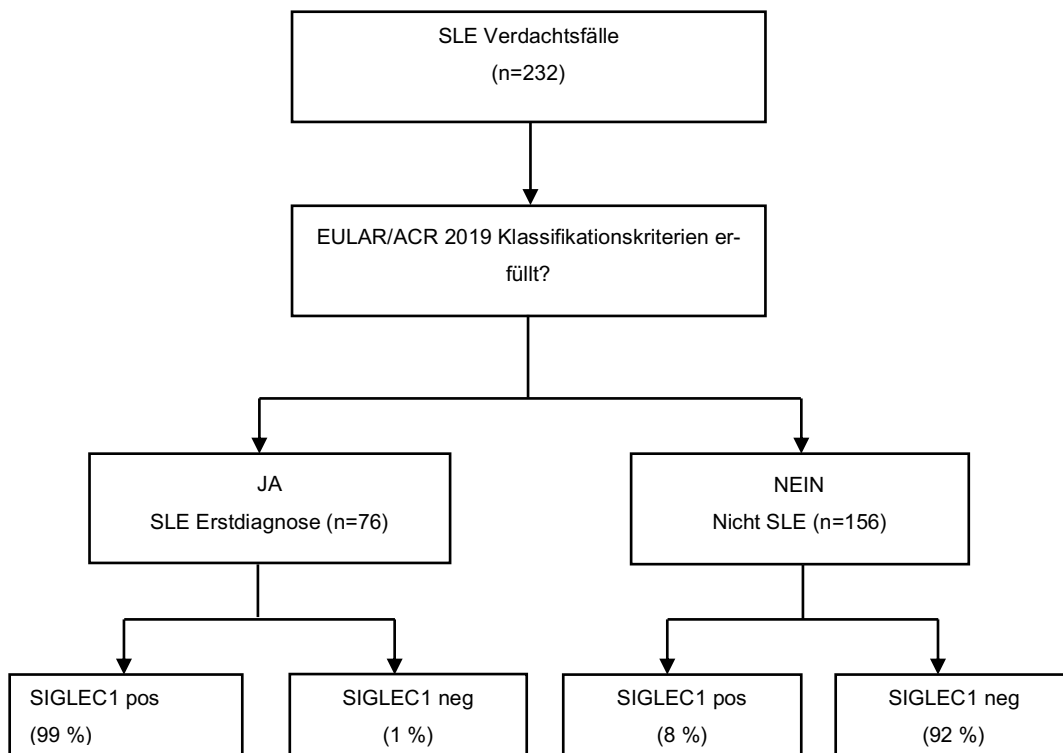


Abbildung 1: Flow Chart Übersicht Patient*innenkollektiv

Zu sehen ist ein Flussdiagramm, welches einen Überblick über das Studienkollektiv liefert. (eigene Darstellung: Zorn-Pauly, Lydia)

Während bei 76 Patient*innen die Diagnose SLE durch erfahrene Rheumatologen sowie durch Erfüllen der EULAR/ACR 2019 Klassifikationskriterien bestätigt wurde, konnte bei den übrigen 156 Patient*innen kein SLE festgestellt werden⁹. Bei diesen 156 Nicht-SLE-Patient*innen wurden folgende endgültige Diagnosen gestellt:

- Kollagenosen (n=39)
 - Undifferenzierte Kollagenosen (n=28)
 - Mischkollagenosen (n=7)
 - Sjögren-Syndrom (n=4)
- andere rheumatisch-entzündliche Erkrankungen (n=27)

- Monarthritis (n=4)
- Rheumatoide Arthritis (n=4)
- Vaskulitis (n=3)
- Primäres Antiphospholipid-Syndrom (n=2)
- Psoriasis Arthritis (n=2)
- Reaktive Arthritis (n=2)
- Chronisch diskoider Lupus (n=1)
- Differenzierung unklar (n=1)
- Familiäres Mittelmeerfieber (n=1)
- Felty Syndrom (n=1)
- Fibromyalgie (n=1)
- Idiopathische Polyserositis (n=1)
- IgA Nephropathie (n=1)
- IgG4 assoziierte Erkrankung (n=1)
- Periodisches Fiebersyndrom (n=1)
- Sarkoidose (n=1)
- Andere Autoimmunerkrankungen (n=12)
 - Hashimoto - Thyreoiditis (n=4)
 - Zöliakie (n=2)
 - Zuordnung unklar (n=2)
 - Amyloidose (n=1)
 - Chronisch-entzündliche Darmerkrankung (n=1)
 - Multiple Sklerose (n=1)
 - Primäre Immunthrombozytopenie (n=1)
- Keine endgültige Diagnose (n=78)

Das mediane Alter der SLE Gruppe betrag 33 Jahre (3 - 76) mit 86,8 % Frauenanteil und der SLE Ausschluss Gruppe 38 Jahre (17 - 83) mit 88,5 % Frauenanteil. Im Alter der Patient*innen konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,004$), nicht jedoch in der Geschlechterverteilung ($p = 0,3944$), siehe Abbildung 2.

Einzelheiten zu den Daten der Patient*innen, ihren Organmanifestationen und ihrer Krankheitsaktivität finden sich in Tabelle 4.

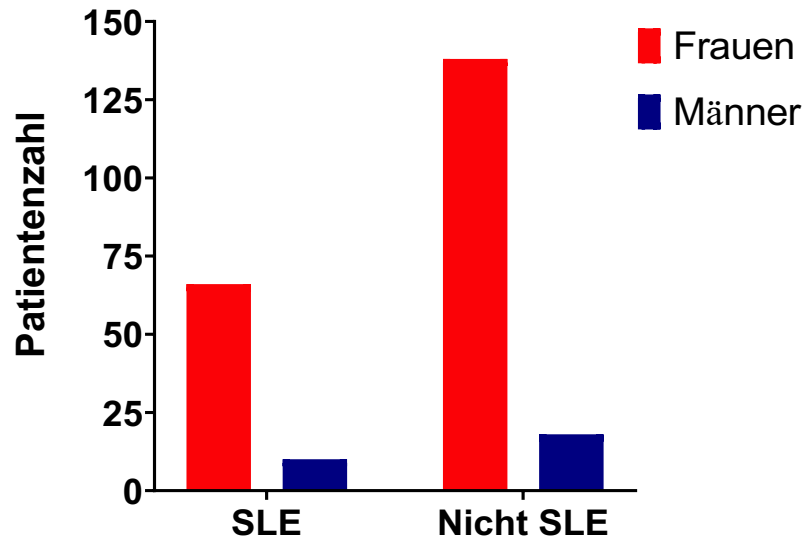


Abbildung 2: Anzahl der Frauen und Männer in der SLE und Nicht SLE Gruppe

SLE: f= 66, m= 10; Nicht SLE: f= 138, m=18. Statistische Analyse: ungepaarter T – Test, $p = 0,3944$, ns. (eigene Darstellung: Zorn-Pauly, Lydia)

Tabelle 4: Patient*innencharakteristika

Kohorte	SLE	Nicht SLE	p-Wert
Erfasster Zeitpunkt	0 Monate (n=76)	0 Monate (n=156)	
Weiblich (%)	86,8	88,5	ns
Alter, Median Jahre (Spannweite)	33,0 (3-76)	38,0 (17-83)	0,004
Therapie (%)			
Therapie naiv	56,6	85,3	0,001
Prednisolon Dosis mg/Tag Median (Spannweite)	0 (0-100)	0 (0-30)	<0,001
Prednisolon $\leq 7,5$ mg/Tag	15,8	5,8	0,043
Prednisolon $> 7,5$ mg/Tag	17,1	3,2	<0,001
Hydroxychloroquin	15,8	6,4	0,017
Azathioprin	2,6	1,9	ns
Methotrexat	3,9	1,9	ns
Mycophenolat Mofetil	2,6	0,0	ns
Cyclophosphamid	2,6	0,0	ns
Erfasste Laborwerte			
SIGLEC1 positiv (>2500) (%)	98,7	18,0	<0,001
Median (Spannweite)	10813 (2099-29314)	1341 (1200-14129)	<0,001

<i>ANA positiv ($\geq 1:160$) (%)</i>	100	54,2	<0,001
<i>Median</i>	1:2560	1:160	<0,001
<i>(Spannweite)</i>	(160-10240)	(0-10240)	
<i>Anti-Sm-Ak positiv (%)</i>	20,0	1,3	<0,001
<i>Anti-dsDNA-Ak positiv (%)</i>	81,4	15,6	<0,001
<i>Median</i>	87,5	10,1	<0,001
<i>(Spannweite)</i>	(3,8-200)	(0-200)	
<i>Erniedrigtes C3 mg/l (<900) positiv (%)</i>	65,8	17,4	<0,001
<i>Median</i>	815,0	1090,0	<0,001
<i>(Spannweite)</i>	(80,0-1570,0)	(650,0-8460)	
<i>Erniedrigtes C4 mg/l (<100) positiv (%)</i>	39,5	2,7	<0,001
<i>Median</i>	110,0	230,0	<0,001
<i>(Spannweite)</i>	(20,0-380,0)	(20,0-550,0)	
<i>Klinisch erfasste Parameter (%)</i>			
<i>Fatigue</i>	72,7	37,1	<0,001
<i>Arthralgie</i>	68,0	57,8	ns
<i>Arthritis</i>	48,0	5,2	<0,001
<i>Raynaud-Symptomatik</i>	42,2	17,6	<0,001
<i>Alopezie</i>	41,7	18,4	<0,001
<i>Fieber (>38,0°)</i>	40,5	7,2	<0,001
<i>Lupus-spezifisches Erythem</i>	40,0	5,3	<0,001
<i>Photosensitivität</i>	39,7	11,3	<0,001
<i>Myalgien</i>	32,4	13,9	0,002
<i>Nierenbeteiligung</i>	26,3	1,9	<0,001
<i>Pleuritis</i>	24,0	5,8	<0,001
<i>Sicca-Symptomatik</i>	23,6	20,0	ns
<i>Orale/Nasale Ulzerationen</i>	22,7	8,7	0,006
<i>Perikarditis</i>	12,0	5,8	ns
<i>Vaskulitis</i>	9,3	1,3	0,006
<i>Myositis</i>	6,8	2,0	ns
<i>ZNS Symptome</i>	5,3	3,9	ns
<i>SLEDAI 2K Median</i>	8	-	-
<i>(Spannweite)</i>	(0-27)		

Zu sehen sind die Patient*innencharakteristika der SLE und Nicht SLE Gruppe zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Statistische Analyse: Fisher's exact Test bei nominalen Variablen, andernfalls: Mann-Whitney-U-Test oder ungepaarter t-Test. (modifiziert nach Zorn-Pauly et al., 2021 ⁴⁷)

Das Alter bei Erstdiagnose in der SLE-Gruppe zeigte eine große Spannweite von drei Jahren bis 76 Jahre. Um das Alter dieser Patient*innen zur Höhe der SIGLEC1 Werte zu untersuchen, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Es konnte keine signifikante Korrelation bezüglich des Alters der Patient*innen und der Höhe der SIGLEC1 Werte gefunden werden ($p = 0,1650$), siehe Abbildung 3.

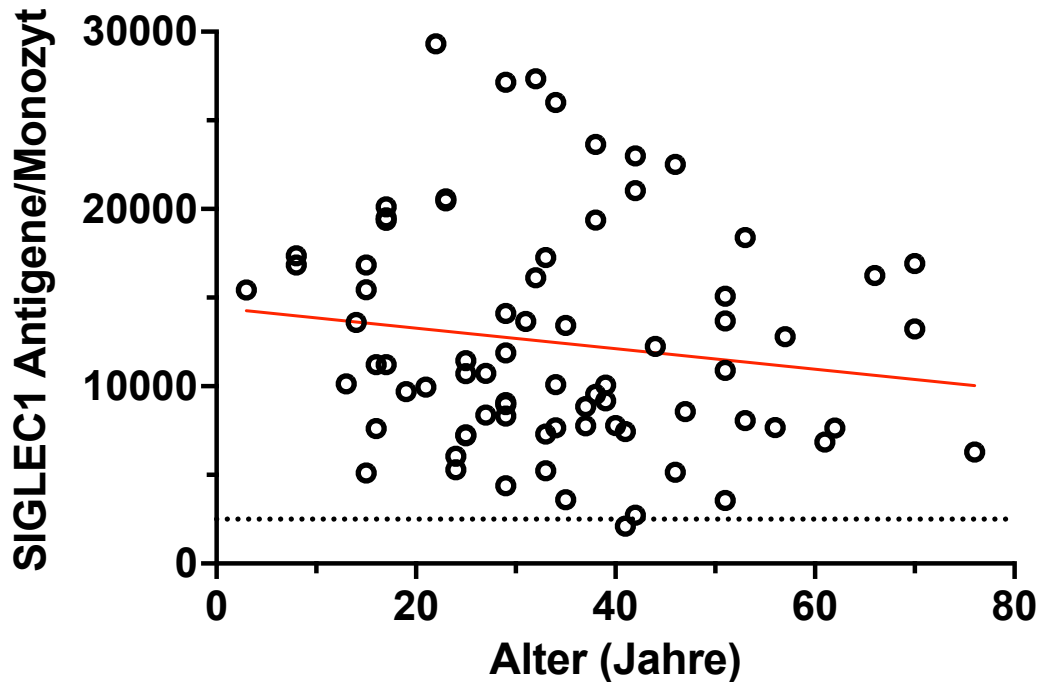


Abbildung 3: Korrelationsanalyse der SIGLEC1 Werte und dem Patient*innenalter in der SLE Gruppe

Statistische Analyse: Spearman rank Test $r = -0,1609$ (95 % KI: $-0,3787$ bis $0,073373$), $p = 0,1650$, ns. Die rote Linie zeigt die einfache lineare Regression. Gestrichelte Linie: 2500 (= Grenzwert SIGLEC1). (eigene Darstellung: Zorn-Pauly, Lydia)

Der Frauenanteil war in beiden Kohorten erheblich größer als der Männeranteil, dies entspricht in etwa der epidemiologischen Geschlechterverteilung von SLE in Deutschland (ca. 80 % Frauen²). Aufgrund dessen wurde die SIGLEC1 Expression bei Frauen und Männern in der SLE-Kohorte untersucht. Es konnte kein signifikanter Geschlechterunterschied gefunden werden ($p = 0,2432$), siehe Abbildung 4.

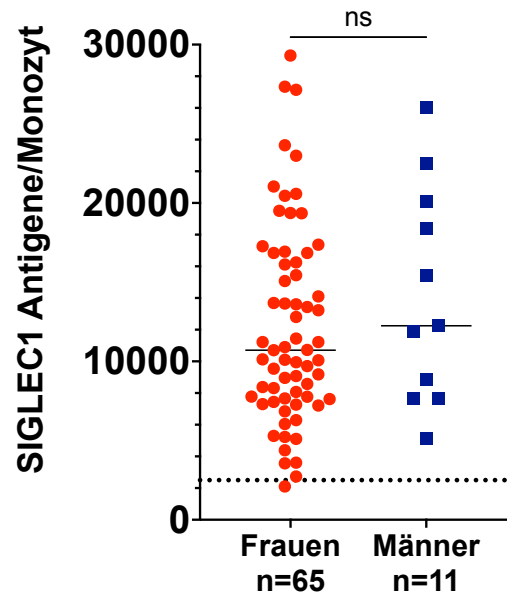


Abbildung 4: SIGLEC1 vs. Geschlecht in der SLE Kohorte

Statistische Analyse: ungepaarter T-Test, $p = 0,2432$. Schwarze Linie zeigt folgende Mediane Frauen: 10710 (2099-29314), Männer: 2247 (5148-26007). Gestrichelte Linie: 2500 (= Grenzwert SIGLEC1). (eigene Darstellung: Zorn-Pauly, Lydia)

Bei 75 von 76 neu diagnostizierten Lupus Patient*innen lag der Schwellenwert von SIGLEC1 bei über 2500 Antigenen pro Monozyt.

Eine Patientin im Alter von 41 Jahren wies zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein negatives SIGLEC1 (2099) auf. Als klinisches Symptom wurde Fatigue angegeben, jedoch wurden zu dieser Zeit keine klinischen Symptome nach dem SLEDAI 2K oder den EULAR/ACR 2019 Klassifikationskriterien dokumentiert. Den Beginn der Beschwerden beschrieb sie 8 Jahre vor Diagnosestellung:

- Jemals klinisch beteiligt waren: Fatigue, Photosensitivität, Alopezie, orale/nasale Ulzerationen, Arthritis und Pleuritis.
- Auffällige Laborparameter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren: pos. ANA Titer (1:640, Referenz <1:80), pos. Anti-dsDNA-Ak (34,4 U/ml, Referenz: <20) sowie ein erhöhtes CRP (8,4 mg/l, Referenz <5).

Daraus ergibt sich retrospektiv zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein SLEDAI 2K von zwei Punkten. Die Patientin wurde bereits drei Monate vor der endgültigen Diagnosestellung mit Hydroxychloroquin (200 mg/Tag) therapiert.

3.2 Analyse von SIGLEC1 in der SLE und Nicht-SLE Kohorte

Die SIGLEC1-Werte zeigten sich bei Patient*innen mit SLE im Vergleich zu Patient*innen ohne SLE deutlich erhöht (Median 10831 vs. 1341, $p < 0,0001$) (siehe Abbildung 5).

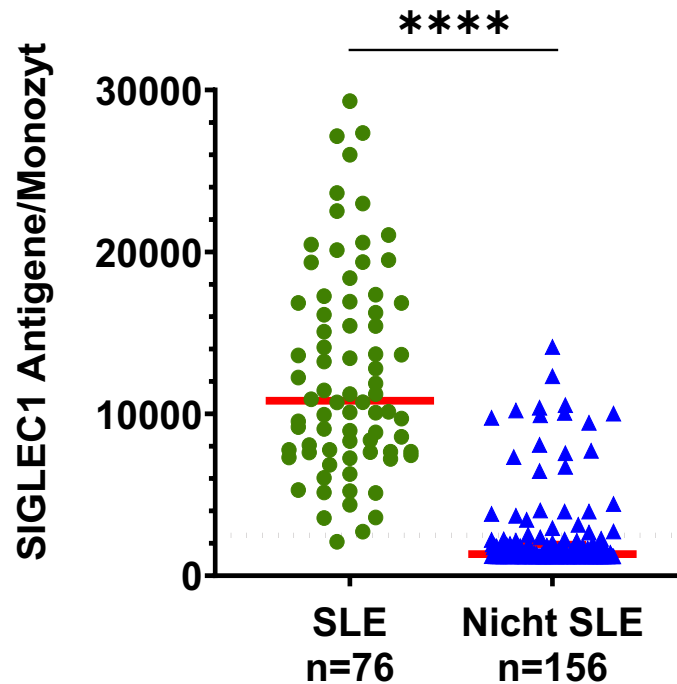


Abbildung 5: SIGLEC1 Expression in der SLE vs. Nicht SLE Kohorte

Statistische Analyse: Mann-Whitney- U Test $p < 0,0001$. Die rote Linie zeigt folgende Mediane: SLE 10724 (2099-29314), Nicht SLE 1341 (1200-141299). Gestrichelte Linie: 2500 (=Grenzwert SIGLEC1) (modifiziert nach Zorn-Pauly et al., 2021⁴⁷)

In den Nicht-SLE Subgruppen fanden sich folgende Mediane (Interquartilsabstand), siehe Abbildung 6:

- Ohne endgültige Diagnose: 1341 (1200-14129)
- Kollagenosen: 1606 (1200-12320)
- Andere rheumatisch-entzündliche Erkrankungen: 1391 (1200-10380)
- Andere Autoimmunerkrankungen: 1267 (1200-2734)

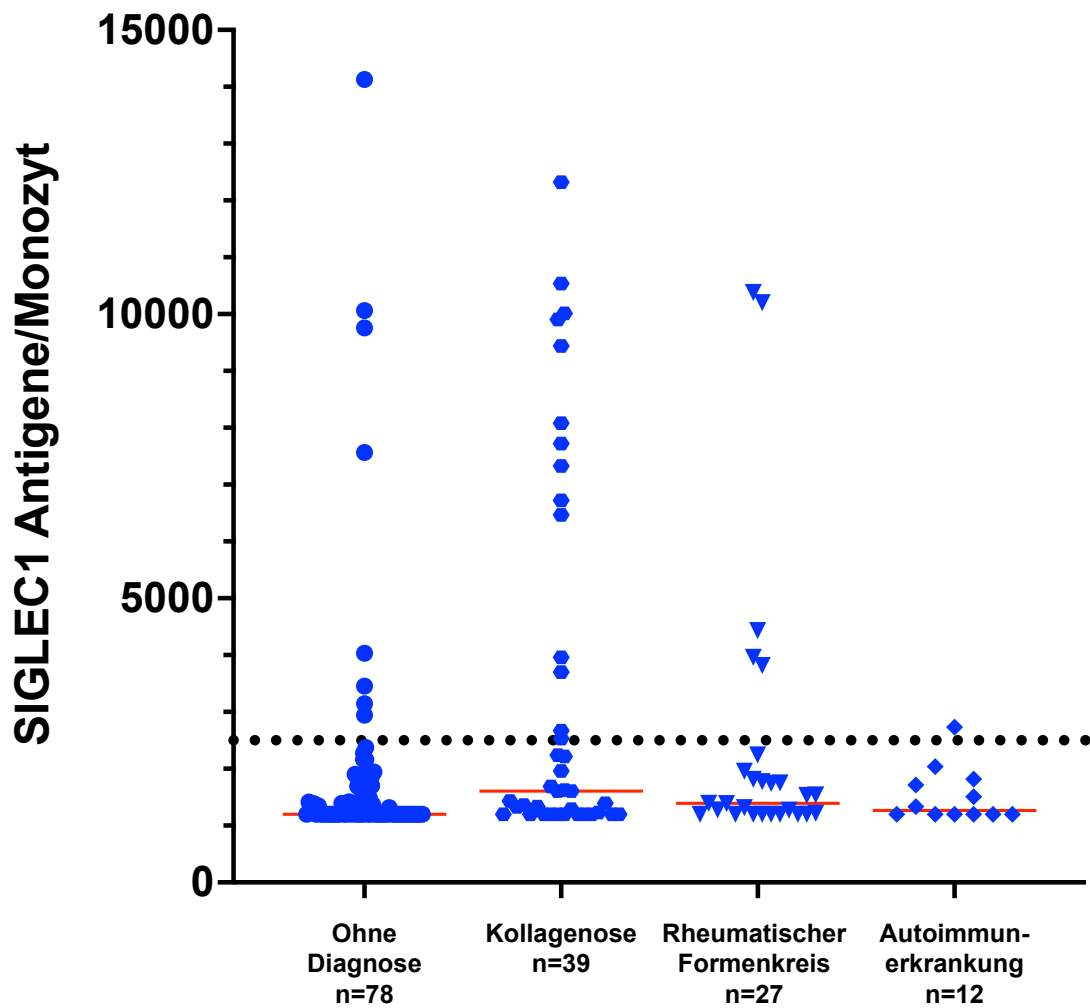


Abbildung 6: Deskriptive Darstellung der SIGLEC1 Werte in den Nicht SLE Subgruppen

Die rote Linie zeigt folgende Mediane: ohne Diagnose 1200 (1200-14129), Kollagenose 1606 (1200-12320), Rheumatischer Formenkreis 1391 (1200-10380), Autoimmunerkrankung 1200 (1200-2734). Gestrichelte Linie: 2500 (= Grenzwert SIGLEC1). (eigene Darstellung: Zorn-Pauly, Lydia)

Der höchste mediane SIGLEC1 Wert wurde in der Kollagenose Gruppe gemessen, woraufhin diese Gruppe genauer analysiert wurde. Die Studienpopulation unterteilte sich dahin weiter:

- Kollagenosen exklusive SLE (n=39)
- Kollagenosen inklusive SLE (n=115)
- Keine Kollagenosen (n=117).

Der Vergleich der SLE Erstdiagnosen mit der Kollagenosen exklusive SLE Gruppe zeigte erhöhte SIGLEC1 Werte in der SLE-Kohorte ($p < 0,0001$).

Ebenso signifikant erhöhte SIGLEC1 Werte konnten in der Kollagenosen Gruppe inklusive SLE im Bezug zur Keine Kollagenosen Gruppe gefunden werden ($p < 0,0001$), siehe Abbildung 7.

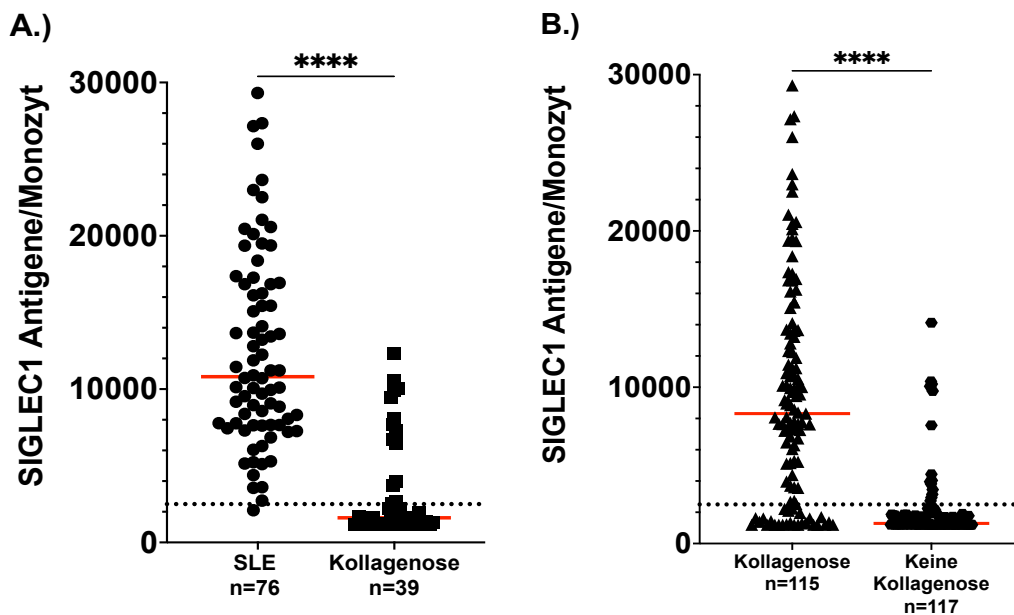


Abbildung 7 A, B: SIGLEC1 Werte bei Patient*innen mit Kollagenosen

A, B.) Statistische Analyse: Mann-Whitney-U Test, $p < 0,0001$. Die rote Linie zeigt die Mediane. Gestrichelte Linie: 2500 (= Grenzwert SIGLEC1).

A.) SLE: 10813 (2099-29314); Kollagenose exklusive SLE: 1606 (1200-12320)

B.) Kollagenose inklusive SLE: 8315 (1200-39314); Keine Kollagenose: 1289 (1200-14129)

(eigene Darstellung: Zorn-Pauly, Lydia)

3.3 Diagnostische Wertigkeit von Standard-SLE Biomarkern und SIGLEC1 im direkten Vergleich

Sensitivität, NPW sowie LR- dienen zum Ausschluss bzw. Screening einer suszipierten Erkrankung. Die Spezifität, der PPW und die LR+ hingegen dienen dem Einschluss bzw. Bestätigung einer Diagnose.

Für SIGLEC1-Werte über dem Schwellenwert von 2500 Antigenen/Monozyt wurde eine Sensitivität von 98,7 %, eine Spezifität von 82,1 %, ein NPW von 99,2 % und ein PPW

von 72,8 % in der SLE-Kohorte berechnet. Der PPW und NPW stehen in direktem Zusammenhang mit der Prävalenz einer Erkrankung. Es erfolgte eine Hochrechnung der in dieser Studie dokumentierten Werte mit der weltweit höchsten gemeldeten SLE-Prävalenz ¹. Daraus ergab sich ein NPW von > 99,9 % und PPW von 1 %.

Nach Jaeschke et al. ⁴⁸ kann der diagnostische Nutzen eines Tests anhand von LR in folgender Skala abgestuft werden:

Diagnostische Nutzen	LR+	LR-
Überlegen	LR+>10	LR-<0,1
Stark	5<LR+<10	0,1<LR-<0,2
Schwach	2<LR+<5	0,2<LR-<0,5
Nicht nützlich	1<LR+<2	0,5<LR-<1

Für SIGLEC1 wurde eine LR+ von 5,51 und eine LR- von 0,02 ermittelt, die restlichen Berechnungen finden sich in Tabelle 5. Daraus lässt sich schließen, dass ein negatives SIGLEC1-Ergebnis sowie negative ANA-Titer „überlegen“ sind, um die Verdachtsdiagnose SLE auszuschließen. Zur Bestätigung von SLE zeigten sich ein erniedrigtes C4 sowie positive anti-Sm-Ak als „überlegen“, positives SIGLEC1 sowie anti-dsDNA-Ak als „stark“. „Nicht nützlich“ zeigten sich zum SLE Ausschluss anti-Sm-Ak und erniedrigtes C4 sowie zur SLE Bestätigung der ANA Titer.

Tabelle 5 A, B: Diagnostische Wertigkeit von Standard - SLE Biomarkern und SIGLEC1

A.) Parameter zum Ausschluss bzw, Screening einer Diagnose

Biomarker (Einheit)	Grenzwert	Sensitivität (%)	NPW (%)	LR-	Relevanz zum Ausschluss
ANA (Titer)	1:80	100,0	100,0	0,000	überlegen
Anti-dsDNA-Ak (IU/l)	20	81,4	90,4	0,221	schwach
Anti-Sm-Ak (IU/l)	20	20,0	73,2	0,811	nicht nützlich
C3 (mg/l)	900	65,8	82,6	0,414	schwach
C4	100	39,5	75,8	0,622	nicht nützlich

(mg/l)					
SIGLEC1	2500	98,7	99,2	0,016	überlegen
(Antigene/Monozyt)					

B.) Parameter zum Einschluss bzw, Bestätigung einer Diagnose

Biomarker (Einheit)	Grenzwert	Spezifität (%)	PPW (%)	LR+	Relevanz zum Einschluss
ANA (Titer)	1:80	45,8	47,5	1,845	nicht nützlich
Anti-dsDNA-Ak (IU/l)	20	84,2	71,3	5,152	stark
Anti-Sm-Ak (IU/l)	20	98,7	87,5	15,285	überlegen
C3 (mg/dl)	900	82,6	65,8	3,782	schwach
C4 (mg/dl)	100	97,3	88,2	14,630	überlegen
SIGLEC1 (Antigene/Monozyt)	2500	82,1	72,8	5,514	stark

Nach Jaeschke et al. ⁴⁸ kann der diagnostische Nutzen eines Tests grob nach der Likelihood Ratio in „überlegen“ ($LR+ > 10$; $LR- < 0,1$); „stark“ ($5 < LR+ < 10$; $0,1 < LR- < 0,2$); „schwach“ ($2 < LR+ < 5$; $0,2 < LR- < 0,5$) und „nicht nützlich“ ($1 < LR+ < 2$; $0,5 < LR- < 1$) abgestuft werden. (modifiziert nach Zorn-Pauly et al., 2021 ⁴⁷)

Um auszudrücken, wie stark ein veränderter Biomarker mit dem Vorhandensein der Erkrankung SLE in Zusammenhang steht, wurden die diagnostischen Odd's Ratios aus dem Quotienten von LR+ und LR- berechnet. Es handelt sich hierbei um eine Maßzahl, welche die diskriminatorische Fähigkeit eines Tests beurteilt. Je höher diese ausfällt, desto größer ist die Fähigkeit des Tests. Die diagnostische Odd's Ratio von SIGLEC1 wurde mit 348,228 berechnet, die anderen Werte der Biomarker finden sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Berechnung der diagnostischen Odds Ratio

Biomarker	Diagnostische Odds Ratio
Anti-Nuklear-Ak (Titer)	*
Anti-dsDNA-Ak (IU/l)	23,222
Anti-Sm-Ak (IU/l)	18,981
C3 (mg/dl)	9,133
C4 (mg/dl)	23,528
SIGLEC1 (Antigene/Monozyt)	348,228

Formel: Odds Ratio = LR+ / LR-. Für die ANA konnte diese aufgrund einer Division durch Null nicht berechnet werden. (eigene Darstellung: Zorn-Pauly, Lydia)

Da sich sowohl negative ANA – Titer sowie ein negativer SIGLEC1 Wert als überlegen zum SLE-Ausschluss präsentierten, wurden diese auf eine mögliche Korrelation untersucht.

In dieser Studie konnte keine Korrelation zwischen ANA-Titer und SIGLEC1 Wert festgestellt werden ($p = 0,1461$, $r = 0,1695$), siehe Abbildung 8.

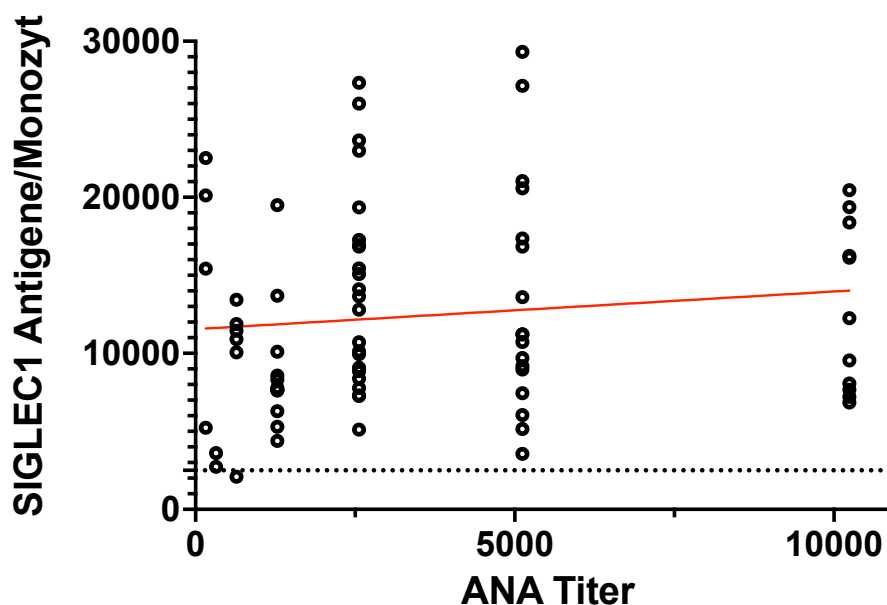


Abbildung 8: Korrelation der ANA-Titer und SIGLEC1 Werte in der SLE Kohorte

Statistische Analyse: Spearman Rank Test: $p = 0.1461$, ns, $r = 0,1695$ (95 % KI: $-0,06660$ to $0,3876$)

Die rote Linie zeigt die einfache lineare Regression. Gestrichelte Linie: 2500 (= Grenzwert SIGLEC1). (eigene Darstellung: Zorn-Pauly, Lydia)

3.3 ROC-Kurven Analyse der SLE-Biomarker

Die größte AUC bemaß sich bei SIGLEC1 mit 0,95, siehe Abbildung 9. Mit Hilfe des De-Long-Tests wurde festgestellt, dass die AUC des SIGLEC1 Tests signifikant größer war als die des ANA-Tests (AUC = 0,88, $p = 0,031$), C3 (AUC = 0,83, $p = 0,001$) und C4 (AUC = 0,83, $p = 0,002$). Nur die AUC des Anti-dsDNA-ELISA (AUC=0,90, $p=0,163$) unterschied sich nicht signifikant von der des SIGLEC1.

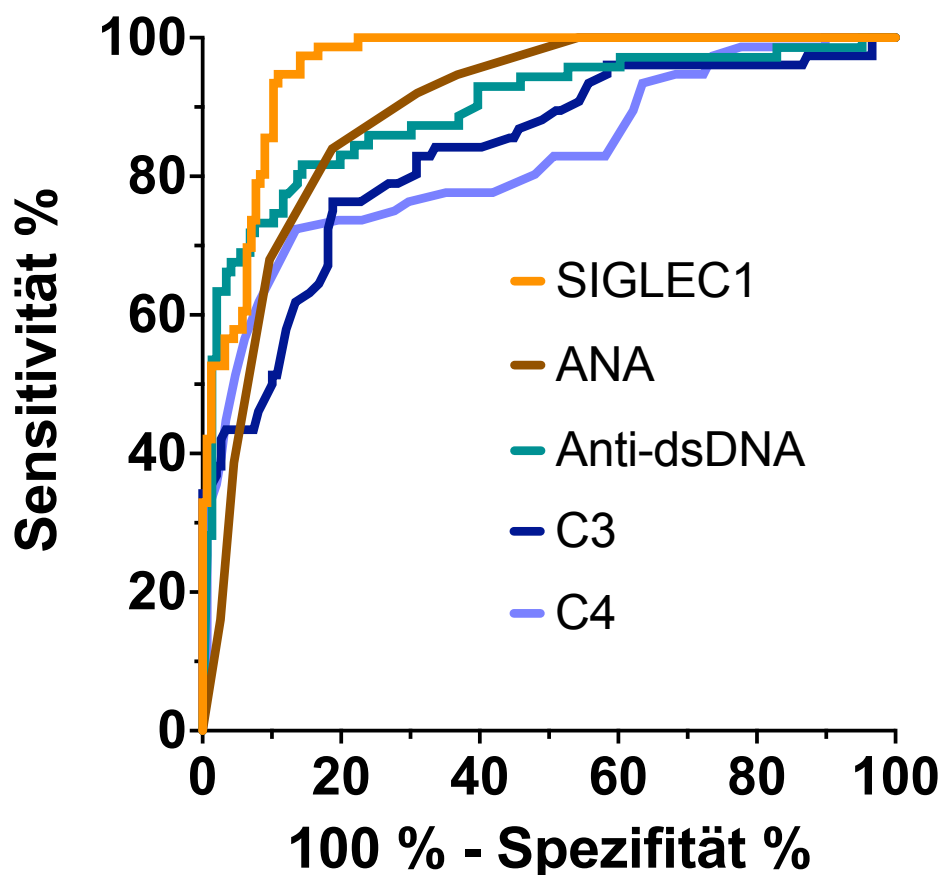


Abbildung 9: ROC Kurven Analyse der SLE Biomarker

ROC Kurven Analyse der SLE Biomarker SIGLEC1, ANA, anti-dsDNA, C3 und C4 in der SLE und Nicht SLE Kohorte. (modifiziert nach Zorn-Pauly et al., 2021⁴⁷)

3.4 Klinische Assoziationen mit erhöhten SIGLEC1 Werten in der SLE-Kohorte

Es wurden signifikant erhöhte SIGLEC1 Werte bei Patient*innen mit Fieber ($p = 0,0039$), Nierenbeteiligung ($p < 0,0001$) sowie Myalgien ($p = 0,0161$) berechnet, siehe Abbildung 10. Hingegen zeigte bei Fatigue ($p = 0,5439$), Raynaud-Symptomatik ($p = 0,5798$), Photosensitivität ($p = 0,6361$), Alopezie ($p = 0,8181$), Erythem ($p = 0,4674$), oralen/nasalen Ulzerationen ($p = 0,7414$), Sicca-Symptomatik ($p = 0,3947$), Myositis ($p = 0,0896$), Arthralgien ($p = 0,2639$), Arthritis ($p = 0,6074$), Pleuritis ($p = 0,9835$), Perikarditis ($p = 0,0982$), ZNS Symptomen ($p = 0,1317$) oder Vaskulitis ($p = 0,1381$) kein signifikanter Unterschied.

Insbesondere bei einer Nierenbeteiligung konnte ein erhöhtes SIGLEC1 gezeigt werden, welche in der Regel auf eine schwere Erkrankung hinweist. Zur näheren Betrachtung der Krankheitsschwere in Bezug zu SIGLEC1 wurde eine Korrelation zwischen der SIGLEC1 Höhe und der Krankheitsschwere in der SLE Kohorte berechnet. Die Krankheitsschwere wurde aus der Summe der einzelnen Punkte aus den EULAR/ACR 2019 Klassifikationskriterien definiert. Es konnte deutlich gezeigt werden, dass der Krankheitsschweregrad mit der Höhe der SIGLEC1 Werte korreliert ($p = 0,0059$, $r = 0,3133$), siehe Abbildung 11 A. Weiter wurde eine Korrelationsanalyse zwischen der Höhe der SIGLEC1 Expression und der gemessenen Krankheitsaktivität mittels des SLEDAI 2K durchgeführt. Hier konnte ebenso ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p < 0,0001$, $r = 0,5621$), siehe Abbildung 11 B.

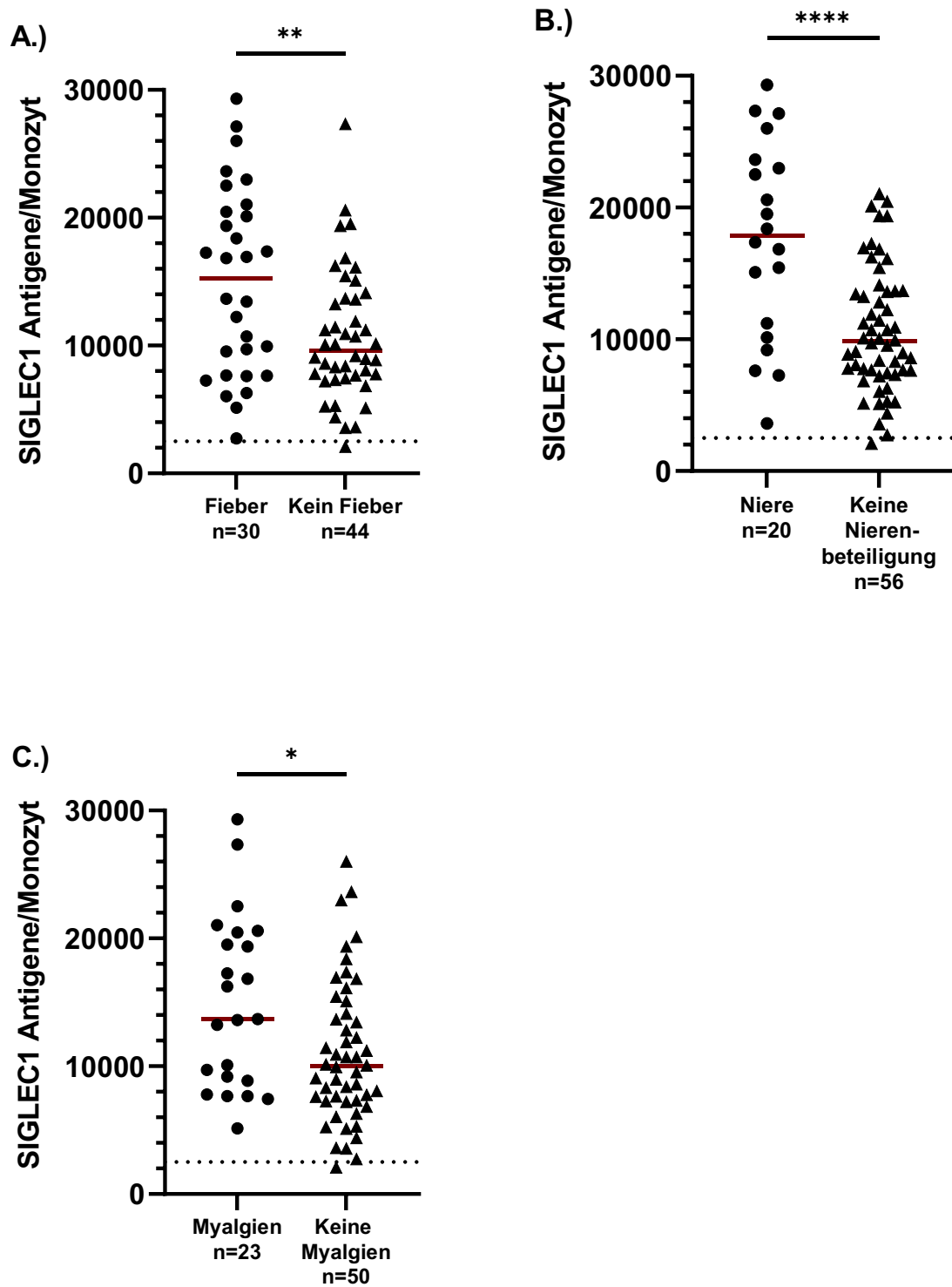


Abbildung 10 A, B, C: Klinische Assoziation mit erhöhtem SIGLEC1

Zu sehen sind die klinischen Assoziationen mit signifikant erhöhten SIGLEC1. Statistische Analyse: ungepaarter T - Test.

A.) Fieber: 15250 (2729-29314) vs. 9625 (2099-27340), $p = 0,0039$.

B.) Nierenbeteiligung: 17874 (3603-29314) vs. 9826 (2099-21040), $p < 0,0001$.

C.) Myalgien: 13686 (5148-29314) vs. 10009 (2099-26007), $p = 0,0161$.

Rote Linie: Mediane. Gestrichelte Linie: 2500 (= Grenzwert SIGLEC1).

(eigene Darstellung: Zorn-Pauly, Lydia)

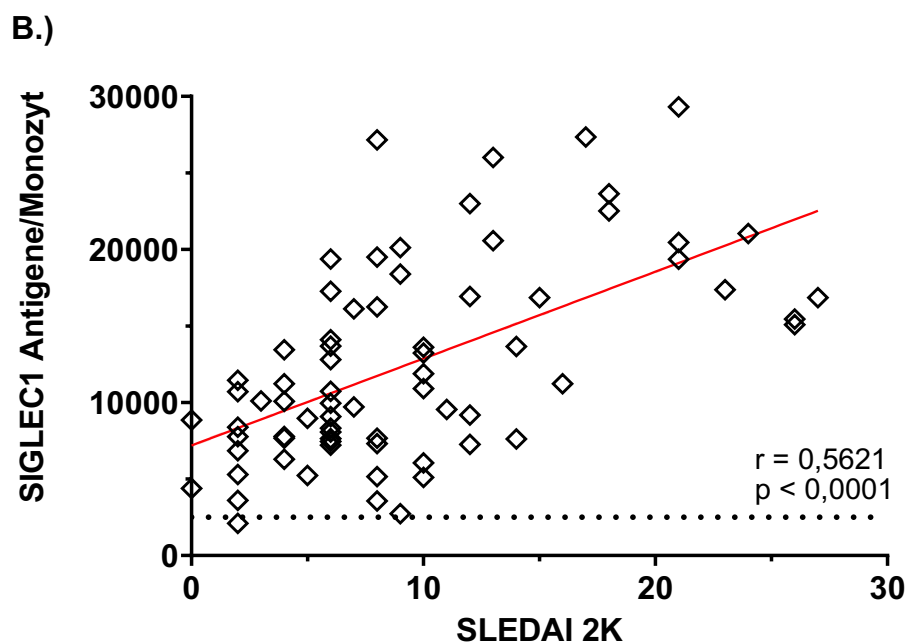
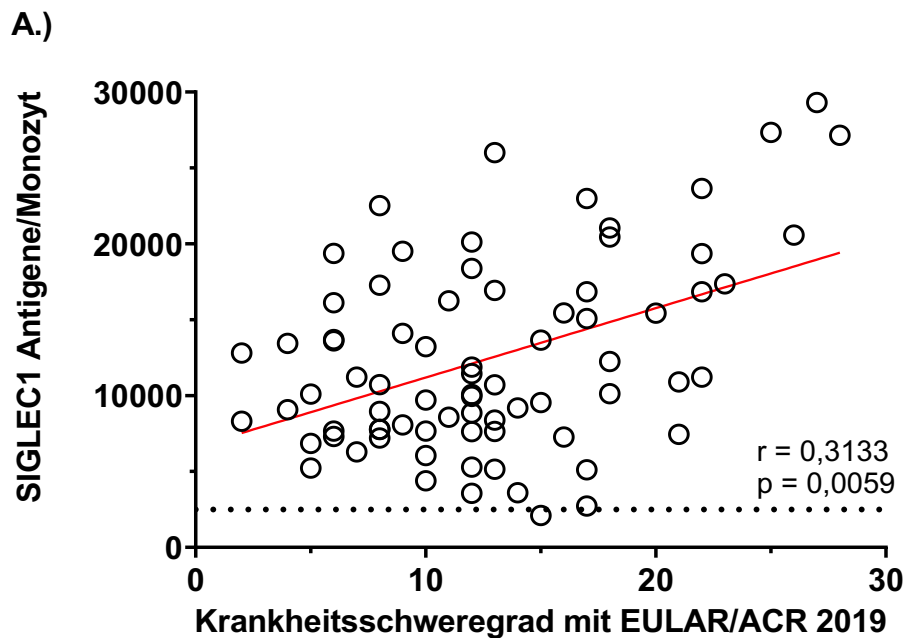


Abbildung 11 A, B: SIGLEC1 Werte in Korrelation zum Krankheitsschweregrad und zur Krankheitsaktivität

A.) Gezeigt wird der Krankheitsschweregrad, berechnet durch Addieren der EULAR/ACR 2019 Klassifikationskriterien in Korrelation zu den SIGLEC1 Werten: $p = 0,0059$, $r = 0,3133$ (95 % KI: 0,08778 - 0,5082)

B.) Gezeigt wird die Krankheitsaktivität gemessen am SLEDAI 2K in Korrelation zu den SIGLEC1 Werten: $p < 0,0001$, $r = 0,5621$ (95 % KI: 0,3740 - 0,7059)

Die statistische Analyse wurde mit dem Spearman rank Test durchgeführt. Die rote Linie zeigt die einfache lineare Regression. Gestrichelte Linie: 2500 (=Grenzwert SIGLEC1). (modifiziert nach Zorn-Pauly et al., 2021⁴⁷).

3.5 Dynamik von SIGLEC1 in der SLE-Kohorte nach drei und sechs Monaten

Um den Verlauf der SIGLEC1 Werte sowie des SLEDAI 2Ks zu evaluieren, wurden die Patient*innen nach drei und sechs Monate erneut untersucht. Es wurden alle Erstdiagnosen in das Follow-Up aufgenommen bei denen eine vollständige Dokumentation drei und sechs Monate nach Erstdiagnose stattgefunden hat, dies war bei 26 Patient*innen der Fall. Es konnte gesehen werden, dass die SIGLEC1 Werte im Verlauf abnehmen, signifikant vom Messpunkt null zu drei Monate ($p = 0,0043$,) sowie null zu sechs Monate ($p = 0,0009$), siehe Abbildung 12 A.

Konkordant dazu konnte festgestellt werden, dass der SLEDAI 2K im Verlauf von drei und sechs Monaten abnimmt, signifikant vom Messpunkt null zu drei Monate ($p = 0,0457$) sowie null zu sechs Monate ($p = 0,0009$), siehe Abbildung 12 B.

Interessanterweise konnte weder beim SIGLEC1- noch beim SLEDAI 2K Verlauf eine signifikante Dynamik vom Monat Drei zum Monat Sechs eruiert werden.

Es verblieben 69 % der Patient*innen mit einem positiven und nur 31 % mit einen negativen SIGLEC1 Wert nach sechs Monaten. In diesen beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied in der Höhe des SLEDAI 2K festgestellt werden ($p = 0,563$), siehe Abbildung

13.

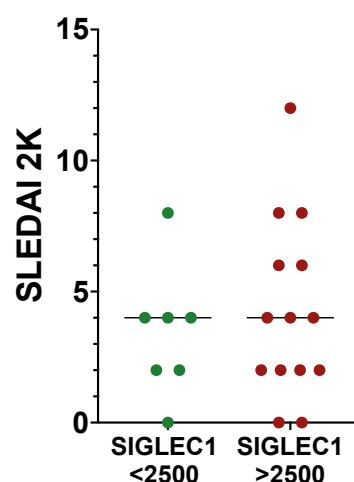


Abbildung 12: SLEDAI 2K zu SIGLEC1 sechs Monate nach Erstdiagnose

Zu sehen sind SLE Patient*innen (n=21) mit negativen oder positiven SIGLEC1 in Bezug zum SLEDAI 2K sechs Monate nach Erstdiagnose. Statische Analyse: ungepaarter T - Test: $p = 0,563$, ns. Die schwarze Linie zeigt die Mediane (4). (eigene Darstellung: Zorn-Pauly, Lydia)

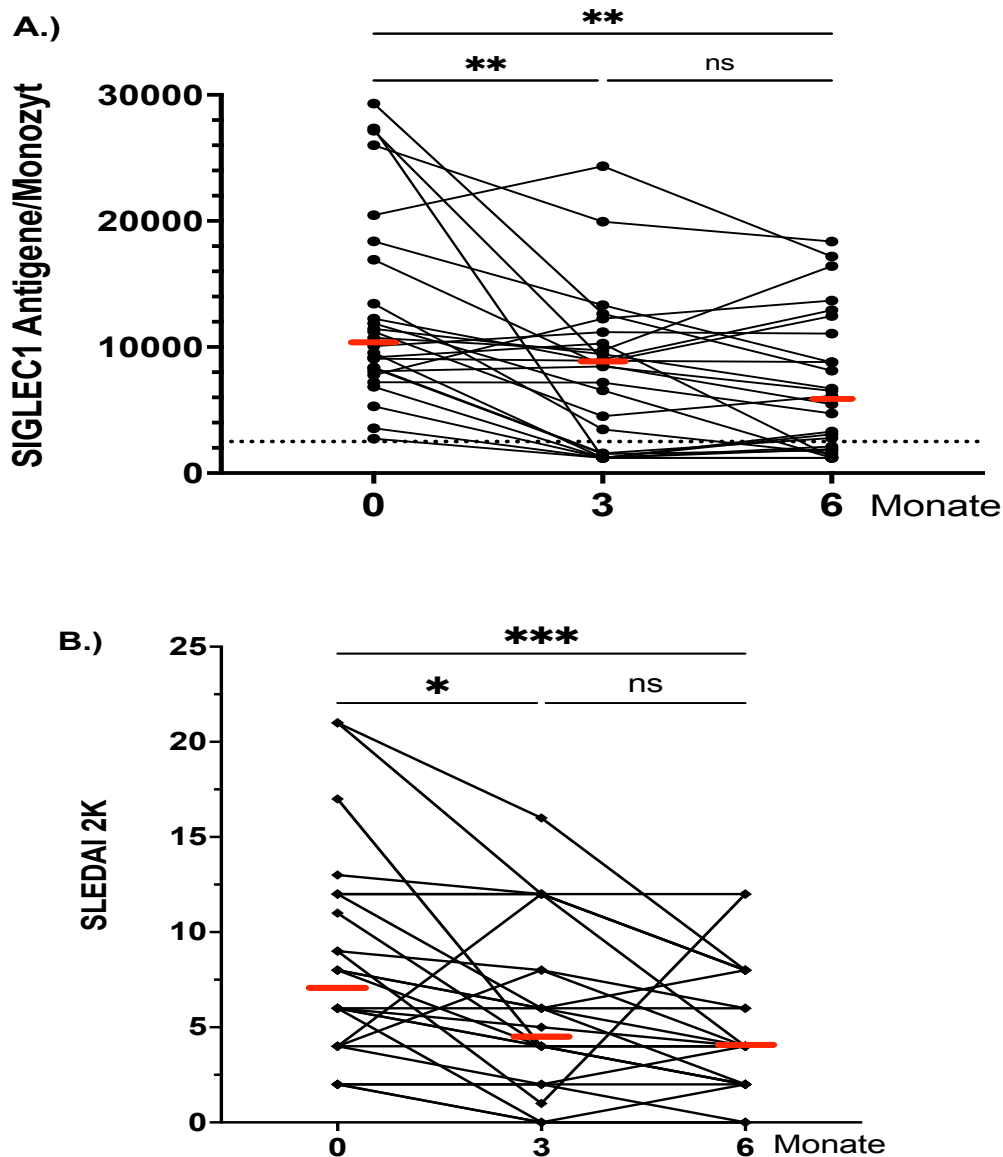


Abbildung 13 A, B: Verlauf der SLE Erstdiagnosen Kohorte über 6 Monate

A.) SIGLEC1 Werte im Verlauf von drei und sechs Monaten bei SLE Patient*innen (n=26). 0-3 Monate $p = 0,0043$, 0-6 Monate $p = 0,0016$, 3-6 Monate: $p > 0,9999$. Mediane: 0 Monate 10397 (2729-29314), 3 Monate 8500 (1200-24342), 6 Monate 5799 (1200-18369)

B.) SLEDAI 2K im Verlauf von drei und sechs Monaten bei SLE Patient*innen (n=20). 0-3 Monate $p = 0,0457$, 0-6 Monate $p = 0,0009$, 3-6 Monate: $p = 0,7155$. Mediane: 0 Monate 7 (2-21), 3 Monate 4,5 (0-16), 6 Monate 4 (0-12)

Statistische Analyse: Friedmann und Dunn's Test. Die rote Linie zeigt die Mediane. Gestrichelte Linie: 2500 (= Grenzwert SIGLEC1). (modifiziert nach Zorn-Pauly et.al., 2021 ⁴⁷)

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurde erstmalig der Stellenwert des Interferon-Biomarkers SIGLEC1 bei 76 SLE Erstdiagnosen sowie 156 SLE-Verdachtsfällen untersucht. Die Expression von SIGLEC1 zeigte sich deutlich erhöht in der SLE-Gruppe. Bei 75 von 76 SLE Erstdiagnosen konnte ein positiver SIGLEC1 Wert gemessen werden. Für SIGLEC1 wurde eine Sensitivität von 98,7 %, eine Spezifität von 82,1 %, ein NPW von > 99,9 % und ein PPW von 1 % (beide hochgerechnet auf die Prävalenz von SLE) sowie eine LR- von 0,02 und eine LR+ von 5,51 berechnet.

Im Vergleich der diagnostischen Performanz der SLE-Biomarker, zeigten sich SIGLEC1 und ANA-Titer als überlegen zum Ausschluss der Erkrankung. Zur Bestätigung von SLE präsentierten sich ein erniedrigtes C4 sowie positive anti-Sm-Ak als überlegene, positives SIGLEC1 sowie anti-dsDNA-Ak als starke Biomarker. Nicht nützlich zum SLE-Ausschluss erwiesen sich anti-Sm-Ak und erniedrigtes C4 sowie zur SLE-Bestätigung der ANA-Titer. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die SIGLEC1 Werte mit der Krankheitsschwere sowie mit der aktuellen Krankheitsaktivität positiv korrelieren. Bei den meisten Patient*innen war im Verlauf von sechs Monaten weiterhin eine Interferonaktivität messbar, allerdings nahm der mediane SIGLEC1 Wert ab (z.B. durch Therapieanpassung).

Besonderes hohe SIGLEC1 Werte konnten bei Patient*innen mit Nierenbeteiligung, Fieber und Myalgien beobachtet werden.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

In dieser Studie wurden vor allem Frauen im gebärfähigen Alter eingeschlossen, dies entspricht der epidemiologischen Verteilung von SLE erkrankten Patient*innen. In der SLE-Kohorte wurden auch neudiagnostizierte Kinder ab einem Alter von 3 Jahren eingeschlossen, wodurch sich der errechnete Altersunterschied in den beiden Gruppen ergab. Es ließ sich keine Korrelation zwischen dem Alter der Patient*innen und der Höhe des SIGLEC1-Wertes feststellen. Dies hebt hervor, dass Patient*innen im Alter von drei Jahren bis zum 76. Lebensjahr eine positive Interferonsignatur aufweisen können.

In der Nicht SLE Gruppe zeigten sich diverse endgültige Diagnosen, was dem heterogenen Bild der Verdachtsfälle und auch der Erkrankung selbst entspricht. Als häufige Differenzialdiagnose konnte eine Erkrankung aus der Gruppe der Kollagenosen festgestellt werden.

75 von 76 Lupus Patient*innen wiesen ein positives SIGLEC1 zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf. Nur eine Patientin im Alter von 41 Jahren mit klinisch weitgehender Symptombefreiheit und Vorbehandlung mit Hydroxychloroquin zeigte ein negatives SIGLEC1. Da die Patientin bereits 8 Jahre vor der Diagnosestellung klinisch auffällig war, jedoch zu diesem Zeitpunkt keine SIGLEC1 Messung stattfand, kann nicht eindeutig geklärt werden, ob sie jemals eine Interferonsignatur aufwies. Eine deutlich erhöhte SIGLEC1 Expression wurde in der SLE-Gruppe im Vergleich zur Nicht-SLE Gruppe gemessen. In der Nicht-SLE Gruppe konnten in der Subgruppe Kollagenosen die höchsten Mediane gemessen werden. Vergleicht man jedoch die SLE-Kohorte mit anderen Kollagenosen wurde ersichtlich, dass sich auch hier erhöhte Werte in der SLE-Gruppe gefunden haben. Dies deutet darauf hin, dass SIGLEC1 für SLE unter den Kollagenosen eine besondere Stellung einnimmt.

Mit einer Sensitivität von 98,7 %, einem NPW von > 99,9 % sowie einer LR- von 0,02 ist SIGLEC1 ein bedeutsamer Biomarker, um einen SLE auszuschließen. In der Studienkohorte performten Standardbiomarker wie ANA, anti-dsDNA-Ak, anti-Sm-Ak, C3 und C4 schlechter als SIGLEC1. Entscheidend ist die Wertigkeit des Biomarkers für den Ein- bzw. Ausschluss zu kennen. Es konnte in unsere Studie keiner der Biomarker für beide Aufgaben eine hervorragende Leistung erbringen.

Die diagnostische Wertigkeit eines normalen SIGLEC1 ist vergleichbar mit dem aktuell genutzten ANA Titer zum Ausschluss eines SLE, mit dem negativen CRP zum Ausschluss einer Riesenzellarteritis ⁴⁹ oder dem negativen D-Dimere zum Ausschluss einer Thrombose ⁵⁰.

Da die Interpretation von ANA-Mustern für Hausärzte und Internisten aufgrund fehlender Ausbildung in Ihrem Medizinstudium oft nicht möglich ist und ANA-Muster bei Screeninguntersuchungen in bis zu 20 % der Normalbevölkerung auftreten ⁵¹, ist die Wahrscheinlichkeit gegeben auch bei einem Nicht-SLE-Patienten eine positives ANA-Befund zu finden. So werden zum Beispiel Anti-DFS70-Antikörper, die ein dicht fein gesprenkeltes Muster auf dem ANA-Test induzieren und hochprävalent bei der atopischen Dermatitis vorkommen, für bis zu 54 % aller falsch-positiven ANA-Befunde verantwortlich gemacht

Zahlreiche Medikamente, höheres Lebensalter, Infekte, Tumorerkrankungen, Organ-spezifische Autoimmunerkrankungen wie die Hashimoto-Thyreoditis oder die Autoimmun-Hepatitis können einen positiven ANA-Befund bewirken wobei die Differenzierung oder Einordnung der Muster selbst für Rheumatologen nicht Teil der Routine ist ⁵³. In diesem Kontext kann SIGLEC1 als ein Laborparameter, der zusätzliche diagnostische Sicherheit bringt, wertvoll sein.

SIGLEC1 ist jedoch unspezifisch, da Interferonsignaturen beispielsweise bei viralen Infekten wie SARS-CoV2 ³⁴ oder anderen rheumatologischen Erkrankungen wie dem Sjögren Syndrom ³⁵ ebenfalls vorkommen.

In unserer Kohorte wurde im Gegensatz dazu eine hohe Spezifität berechnet. Dies kann mit der Studienpopulation in Zusammenhang stehen, da alle Patient*innen durch eine Zuweisung an die Universitätsklinik präselektiert waren. Entscheidend für die Relevanz der Sensitivität und Spezifität ist die Vortestwahrscheinlichkeit. Berechnet man den positiv prädiktiven Wert nur für die Studienpopulation ergibt sich ein Wert von 72,8 %. Wird dieser jedoch auf die weltweite Prävalenz von SLE hochgerechnet zeigt sich ein deutlich schlechterer Wert bei 1 %.

Im Rahmen der Festlegung der EULAR/ACR 2019 Klassifikationskriterien wurde herausgefunden, dass die überwiegende Mehrheit an SLE-Erkrankten 97,8 % (95 % CI 96,8, 98,5) positive ANA-Titer zu diesem Zeitpunkt oder in der Vergangenheit aufweisen, eine Kontrollgruppe mit Angabe der Spezifität wurde nicht integriert ⁵⁴. Mit dieser Berechnung wurden die ANA-Titer zum obligatorischen Einschlusskriterium von SLE. Daher weisen auch alle Erstdiagnosen in der untersuchten Kohorte positive ANA – Titer auf. Allein mit einem negativen ANA oder negativen SIGLEC1 ist es sehr unwahrscheinlich an einem SLE erkrankt zu sein, nicht jedoch 100 % ausgeschlossen. Essenziell ist es die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorhandensein eines SLE mit Anamnese und Klinik zu erhöhen.

Besonders hohe SIGLEC1 Werte konnten bei Nierenbeteiligung, Fieber und Myalgien beobachtet werden. Die klinische Assoziation zur Nierenbeteiligung ⁵⁵ und Fieber ⁵⁶ sind bereits bekannt und decken sich mit dieser Arbeit. Arazi et al. zeigten 2019, dass eine positive Korrelation zwischen der Interferonsignatur auf peripheren Blutzellen und an den Nierenzellen selbst besteht ⁵⁷.

Die SIGLEC1-Werte korrelierten mit der Krankheitsaktivität, welche mit dem SLEDAI 2K gemessen wurde. Rose et.al konnten 2013 bereits feststellen, dass Interferonbiomarker wie IFN α , IP-10 und SIGLEC1 mit der Krankheitsaktivität korrelieren²⁸. Weiteres zeigten Yuan et al. eine Korrelation zwischen dem Interferon-stimulierte Gen 15 und dem SLEDAI 2K⁵⁸. Erstmals wurde auch die Krankheitschwere (Summe der vorhandenen EULAR/ACR 2019 Klassifikationskriterien) mit einem Interferonbiomarker korreliert. Hier zeigte sich wie erwartet auch eine positive Korrelation. Diese Korrelationen zeigen, dass die Höhe von SIGLEC1 als Ergänzung zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs genutzt werden kann.

Außerdem stellten wir fest, dass es zu einem signifikantem Abfall der Interferonsignatur nach Therapieanpassungen innerhalb von sechs Monaten kam, was auf einen dynamischen Verlauf der Signatur hinweist. Konkordant dazu zeigte sich ein Abfall des SLEDAI 2K. Interessanterweise konnte kein Bezug zu SIGLEC1 Positivität bzw. Negativität und der Höhe des SLEDAI 2K im Follow-Up nach sechs Monaten festgestellt werden, dies lässt sich in erster Linie durch eine immunsuppressive Therapieanpassung erklären.

4.3 Einbettung der Hauptergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

Dies ist die erste Arbeit, welche die diagnostische Wertigkeit eines Interferonbiomarker für die Erstdiagnose eines SLE in einer großen Inzptionskohorte untersuchte und diesen in Bezug zu anderen etablierten Biomarkern gestellt hat.

Feng et al. untersuchten den diagnostischen Nutzen von fünf IFN-stimulierten Genen für die Diagnose von SLE bei 69 Patient*innen, welche mit Glukokortikoiden behandelt wurden und eine Krankheitsdauer von bis zu 22 Jahren aufwiesen⁵⁹. Sie berechneten eine Sensitivität und Spezifität zwischen 70 und 80 % je nach verwendetem Cut-off⁵⁹. Hier wurden spezifisch keine SLE Patient*innen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eingeschlossen.

Yuan et al. beschrieben eine AUC von 0,83, eine Sensitivität von 89 % und eine Spezifität von 69 % für das Interferon-stimulierte Gen 15 in einer unbehandelten Kohorte von 28 neu diagnostizierten SLE-Patient*innen⁵⁸.

In beiden Studien wurden die diagnostische Wertigkeit der Interferonbiomarker nicht mit den Standard-SLE Biomarkern verglichen.

Nielsen et al. zeigten 2014, dass das Galectin-3-bindende Protein (G3BP) mit der Interferonsignatur korreliert und bei SLE vermehrt exprimiert wird. Hier konnte ebenfalls eine positive Korrelation zwischen einem Interferonbiomarker und SLE gezeigt werden⁶⁰. Allerdings wurden hier weder SLE Erstdiagnosen untersucht noch die diagnostische Wertigkeit berechnet. Peretz et al. konnten 2021 zeigen, dass sich G3BP als ein neuer Prädiktor für venöse Thrombosen bei SLE eignet⁶¹, was den Nutzen von Interferonbiomarkern erweitert.

4.4 Limitationen

Es handelt sich in der Studienpopulation um präselektionierte Patient*innen mit Zuweisung an eine Universitätsklinik. Aus diesem Grund sind ein Teil der Patient*innen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits vortheraipiert. Die Studie wurde monozentrisch durchgeführt mit einer limitierten Anzahl an Patient*innen in der Inzeptionskohorte. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv, was die Aussagekraft über die klinische Manifestation bei den Patient*innen beeinflussen kann. Grundlegend handelt es sich jedoch um eine diagnostische Arbeit, wofür eine retrospektive Datenerhebung valide ist.

In dieser Arbeit erfolgte kein Vergleich zu anderen Interferonbiomarkern mit SIGLEC1. Relevantes Hindernis dafür war, dass kein einheitlicher Standard besteht. Die am häufigsten benutzte Vollblutinterferonsignatur ist störanfällig, da Typ-1 IFN Leukozytensubpopulationen beeinflussen und sich daher zellspezifische Interferonsignaturen sowie Veränderungen in der Zusammensetzung der Blutzellen ergeben⁶².

4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Die durchgeführte Studie zeigt auf, welchen Nutzen die Messung des Interferon-Biomarkers SIGLEC1 für den diagnostischen Prozess beim SLE haben kann. Da nahezu alle SLE Erstdiagnosen erhöhte SIGLEC1 Werte aufwiesen lässt sich ableiten, dass Typ-1 IFN ein Markenzeichen zu Beginn der Erkrankung darstellt. Mit einem NPW > 99,9 % ist SIGLEC1 ein exzellenter Biomarker zum Ausschluss eines SLE. In dieser Studienkohorte zeigten sich ANA als nicht nützlich zum SLE-Einschluss aufgrund der geringen Spezifität,

SIGLEC1 performte hier deutlich besser. Kaum nutzbar weder für den Einschluss noch die Bestätigung eines SLE zeigte sich ein erniedrigtes C3. Die untersuchten Biomarker anti-dsDNA- Ak, anti-Sm-Ak sowie erniedrigtes C4 fanden sich ebenso auf der schwachen Seite zur SLE Bestätigung. Schlussfolgernd lässt sich daher feststellen, dass einige etablierte Biomarker in dieser Kohorte deutlich schlechter im Vergleich zu SIGLEC1 performten und Bestandteil der aktuellen EULAR/ACR Klassifikationskriterien sind. Der Stellenwert von SIGLEC1, vergleichbar zu den ANA-Titern, zum SLE-Ausschluss regt daher an diesen in neue SLE-Klassifikationskriterien aufzunehmen. Relevantes Hindernis hierfür ist, dass SIGLEC1 nicht weltweit gemessen wird. Es ist daher sinnvoll weitere multi-zentrische Studien mit Interferonsignaturen bei Erstdiagnose eines SLE zu ergänzen. Weiters sollte ein Vergleich von unterschiedlichen Interferonbiomarkern untersucht werden um einen einheitlichen Standard zur Messung von Typ-1 IFN zu etablieren.

Literaturverzeichnis

1. Ward MM. Prevalence of physician-diagnosed systemic lupus erythematosus in the United States: results from the third national health and nutrition examination survey. *J Womens Health (Larchmt)* 2004; 13: 713-718. 2004/08/31. DOI: 10.1089/jwh.2004.13.713.
2. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K and Schneider M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 423-432. 2015/07/17. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0423.
3. Herold G. *Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2022 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis / Gerd Herold und Mitarbeiter*. Köln: Herold, Gerd, 2022.
4. 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, Lerstrom 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, Czirjak L, Doria A, Graninger W, Halda-Kiss B, Hasni S, Izmirly PM, Jung M, Kumanovics G, Mariette X, Padjen I, Pego-Reigosa JM, Romero-Diaz J, Rua-Figueroa Fernandez I, Seror R, Stummvoll GH, Tanaka Y, Tektonidou MG, Vasconcelos C, Vital EM, Wallace DJ, Yavuz S, Meroni PL, Fritzler MJ, Naden R, Dorner T and Johnson SR. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1151-1159. 2019/08/07. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214819.
5. Gladman DD, Ibanez D and Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29: 288-291. 2002/02/13.
6. Feng X, Zou Y, Pan W, Wang X, Wu M, Zhang M, Tao J, Zhang Y, Tan K, Li J, Chen Z, Ding X, Qian X, Da Z, Wang M and Sun L. Prognostic indicators of hospitalized patients with systemic lupus erythematosus: a large retrospective multicenter study in China. *J Rheumatol* 2011; 38: 1289-1295. 2011/04/05. DOI: 10.3899/jrheum.101088.
7. Feng X, Zou Y, Pan W, Wang X, Wu M, Zhang M, Tao J, Zhang Y, Tan K, Li J, Chen Z, Ding X, Qian X, Da Z, Wang M and Sun L. Associations of clinical features and prognosis with age at disease onset in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014; 23: 327-334. 2013/12/04. DOI: 10.1177/0961203313513508.
8. Zucchi D, Elefante E, Schiliro D, Signorini V, Trentin F, Bortoluzzi A and Tani C. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2022; 40: 4-14. 2022/01/29. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/nolysy.
9. 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 and Johnson SR. 2019 European League

Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019; 78: 1151-1159. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214819.

10. Lisnevskaja L, Murphy G and Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2014; 384: 1878-1888. 2014/06/03. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60128-8.

11. Wahren-Herlenius M and Dorner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet* 2013; 382: 819-831. 2013/09/03. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60954-X.

12. Isaacs A and Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1957; 147: 258-267. 1957/09/12. DOI: 10.1098/rspb.1957.0048.

13. Pestka S, Krause CD and Walter MR. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev* 2004; 202: 8-32. 2004/11/18. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2004.00204.x.

14. Fitzgerald-Bocarsly P, Dai J and Singh S. Plasmacytoid dendritic cells and type I IFN: 50 years of convergent history. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008; 19: 3-19. 2008/02/06. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2007.10.006.

15. Ronnblom L and Leonard D. Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med* 2019; 6: e000270. 2019/09/10. DOI: 10.1136/lupus-2018-000270.

16. Hooks JJ, Moutsopoulos HM, Geis SA, Stahl NI, Decker JL and Notkins AL. Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease. *N Engl J Med* 1979; 301: 5-8. 1979/07/05. DOI: 10.1056/NEJM197907053010102.

17. Ronnblom LE, Alm GV and Oberg KE. Possible induction of systemic lupus erythematosus by interferon-alpha treatment in a patient with a malignant carcinoid tumour. *J Intern Med* 1990; 227: 207-210. 1990/03/01. DOI: 10.1111/j.1365-2796.1990.tb00144.x.

18. Wilson LE, Widman D, Dikman SH and Gorevic PD. Autoimmune disease complicating antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32: 163-173. 2003/01/16. DOI: 10.1053/sarh.2002.37277.

19. Hall JC and Rosen A. Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 40-49. 2010/01/05. DOI: 10.1038/nrrheum.2009.237.

20. Sim TM, Ong SJ, Mak A and Tay SH. Type I Interferons in Systemic Lupus Erythematosus: A Journey from Bench to Bedside. *Int J Mol Sci* 2022; 23 2022/03/11. DOI: 10.3390/ijms23052505.

21. Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, Frasca L, Conrad C, Gregorio J, Meller S, Chamilos G, Sebasigari R, Ricciari V, Bassett R, Amuro H, Fukuhara S, Ito T, Liu YJ and Gilliet M. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 2011; 3: 73ra19. 2011/03/11. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001180.

22. Lood C, Blanco LP, Purmalek MM, Carmona-Rivera C, De Ravin SS, Smith CK, Malech HL, Ledbetter JA, Elkon KB and Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps enriched in oxidized mitochondrial DNA are interferogenic and contribute to lupus-like disease. *Nat Med* 2016; 22: 146-153. 2016/01/19. DOI: 10.1038/nm.4027.

23. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, Ruiz-Irastorza G and Hughes G. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16039. 2016/06/17. DOI: 10.1038/nrdp.2016.39.

24. Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V, Zegarra-Ruiz D, Dehner C, Khan N, Costa FRC, Tiniakou E, Greiling T, Ruff W, Barbieri A, Kriegel C, Mehta SS, Knight JR, Jain D, Goodman AL and Kriegel MA. Translocation of a gut pathobiont drives

- autoimmunity in mice and humans. *Science* 2018; 359: 1156-1161. 2018/03/29. DOI: 10.1126/science.aar7201.
25. Jabs WJ, Hennig C, Zawatzky R and Kirchner H. Failure to detect antiviral activity in serum and plasma of healthy individuals displaying high activity in ELISA for IFN-alpha and IFN-beta. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 19: 463-469. 1999/07/01. DOI: 10.1089/107999099313901.
26. Rodero MP, Decalf J, Bondet V, Hunt D, Rice GI, Werneke S, McGlasson SL, Alyanakian MA, Bader-Meunier B, Barnerias C, Bellon N, Belot A, Bodemer C, Briggs TA, Desguerre I, Fremont ML, Hully M, van den Maagdenberg A, Melki I, Meyts I, Musset L, Pelzer N, Quartier P, Terwindt GM, Wardlaw J, Wiseman S, Rieux-Laucat F, Rose Y, Neven B, Hertel C, Hayday A, Albert ML, Rozenberg F, Crow YJ and Duffy D. Detection of interferon alpha protein reveals differential levels and cellular sources in disease. *J Exp Med* 2017; 214: 1547-1555. 2017/04/20. DOI: 10.1084/jem.20161451.
27. Enocsson H, Wettero J, Eloranta ML, Gullstrand B, Svanberg C, Larsson M, Bengtsson AA, Ronnblom L and Sjowall C. Comparison of Surrogate Markers of the Type I Interferon Response and Their Ability to Mirror Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol* 2021; 12: 688753. 2021/07/20. DOI: 10.3389/fimmu.2021.688753.
28. Rose T, Grutzkau A, Hirseland H, Huscher D, Dahnrich C, Dzionek A, Ozimkowski T, Schlumberger W, Enghard P, Radbruch A, Riemekasten G, Burmester GR, Hiepe F and Biesen R. IFNalpha and its response proteins, IP-10 and SIGLEC-1, are biomarkers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1639-1645. 2012/11/03. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201586.
29. Rose T, Grutzkau A, Klotsche J, Enghard P, Flechsig A, Keller J, Riemekasten G, Radbruch A, Burmester GR, Dorner T, Hiepe F and Biesen R. Are interferon-related biomarkers advantageous for monitoring disease activity in systemic lupus erythematosus? A longitudinal benchmark study. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56: 1618-1626. 2017/09/02. DOI: 10.1093/rheumatology/kex220.
30. Biesen R, Demir C, Barkhudarova F, Grun JR, Steinbrich-Zollner M, Backhaus M, Haupl T, Rudwaleit M, Riemekasten G, Radbruch A, Hiepe F, Burmester GR and Grutzkau A. Sialic acid-binding Ig-like lectin 1 expression in inflammatory and resident monocytes is a potential biomarker for monitoring disease activity and success of therapy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1136-1145. 2008/04/03. DOI: 10.1002/art.23404.
31. Munday J, Floyd H and Crocker PR. Sialic acid binding receptors (siglecs) expressed by macrophages. *J Leukoc Biol* 1999; 66: 705-711. 1999/11/30. DOI: 10.1002/jlb.66.5.705.
32. Hartnell A, Steel J, Turley H, Jones M, Jackson DG and Crocker PR. Characterization of human sialoadhesin, a sialic acid binding receptor expressed by resident and inflammatory macrophage populations. *Blood* 2001; 97: 288-296. 2001/01/03. DOI: 10.1182/blood.v97.1.288.
33. Izquierdo-Useros N, Lorizate M, McLaren PJ, Telenti A, Krausslich HG and Martinez-Picado J. HIV-1 capture and transmission by dendritic cells: the role of viral glycolipids and the cellular receptor Siglec-1. *PLoS Pathog* 2014; 10: e1004146. 2014/07/18. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004146.
34. Doehn JM, Tabeling C, Biesen R, Saccomanno J, Madlung E, Pappe E, Gabriel F, Kurth F, Meisel C, Corman VM, Hanitsch LG, Treskatsch S, Heim K, Stegemann MS, Ruwwe-Glosenkamp C, Muller-Redetzky HC, Uhrig A, Somasundaram R, Spies C, von Bernuth H, Hofmann J, Drosten C, Suttorp N, Witzgenrath M, Sander LE and Hubner RH. CD169/SIGLEC1 is expressed on circulating monocytes in COVID-19 and expression

- levels are associated with disease severity. *Infection* 2021; 49: 757-762. 2021/04/08. DOI: 10.1007/s15010-021-01606-9.
35. Rose T, Szelinski F, Lisney A, Reiter K, Fleischer SJ, Burmester GR, Radbruch A, Hiepe F, Grutzkau A, Biesen R and Dorner T. SIGLEC1 is a biomarker of disease activity and indicates extraglandular manifestation in primary Sjogren's syndrome. *RMD Open* 2016; 2: e000292. 2017/01/27. DOI: 10.1136/rmdopen-2016-000292.
36. Graf M, von Stuckrad SL, Uruha A, Klotsche J, Zorn-Pauly L, Unterwalder N, Buttgereit T, Krusche M, Meisel C, Burmester GR, Hiepe F, Biesen R, Kallinich T, Stenzel W, Schneider U and Rose T. SIGLEC1 enables straightforward assessment of type I interferon activity in idiopathic inflammatory myopathies. *RMD Open* 2022; 8 2022/02/19. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-001934.
37. Orak B, Ngoumou G, Ebstein F, Zieba B, Goetzke CC, Knierim E, Kaindl AM, Panzer A, Theophil M, Berns M, Kruger E, Meisel C, Unterwalder N and Kallinich T. SIGLEC1 (CD169) as a potential diagnostical screening marker for monogenic interferonopathies. *Pediatr Allergy Immunol* 2021; 32: 621-625. 2020/10/26. DOI: 10.1111/pai.13400.
38. Aringer M and Johnson SR. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59: v4-v11. 2020/12/07. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa379.
39. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, D'Cruz D, Griffiths B, Khamashta M, Maddison P, McHugh N, Snaith M, Teh LS, Yee CS, Zoma A and Gordon C. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 902-906. 2005/04/09. DOI: 10.1093/rheumatology/keh624.
40. Vivantes LBC. CD169/Siglec-1 Expression auf Monozyten, <https://www.laborberlin.com/unsere-leistungen/leistungsverzeichnis-detail/?id=1347> (2022, accessed 17.09. 2022).
41. Stuckrad SLV, Klotsche J, Biesen R, Lieber M, Thumfart J, Meisel C, Unterwalder N and Kallinich T. SIGLEC1 (CD169) is a sensitive biomarker for the deterioration of the clinical course in childhood systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2020; 29: 1914-1925. 2020/10/22. DOI: 10.1177/0961203320965699.
42. Boor PP, Metselaar HJ, Mancham S, Tilanus HW, Kusters JG and Kwekkeboom J. Prednisolone suppresses the function and promotes apoptosis of plasmacytoid dendritic cells. *Am J Transplant* 2006; 6: 2332-2341. 2006/08/08. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01476.x.
43. Flammer JR, Dobrovolna J, Kennedy MA, Chinenov Y, Glass CK, Ivashkiv LB and Rogatsky I. The type I interferon signaling pathway is a target for glucocorticoid inhibition. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 4564-4574. 2010/08/04. DOI: 10.1128/MCB.00146-10.
44. de Jong TD, Vosslamber S, Blits M, Wolbink G, Nurmohamed MT, van der Laken CJ, Jansen G, Voskuyl AE and Verweij CL. Effect of prednisone on type I interferon signature in rheumatoid arthritis: consequences for response prediction to rituximab. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 78. 2015/04/19. DOI: 10.1186/s13075-015-0564-y.
45. Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J and Pascual V. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med* 2003; 197: 711-723. 2003/03/19. DOI: 10.1084/jem.20021553.
46. DeLong ER, DeLong DM and Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44: 837-845. 1988/09/01.

47. Zorn-Pauly L, von Stuckrad ASL, Klotsche J, Rose T, Kallinich T, Enghard P, Ostendorf L, Burns M, Doerner T, Meisel C, Schneider U, Unterwalder N, Burmester G, Hiepe F, Alexander T and Biesen R. Evaluation of SIGLEC1 in the diagnosis of suspected systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2022; 61: 3396-3400. 2021/12/02. DOI: 10.1093/rheumatology/keab875.
48. Jaeschke R, Guyatt GH and Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 271: 703-707. 1994/03/02. DOI: 10.1001/jama.271.9.703.
49. Costello F, Zimmerman MB, Podhajsky PA and Hayreh SS. Role of thrombocytosis in diagnosis of giant cell arteritis and differentiation of arteritic from non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Eur J Ophthalmol* 2004; 14: 245-257. 2004/06/23. DOI: 10.1177/112067210401400310.
50. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B and Kovacs MJ. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227-1235. 2003/09/26. DOI: 10.1056/NEJMoa023153.
51. Pisetsky DS. Antinuclear antibodies in healthy people: the tip of autoimmunity's iceberg? *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 109. 2011/05/11. DOI: 10.1186/ar3282.
52. Conrad K, Rober N, Andrade LE and Mahler M. The Clinical Relevance of Anti-DFS70 Autoantibodies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017; 52: 202-216. 2016/06/29. DOI: 10.1007/s12016-016-8564-5.
53. Biesen R, Burmester GR and Hiepe F. [Rheumatoid factor or antinuclear antibodies as incidental finding]. *Internist (Berl)* 2014; 55: 1157-1164. 2014/10/02. DOI: 10.1007/s00108-014-3588-5.
54. Leuchten N, Hoyer A, Brinks R, Schoels M, Schneider M, Smolen J, Johnson SR, Daikh D, Dorner T, Aringer M, Bertsias G and Systemic Lupus Erythematosus Classification Criteria Steering C. Performance of Antinuclear Antibodies for Classifying Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review and Meta-Regression of Diagnostic Data. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70: 428-438. 2017/05/26. DOI: 10.1002/acr.23292.
55. Oliveira JJ, Karrar S, Rainbow DB, Pinder CL, Clarke P, Rubio Garcia A, Al-Assar O, Burling K, Morris S, Stratton R, Vyse TJ, Wicker LS, Todd JA and Ferreira RC. The plasma biomarker soluble SIGLEC-1 is associated with the type I interferon transcriptional signature, ethnic background and renal disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2018; 20: 152. 2018/07/29. DOI: 10.1186/s13075-018-1649-1.
56. Bengtsson AA, Sturfelt G, Truedsson L, Blomberg J, Alm G, Vallin H and Ronnblom L. Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies. *Lupus* 2000; 9: 664-671. 2001/02/24. DOI: 10.1191/096120300674499064.
57. Arazi A, Rao DA, Berthier CC, Davidson A, Liu Y, Hoover PJ, Chicoine A, Eisenhaure TM, Jonsson AH, Li S, Lieb DJ, Zhang F, Slowikowski K, Browne EP, Noma A, Sutherby D, Steelman S, Smilek DE, Tosta P, Apruzzese W, Massarotti E, Dall'Era M, Park M, Kamen DL, Furie RA, Payan-Schober F, Pendergraft WF, 3rd, McInnis EA, Buyon JP, Petri MA, Putterman C, Kalunian KC, Woodle ES, Lederer JA, Hildeman DA, Nusbaum C, Raychaudhuri S, Kretzler M, Anolik JH, Brenner MB, Wofsy D, Hacohen N, Diamond B and Accelerating Medicines Partnership in SLEn. The immune cell landscape in kidneys of patients with lupus nephritis. *Nat Immunol* 2019; 20: 902-914. 2019/06/19. DOI: 10.1038/s41590-019-0398-x.

58. Yuan Y, Ma H, Ye Z, Jing W and Jiang Z. Interferon-stimulated gene 15 expression in systemic lupus erythematosus : Diagnostic value and association with lymphocytopenia. *Z Rheumatol* 2018; 77: 256-262. 2017/02/17. DOI: 10.1007/s00393-017-0274-8.
59. Feng X, Huang J, Liu Y, Xiao L, Wang D, Hua B, Tsao BP and Sun L. Identification of interferon-inducible genes as diagnostic biomarker for systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 71-79. 2014/10/27. DOI: 10.1007/s10067-014-2799-4.
60. Nielsen CT, Lood C, Ostergaard O, Iversen LV, Voss A, Bengtsson A, Jacobsen S and Heegaard NH. Plasma levels of galectin-3-binding protein reflect type I interferon activity and are increased in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* 2014; 1: e000026. 2014/12/03. DOI: 10.1136/lupus-2014-000026.
61. Peretz ASR, Rasmussen NS, Jacobsen S, Sjowall C and Nielsen CT. Galectin-3-binding protein is a novel predictor of venous thromboembolism in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39: 1360-1368. 2020/12/19. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/ol0vqj.
62. Strauss R, Rose T, Flint SM, Klotsche J, Haupl T, Peck-Radosavljevic M, Yoshida T, Kyogoku C, Flechsig A, Becker AM, Dao KH, Radbruch A, Burmester GR, Lyons PA, Davis LS, Hiepe F, Grutzkau A and Biesen R. Type I interferon as a biomarker in autoimmunity and viral infection: a leukocyte subset-specific analysis unveils hidden diagnostic options. *J Mol Med (Berl)* 2017; 95: 753-765. 2017/03/31. DOI: 10.1007/s00109-017-1515-7.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lydia Zorn-Pauly, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Nutzen des IFN-1 Biomarkers SIGLEC1 in der Diagnostik des systemischen Lupus erythematoses/ The value of the IFN-1 biomarker SIGLEC1 in the diagnostics of systemic lupus erythematosus“ 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 (siehe Anteilserklärung). 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

Anteilerklärung an der erfolgten Publikation

Zorn-Pauly, Lydia hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: **Zorn-Pauly Lydia**, von Stuckrad Anne Sae Lim, Klotsche Jens, Rose Thomas, Kallinich Tilmann, Enghard Philipp, Ostendorf Lennard, Burns Marie, Doerner Thomas, Meisel Christian, Schneider Udo, Unterwalder Nadine, Burmester Gerd, Hiepe Falk, Alexander Tobias, Biesen, Robert.

Evaluation of SIGLEC1 in the diagnosis of suspected systemic lupus erythematosus. Rheumatology Oxford, 2022.

Beitrag im Einzelnen:

Datenerhebung: Die Datenerhebung erfolgte von der Doktorandin mittels der Datenbank SAP, worüber über eine Suchfunktion eine Patientenliste erstellt werden konnte. Anhand dieser Liste wurde der Patient/in einzeln abgerufen, überprüft, sortiert, den Kriterien angepasst sowie klinisch und serologisch charakterisiert. Dies erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. Tobias Alexander und Herrn Dr. med. Robert Biesen.

Über den direkten Kontakt zur rheumatologischen Bettenstation und Fachambulanz am Campus Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin sowie mit dem Zentrum für Kinderreumatologie am Campus Virchow der Charité Universitätsmedizin Berlin akquirierte die Doktorandin weitere Patient*innendaten.

Datenauswertung und statistische Analyse: Die Doktorandin hat die klinischen und serologischen Daten ausgewertet, und die Datenbank erstellt. Gemeinsam mit Dr. rer.nat. Jens Klotsche aus dem deutschen Rheumaforschungszentrum Berlin hat sie die statistische Analyse mit Graphpad Prism sowie Microsoft Excel vorgenommen. Alle Tabellen und Abbildungen wurden von der Doktorandin mit dem Programm Graphpad Prism angefertigt.

Dateninterpretation: Die Dateninterpretation erfolgte durch die Doktorandin in Zusammenarbeit und Superversion von Dr. med. Tobias Alexander und Dr. med. Robert Biesen.

Schreiben des Papers: Die Verfassung des Manuskripts sowie mehrfaches kritisches Korrekturlesen erfolgte durch die Doktorandin unterstützt durch Dr. med. Robert Biesen.

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2021** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"RHEUMATOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 34 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
1	Lancet Rheumatology	3,634	35.482	0.00905
2	Nature Reviews Rheumatology	14,425	32.286	0.01874
3	ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES	63,959	27.973	0.06152
4	Arthritis & Rheumatology	20,731	15.483	0.03987
5	OSTEOARTHRITIS AND CARTILAGE	22,876	7.507	0.01717
6	RHEUMATOLOGY	29,483	7.046	0.02683
7	RMD Open	3,621	5.806	0.00758
8	ARTHRITIS RESEARCH & THERAPY	23,082	5.606	0.01828
9	SEMINARS IN ARTHRITIS AND RHEUMATISM	9,793	5.431	0.01149
10	JOURNAL OF RHEUMATOLOGY	26,247	5.346	0.01342
11	JOINT BONE SPINE	5,080	5.263	0.00411
12	ARTHRITIS CARE & RESEARCH	21,638	5.178	0.01679
13	BEST PRACTICE & RESEARCH IN CLINICAL RHEUMATOLOGY	5,330	4.991	0.00448
14	CURRENT OPINION IN RHEUMATOLOGY	6,372	4.941	0.00585
15	CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY	12,727	4.862	0.01100
16	Lupus Science & Medicine	1,172	4.687	0.00261
17	Current Rheumatology Reports	4,469	4.686	0.00497
18	Rheumatology and Therapy	1,184	4.081	0.00255
19	JCR-JOURNAL OF CLINICAL RHEUMATOLOGY	2,792	3.902	0.00217
20	CLINICAL RHEUMATOLOGY	14,054	3.650	0.01598

Druckexemplar(e) der Publikation(en)

Zorn-Pauly Lydia, von Stuckrad Anne Sae Lim, Klotsche Jens, Rose Thomas, Kallinich Tilmann, Enghard Philipp, Ostendorf Lennard, Burns Marie, Doerner Thomas, Meisel Christian, Schneider Udo, Unterwalder Nadine, Burmester Gerd, Hiepe Falk, Alexander Tobias, Biesen, Robert.

Evaluation of SIGLEC1 in the diagnosis of suspected systemic lupus erythematosus. Rheumatology Oxford, 2022.

<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab875>

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

Wissenschaftliche Publikationen:

Publikation 1: **Zorn-Pauly Lydia**, von Stuckrad Anne Sae Lim, Klotsche Jens, Rose Thomas, Kallinich Tilmann, Enghard Philipp, Ostendorf Lennard, Burns Marie, Doerner Thomas, Meisel Christian, Schneider Udo, Unterwalder Nadine, Burmester Gerd, Hiepe Falk, Alexander Tobias, Biesen, Robert.

Evaluation of SIGLEC1 in the diagnosis of suspected systemic lupus erythematosus. Rheumatology Oxford, 2022. Impact Factor 2021: 7.046

Publikation 2: Manuel Graf, Lim von Stuckrad, Akinori Uruha, Jens Klotsche, **Lydia Zorn-Pauly**, Nadine Unterwalder, Thomas Buttgereit, Martin Krusche, Christian Meisel, Gerd R Burmester, Falk Hiepe, Robert Biesen, Tilmann Kallinich, Werner Stenzel, Udo Schneider, Thomas Rose.

SIGLEC1 enables straightforward assessment of type I interferon activity in idiopathic inflammatory myopathies. RMD Open, 2022. Impact Factor 2021: 5.806

Kongressbeiträge:

Zorn-Pauly Lydia, von Stuckrad Anne Sae Lim, Klotsche Jens, Rose Thomas, Kallinich Tilmann, Hiepe Falk, Enghard Philipp, Dörner Thomas, Meisel Christian, Schneider Udo, Burmester Gerd-Rüdiger, Alexander Tobias, Biesen Robert.

Negative interferon biomarker SIGLEC-1 rules out SLE. Lupus Academy. September 2020. <https://lupus-academy.org/library/posters/posters-2020#poster30> (Mündlicher Online-Vortrag Covid-19-bedingt sowie digitales Poster mit Erlangen eines Posterpreises)

Zorn-Pauly Lydia, von Stuckrad Anne Sae Lim, Klotsche Jens, Rose Thomas, Kallinich Tilmann, Hiepe Falk, Enghard Philipp, Ostendorf Lennard, Dörner Thomas, Meisel Christian, Schneider Udo, Unterwalder Nadine, Burmester Gerd-Rüdiger, Alexander Tobias, Biesen Robert. Ein negativer Interferon Biomarker SIGLEC1 schließt SLE aus. Deutscher Rheumatologie Kongress, September 2021. <https://www.egms.de/static/de/meetings/dgrh2021/21dgrh173.shtml> (Mündlicher Online-Vortrag sowie digitales Poster)

Zorn-Pauly Lydia, von Stuckrad Anne Sae Lim, Klotsche Jens, Rose Thomas, Kallinich Tilmann, Hiepe Falk, Enghard Philipp, Ostendorf Lennard, Dörner Thomas, Meisel Christian, Schneider Udo, Unterwalder Nadine, Burmester Gerd-Rüdiger, Alexander Tobias, Biesen Robert. A negative interferon biomarker CD169 / SIGLEC-1 rules out systemic lupus erythematosus. *Annals of Rheumatic Diseases* June 2021 - Volume 80 - Suppl 1. EULAR, Juni 2021. (digitales Poster)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich herzlichen Dank an alle Personen aussprechen, die es mir ermöglicht haben, diese spannende wissenschaftliche Arbeit im Bereich der Rheumatologie durchzuführen. An erster Stelle bedanke ich mich bei Dr. Robert Biesen für die umfangreiche Betreuung, für das Erlernen wissenschaftlichen Arbeitens sowie für die stetige Motivation und Förderung meiner Arbeit. Ich bedanke mich herzlich bei Dr. Tobias Alexander für die gute Betreuung und den ständigen wissenschaftlichen Austausch. Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Falk Hiepe für die Ermöglichung dieser Dissertation und für das Arbeiten in einem angenehmen und professionellen Umfeld.

Einen großen Dank möchte ich an meine Familie und Freunde aussprechen, ganz besonders meinem Onkel Klaus und meiner Freundin Daa Un für die unermüdbare Unterstützung auf dem Weg der Dissertation.