

DISSERTATION

Identifizierung von Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer
Osteoporose bei Patienten mit Systemischem Lupus
Erythematoses

Identification of factors influencing the development of
osteoporosis in patients with Systemic Lupus Erythematosus

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
von Elisa Celine Schilling

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Frank Buttgereit

Datum der Promotion: 28.02.2025

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Wiebe, E., E.C. Schilling, D. Huscher, A. Palmowski, Z. Boyadzhieva, S. Hermann, B. Muehe, T. Alexander, F. Hiepe, and F. Buttgereit, Assoziation von krankheitsspezifischen Risikofaktoren mit niedriger Knochendichte und Osteoporose bei Patienten mit Systemischem Lupus Erythematoses. [abstract]. Osteologie, 2023. 32(03): p. V 2.5.

Wiebe, E., E.C. Schilling, D. Huscher, A. Palmowski, Z. Boyadzhieva, S. Hermann, B. Muehe, T. Alexander, F. Hiepe, and F. Buttgereit, POS0396 Disease Severity is associated with Low Bone Mineral Density and Osteoporosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. [abstract]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2023. 82(suppl 1): p. 453-454.

Wiebe, E., E. Schilling, D. Huscher, A. Palmowski, Z. Boyadzhieva, S. Hermann, B. Muehe, T. Alexander, F. Hiepe, and F. Buttgereit, Lupus Nephritis Is Strongly Associated with Low Bone Mineral Density and Osteoporosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. [abstract]. Arthritis Rheumatol., 2023. 75 (suppl 9).

Für eine bessere Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich, sofern nicht anders kenntlich gemacht, auf alle Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
Abstract	11
1. Einleitung	14
1.1 Systemischer Lupus Erythematoses	16
1.1.1 Definition, Epidemiologie und Mortalität	16
1.1.2 Ätiopathogenese	17
1.1.3 Klinik	19
1.1.3.1 Lupusnephritis	21
1.1.4 Diagnostik	23
1.1.5 Krankheitsaktivitäts-Scores	24
1.1.6 Therapieoptionen	25
1.1.6.1 Glukokortikoide	28
1.1.6.2 csDMARDs und bDMARDs	29
1.2 Osteoporose	31
1.2.1 Definition und Epidemiologie	31
1.2.2 Diagnostik	33
1.2.2.1 DXA	33
1.2.2.2 Trabecular Bone Score (TBS)	35
1.2.2.3 QCT und 3D-basierte DXA-Verfahren	37
1.2.3 Ätiologie und Risikofaktoren	38
1.2.3.1 Allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose	39
1.2.3.2 Glukokortikoide und Glukokortikoid-induzierte Osteoporose	40
1.2.3.3 Osteoporose im Kontext entzündlich-rheumatischer Erkrankungen	42
1.2.4 Therapieansätze und Prophylaxe	44
1.3 SLE und Osteoporose	47
1.3.1 Prävalenz der Osteoporose beim SLE	47
1.3.2 SLE-spezifische Risikofaktoren	48
1.4 Fragestellung	51

2. Methodik	52
2.1 Aufbau der Studie	52
2.2 Ablauf der Datenerhebung.....	55
2.3 Messung der Knochendichte	56
2.4 Messung der Krankheitsaktivität.....	57
2.5 Statistische Auswertung	58
2.5.1 Deskriptive Statistik	58
2.5.2 Statistische Methoden	58
2.5.3 Endpunkte der Studie	62
3. Ergebnisse	64
3.1 Deskriptive Statistik.....	64
3.1.1 Demographische Charakteristika	65
3.1.2 Glukokortikoid-Therapie	65
3.1.3 Knochenstatus	67
3.1.4 Risikofaktoren für Osteoporose	70
3.1.5 Potenzielle protektive Faktoren für die Knochengesundheit.....	73
3.1.6 Krankheitsspezifische Faktoren	75
3.2 Regressionsanalysen.....	79
3.2.1 Multivariable, lineare Regression – T-Score (DXA)	79
3.2.2 Multivariable, lineare Regression – 3D-Shaper®	82
3.2.3 Multivariable, logistische Regression	84
3.3 ROC-Analysen	85
4. Diskussion	89
4.1 Synopsis der Ergebnisse	89
4.2 Diskussion der Ergebnisse	91
4.2.1 Prävalenz von Osteoporose und osteoporotischen Frakturen	91
4.2.2 Einfluss von Glukokortikoiden	93
4.2.3 Traditionelle Risikofaktoren	95
4.2.4 Einfluss krankheitsspezifischer Faktoren	96
4.2.5 Vergleich verschiedener Testverfahren der Osteoporose-Diagnostik	103
4.3 Stärken und Limitationen	106
4.4 Ausblick.....	109

5. Literaturverzeichnis	111
6. Anhang	122
6.1 Fragebogen der Rh-GIOP-Sprechstunde	122
6.2 Variablenselektion für Regressionsanalysen.....	127
7. Eidesstaatliche Versicherung	129
8. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	130
9. Tabellarischer Lebenslauf	133
10. Publikationsliste	135
11. Danksagung	136
12. Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin.....	137

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis einer DXA-Messung eines Patienten mit Osteopenie.	34
Abbildung 2: Darstellung des Prinzips des Trabecular Bone Score.	36
Abbildung 3: Direkte Auswirkungen von Glukokortikoiden auf Knochenzellen.	42
Abbildung 4: Einflussfaktoren auf die Knochengesundheit von iRMD-Patienten.	43
Abbildung 5: Therapieschwellenwerte und Empfehlungen der DVO-Leitlinie 2023.	45
Abbildung 6: Multifaktorielle Genese des Knochenschwunds bei SLE-Patienten.	50
Abbildung 7: Verteilung der aktuellen Glukokortikoid-Dosis.	66
Abbildung 8: Verteilung der Knochendichte auf unterschiedliche Lokalisationen.	67
Abbildung 9: Lokalisation osteoporotischer Frakturen.	68
Abbildung 10: Verteilung der SLEDAI-Kategorien nach 2019 EULAR Empfehlungen.	70
Abbildung 11: Altersverteilung der SLE-Kohorte.	71
Abbildung 12: Verteilung der Lupusnephritis-Klassen.	76
Abbildung 13: ROC-Kurve - DXA vs. DXA & TBS vs. DXA & TBS & 3D-Shaper (OPO-Fx).	87
Abbildung 14: ROC-Kurve – DXA vs. DXA & TBS vs. DXA & TBS & 3D-Shaper (VFX)	87
Abbildung 15: ROC-Kurve – DXA vs. DXA & TBS vs. DXA & TBS & 3D-Shaper (NVFX)	88

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Manifestationen des SLE.....	20
Tabelle 2: Gekürzte Klassifikation der Lupusnephritis nach ISN/RPS von 2004.	21
Tabelle 3: T2T-Strategieziele in der Behandlung des SLE.....	26
Tabelle 4: 2019 EULAR Empfehlungen für die Behandlung des SLE.....	27
Tabelle 5: Wirksamkeit anti-osteoporotischer Medikamente.	47
Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien der Rh-GIOP-Studie.	53
Tabelle 7: Erfasste Daten für alle Patienten.	54
Tabelle 8: Demographische Angaben.....	65
Tabelle 9: Glukokortikoid-Therapie.	66
Tabelle 10: Knochenstatus.....	69
Tabelle 11: Risikofaktoren der Osteoporose.....	72
Tabelle 12: Potenzielle protektive Faktoren für die Knochengesundheit.....	74
Tabelle 13: Krankheitsspezifische Faktoren - Laborparameter	75
Tabelle 14: Krankheitsspezifische Faktoren – Organmanifestationen.	77
Tabelle 15: Multivariable lineare Regression - T-Score (DXA).	81
Tabelle 16: Multivariable lineare Regression – 3D-Shaper®.....	83
Tabelle 17: Multivariable, logistische Regression.	84
Tabelle 18: Diskriminationsfähigkeit von DXA, TBS und 3D-Shaper®-Parametern.	86
Tabelle 20: Variablenselektion für Regressionsanalysen.	127

Abkürzungsverzeichnis

A

aBMD Areal Bone Mineral Density
ACR American College of Rheumatology
ALAT Alanin-Aminotransferase
ANA Antinukleäre Antikörper
AP Alkalische Phosphatase
ASAT Aspartat-Aminotransferase
AUC Area-Under-the-Curve

B

BAFF B-cell Activating Factor
BAP Knochenspezifische alkalische Phosphatase
bDMARD Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drug
BILAG 2004 British Isles Lupus Assessment Group Index 2004
BMD Bone Mineral Density
BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit
BWS Brustwirbelsäule

D

DORIS Definition of Remission in SLE
DVO Dachverband Osteologie
DXA Dual Energy X-ray Absorptiometry

E

ESRD End-stage Renal Disease
EULAR European League Against Rheumatism

F

FDA Food and Drug Administration
FFx Fragilitätsfraktur

G

GC Glukokortikoide
GWAS Genome-wide-association Studies

H

HAQ Health Assessment Questionnaire
HCQ Hydroxychloroquin

I

IFN-1 Interferon-1
iPTH Intaktes Parathormon
IQR Interquartile Range
iRMD Inflammatory Rheumatic Diseases
IRS/RPS International Society of Nephrology/Renal Pathology Society
ISCD International Society for Clinical Densitometry

L

LLDAS Lupus Low Disease Activity State
LN Lupusnephritis
LWS Lendenwirbelsäule

M

MCP Metacarpophalangealgelenk
MCTD Mixed Connective Tissue Disease
MI Multiple Imputation
MMF Mycophenolat-Mofetil

N

NPSLE Neuropsychiatrischer Systemischer Lupus Erythematoses
NVFx Nicht-vertebrale Frakturen

O

OPG Osteoprotegerin
OPO Osteoporose
OR Odds Ratio

P

p Signifikanzwert
PGA Physician Global Assessment
PIP Proximales Interphalangealgelenk

Q

QCT Quantitative Computed Tomography

R

RA Rheumatoide Arthritis
RANK Receptor Activator of NF- κ B
RANKL Receptor Activator of NF- κ B Ligand
RCT Randomized Controlled Trial
Rh-GIOP Glucocorticoid-induced Osteoporosis in Patients With Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases or Psoriasis
ROC Receiver-Operating-Characteristics

S

SD Standard Deviation
SDI SLICC/ACR Damage Index
SELENA Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment
Siglec-1 Sialic Acid Binding Ig-like Lectin 1
SLE Systemischer Lupus Erythematoses
SLEDAI SLE Disease Activity Index

T

T2T Treat-to-Target
TBS Trabecular Bone Score
Th17 T17-Helferzellen
TLR Toll-like-Rezeptor
TNF- α Tumornekrosefaktor alpha
T_{regs} Regulatorische T-Zellen

V

VAS Visuelle Analogskala
vBMD Volumetric Bone Mineral Density
VFX Vertebrale Frakturen

Γ

γ -GT Gamma-Glutamyltransferase

Abstract

Hintergrund: Patienten mit Systemischem Lupus Erythematoses (SLE) haben ein erhöhtes Risiko für Osteoporose (OPO) und Fragilitätsfrakturen (FFx), wobei nicht klar ist, in welchem Maße krankheitsspezifische Faktoren dazu beitragen.

Zielsetzung: Identifizierung von Einflussfaktoren auf die Knochendichte sowie Vergleich verschiedener Verfahren der OPO-Diagnostik hinsichtlich stattgehabter FFx.

Methodik: Die prospektive Kohortenstudie Rh-GIOP untersucht die Knochengesundheit von Patienten ≥ 18 Jahren mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und Glukokortikoid (GC)-Behandlung. Dieser Querschnittsanalyse liegen Baseline-Daten von Patienten mit der Diagnose eines SLE zugrunde. Eine multivariable lineare Regressionsanalyse wurde zur Identifikation von Einflussfaktoren auf die Knochenmineraldichte durchgeführt. Eine multivariable, logistische Regression diente der Ermittlung von Faktoren, welche mit einer klinischen OPO assoziiert sind. Zur Vorhersage von prävalenten FFx, vertebralen (VFx) und nicht-vertebralen Frakturen (NVFx) wurden Diskriminierungsmodelle unter Einbeziehung von DXA-basiertem T-Score, *Trabecular Bone Score* (TBS) und 3D-Shaper[®]-Parametern erstellt.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 110 Patienten (101 weiblich, 9 männlich) mit einem Durchschnittsalter von $48,1 \pm 14,5$ und einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von $16,3 \pm 9,9$ Jahren untersucht. 41% der Kohorte wiesen eine OPO auf. 35% litten unter einer Lupusnephritis. Das Vorliegen einer Lupusnephritis Klasse III und IV, Positivität für U1-RNP-Antikörper, hohes C-reaktives Protein sowie eine lange Krankheitsdauer waren signifikant mit einer niedrigen Knochendichte assoziiert. Das Vorliegen einer klinischen Remission des SLE wies hingegen einen positiven Einfluss auf die Knochendichte auf, wobei dieser auch für eine vermehrte Siglec-1-Expression auf Monozyten, einen erhöhten BMI sowie *health assessment questionnaire* (HAQ) - Score nachgewiesen werden konnte. Die multivariable logistische Regression zeigte eine starke Assoziation zwischen einer aktiven Lupusnephritis und dem Auftreten einer OPO. Weder aktuelle noch kumulative GC-Dosis wiesen eine signifikante Assoziation mit der Knochendichte oder einer klinischen OPO auf. 3D-Parameteranalysen des Femurs mittels 3D-Shaper[®] zeigten eine bessere Diskriminationsfähigkeit für FFx im Vergleich zu DXA-basierten T-Scores.

Die Einbeziehung dieser Parameter in ein logistisches Regressionsmodell mit DXA und TBS hatte eine weitere Verbesserung der Frakturvorhersage, insbesondere für VFx, zur Folge.

Diskussion: Neben bekannten Risikofaktoren sind Indikatoren einer erhöhten Krankheitsaktivität sowie eine lange Krankheitsdauer mit einem vermehrten Knochenverlust beim SLE verbunden. Die Identifikation von SLE-Patienten mit einem hohen Risiko für OPO und FFx erfordert eine detaillierte Kenntnis dieser krankheitsspezifischen Faktoren. DXA-abgeleitete 3D-Parameteranalysen des Femurs erlauben zudem eine bessere Frakturdiskriminierung als DXA oder TBS allein.

Abstract (english)

Background: Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) are at increased risk of osteoporosis (OPO) and fragility fractures (FFx), although it is not clear to what extent disease-specific factors contribute to this.

Objective: Identification of general and disease-specific factors influencing bone health in patients with SLE and comparison of different diagnostic approaches for OPO regarding past FFx.

Methods: The prospective cohort study Rh-GIOP investigates bone health in patients ≥ 18 years with inflammatory rheumatic diseases and glucocorticoid (GC) treatment. This cross-sectional analysis examines baseline data of patients diagnosed with SLE.

A multivariable linear regression analysis was conducted to identify factors influencing bone mineral density. A multivariable logistic regression was performed to determine factors associated with clinical OPO. Discrimination models were developed incorporating DXA-based T-scores, Trabecular Bone Score (TBS) and 3D-Shaper[®]-parameters to predict past FFx, vertebral fractures (VFx), and non-vertebral fractures (NVFx).

Results: A total of 110 SLE-patients (101 female, 9 male) with a mean age of 48.1 ± 14.5 and an average disease duration of 16.3 ± 9.9 years were examined. 41% of the cohort had OPO. 35% suffered from lupus nephritis, of which 55% had an active form at initial presentation. Lupus nephritis class III and IV, positivity for U1-RNP antibodies, elevated C-reactive protein (CRP), and longer disease duration were significantly associated with lower bone mineral density.

The presence of clinical remission of SLE, on the other hand, positively influenced bone mineral density, which was also observed for increased Siglec-1 levels on monocytes, a higher BMI, as well as an elevated health assessment questionnaire (HAQ) score. Multivariable logistic regression revealed a strong association between active lupus nephritis and the occurrence of OPO. Neither current GC use nor cumulative GC dose were significantly associated with bone mineral density or clinical OPO. Structural 3D-parameter analysis of the femur using 3D-Shaper[®]-software demonstrated a better discrimination ability for prevalent FFx compared to DXA-based T-scores. The inclusion of these parameters in a logistic regression model with DXA and TBS further improved fracture prediction, especially for VFx. However, considering TBS alone or in combination with DXA did not enhance the discrimination model.

Discussion: In addition to well-established risk factors indicators of increased disease activity and prolonged disease duration are associated with greater bone loss in this patient population. Understanding these disease-specific factors is highly relevant for identifying SLE patients at a particularly high risk for OPO and FFx. Furthermore, among SLE patients, DXA-derived 3D parameters offer superior discrimination ability compared to DXA or TBS alone.

1. Einleitung

Bei dem Systemischen Lupus Erythematoses (SLE) handelt es sich um eine chronische Autoimmunerkrankung, die überwiegend Frauen im gebärfähigen Alter betrifft. Der SLE kann zu einer Schädigung zahlreicher Organsysteme führen. Neben renalen, pulmonalen sowie kardialen Manifestationen ist der muskuloskeletale Apparat am häufigsten betroffen [1]. Auch bei den kumulierenden Langzeitschäden des SLE stehen muskuloskeletale Manifestationen mit Abstand im Vordergrund [2].

In den letzten Jahrzehnten konnte das Überleben von SLE-Patienten erheblich verbessert werden. Während 1954 das Überleben nach 4 Jahren weniger als 50% betrug, liegen die 10 Jahres-Überlebensraten heutzutage bei mehr als 80% [3-5]. Steigendes Überleben geht sowohl mit einer längeren Krankheitsdauer als auch dem vermehrten Auftreten von Komorbiditäten einher, wodurch die Evaluation der langfristigen Lebensqualität zunehmend in den Fokus der Betrachtung gelangt [6]. Trotz deutlich gesteigener Überlebensraten weisen Patienten mit SLE nach wie vor eine substantielle Morbidität in Assoziation mit der Krankheit selbst oder ihrer Therapie auf. Eine große populationsbasierte Studie aus dem Vereinigten Königreich mit 7732 SLE-Patienten sowie einer 28079 Patienten umfassenden Kontrollgruppe gleichen Alters und Geschlechts wies eine 1,28 – 7,81 höhere Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen, Apoplex, terminaler Niereninsuffizienz, Malignomen, Infektionen und Osteoporose (OPO) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nach [7]. Zahlreiche Studien konnten zudem eine erhöhte Prävalenz von Fragilitätsfrakturen sowie eine reduzierte Knochenmineraldichte¹ (*bone mineral density*, BMD) bei SLE-Patienten im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung aufzeigen [7, 8]. Bultink et al. berichteten über eine Osteopenie in 25-74% sowie eine OPO in 1,4-68% der Fälle mit SLE [9]. Die Inzidenz symptomatischer Frakturen war um den Faktor 1,2-4,7 im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen gleichen Alters und Geschlechts erhöht [10]. Das vermehrte Auftreten von OPO und Fragilitätsfrakturen bei Patienten mit SLE ist multifaktorieller Genese [10]. Sowohl immunologische, serologische, hormonelle und genetische Faktoren als auch Medikamenten-induzierte Nebenwirkungen scheinen ätiologisch beteiligt zu sein [9]. Glukokortikoide (GC) sind aufgrund ihrer potenten anti-inflammatorischen und immunsuppressiven Wirkung aus der Behandlung autoimmuner Erkrankungen nicht mehr wegzudenken [11, 12].

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird die Knochenmineraldichte im Folgenden als Knochendichte bezeichnet.

Ihre Effektivität gilt auch in der Therapie des SLE als unbestritten [12]. Es ist jedoch allgemein bekannt, dass GC ein weites Spektrum an Nebenwirkungen auf zahlreiche Organsysteme aufweisen. Insbesondere auf dem muskuloskeletalen Gebiet zählt dabei die OPO zu den bekanntesten Nebenwirkungen einer langjährigen GC-Therapie [12]. Trotz der bekannten nachteiligen Wirkungen von GC auf die Knochenarchitektur bleibt der genaue Einfluss von diesen und der Krankheitsaktivität auf die Entwicklung einer OPO sowie osteoporotischer Frakturen bei Patienten mit SLE weiterhin unklar, da die Wirkungen verschiedener zugrundeliegender Faktoren oftmals schwer voneinander zu trennen sind.

Das Ziel dieser Arbeit besteht deshalb darin, anhand einer *real-world* Kohorte die Knochengesundheit von SLE-Patienten zu untersuchen und die entsprechenden Einflussfaktoren besser zu charakterisieren.

Die Diagnostik der OPO wird üblicherweise durch die Messung der BMD mittels *Dual Energy X-ray Absorptiometry* (DXA) vorgenommen, um neben der Beurteilung der Knochendichte auch das Frakturrisiko abzuschätzen. Nichtsdestotrotz zeigt die hohe Inzidenz von Fragilitätsfrakturen auch innerhalb des nicht-osteoporotischen Bereiches der Knochendichte, dass die alleinige BMD-Messung womöglich nicht ausreichend ist in Hinblick auf die Identifikation von Hochrisikopatienten [10]. Aufgrund dieser begrenzten Vorhersagefähigkeit des Frakturrisikos besteht im klinischen Alltag der Bedarf an einem Tool mit höherer prognostischer Aussagekraft. In diesem Zusammenhang kann der *Trabecular Bone Score* (TBS) als komplementärer Knochenstrukturparameter herangezogen werden, bei dem es sich um einen Surrogatmarker für die trabekuläre Mikroarchitektur des Knochens handelt [13, 14]. Die Frage nach einer besseren Einschätzung des Frakturrisikos durch den TBS hat insofern hohe klinische Relevanz, als dass SLE-Patienten mit einem TBS-Wert im pathologischen Bereich bei noch normaler BMD früher einer therapeutischen Intervention zugeführt werden könnten, als dies bei alleiniger Betrachtung der konventionell gemessenen Knochendichte der Fall wäre [14]. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit besteht deshalb darin, die Diskriminierungsfähigkeit verschiedener diagnostischer Verfahren, wie DXA, TBS und DXA-basierter dreidimensionaler Strukturanalysen des Femurs (3D-Shaper®) in Hinblick auf stattgehabte Fragilitätsfrakturen zu untersuchen und zu eruieren, wie diese ggf. durch eine Kombination der Verfahren untereinander gesteigert werden kann.

1.1 Systemischer Lupus Erythematoses

1.1.1 Definition, Epidemiologie und Mortalität

Bei dem SLE handelt es sich um eine zu den Kollagenosen gehörende, chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung mit ausgeprägter klinischer Heterogenität, die vornehmlich Frauen im gebärfähigen Alter betrifft [15]. Die klinische Manifestation des SLE erweist sich als mannigfaltig mit einer Symptomatik, die von milder Fatigue und Gelenkschmerzen bis hin zu schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Organschädigungen reichen kann [16]. Frauen weisen dabei eine deutlich höhere Inzidenz der Erkrankung im Vergleich zur männlichen Population auf [17, 18].

Globale Schätzungen zur Inzidenz- und Prävalenz des SLE unterliegen einer großen Variation, was sowohl auf demographische Populationsunterschiede, ethnische Ungleichheiten in Hinblick auf die SLE-Suszeptibilität als auch Unterschiede in der Exposition gegenüber verschiedenen Umwelteinflüssen und in der Methodik epidemiologischer Studien zurückgeführt werden kann [17, 19]. Die höchsten Inzidenzzahlen wurden in Nordamerika mit 23,2 Fällen pro 100.000 Personen und einer Prävalenz von 241 Fällen pro 100.000 Personen beobachtet, während die niedrigsten Inzidenzen in Afrika und der Ukraine registriert wurden (0,3/100.000) [20]. Schwarting et al. berichteten über eine Inzidenz von 8,82 Fällen pro 100.000 Personen und eine Prävalenz von 55,8 Fällen pro 100.000 Personen in Deutschland [21]. Der SLE tritt deutlich häufiger in der afroamerikanischen, asiatischen und hispanisch-stämmigen als in der kaukasischen Bevölkerung auf [16, 17, 19, 20].

Die Angaben zur Mortalität des SLE in Europa sind deutlich konsistenter. Die letzten Dekaden gingen mit einer erheblichen Verbesserung im klinischen Verlauf der Erkrankung bei SLE-Patienten sowohl in Europa als auch weltweit einher [22-24]. Während in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts Patienten innerhalb weniger Jahre nach Diagnosestellung bereits an der Krankheit verstarben [25], ist die 10-Jahres-Überlebensrate zwischen 1950 und 2000 von 63,2% auf 91,4% angestiegen [26].

Nichtsdestotrotz weisen Patienten mit SLE noch immer eine etwa 2 bis 3-fach erhöhte Mortalität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auf [16, 17, 27]. In der Mehrzahl der Studien stellten kardiovaskuläre Erkrankungen die führende Todesursache dar, welche für 27-52% der Todesfälle von SLE-Patienten verantwortlich waren, gefolgt von Infektionen (15–43%) und Malignomen (13-33%) [17].

1.1.2 Ätiopathogenese

Die Entwicklung der Erkrankung kann als ein multifaktorieller Prozess angesehen werden, der durch das Zusammenspiel hormoneller, immunregulatorischer und umweltassoziierter Faktoren in genetisch suszeptiblen Individuen getriggert wird [28].

Die Ätiopathogenese zeichnet sich neben dem Verlust der immunologischen Selbsttoleranz vor allem durch die Bildung nukleärer Autoantikörper und Immunkomplexe aus, was zu Entzündungsprozessen im Bereich zahlreicher Organsysteme führen kann [29]. Nichtsdestotrotz bleibt die Pathogenese des SLE komplex und bis heute größtenteils unverstanden. Eine Vielzahl verschiedener immunologischer Defekte trägt zur Krankheitsentstehung bei, wobei diese sowohl auf eine Dysregulation des angeborenen als auch des adaptiven Immunsystems zurückgeführt werden können [30]. Ein genaueres Verständnis in Bezug auf die zugrunde liegenden pathogenetischen Mechanismen bietet die Möglichkeit für neue Ansatzpunkte einer personalisierten und zielgerichteten Therapie des SLE [30, 31].

Der SLE verfügt über eine signifikante polygenetische Komponente [32], wobei vor allem HLA-assoziierte Genmutationen eine Rolle in der Krankheitsentstehung zu spielen scheinen [33]. Dank großer *genome-wide-association studies* (GWAS) konnte eine Vielzahl weiterer Genloci identifiziert werden, wobei insbesondere Interferon-1 (IFN-1) und Toll-like-Rezeptor (TLR) Signalwege als auch Entwicklungs- und Signalkaskaden von Lymphozyten betroffen sind [33, 34]. In der Mehrzahl der SLE-Patienten konnten erhöhte Serumspiegel an IFN-1 beobachtet werden. Insbesondere IFN- α kommt dabei eine besondere Bedeutung zu, indem es das Immunsystem zur Bildung von B-Zellen anregt, deren Autoantikörper gegen nukleäre Antigenkomponenten apoptotischer Zellen gerichtet sind [30]. Im Rahmen der Apoptose, einer Form des programmierten Zelltods, wird normalerweise die Freisetzung nukleärer Partikel in den extrazellulären Raum verhindert, sodass der Exposition gegenüber Autoantigenen und einem Verlust der Selbsttoleranz vorgebeugt wird [35]. Bei Patienten mit SLE konnten allerdings zahlreiche Defekte in der Funktion von Makrophagen nachgewiesen werden, die eine defizitäre Beseitigung apoptotischen Materials zur Folge haben [36]. Die daraus resultierende Exposition des Immunsystems gegenüber nukleären Partikeln, macht sich durch eine gesteigerte Bildung von Autoantigen-Antikörper-Komplexen bemerkbar, die wiederum als endogene Triggersubstanzen eine IFN-1-Ausschüttung zur Folge haben und somit den Circulus vitiosus unterhalten [30].

Auch in Bezug auf das adaptive Immunsystem konnten zahlreiche genetische Mutationen nachgewiesen werden, die sich u.a. auf die Signal- und Aktivierungswege von B- und T-Lymphozyten auswirken [33]. Regulatorische T-Zellen (T_{regs}) spielen durch die mögliche Suppression einer hyperaktiven Immunantwort eine zentrale Rolle in der Aufrechterhaltung der immunologischen Homöostase. Beim SLE konnte hingegen eine Imbalance zwischen proinflammatorischen T17-Helferzellen ($Th17$) und T_{regs} zugunsten von $Th17$ festgestellt werden, was einen weiteren Beitrag zum Verlust der immunologischen Selbsttoleranz leistet [36, 37].

Il-17 kommt in Zusammenhang mit dem B-Zell-stimulierenden Faktor (BLyS) eine zentrale Rolle zu, da es durch die Induktion von Differenzierungsvorgängen in B-Zellen zu einer Hochregulation der humoralen Immunität führt [30]. Bei dem BLyS oder BAFF (*B-cell activating factor*) - Pathway handelt es sich um einen T-Zell-unabhängigen Signalweg, der eine verstärkte Proliferation und ein verlängertes Überleben autoreaktiver B-Zellen zur Folge hat [37]. Die Feststellung der Überexpression von BAFF in Patienten mit SLE führte zur Entwicklung einer zielgerichteten Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Belimumab [38].

Trotz der Tatsache, dass mehr als 90% der Betroffenen weiblichen Geschlechts sind, konnte bisher kein genaues Verständnis der zugrundeliegenden kausalen Faktoren etabliert werden [39]. Die Beobachtung, dass schwangere SLE-Patientinnen oder solche mit einer Hormonersatztherapie häufigere Krankheitsschübe erleiden, erhärtet den Verdacht, dass Sexualhormone einen wesentlichen Anteil an der Pathogenese des SLE haben [40]. Unabhängig von diesen hormonellen Faktoren, scheint das X-Chromosom per se bereits eine gewisse Suszeptibilität zu bedingen [40]. Diese Annahme wird dadurch gestützt, dass Menschen mit dem Genotyp XXY ein erhöhtes Krankheitsrisiko aufweisen [33].

In den letzten Dekaden konnte zudem eine Vielzahl verschiedener Umwelteinflüsse als Auslöser für den Erkrankungsbeginn oder einen erneuten Schub identifiziert werden. Dazu gehört u.a. die Exposition gegenüber Zigarettenrauch, ultraviolettem Licht, zahlreichen viralen und bakteriellen Infektionen sowie Alkoholkonsum und Vitamin-D-Defizienz [41].

1.1.3 Klinik

Der SLE kann als Multisystemerkrankung verstanden werden, die sich neben der klinischen Heterogenität vor allem auch durch einen schwer vorhersagbaren Verlauf auszeichnet [42] und prinzipiell jedes Organ betreffen kann. Ungefähr 70% der Patienten leiden unter einem schubförmig-remittierenden Verlauf der Erkrankung, während die restlichen 30% zu etwa gleichen Anteilen entweder eine prolongierte Remission oder eine persistierende, aktive Krankheitsaktivität zeigen [43]. Im Allgemeinen unterliegen Phänotyp und klinischer Verlauf des SLE einer starken ethnischen und geographischen Variabilität [44]. Die kaukasische Bevölkerung weist weniger schwere Krankheitsverläufe auf, deren milde Ausprägung über den gesamten Erkrankungsverlauf in 50% der Fälle beibehalten wird [45]. Patienten afroamerikanischer oder hispanischer Herkunft zeigen hingegen deutlich aggressivere Verläufe, die beispielsweise mit einer erhöhten Inzidenz neuropsychiatrischer SLE-Fälle und dem Auftreten einer Lupusnephritis einhergehen [44, 46]. Morgan et al. berichteten über eine durchschnittliche Zeit zwischen dem Auftreten erster Symptome und der Diagnosestellung von 6,4 Jahren, 47 % erhielten zunächst fälschlicherweise eine andere Diagnose [47]. Dies ist u.a. dadurch zu begründen, dass die Mehrzahl der Patienten mit unspezifischen Symptomen vorstellig wird, die auch bei einer Vielzahl anderer Erkrankungen gefunden werden können [48]. Muskuloskeletale Beschwerden gehören häufig zu den ersten Symptomen des SLE, wobei in über 90% der Fälle Arthralgien und Synovitiden auftreten. Auch in Bezug auf die kumulierenden Langzeitschäden ist der muskuloskeletale Apparat am häufigsten betroffen [49]. Prinzipiell können alle Gelenke vom SLE betroffen sein, in den meisten Fällen handelt es sich allerdings um eine symmetrische Polyarthrititis mit Beteiligung der Metacarpophalangealgelenke (MCP), der proximalen Interphalangealgelenke (PIP) und der Kniegelenke [37]. In frühen Stadien des SLE wird das Auftreten arthritischer Beschwerden fälschlicherweise als durch eine Rheumatoide Arthritis (RA) verursacht erklärt [50]. Typische Charakteristika der oftmals auch als „Jaccoud’s Arthropathie“ bezeichneten muskuloskeletalen Manifestation des SLE stellen u.a. eine nicht-erosive Ulnardeviation, Subluxation der MCP-Gelenke, Schwanenhalsdeformität und das Auftreten eines Z-Daumens dar [50, 51].

Mit knapp 70% handelt es sich bei Hautläsionen um eine weitere häufige frühe Manifestation des SLE, wobei deren Anteil im Verlauf der Zeit auf unter 50% abnimmt [52].

Von größerer prognostischer Bedeutung sind neben den oben beschriebenen muskuloskeletalen und kutanen Manifestationen vor allem die renale und neuropsychiatrische Beteiligung des SLE. Der neuropsychiatrische Lupus (NPSLE) stellt die zweithäufigste Todesursache nach der Lupusnephritis dar [53] und tritt in 30-40% der SLE-Fälle oft bereits schon zu Krankheitsbeginn oder innerhalb der ersten 2 Jahre auf [54]. Der SLE kann im Zuge seiner Pathogenese eine schwere, permanente Organschädigung zur Folge haben. Nichtsdestotrotz gibt es auch eine Reihe an Symptomen, die zwar nicht direkt zu einer schweren Erkrankung führen, allerdings mit einer erheblichen Reduktion der Lebensqualität der Patienten einhergehen können. Dazu gehören beispielsweise Fatigue, Depression, kognitive Dysfunktion, Kopfschmerzen und Haarverlust [55]. Zusammenfassend stellt Tabelle 1 die komplexe Manifestation des SLE sowohl zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als auch zum letzten Follow-up Termin dar, wobei dieser im Mittel nach 2 Jahren stattfand [44].

Tabelle 1: Klinische Manifestationen des SLE.

Modifiziert und übersetzt nach Nikolopoulos et al. (2020) [44].

Klinische Manifestation (n = 555)	Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	Zum Zeitpunkt des letzten Follow-up
Arthritis, n (%)	407 (73,3)	473 (85,2)
Akut kutaner Lupus, n (%)	361 (65,0)	393 (70,8)
Schmetterlingserythem	221 (39,8)	250 (45,0)
Photosensitivität	282 (50,8)	297 (53,5)
Chronisch kutaner Lupus	55 (9,9)	62 (11,2)
Orale / nasale Ulzera	98 (17,7)	143 (25,8)
Nicht-vernarbende Alopezie	124 (22,3)	175 (31,5)
Lupus-Nephritis	57 (10,3)	118 (21,3)
Neuropsychiatrischer Lupus	64 (11,5)	98 (17,6)
Serositis	64 (11,5)	104 (18,7)
Leukopenie	132 (23,8)	196 (35,3)
Autoimmunhämolytische Anämie	15 (2,7)	19 (3,4)
Thrombozytopenie	68 (12,3)	88 (15,9)
Raynaud Syndrom	183 (33,0)	205 (37,0)
Fieber	138 (25,0)	171 (31,0)
Livedo reticularis	38 (6,8)	57 (10,2)
Lymphadenopathie	37 (6,7)	51 (9,2)

1.1.3.1 Lupusnephritis

Die Lupusnephritis (LN) stellt nach wie vor die schwerwiegendste Komplikation des SLE dar, welche in Abhängigkeit von Ethnizität, Geschlecht und Alter bei Krankheitsbeginn zwischen 35-60% der Patienten betrifft [56]. Es handelt sich hierbei um die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit SLE [42, 57].

Die klinische Präsentation unterliegt dabei einer großen Variabilität, wobei sie von subklinisch laborchemischen Auffälligkeiten bis hin zu einer manifesten Nephritis mit nephrotischem Syndrom reichen kann [58]. Die LN zeichnet sich durch eine subendotheliale und/oder subepitheliale Immunkomplexablagerung in der betroffenen Niere aus, was eine erhebliche Schädigung und einen Verlust von Nephronen in der akuten Phase, aber auch bei unzureichender Therapie eine chronische Schädigung zur Folge haben kann [56]. Dabei sind insbesondere Krankheitsschübe hauptverursachend für den Verlust von Nephronen, die kumulativ zu einer starken Beeinträchtigung der renalen Funktion führen können [56]. Eine renale Beteiligung des SLE zeigt sich u.a. anhand einer Proteinurie ($> 0,5$ g/24 Stunden) und/oder dem Auftreten von Erythrozytenzylindern im Urin, wobei in diesen Fällen eine frühzeitige Überweisung zur Durchführung einer Nierenbiopsie angeraten ist, um eine bessere Einschätzung der Prognose und weiteren Therapieplanung vornehmen zu können [59]. Die histologische Beurteilung der Nierenbiopsie folgt heutzutage den Klassifikationskriterien der *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* (IRS/RPS), die eine Einteilung in die in Tabelle 2 aufgeführten Klassen I-VI vornehmen [60].

Tabelle 2: Gekürzte Klassifikation der Lupusnephritis nach ISN/RPS von 2004.

Übersetzt und modifiziert nach Weening et al. (2004) [61].

Klasse	Definition
Klasse 1	Minimale mesangiale Lupusnephritis
Klasse 2	Mesangiale proliferative Lupusnephritis
Klasse 3	Fokale Lupusnephritis
Klasse 4	Diffuse Lupusnephritis
Klasse 5	Membranöse Lupusnephritis
Klasse 6	Fortgeschrittene sklerosierte Lupusnephritis

Klasse IV stellt den am häufigsten beobachteten Subtyp und den größten Risikofaktor hinsichtlich einer terminalen Niereninsuffizienz (*end-stage renal disease*, ESRD) dar [62]. In 15-30% der Patienten mit einer Klasse IV Nephritis konnte keine Remission erreicht werden, während ein gleicher Anteil an Patienten nach erfolgter Remission erneut einen Rückfall erlitt [63]. Moroni et al. untersuchten in ihrer multizentrischen Kohortenstudie 499 Patienten mit LN über einen Follow-up-Zeitraum von 46 Jahren auf Gesamtüberleben und prognostische Outcome-Prädiktoren. Mit mehr als 50% machte die Klasse IV auch hier den größten Anteil der LN-Fälle aus, gefolgt von Klasse III (25%) und V (20%), wohingegen Klasse II nur bei einer Minderheit der Patienten beobachtet wurde [64]. Obwohl sich die Überlebensraten von SLE-Patienten in den letzten 20 Jahren stark verbessert haben (Anstieg des 10-Jahres-Überlebens von 63,2% auf 91,4%, [65]) hat sich die Prävalenzrate der LN in den letzten 50 Jahren nicht signifikant verändert [62]. Noch immer weisen Patienten mit LN eine Progressionsrate zu ESRD von 4,3–10,1% auf [58]. Eine schnelle und vollständige Kontrolle der entzündlichen Nierenschädigung als auch eine Minimierung der LN-Schubfrequenz ist erforderlich, um das Auftreten einer chronischen Nierenschädigung und einer ESRD zu verhindern [66].

Im Falle einer aktiv proliferierenden LN besteht die initiale Induktionstherapie aus einer Behandlung mit niedrig-dosiertem, intravenösem Cyclophosphamid (500 mg × 6 zweiwöchentliche Gaben) oder Mycophenolat-Mofetil (MMF, 2–3g/Tag), kombiniert mit einer zunächst intravenösen GC-Stoßtherapie, welche nachfolgend auf eine orale Prednisolon-Gabe (0,3–0,5 mg/kg/Tag) umgestellt wird. Im Anschluss daran sollte eine langfristige Erhaltungstherapie mit MMF oder Azathioprin erfolgen [67]. In den 2019 aktualisierten Empfehlungen der *EULAR/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association* zum therapeutischen Management der LN kam insbesondere dem reduzierten Einsatz von GC besondere Bedeutung zu. Nach der anfänglichen Methylprednisolon-Stoßtherapie sollte die empfohlene Anfangsdosis von 0,3-0,5 mg/Tag Prednisolonäquivalent nach 3-6 Monaten auf ≤7,5 mg/Tag reduziert werden, um eine Reduktion der kumulativen GC-Dosis zu erzielen [67].

Im Rahmen der Induktionstherapie ähneln sich die GC-Dosen von proliferativen LN-Formen (Klasse III & IV) und membranöser LN (Klasse V), allerdings gibt es Unterschiede in Bezug auf den begleitenden Einsatz von Immunsuppressiva, wobei das Therapieschema von LN Klasse III/IV deutlich aggressiverer Natur ist [68].

1.1.4 Diagnostik

Die Diagnostik des SLE basiert auf einer Kombination aus typischen klinischen Charakteristika und positiven serologischen Befunden [37]. Bei klinischem Verdacht auf einen SLE erfolgen zusätzliche Laboruntersuchungen, darunter die Bestimmung von Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und CRP als auch die Durchführung eines Differentialblutbildes. Ein Anstieg der BSG bei oft normalen oder leicht erhöhtem CRP sowie das Vorliegen hämatologischer Auffälligkeiten (wie bspw. Zytopenie, autoimmunhämolytische Anämie) sind charakteristisch für den SLE [69, 70].

Im weiteren Verlauf erfolgt zudem die Bestimmung antinukleärer Antikörper (ANA) mit Hilfe eines indirekten Immunfluoreszenztests [71]. Aufgrund ihrer hohen Sensitivität bei gleichzeitig niedriger Spezifität sind sie ein guter Screeningparameter, der zudem das obligate Eingangskriterium für die in internationaler Zusammenarbeit zwischen dem ACR und der *European League Against Rheumatism* (EULAR) im Jahre 2019 beschlossenen EULAR/ACR Klassifikationskriterien des SLE darstellt [72]. Die Diagnose eines SLE kann nach dieser Klassifikation bei dem Nachweis von ANA-Titern $\geq 1:80$, dem Vorliegen von mindestens einem klinischen Kriterium und insgesamt ≥ 10 Punkten gestellt werden [72]. Eine weiterführende Labordiagnostik sollte im Falle eines positiven Screeningtests veranlasst werden, einschließlich der differenzierten Bestimmung von ANA-Subtypen [69]. Zu nennen gilt es hier insbesondere Anti-dsDNA-Antikörper (mit einer sehr guten Spezifität von 96%, aber einer geringeren Sensitivität von 52–70%), bei denen es sich um Biomarker handelt, die sowohl mit der Krankheitsaktivität des SLE assoziiert sind als auch in Bezug auf die Entwicklung einer LN einen wesentlichen prädiktiven Charakter aufweisen [73]. Fischer-Betz et al. betonen, dass nicht die absolute Menge an Anti-dsDNA-Antikörpern entscheidend für die Evaluation der Krankheitsaktivität ist, sondern vielmehr die individuelle Beurteilung im zeitlichen Verlauf. Steigende Werte deuten auf eine Zunahme der SLE-Aktivität hin, während abfallende Werte ein gutes Therapieansprechen anzeigen können [71].

Die Auswertung einer 500 Patienten umfassenden Kohorte des *University College Hospital London* zeigte, dass 27% der SLE-Patienten ebenfalls Anti-RNP-Antikörper aufwiesen [74]. Das Auftreten von U1-RNP-Antikörpern ist dabei vor allem kennzeichnend für das Vorliegen einer Mischkollagenose (*mixed connective tissue disease*, MCTD) [75], ein Overlap-Syndrom aus verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie dem Lupus Erythematodes, der Rheumatoiden Arthritis, Polymyositis oder der Sklerodermie [76].

Diagnostisch gilt es zusätzlich eine Bestimmung der Komplementfaktoren C3 und C4 vorzunehmen. Ebenso wie erhöhte Titer an Anti-C1q-Antikörpern, die mit dem Auftreten von LN-Schüben korreliert sind [73], kann eine Komplementverminderung auf eine renale Beteiligung des SLE hindeuten [71]. Während die Schlüsselrolle des IFN-1-Signalweges in der Pathogenese des SLE bereits seit mehreren Dekaden bekannt ist, konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, dass IFN-induzierte Gensignaturen einen zusammengesetzten Marker darstellen, dessen weitere Unterteilung in Sub-Signaturen eine Möglichkeit zur Prädiktion verschiedener Krankheitsverläufe- und Aktivitätszustände des SLE darstellt [77]. In diesem Zusammenhang konnte Siglec-1 (*sialic acid binding Ig-like lectin 1*) als ein vielversprechender IFN-regulierter Biomarker identifiziert werden [78], dessen Expression auf peripheren Monozyten einen Surrogatmarker für die IFN-1-Aktivität bei SLE-Patienten darstellt.

1.1.5 Krankheitsaktivitäts-Scores

Sowohl in Hinblick auf die Vergleichbarkeit innerhalb klinischer Studien als auch eine optimale Behandlungskontrolle besteht die Notwendigkeit nach globalen und organspezifischen, validierten Indizes zur Evaluation der Krankheitsaktivität des SLE [42]. Es kommen vor allem drei wesentliche Scores zur Anwendung: *SLE Disease Activity Index* (SLEDAI), *British Isles Lupus Assessment Group Index 2004* (BILAG 2004) sowie *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment* (SELENA)-SLEDAI *Physician Global Assessment* (PGA) [79].

Der SLEDAI stellt einen 1985 entwickelten Index zur Beurteilung der Krankheitsaktivität dar, welcher 24 gewichtete klinische und laborchemische Parameter aus 9 Organsystemen umfasst und die Krankheitsaktivität der letzten 10 Tage widerspiegelt [79]. Eine Weiterentwicklung dieses Scores stellt der SLEDAI-2K dar. Dieser erlaubt eine Beurteilung anhaltender und nicht nur, wie es ursprünglich der Fall war, neu aufgetretener oder wiederaufgetretener Krankheitsaktivität über einen Zeitraum von 28 Tagen in Bezug auf die Parameter Hautausschlag, Alopezie, Schleimhautulzerationen und Proteinurie [79]. Während es sich bei dem SLEDAI vor allem um einen Score zur Einschätzung der globalen Krankheitsaktivität handelt, liegt dem BILAG eine eher organzentrierte Evaluation zugrunde [80], die eine Bewertung der Krankheitsaktivität der letzten 4 Wochen in 8 Organsystemen auf einer Skala von A (sehr aktive Krankheit) bis E (kein Nachweis von Krankheitsaktivität) vornimmt [42].

Die Akkumulation von Organschäden bei SLE-Patienten kann anhand des SLICC/ACR *Damage Index* bemessen werden, wobei es sich hierbei um ein klinisches Instrument zur Erfassung von irreversiblen Schädigungen in 12 Organsystemen handelt, die sowohl auf die Krankheit selbst, deren Komorbiditäten als auch deren erforderliche Behandlung zurückzuführen sind [42]. Obwohl die regelmäßige Erhebung der Krankheitsaktivität in der klinischen Versorgung von Lupuspatienten einer klaren Empfehlung unterliegt, stellt die Anwendbarkeit aufgrund der Komplexität der Scores und dem zunehmenden Zeitdruck in der Routineversorgung oft ein Hindernis dar, sodass großer Bedarf an schnell durchzuführenden Assessment-Tools zur Beurteilung der Krankheitsaktivität besteht [15].

1.1.6 Therapieoptionen

Der therapeutische Ansatz des SLE zielt nicht nur auf die Akut-Behandlung von Krankheitsschüben ab, sondern verfolgt ebenfalls ein präventives Ziel in Hinblick auf die Akkumulation irreversibler Organschädigungen und Medikamenten-induzierter Toxizität [81]. Fava et al. beschreiben 4 wesentliche Zielsetzungen in der Therapie des SLE: (1) Aufrechterhaltung eines Zustandes niedriger Krankheitsaktivität durch den Einsatz von Immunmodulatoren- und Suppressoren, (2) Prävention von Organschädigungen durch aktive Krankheit, (3) Reduktion von durch den SLE verursachten Komorbiditäten, (4) Behandlung von Fatigue und Schmerzen [37].

Die vielfältigen Organmanifestationen weisen zum Teil unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen auf, wodurch das Ansprechen auf Immunsuppressiva sehr variabel ausfallen kann. Dies erschwert wiederum die Entwicklung homogener Therapieleitlinien [82]. Hier gilt es auf das große Potenzial eines auf die Bedürfnisse der Patienten zugeschnittenen präzisionsmedizinischen Ansatzes hinzuweisen, welcher nach individueller Beurteilung der Krankheitsaktivität- und des Verlaufes eine verbesserte, personalisierte Behandlung nach sich ziehen könnte [83].

Einen wesentlichen Beitrag in Bezug auf die Optimierung der SLE-Behandlung lieferte 2014 die EULAR mit der Einführung ihrer "*Treat-to-Target*"-Strategie (T2T) [84]. Dieses Konzept ist bereits seit mehreren Dekaden in der Behandlung einer Vielzahl chronischer Erkrankungen, wie Bluthochdruck und Diabetes, etabliert und machte sich zuletzt auch in der Behandlung der RA bezahlt [84]. Nun entwickelte eine internationale Arbeitsgruppe der EULAR auch übergreifende Empfehlungen für die Implementation eines T2T-Ansatzes in der Behandlung des SLE [85].

Das langfristige Ziel der T2T-Strategie beim SLE besteht in dem Erreichen einer Remission, welche durch das Fehlen systemischer Krankheitssymptome oder Organmanifestationen gekennzeichnet ist. Da es sich bei einem Großteil der Patienten hierbei um ein schwer zu erreichendes Ziel handelt, sollte bei Nicht-Erreichen einer Remission die geringstmögliche Krankheitsaktivität als mittelfristiges Zwischenziel angestrebt werden. Diese kann anhand validierter Lupus-Aktivitäts-Indizes und/oder organspezifischer Marker bemessen werden [84, 85]. Tabelle 3 liefert einen Überblick über die Definitionen der beiden wesentlichen T2T-Strategieziele. Im Allgemeinen richtet sich die Therapie des SLE mit der entsprechenden Indikation und Dosierung von GC und weiteren Immunsuppressiva nach dem Ausmaß der Krankheitsaktivität, der Organbeteiligung sowie vorliegenden Komorbiditäten [86]. Tabelle 4 liefert eine Zusammenfassung der 2019 EULAR Empfehlungen für die Behandlung des SLE.

Tabelle 3: T2T-Strategieziele in der Behandlung des SLE.

Übersetzt und modifiziert nach Parra Sanchez et al. (2022) [85].

<p>DORIS (Definition of Remission in SLE)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Klinischer SLE Disease Activity Index (cSLEDAI) = 0 • Physician's Global Activity (PGA) (Skala 0-3) < 0,5 • Unabhängig von der Serologie • Mögliche Einnahme von Antimalariamittel, niedrig dosierten Glukokortikoiden (Prednisolon ≤ 5 mg/d) und/oder stabilen immunsuppressiven Medikamenten inklusive Biologika
<p>LLDAS (Lupus Low Disease Activity State)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • SLEDAI-2K-Score ≤ 4, ohne Aktivität in den wichtigsten Organsystemen (einschließlich Niere, ZNS, kardiopulmonalem System, Vaskulitis und Fieber), keine hämolytische Anämie oder gastrointestinale Aktivität • Keine neuen Anzeichen einer Lupus-Krankheitsaktivität (gemäß SLEDAI-2K) im Vergleich zur vorherigen Beurteilung • SELENA-SLEDAI-PGA (Skala 0-3) ≤ 1 • Aktuelle Prednisolon-Dosis (oder Äquivalent) ≤ 7,5 mg / d • Gut verträgliche Standard-Erhaltungsdosen von Immunsuppressiva und zugelassenen biologischen Wirkstoffen

Tabelle 4: 2019 EULAR Empfehlungen für die Behandlung des SLE.

Übersetzt und modifiziert nach Lazar et al. (2023) und Fanouriakis et al. (2019) [87, 88].

	Mild	Moderat	Schwer	LN
Definition	<ul style="list-style-type: none"> • Konstitutionelle Symptome • Leichte Arthritis • Ausschlag $\leq 9\%$ BSA • Thrombozyten $50-100 \times 10^3 \text{ mm}^3$ • SLEDAI ≤ 6 • BILAG C oder ≤ 1 BILAG B Manifestation 	<ul style="list-style-type: none"> • RA-ähnliche Arthritis • Ausschlag 9-18% BSA • Kutane Vaskulitis $\leq 18\%$ BSA • Thrombozyten $20-50 \times 10^3 \text{ mm}^3$ • Serositis • SLEDAI 7-12 • ≥ 2 BILAG B Manifestationen 	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere Organbeteiligung (Zerebritis, Myelitis, Pneumonitis, mesenteriale Vaskulitis) • Thrombozyten $< 20 \times 10^3 \text{ mm}^3$ • TTP-ähnliche Erkrankung oder akutes hämophagozytisches Syndrom • SLEDAI > 12 • ≥ 1 BILAG A-Manifestation 	Klasse III, IV, V
Erstlinien-Therapie	HCQ GC Kutane: topisch GC, CNI	HCQ GC MTX AZA MMF CNI	HCQ GC MMF CYC	HCQ GC MMF CYC
Vorgehen bei Therapie-refraktärität	MTX AZA	BEL Anifrolumab	Anifrolumab RTX	BEL CNI/VSC

Abkürzungen: AZA, Azathioprin; BEL, Belimumab; BILAG, British Isles Lupus Assessment Group; BSA, body surface area; CNI, Calcineurin-Inhibitoren; CYC, Cyclophosphamid; GC, Glukokortikoide; HCQ, Hydroxychloroquin; MMF, Mycophenolat Mofetil; MTX, Methotrexat; RTX, Rituximab; SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; TTP, Thrombotische thrombozytopenische Purpura; VSC, Voclosporin.

1.1.6.1 Glukokortikoide

Der flächendeckende Einsatz von GC seit den 1960er Jahren hat die Prognose des SLE deutlich verbessert [86], wobei diese insbesondere zur Induktion einer schnellen Remission bei akuten Schüben Einsatz finden [81]. Die Dosierung erfolgt in Abhängigkeit der Krankheitsschwere, wobei hohe Dosen mit bis zu 0,5-1 mg/kg Prednisolon-Äquivalent mit oder ohne intravenöse Methylprednisolon-Stoßtherapie insbesondere im Falle lebensbedrohlicher Organmanifestationen des Lupus, wie schweren Fällen einer LN, NPSLE, Myokarditis oder Alveolitis, vor allem bei der Initialtherapie zur Anwendung kommen [37, 87].

Die anti-inflammatorische und immunsuppressive Wirkung der GC kommt u.a. durch eine Hemmung der Expression von Zytokinen und Adhäsionsmolekülen als auch durch eine Verringerung der Migration von Leukozyten und anderen Entzündungszellen zum Ort der Inflammation zustande [89]. Grundsätzlich gilt es dabei zwischen zwei wesentlichen Wirkungswegen zu differenzieren: dem genomischen und dem nicht-genomischen Pathway [90].

Trotz ihrer potenten immunsuppressiven und entzündungshemmenden Wirkung, die man sich in der Behandlung des SLE zu Nutze macht, gilt es die unerwünschten Wirkungen der GC nicht außer Acht zu lassen. Diese können insbesondere bei langjähriger Anwendung zu einer vermehrten Akkumulation von Organschäden führen [81, 91]. Neben Komplikationen wie Osteoporose, Osteonekrose, kardiovaskulären Erkrankungen und Infektionen, sind viele weitere Domänen des *SLICC/ACR Damage Index* (SDI) von einer hochdosierten GC-Therapie betroffen. Aus diesem Grund wird eine Reduktion der GC-Dosis auf das Notwendigste („so viel wie nötig, aber so wenig wie möglich“) und ein Ausschleichen der Dosis, wann immer dies möglich ist, von vielen Autoren favorisiert [87, 91]. Das 2023 erschienene Update der EULAR Empfehlungen empfiehlt eine Reduktion des Einsatzes von Glukokortikoiden auf ≤ 5 mg/d (Prednisolon-Äquivalent) im Rahmen der chronischen Erhaltungstherapie des SLE und, sofern möglich, ein Absetzen dieser [92]. Ugarte et al. empfehlen im Falle milder Krankheitsschübe eine vorübergehende Erhöhung der Prednisolon-Dosis auf 10-15 mg/d, gefolgt von einer schnellen Reduktion [91]. Eine Methylprednisolon-Stoßtherapie mit 125-500 mg/d über 3 Tage sollte zur Remissionsinduktion von mittelschweren Schüben eingesetzt werden, wobei diese im Vergleich zur Erhöhung der oralen Prednisolon-Dosis um 0,5-1 mg/kg/d auf längere Sicht eine geringere Toxizität aufwies [91].

1.1.6.2 csDMARDs und bDMARDs

In der Folge eines besseren Verständnisses der pathogenetischen Grundlagen des SLE konnte neben den bereits seit mehreren Dekaden etablierten, konventionellen synthetischen *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (csDMARD) eine Vielzahl neuartiger, biologischer und auf spezifische Molekularstrukturen abzielender Wirkstoffe entwickelt werden.

Bei den immunmodulatorisch wirkenden Antimalariamitteln, allen voran das den csDMARDs zugerechnete Hydroxychloroquin (HCQ), handelt es sich um ein Standardtherapeutikum, welches universell bei SLE-Patienten eingesetzt werden sollte, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Die *Canadian Hydroxychloroquine Study* im Jahr 1991 zeigte, dass HCQ nicht nur in der Behandlung milder Manifestationen zum Einsatz kommen sollte, sondern vor allem auch in Hinsicht auf einen Remissionserhalt des SLE von großer klinischer Bedeutung ist [93]. Es reduziert dabei nicht nur die Anzahl und Schwere von Krankheitsschüben, sondern kann zudem auch eine Verbesserung der Langzeitprognose nach sich ziehen, indem es das Risiko von irreversibler Organschädigung, Thrombosen [94] sowie schweren Infektionen reduziert [95]. Mehrere Studien konnten zudem einen Anstieg der Überlebensraten bei mit HCQ behandelten SLE-Patienten zeigen [96, 97]. Es gilt darauf zu achten, Dosen über 5 mg/kg/d zu vermeiden, um das Risiko einer toxischen Makulopathie zu reduzieren [91].

Weitere Vertreter der csDMARDs stellen zytotoxische Immunsuppressiva dar, wobei in der Therapie des SLE vor allem Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil und Cyclophosphamid zum Einsatz kommen. Nach den 2019 EULAR Empfehlungen sollten diese im Falle eines lebensbedrohlichen Krankheitsverlaufes und/oder bei Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf die Standardtherapie, bestehend aus GC und HCQ, zur Anwendung kommen. Fehlendes Therapieansprechen wurde dabei definiert als anhaltende Krankheitsaktivität, Rückfall sowie die Unmöglichkeit, die GC-Dosis auf <5 mg/d Prednisolon-Äquivalent zu senken [88].

In den letzten zwei Dekaden wurde hinsichtlich der Entwicklung zielgerichteter Therapien und neuer Biologika eine Vielzahl klinischer Studien ins Leben gerufen, wobei die Mehrzahl dieser ihren primären Endpunkt nicht erreichen konnte [98].

Belimumab stellt hingegen das erste für den SLE zugelassene biologische DMARD (bDMARD) dar, bei dem es sich um einen rekombinanten, humanen monoklonalen Antikörper handelt, der eine Bindung des BAFF an seinen Rezeptor auf B-Zellen verhindert

und auf diese Weise eine reduzierte Aktivierung und Differenzierung von B-Zellen zur Folge hat [87]. Belimumab wurde als add-on-Therapeutikum in der Behandlung eines aktiven SLE ohne renale Beteiligung zugelassen, wenn kein ausreichendes Ansprechen auf die Standardtherapie beobachtet werden kann. Die Effektivität dieses Biologikums konnte bereits in vier großen, doppelblinden Phase III randomisiert, kontrollierten Studien (RCTs) gezeigt werden [81]. Furie et al. konnten im Rahmen ihrer 448 Patienten umfassenden Phase III RCT zudem zeigen, dass die Hinzunahme von Belimumab zur Standardtherapie bei aktiver LN zu einem verbesserten renalen Outcome im Vergleich zur Placebo-Gruppe führte und sich die Belimumab-Gruppe zusätzlich durch ein geringeres Risiko für nierenbezogene Ereignisse oder Tod auszeichnete [99].

Der anti-CD20 monoklonale Antikörper Rituximab stellt ein weiteres bDMARD dar, welches in der Behandlung des SLE zum Einsatz kommen kann. Obwohl in einer Reihe von großen RCTs gezeigt werden konnte, dass eine Therapie mit Rituximab im Vergleich zur Placebo-kontrollierten Gruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf primäre und sekundäre Endpunkte aufwies [100, 101], wird es in den 2019 EULAR Empfehlungen als Off-Label-Option für die Behandlung schwerer, refraktärer SLE-Fälle mit und ohne renale Beteiligung aufgeführt [88]. Ryden-Aulin et al. konnten zeigen, dass sich der Einsatz von Rituximab in der Behandlung europäischer SLE-Patienten lediglich auf 0,5-1,5% beläuft und vornehmlich bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität- und Last durch SLE-induzierte Organschädigung Anwendung findet, bei denen konventionelle Therapieoptionen bereits ausgeschöpft waren [102].

Bei Anifrolumab, einem monoklonalen Antikörper, der eine Blockade der Untereinheit des Typ-I-Interferon-Rezeptors bewirkt und auf diese Weise die Signalübertragung von Typ-I-Interferon hemmt sowie Voclosporin, einem oralen Calcineurininhibitor, handelt es sich um zwei weitere neue bDMARDs, die 2021 eine Zulassung der FDA in der Behandlung des SLE erhielten [87].

Aktuell befindet sich eine Vielzahl weiterer neuer Wirkstoffe in klinischer Erprobung, die Anlass für Hoffnung darstellen, dass sich die Behandlungsoptionen des SLE in Zukunft weiter in Richtung eines eher zielgerichteten Konzeptes entwickeln, was wiederum eine routinemäßige Anwendung des T2T-Ansatzes ermöglichen könnte [85, 87].

1.2 Osteoporose

1.2.1 Definition und Epidemiologie

Nach der WHO-Definition von 1994 kann eine OPO als Abweichung des Knochenmineralgehaltes bzw. der BMD der Lendenwirbelsäule (LWS) und/oder des proximalen Femurs (gesamter Femur oder Femurhals) um mehr als 2,5 Standardabweichungen vom Mittelwert eines Kollektivs junger erwachsener Frauen definiert werden [103, 104]. Bei dieser durch Standardabweichungen ausgedrückten und durch DXA-Knochendichtemessung ermittelten Abweichung der BMD vom Vergleichsmittelwert einer 20- bis 29-jährigen Frau handelt es sich um den T-Score. Diese Definition der OPO ist dabei im engeren Sinne nur auf Knochendichtemessungen, die mittels DXA vorgenommen wurden und postmenopausale Frauen und Männer über 50 Jahren anzuwenden [105].

Nach der Dachverband Osteologie (DVO) - Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose gilt es zusätzlich darauf zu achten, dass die auf dem T-Score basierende Diagnosestellung der OPO erst nach Ausschluss anderer, ebenfalls mit einer Reduktion des Knochenmineralgehaltes einhergehender Erkrankungen vorgenommen wird und die Beurteilung somit nicht allein anhand des BMD-Wertes, sondern stets im klinischen Gesamtzusammenhang zu erfolgen hat [106].

Die Krankheitslast der OPO und somit auch die klinische Relevanz bemisst sich vor allem an dem Auftreten von Frakturen und den daraus entstehenden Folgen [107]. Eine epidemiologische Studie aus Großbritannien geht davon aus, dass jede zweite Frau und jeder fünfte Mann über 50 Jahre im Laufe des Lebens eine osteoporotische Fraktur erleiden wird [108]. Typische Prädilektionsstellen osteoporotischer Frakturen stellen Wirbelkörper, proximaler Femur, distaler Radius sowie proximaler Humerus dar. Bei den proximalen Femurfrakturen handelt es sich zum einen um den häufigsten Grund für die Durchführung von Notfalloperationen beim älteren Menschen und die häufigste Todesursache nach einem Sturz [107], zum anderen sind sie aufgrund der in der Regel erforderlichen Hospitalisierung und operativen Versorgung auch für den größten Kostenanteil aller osteoporotischen Frakturen verantwortlich [109].

Die WHO-Definition der OPO von 1994 hat sich im klinischen Alltag aufgrund der praktikablen Anwendung der Knochendichte als gut messbaren Faktor einer OPO fest etabliert. Heutzutage ist man sich der Limitationen einer allein auf der BMD basierenden Definition bewusst.

Zwar handelt es sich hierbei um einen sehr wichtigen, allerdings auch nur um einen von vielen Risikofaktoren, den es bei der Evaluation des Frakturrisikos zu berücksichtigen gilt [107]. Das erhöhte Frakturrisiko ist dabei auch zentraler Bestandteil einer vom *NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis* (2011) favorisierten, umfassenderen Definition der OPO. Hiernach handelt es sich bei der OPO um eine systemische Skeletterkrankung, welche durch eine geringe Knochenmasse sowie Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes charakterisiert ist, die wiederum eine erhöhte Brüchigkeit der Knochen und Anfälligkeit für Frakturen zur Folge hat [110]. Von einer manifesten OPO kann gesprochen werden, wenn es infolge der OPO bereits zur Entstehung von Frakturen gekommen ist [111].

Nach der SCOPE-Studie der *International Osteoporosis Foundation* waren in Europa im Jahr 2019 etwa 32 Millionen Personen von einer OPO betroffen, davon entfielen 6,5 Millionen der Fälle auf Männer bzw. 25,5 Millionen auf Frauen. Diese Zahlen zeigen, dass das weibliche Geschlecht viermal häufiger eine OPO im Vergleich zu Männern entwickelte (Prävalenz von 22,6 vs. 6,1%). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Deutschland unter allen Mitgliedsstaaten der EU mit schätzungsweise 1,2 Millionen Männern und 4,5 Millionen Frauen die höchste Anzahl von Personen mit OPO aufwies. Die Prävalenz der Osteoporose (über alle Altersgruppen hinweg gemessen) belief sich in der gesamten EU auf 5,6% [112].

Vertebrale Frakturen stellen die häufigste Form osteoporotischer Frakturen dar, die nach LeBoff et al. mit einem 5-fach erhöhten Risiko für weitere vertebrale Frakturen und einem 2- bis 3-fach erhöhten Risiko für Frakturen anderer Lokalisation verbunden sind [113].

Die Entwicklung einer OPO hat nicht nur ein erhöhtes Frakturrisiko zur Folge, sondern zählt auch zu einer wesentlichen Ursache für die Entstehung von Bettlägerigkeit bei älteren Patienten, was wiederum durch sekundäre Komplikationen einen vorzeitigen Tod in dieser Patientenpopulation nach sich ziehen kann. Aus diesem Grund kommt der Prävention einer OPO und daraus entstehenden Fragilitätsfrakturen eine wesentliche Bedeutung zu, um langfristig die Gesundheit, Lebensqualität und Unabhängigkeit, insbesondere von älteren Menschen, aufrechtzuerhalten [114].

1.2.2 Diagnostik

1.2.2.1 DXA

Die DXA-Messung stellt nach wie vor den Goldstandard in der Diagnostik der OPO dar, wobei es sich hierbei um eine unkomplizierte und schnell durchzuführende Untersuchung handelt, die aufgrund der sehr geringen Strahlenexposition bei Bedarf bei Patienten für Verlaufsuntersuchungen in einem klinisch sinnvollen Intervall durchaus wiederholt werden kann [115]. Obwohl mittlerweile eine Vielzahl verschiedener Systeme von unterschiedlichen Herstellern existiert, ist das Prinzip der DXA-Messung dieser Systeme allerdings ähnlich. Es erfolgt dabei die Ausrichtung einer Röntgenstrahlenquelle auf einen Detektor, der direkt gegenüber der zu messenden Stelle platziert wird. Das zu untersuchende Skelettareal wird anschließend mit zwei Energiestrahlen jeweils unterschiedlicher Intensität durchstrahlt, wobei die Menge an Strahlung gemessen wird, die durch den Knochen gelangt. Mithilfe eines computerbasierten Algorithmus kann daraus der Knochenmineralgehalt („*bone mineral content*“) in g als auch die Knochenmineraldichte („*bone mineral density*“) in g/cm^2 bestimmt werden. Durch die Verwendung unterschiedlicher Strahlenintensitäten kann der Anteil des Weichteilgewebes (Fett- und Muskelgewebe) an der Absorption ermittelt und subtrahiert werden [116]. Im Prinzip kann mittels DXA praktisch jede Stelle des Skeletts gemessen werden. In der klinischen OPO-Diagnostik liegt der Fokus allerdings vor allem auf den BMD-Werten für LWS (L1-L4), gesamte Hüfte, Femurhals und/oder Radius [115].

Die Ermittlung des mittleren T-Scores der LWS wird im Bereich L1 bis L4 an denjenigen Wirbelkörpern vorgenommen, die einer messbaren Auswertung zugänglich sind, wobei mindestens 2 dieser Wirbelkörper für die Bewertung erforderlich sind. Neben frakturierten oder degenerativ veränderten Wirbelkörpern (> Grad 2 nach Kellgren) und Spondylophyten können auch das Vorhandensein einer ausgeprägten Skoliose sowie eine Gefäßsklerose die Messergebnisse verfälschen [111]. Dies gilt es bei der Auswertung zu berücksichtigen. In ausgeprägten Fällen müssen einzelne Wirbel von der Berechnung ausgeschlossen werden [116].

Die Diagnose der OPO erfolgt nicht auf der in g/cm^2 ausgedrückten BMD, sondern wird zwecks besserer Vergleichbarkeit mithilfe des oben beschriebenen T-Score vorgenommen. Die Beurteilung einer OPO erfolgt anhand des niedrigsten Wertes, der in einem der drei Messbereiche (LWK1-4, Gesamthüfte sowie Femurhals) erfasst wurde, um eine Kategorisierung nach WHO vorzunehmen.

Nach WHO-Definition von 1994 gilt es dabei zwischen folgenden Grenzwerten zu unterscheiden [117]:

- T-Score > -1: Normal
- T-Score < -1, aber > -2,5: Osteopenie
- T-Score < -2,5 SD: Osteoporose

Abbildung 1 zeigt exemplarisch das Ergebnis einer DXA-Messung im LWS-Bereich eines Patienten mit einem T-Score (L1-L4) im osteopenen Bereich.

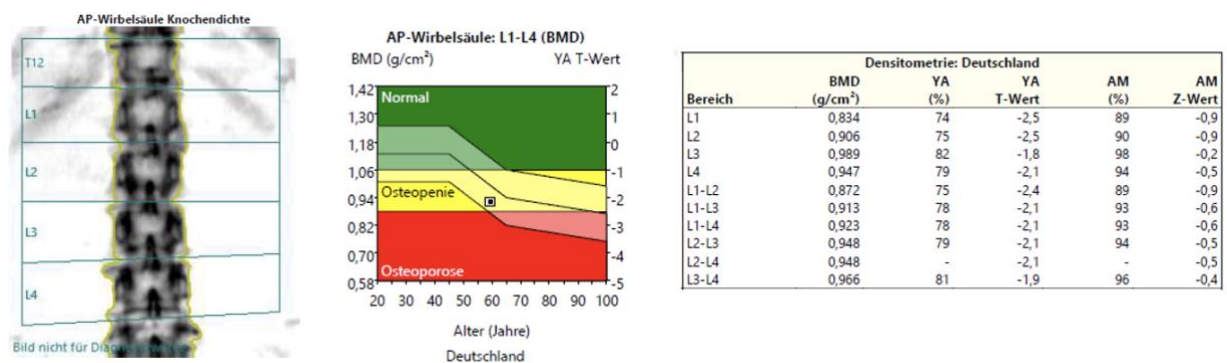


Abbildung 1: Ergebnis einer DXA-Messung eines Patienten mit Osteopenie.

Die Abbildung wurde exemplarisch den DXA-Messbefunden eines Patienten aus dem Rh-GIOP Sprechstundenbestand am Charité Campus Mitte entnommen.

Die Knochendichtemessung mithilfe der DXA-Methode stellt einen wesentlichen Bestandteil der Basisdiagnostik der OPO dar [111], da es sich hierbei einerseits um einen wichtigen determinierenden Faktor in Hinblick auf Knochenfestigkeit und Frakturrisiko handelt und dieser andererseits einer quantitativen Messung gut zugänglich ist [118]. Die mittels DXA ermittelte BMD kann für bis zu 70% der Variation der Knochenstärke verantwortlich gemacht werden [119]. Das Frakturrisiko wird allerdings durch eine Vielzahl weiterer Faktoren beeinflusst, wobei nicht zuletzt auch zahlreiche nicht-skeletale Parameter berücksichtigt werden müssen [111, 117, 118].

Bereits im Jahr 1996 konnte gezeigt werden, dass eine lediglich auf der BMD-Messung basierende Abschätzung des Frakturrisikos nicht ausreichend ist in Hinblick auf die Identifizierung von Hochrisikopatienten [120]. Dieses Erkenntnis konnte auch in einer Studie von Wainwright et al. mit über 8000 postmenopausalen Frauen bekräftigt werden. Die Arbeit verdeutlichte, dass sich mehr als die Hälfte der Fragilitätsfrakturen auch oberhalb des osteoporotischen Bereiches mit T-Werten über -2,5 ereigneten [121].

Zusammenfassend lässt sich daraus ableiten, dass die Evaluation des Frakturrisikos über die alleinige Bestimmung der BMD weit hinaus geht und der Entwicklung weiterer sensitiverer Assessment-Tools im klinischen Alltag eine große Bedeutung zukommt [122].

1.2.2.2 Trabecular Bone Score (TBS)

Eine wesentliche Einschränkung der alleinigen BMD-Messung besteht darin, dass diese lediglich eine Aussage über die Dichte des Knochens zulässt, während die für das Frakturrisiko ebenso relevante Mikroarchitektur unberücksichtigt bleibt. In diesem Zusammenhang gilt es auf das Potenzial eines 2008 erstmalig vorgestellten, neuen Knochenstrukturparameters hinzuweisen. Bei dem sogenannten *Trabecular Bone Score* (TBS) handelt es sich um einen quantitativen Texturparameter, der als Surrogatmarker für die trabekuläre Mikroarchitektur des Knochens herangezogen werden kann, indem er DXA-Bilder der LWS auf räumliche Texturunterschiede analysiert und parametrisiert [106]. Genauer gesagt ist die TBS-Messung in der Lage, die Variation der Graustufen-Textur von einem Pixel zu den benachbarten Pixeln zu quantifizieren und auf diese Weise Informationen über die Knochenstruktur zu liefern, die von der Standard-BMD-Messung nicht erfasst werden [123]. Abbildung 2 verdeutlicht das Prinzip des TBS. Obwohl der TBS nicht als direkte Messung der Mikroarchitektur verstanden werden kann, konnte in experimentellen Studien eine Korrelation mit Parametern wie Menge, Abstand und dreidimensionaler Architektur der Trabekel gezeigt werden [106]. Ein hoher TBS-Wert spiegelt dabei eine solide Mikroarchitektur des Knochens wider, was eine gewisse Frakturresistenz zur Folge hat, während ein niedriger TBS-Wert auf eine schwache, frakturanfällige Knochenstruktur hindeutet [123].

Seit Einführung des TBS wurde eine Vielzahl von Querschnitts- und prospektiven Studien in Hinblick auf die Assoziation von TBS und Frakturrisiko von sowohl postmenopausalen Frauen als auch Männern veröffentlicht [124]. Die 29.000 postmenopausale Frauen umfassende Manitoba-Studie von Hans et al. konnte beispielsweise zeigen, dass Frauen mit Fragilitätsfrakturen im Bereich der Wirbelsäule und der Hüfte signifikant niedrigere TBS- und BMD-Werte aufwiesen. TBS und BMD-Messung im Bereich der Wirbelsäule zeichneten sich durch eine gleich gute Frakturvorhersage aus, allerdings war die Kombination der beiden Verfahren der alleinigen Messung signifikant überlegen. Diese Beobachtung weist darauf hin, dass eine komplementäre Betrachtung dieser beiden Parameter zu einer besseren Prädiktion von Frakturen führen könnte [125].

Ein großer Vorteil der TBS-Messung besteht darüber hinaus darin, dass die Werte durch eine erneute Analyse bereits bestehender DXA-Bilder der LWS gewonnen werden können [123].

Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse empfiehlt die *International Society for Clinical Densitometry (ISCD)*, den TBS in Hinblick auf die Ableitung von Therapieentscheidungen nicht als alleinigen Parameter heranzuziehen [126]. Link et al. führen die Empfehlung der ISCD u.a. auf fehlende, präzise Cutoff-Werte für die Vorhersage von Frakturen mithilfe der TBS-Messung als auch zum Teil erhebliche Abweichungen der Werte zwischen verschiedenen Messgeräten zurück [127].

Die aktuelle DVO-Leitlinie von 2023 weist ebenfalls auf den fakultativen Einsatz des TBS hin, der im Falle eines erhöhten OPO- und Frakturrisikos Bestandteil der OPO-Diagnostik sein kann und dessen Ergebnis, sofern vorhanden, bei der Evaluation des 3-Jahresfrakturrisikos berücksichtigt werden sollte [106]. Neben der Erfassung des absoluten TBS-Wertes, sollte ebenfalls der sogenannte Z-Score einbezogen werden, der den alters- und geschlechtsadaptierten Normalwert des TBS darstellt. Ferner empfiehlt die DVO-Leitlinie 2023, den Schwellenwert zur Einleitung einer anti-osteoporotischen Therapie um 0,5 pro 1,75 Standardabweichungen Abweichung vom Z-Score des TBS zu erhöhen [106].

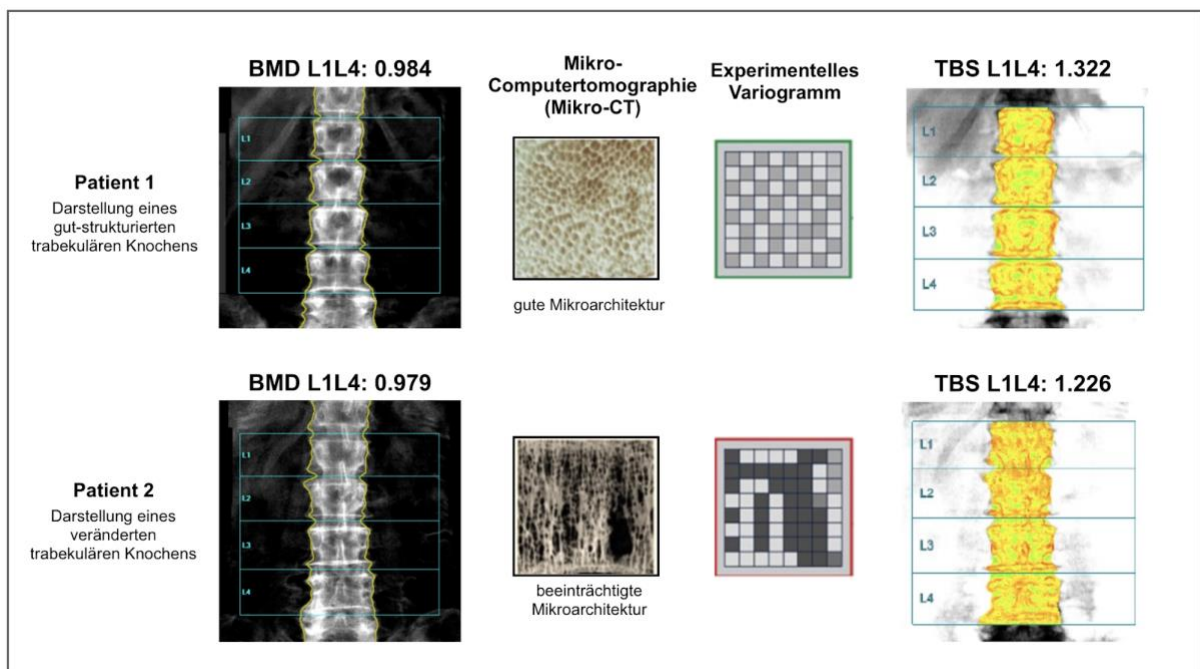


Abbildung 2: Darstellung des Prinzips des Trabecular Bone Score.

Zwei verschiedene Patienten mit ähnlicher BMD, aber unterschiedlichem TBS.

Abbildung wurde von Palomo et al. (2022) übernommen und übersetzt [128].

1.2.2.3 QCT und 3D-basierte DXA-Verfahren

Neben der Einführung des TBS haben die letzten Jahre zur Entwicklung weiterer Analysetechniken und Modalitäten in der Bildgebung geführt, deren vorrangiges Ziel in einer Quantifizierung der Knochenqualität liegt, um nicht nur eine bessere Vorhersage des Frakturrisikos, sondern auch ein Tool für das Monitoring einer osteoporotischen Pharmakotherapie zu gewährleisten [127]. Laut einer Stellungnahme der ISCD von 2007 zum klinischen Nutzen von DXA- und Nicht-DXA-basierten Technologien handelt es sich bei der *quantitative computed tomography* (QCT) um eine durchaus zu berücksichtigende Alternative zur konventionellen DXA-Messung, obwohl für sie noch keine offizielle Zulassung in der OPO-Diagnose existiert [129]. Bei der QCT handelt es sich um ein nicht-projektives Verfahren zur Quantifizierung der volumetrischen BMD, welches aufgrund seines dreidimensionalen Charakters weitgehende Unabhängigkeit von degenerativ bedingten Veränderungen der Wirbelsäule zeigt [127]. Die Messung der BMD kann dabei im Bereich der Wirbelsäule, des proximalen Femurs, Unterarms oder der Tibia vorgenommen werden und stellt im Gegensatz zu der im Rahmen des DXA-Verfahrens ermittelten Knochenflächendichte (aBMD in g/cm^2) eine richtige Dichteangabe (vBMD in g/cm^3) dar [129].

Nach ISCD-Stellungnahme besteht ein wesentlicher Vorteil der QCT im Vergleich zu anderen osteodensitometrischen Techniken in der möglichen Differenzierung zwischen kortikalen und trabekulären Knochen, was insofern von klinischer Relevanz ist, als dass der trabekuläre Anteil des Knochens eine etwa 8-fach erhöhte Stoffwechselaktivität aufweist und auf diese Weise auch anfälliger für osteoporotische Veränderungen ist [129]. Wang et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass im Vergleich zur konventionell durch DXA ermittelten aBMD die Bestimmung der volumetrischen BMD (vBMD) mittels QCT eine verbesserte Vorhersage vertebraler Frakturen in einer Kohorte von Männern über 65 Jahren zur Folge hatte (AUC 0,76 vs. 0,82, $p = 0,05$) [130]. Auch Löffler et al. konnten eine bessere Prädiktion vertebraler Frakturen mittels QCT nachweisen. Darüber hinaus konnten sie zeigen, dass bei 56% der Patienten mit neu aufgetretener osteoporotischer Wirbelfraktur nach DXA fälschlicherweise keine OPO diagnostiziert wurde, wohingegen die Falsch-Negativ-Rate der QCT-Messung bei lediglich 19% lag [131].

Trotz der möglichen Überlegenheit der QCT-Messung gegenüber DXA hinsichtlich der Vorhersage vertebraler Frakturen, sollte die QCT-Untersuchung mangels konsistenter Studien und für die klinische Anwendung erforderlicher standardisierter Referenzdaten laut

DVO nicht in der Routinediagnostik der OPO angewandt werden [106]. Neben dem Kostenfaktor und vermehrtem Zeit- und Arbeitsaufwand der QCT gilt es vor allem auch die deutlich höhere Strahlenexposition im Vergleich zu einer konventionellen DXA-Untersuchung zu berücksichtigen, was dazu beitrug, dass sich dieses Verfahren in der routinemäßigen OPO-Diagnostik bisher nicht durchsetzen konnte [106, 132].

Durch die Entwicklung neuer Software-Methoden wurde sich dieser Problematik zunehmend angenommen. Das wesentliche Ziel dieser neuen Verfahren besteht darin, dreidimensionale QCT-Ergebnisse durch die Umwandlung eines konventionellen 2D-DXA-Bildes zu ermöglichen und auf diese Weise die oben beschriebenen Nachteile der QCT-Messung, insbesondere die erhöhte Strahlenexposition, zu reduzieren [133]. Durch die Anwendung statistischer 3D-Modelle auf einem Standard-DXA-Bild, kann patientenspezifisch ein Modell des proximalen Femurs generiert werden, welches eine separate Betrachtung des kortikalen und trabekulären Anteils des Knochens ermöglicht [134]. Die Studienlage zu dieser neuen Software-Lösung ist aktuell allerdings noch sehr limitiert. Nichtsdestotrotz weisen erste Ergebnisse bereits auf eine gute Korrelation mit den Ergebnissen einer QCT-Messung hin [133, 135].

1.2.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Für das Verständnis der Osteoporose gilt es zunächst die physiologischen Grundlagen der Regulation der Knochenstruktur zu beleuchten. Das menschliche Skelett unterliegt einer ständigen Regeneration, um seiner wichtigen Aufgabe als Stütz- und Halteapparat über die Lebensspanne hinweg gerecht werden zu können und einer Anhäufung von Schäden entgegenzuwirken [136]. Nach der Skelettreife erfolgt in einem Prozess namens „Remodelling“ ein periodischer Ersatz von alten durch neuen Knochen, der eine vollständige Regeneration des Skeletts alle 10 Jahre zur Folge hat [137]. Das Remodelling stellt ein fein reguliertes Wechselspiel zwischen knochenneubildenden Osteoblasten und knochenresorbierenden Osteoklasten dar [136]. In diesem Zusammenhang ist das RANK-RANKL-Osteoprotegerin-System von zentraler Bedeutung. Die Differenzierung von Osteoklasten aus Vorläuferzellen und deren anschließende Aktivierung unterliegt einer streng geregelten Interaktion zwischen dem *Receptor Activator of NF- κ B* (RANK) und seinem Liganden, den *Receptor Activator of NF- κ B Ligand* (RANKL). Eine Bindung von RANKL an den Rezeptor RANK auf der Oberfläche von Osteoklasten-Vorläuferzellen hat deren Differenzierung und Aktivierung zur Folge, wohingegen die Interaktion mit bereits ausgereiften Osteoklasten mit einer anti-apoptischen Wirkung einhergeht [138].

Während RANKL eine knochenabbauende Wirkung nach sich zieht, fungiert das nicht-membrangebundene und hauptsächlich von Osteoblasten und Stromazellen gebildete Osteoprotegerin (OPG) als Decoy-Rezeptor für den RANKL und induziert auf diese Weise eine Hemmung des Knochenabbaus. Die Bindung von OPG an den RANKL hemmt dessen Interaktion mit seinem normalen Rezeptor RANK, sodass keine Osteoklastenaktivierung zustande kommt [136]. Dieses komplexe Wechselspiel wird durch weitere Faktoren beeinflusst, wobei es hier u.a. Wachstumsfaktoren, Zytokine und an der Calciumhomöostase beteiligte Hormone wie Parathormon und 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D3 zu nennen gilt [137].

Ein normaler Knochen-Turnover zeichnet sich durch ein ausgewogenes Verhältnis aus Knochenresorption und Knochenneubildung aus, wobei diese Balance im Falle einer OPO gestört ist. Bei der Klassifikation der OPO gilt es im Wesentlichen zwischen der primären und der sekundären Osteoporose zu unterscheiden. Die primäre Form unterteilt sich weiter in die postmenopausale (Typ I), die senile (Typ II) sowie die idiopathische OPO (Typ III). Einer sekundären OPO liegt ein kausal zu identifizierender Faktor wie beispielsweise die Einnahme eines Medikaments oder eine andere Erkrankung als Ursache zugrunde [139].

1.2.3.1 Allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose

Eine Vielzahl verschiedener Faktoren konnte bereits als Risikofaktoren für die Entwicklung einer OPO und entsprechender Fragilitätsfrakturen identifiziert werden, wobei man zwischen allgemeinen, krankheitsspezifischen und Medikamenten-assoziierten Faktoren unterscheiden kann [111]. Diese finden auch in der DVO-Leitlinie 2023 entsprechende Berücksichtigung, wobei für den Kontext dieser Arbeit vor allem allgemeine Risikofaktoren wie ein niedriger *Body Mass Index* (BMI) und zunehmendes Lebensalter relevant sind.

Letzteres stellt einen klassischen, von der BMD unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer osteoporotischen Fraktur bei beiden Geschlechtern dar [106, 140, 141]. Ein niedriger BMI stellt einen anerkannten Risikofaktor, insbesondere für Hüftfrakturen, dar, wobei das Risiko bei einem BMI $<20 \text{ kg/m}^2$ als am größten betrachtet werden kann [141]. Die Korrelation zwischen niedrigem BMI und Frakturrisiko ist im Wesentlichen von der BMD abhängig, lediglich in Bezug auf die Vorhersage von Hüftfrakturen bleibt das Risiko auch nach BMD-Adjustierung bestehen [142]. Auch das weibliche Geschlecht stellt bekannterweise einen Risikofaktor für die Entwicklung osteoporotischer Frakturen dar.

Die EPOS-Studie zeigte dabei nach entsprechender Altersadjustierung, dass Frauen im Vergleich zu Männern ein 2-fach erhöhtes Risiko für vertebrale Frakturen aufwiesen [143]. Darüber hinaus gilt es eine Reihe verhaltens- und ernährungsbezogener Risikofaktoren wie beispielsweise Immobilität, Tabak- und Alkoholkonsum zu berücksichtigen [107].

Ein Vitamin-D Mangel mit 25-Hydroxy-Vitamin-D Serumspiegeln unter 20 ng/ml (<50 nmol/l) ist mit einer mäßigen Risikosteigerung für proximale Femurfrakturen und nicht-vertebrale Frakturen verbunden [111]. Dieser kann über einen erhöhten Knochen-Turnover, eine reduzierte Kalziumabsorption sowie infolge eines sekundären Hyperparathyroidismus zu einer erhöhten Knochenbrüchigkeit führen [144].

Hinsichtlich der Einschätzung des Frakturrisikos gilt die BMD weiterhin als ein determinierender Faktor, dessen Schwellenwerte in zahlreichen Leitlinien als Entscheidungsgrundlage für die Einleitung einer anti-osteoporotischen Therapie herangezogen werden [118]. Verschiedene Querschnitts- und prospektive Studien konnten zeigen, dass das Frakturrisiko mit jeder Abnahme der BMD um eine Standardabweichung um einen Faktor von 1,5 bis 3 ansteigt [118]. In der letzten Dekade hat sich allerdings immer mehr die Tendenz abgezeichnet, eine Bewertung des Frakturrisikos unter Berücksichtigung mehrerer unabhängiger Risikofaktoren vorzunehmen, statt sich auf die alleinige Verwendung der BMD zu konzentrieren [145].

1.2.3.2 Glukokortikoide und Glukokortikoid-induzierte Osteoporose

Hinsichtlich sekundärer OPO-Ursachen gilt es nicht nur Erkrankungen, wie beispielsweise Malabsorptionssyndrome und entzündliche Darmerkrankungen zu erwähnen, sondern auch zu berücksichtigen, dass die Einnahme verschiedener Medikamente eine OPO auslösen und / oder verschlimmern kann [146]. Für mehrere Medikamente konnte ein negativer Einfluss auf die Knochendichte und das Auftreten von Fragilitätsfrakturen nachgewiesen werden. Bei der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose (GIOP) handelt es sich dabei um die häufigste Ursache einer arzneimittelinduzierten sekundären OPO [147] und die dritthäufigste Ursache für das Auftreten einer OPO allgemein [148]. Eine GIOP ist insofern von großer klinischer Relevanz, als dass etwa 30-50% der Patienten mit einer langjährigen GC-Therapie eine osteoporotische Fraktur entwickeln [149].

In der retrospektiven Kohortenstudie von van Staa et al. mit 244.235 Patienten unter oraler GC-Gabe wurde ein signifikant erhöhtes Risiko für vertebrale Frakturen (RR 2,60; 95% KI 2,31–2,92), Frakturen der Hüfte (RR 1,61; 95% KI 1,47–1,76) und für Frakturen nicht-vertebraler Art (RR 1,33; 1,29–1,38) im Vergleich zu einer GC-naiven Kontrollgruppe

festgestellt [150]. Eine häufige Limitation von Studien dieser Art besteht in einer nicht ausreichenden Adjustierung für mögliche Störfaktoren, wobei es hier vor allem den möglichen Einfluss der Grunderkrankung auf die Entwicklung von Frakturen zu erwähnen gilt. In der Kohortenstudie von van Staa et al. erfolgte die Verwendung eines *Cox-Proportional-Hazards-Modells* zur Ermittlung adjustierter relativer Frakturraten, in denen neben Alter und Geschlecht auch ausgewählte Störfaktoren (Begleiterkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus, RA, Herzinsuffizienz als auch begleitende Medikation sowie eine Vorgeschichte von Frakturen oder Rückenschmerzen) berücksichtigt wurden [150].

Es wird angenommen, dass der GC-induzierte Knochenverlust insbesondere in den ersten Monaten der Behandlung am schnellsten voranschreitet, was auf ein biphasisches Verhalten des Knochenschwunds als Reaktion auf eine GC-Exposition zurückgeführt werden kann. Insbesondere das erste Jahr ist durch eine schnelle Phase des Knochenverlustes von bis zu 12% gekennzeichnet, wobei dieser in den darauffolgenden Jahren auf 2-3% jährlich abnimmt [151]. Insbesondere in Skelettregionen mit einem hohen Anteil an trabekulärem Knochen, wie beispielsweise der Wirbelsäule, konnte ein starker Knochenverlust beobachtet werden, sodass Wirbelfrakturen für eine GIOP als besonders charakteristisch betrachtet werden können und Patienten mit hochdosierter GC-Therapie ein etwa 5-fach erhöhtes Risiko hinsichtlich vertebraler Frakturen aufweisen [147, 152].

Die Pathophysiologie der GIOP kann als multifaktoriell beschrieben werden, wobei sowohl direkte Auswirkungen auf die am Knochenmetabolismus beteiligten Zellen (Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten) als auch indirekte Effekte im Zuge einer Suppression der somatotropen und gonadotropen Hormonachsen, einer Reduktion der intestinalen Kalziumaufnahme als auch das Sturzrisiko begünstigender Faktoren wie GC-induzierte Myopathie und Beeinträchtigung des Sehvermögens durch Kataraktentwicklung diskutiert werden [147]. Insgesamt bewirken GC eine Förderung der Osteoklastogenese, eine Stimulation der Adipogenese und eine Hemmung der Osteoblastogenese, wohingegen es in Hinblick auf die Osteoblasten und Osteozyten zu einer vermehrten Apoptoseinduktion kommt [153]. Abbildung 3 veranschaulicht die deletären Auswirkungen eines GC-Überschusses auf das Skelettsystem und deren Beteiligung an der Entstehung einer OPO und entsprechender Fragilitätsfrakturen.

Im Gegensatz zu anderen Formen der OPO steht bei der GIOP vor allem die Abnahme der Knochenbildung und des Knochenumsatzes im Vordergrund, wohingegen für die vor allem durch einen Sexualhormonmangel ausgelöste postmenopausale OPO eine Zunahme der Knochenresorption und des Knochen-Turnovers kennzeichnend ist [149].

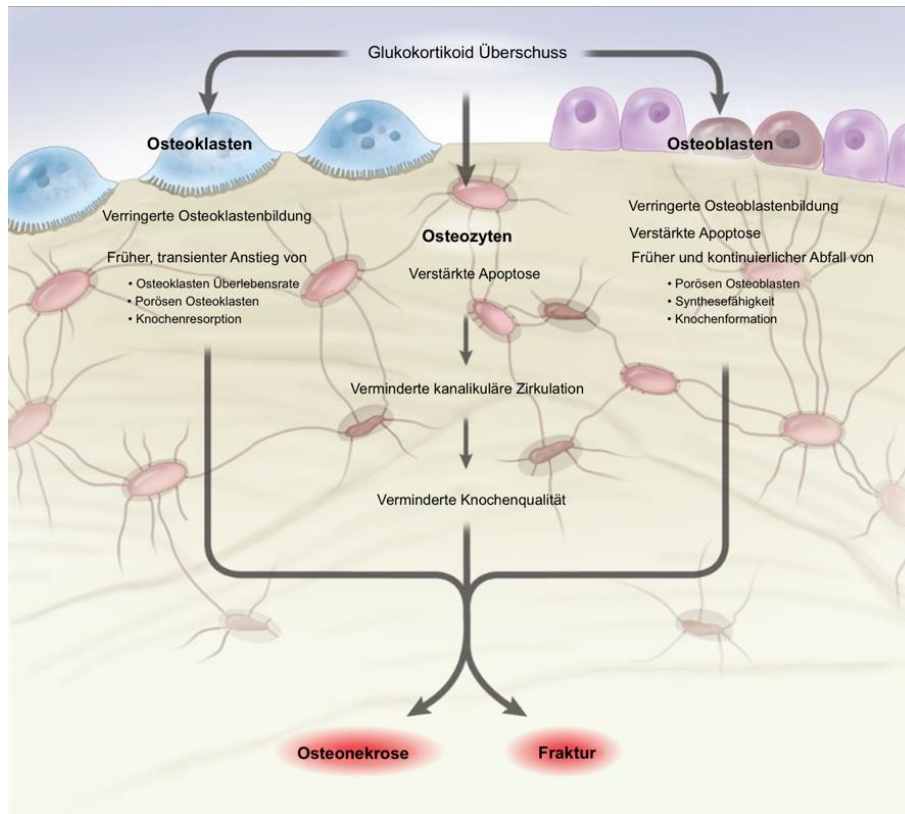


Abbildung 3: Direkte Auswirkungen von Glukokortikoiden auf Knochenzellen.

Abbildung wurde von Weinstein et al. (2011) übernommen [153].

1.2.3.3 Osteoporose im Kontext entzündlich-rheumatischer Erkrankungen

Der Knochenmetabolismus unterliegt einer großen Beeinflussung durch entzündliche Prozesse. Proinflammatorische Zytokine wie $\text{TNF-}\alpha$, IL-1, IL-11 und IL-17 tragen beispielsweise durch ihre stimulierende Wirkung auf wesentliche Mediatoren der Osteoklastogenese [154] zu einer vermehrten Knochenresorption bei, indem sie die Expression von RANKL erhöhen [138]. Darüber hinaus zeigen proinflammatorische Zytokine zusätzlich einen hemmenden Effekt auf die Differenzierung von Osteoblasten und können im Zuge einer lokalen oder systemischen Freisetzung von Metalloproteinasen auch eine direkte Degradation des Knochengewebes bewirken [155]. Dies ist ein wesentlicher Erklärungsansatz für die Beobachtung, dass Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (iRMD, *inflammatory rheumatic diseases*) oft einen systemischen Knochenmasseverlust erleiden.

Dabei ist es vor allem der chronisch persistierende Zustand der Entzündung, der in dieser Population einen verstärkten Knochenabbau zur Folge hat.

Auf der anderen Seite kann durch diese Beobachtung aber auch abgeleitet werden, dass eine adäquate Suppression der Entzündungsaktivität von großer klinischer Relevanz ist, indem auf diese Weise möglicherweise ein knochenprotektiver Effekt generiert werden kann [138]. So konnten Catrina et al. beispielsweise zeigen, dass der Einsatz von TNF-Antagonisten in der Behandlung der RA über eine Modulation des OPG-RANKL-Systems zugunsten einer vermehrten OPG-Expression eine Förderung des Knochenerhalts bewirken kann [156].

Insbesondere das Zusammenspiel zwischen Krankheitsaktivität und dem Einsatz von GC kann im Kontext entzündlich-rheumatischer Erkrankungen als komplex angesehen werden. Es ist dabei oftmals schwer zu differenzieren, inwiefern das erhöhte Frakturrisiko bei diesen Patienten auf die langjährige GC-Therapie, die Grunderkrankung selbst oder womöglich auf die Kombination beider Faktoren zurückzuführen ist [147]. Die Knochengesundheit von Patienten mit iRMD unterliegt einer Vielzahl miteinander interagierender Faktoren (sowohl protektive- als auch Risikofaktoren) und ist nicht nur von der GC-Dosis und Dauer abhängig, was Abbildung 4 verdeutlicht.

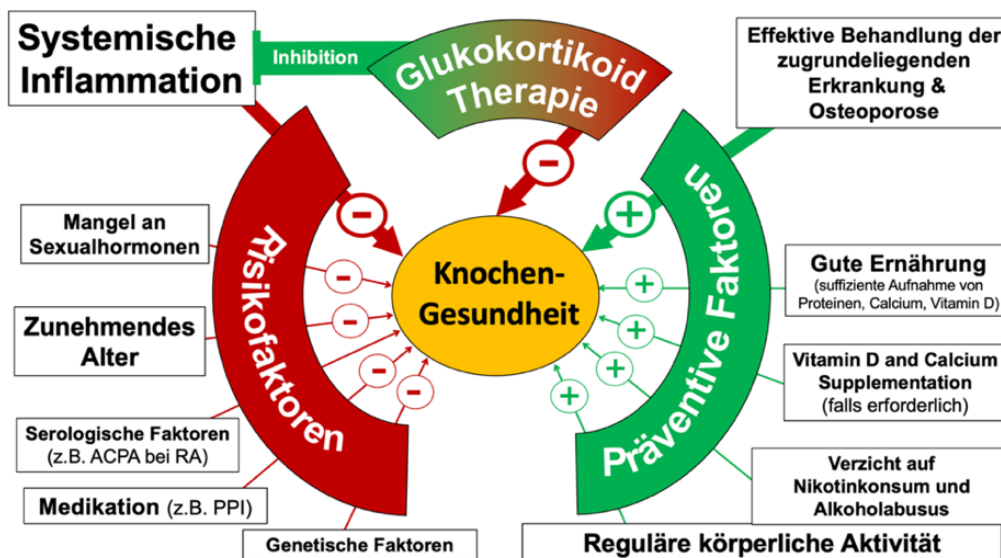


Abbildung 4: Einflussfaktoren auf die Knochengesundheit von iRMD-Patienten.

Abbildung wurde von Wiebe et al. (2022) übernommen [157].

Wiebe et al. konnte im Rahmen einer großen 1066 iRMD-Patienten umfassenden Querschnittsstudie zeigen, dass GC-Dosen ≤ 5 mg/Tag Prednisolonäquivalent einen negativen Einfluss auf die BMD aufwiesen und bei Patienten mit RA GC-Dosen von $>7,5$ mg/Tag lediglich in Verbindung mit einer mäßigen oder hohen Krankheitsaktivität eine negative Korrelation mit der BMD zeigten.

Daraus lässt sich für die klinische Praxis ableiten, dass der Optimierung der GC-Dosis eine wesentliche Bedeutung zukommt und diese nach dem Grundsatz „so hoch wie nötig, so niedrig wie möglich“ titriert werden sollte, um sowohl eine adäquate Suppression der Krankheitsaktivität als auch eine gute Knochengesundheit in dieser Patientenpopulation gewährleisten zu können [157].

1.2.4 Therapieansätze und Prophylaxe

Nach DVO umfasst die OPO- und Frakturprophylaxe allgemeine Maßnahmen, die im Rahmen der Primär- bis zur Tertiärprophylaxe zu einer verbesserten Knochenstabilität und/oder einer Abnahme des Auftretens von Fragilitätsfrakturen beitragen. Dazu zählen vor allem viele nicht-medikamentöse Ansätze, wie beispielsweise regelmäßige körperliche Aktivität, die Durchführung einer jährlichen Sturzanamnese ab dem 70. Lebensjahr als auch die Vermeidung von Untergewicht (BMI <20 kg/m²). Des Weiteren gilt es auf eine alimentäre Zufuhr von 1000 mg/Tag Kalzium und 800 IE/Tag Vitamin D und sofern dies nicht sichergestellt werden kann, auf eine entsprechende Supplementation zu achten. Sturz- oder OPO-begünstigende Arzneimittel sollten ebenfalls einer regelmäßigen Nutzen-Risiko-Evaluation unterzogen werden [106].

Nach DVO-Leitlinie 2023 sollte die Entscheidung zur Einleitung einer OPO-Basisdiagnostik bei Personen mit einem erhöhten Frakturrisiko auf der Basis von Geschlecht, Alter und individuellen Risikofaktoren für eine OPO getroffen werden. Die Durchführung einer Basisdiagnostik wird insbesondere bei aufgetretenen Fragilitätsfrakturen ab einem Alter von 50 Jahren sowie bei Frakturen postmenopausaler Frauen < 50 Jahren empfohlen. Darüber hinaus sollte die Basisdiagnostik aber auch Personen < 50 Jahren mit Vorhandensein entsprechender Frakturrisiko-Konstellationen angeboten werden [106].

Hinsichtlich der Therapie der OPO gilt es zwischen einer Basistherapie, die insbesondere auf eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D abzielt und einer spezifischen Therapie zu unterscheiden. Letztere umfasst vor allem medikamentöse Ansätze, die allgemein in Konstellationen Anwendung finden sollten, die mit einem deutlich erhöhten Frakturrisiko für die Patienten verbunden sind.

Nach DVO-Leitlinie 2017 wurde die Indikation zur Einleitung einer pharmakologischen Therapie auf der Basis einer Knochendichte-Schwelle mit einem T-Score < -2,5 vorgenommen, da es sich hierbei um das Einschlusskriterium vieler Therapiestudien zur OPO-Behandlung postmenopausaler Frauen handelte und die therapeutische Effektivität

in diesem Kollektiv am besten belegt werden konnte [111]. Die neue Leitlinienversion von 2023 sieht allerdings grundsätzliche Änderungen in diesem Zusammenhang vor und verlässt die in früheren Versionen postulierte, auf der DXA-Messung basierende osteodensitometrische Therapieschwelle aufgrund neuer Evidenz, die die Unabhängigkeit der therapeutischen Effektivität einer medikamentösen OPO-Therapie von der Knochendichteschwelle betont.

Demnach stellt nun das nach einem neuen Modell der DVO errechnete 3-Jahres-Frakturrisiko die Grundlage zur Indikationsableitung einer spezifischen Therapie dar [106]. Die nachfolgende Abbildung 5 stellt die konsentierten Therapieempfehlungen der DVO-Leitlinie 2023 basierend auf dem neuen Risikomodell in tabellarischer Form dar.

Risiko/3 Jahre	3 bis <5%	5 bis <10%	ab 10%
Eine spezifische medikamentöse Therapie	sollte in Betracht gezogen werden, wenn starke oder irreversible Risikofaktoren oder ein sehr hohes Risiko einer unmittelbar bevorstehenden Fraktur („imminent fracture risk“) vorliegen.	soll empfohlen werden (1) differenzialtherapeutisch kann der Einsatz einer osteoanabol wirksamen Substanz (Teriparatid oder Romosozumab) unter Beachtung des Zulassungsstatus und der Kontraindikationen erwogen werden (2)	soll mit osteoanabol wirksamen Substanzen (Romosozumab oder Teriparatid) empfohlen werden (1) Sondervotum DEGAM: sollte empfohlen werden (2)
Empfehlungsgrad	B	(1) A (2) 0	(1) A (2) B

Abbildung 5: Therapieschwellenwerte und Empfehlungen der DVO-Leitlinie 2023.

Abbildung wurde der Langfassung der DVO-Leitlinie 2023 entnommen [106].

Da die Behandlung der hier untersuchten SLE-Kohorte noch gemäß den Empfehlungen der DVO-Leitlinie 2017 erfolgte, wird im Folgenden, aus Gründen der Vollständigkeit, orientierend auf die damals geltenden Therapieindikationen eingegangen.

Folgende Konstellation waren nach DVO-Konsens 2017 mit einem erhöhten Frakturrisiko verbunden und stellten demnach eine Indikation zur Einleitung einer medikamentösen Therapie dar [111]:

- Niedrigtraumatische singuläre Frakturen der Wirbelkörper 2. oder 3. Grades nach Genant oder mehrere niedrigtraumatische Wirbelkörperfrakturen 1. bis 3. Grades nach Genant nach vorherigem Ausschluss anderer Ursachen bei einem T-Score $< -2,0$ im Bereich der LWS, dem Femurhals oder dem proximalen Gesamtfemur
- Proximale Femurfraktur bei einem T-Score $< -2,0$ im Bereich der LWS, dem Femurhals oder dem proximalen Gesamtfemur

Nach individueller Abwägung konnte die Einleitung einer medikamentösen Therapie in diesen beiden Fällen bereits bei einem T- Score $> -2,0$ erwogen werden. Zusätzlich stellte ein nach DVO-Modell errechnetes 10-Jahres-Frakturrisiko $> 30\%$ für proximale Femurfrakturen und vertebrale Frakturen einen weiteren Schwellenwert zur Einleitung einer spezifischen Therapie dar [111].

Die Langzeitbehandlung mit hochdosierten GC im Rahmen der Grunderkrankung erfordert zusätzliche Bemühungen, insbesondere zur Vorbeugung einer GIOP. Die aktuell in der Behandlung der GIOP zugelassenen Medikamente umfassen orale als auch intravenöse Bisphosphonate, Denosumab sowie anabole Wirkstoffe, wie vornehmlich Teriparatid [152]. In Hinblick auf die Indikationsschwelle für die Initiierung einer anti-GIOP-Therapie unterscheiden sich die Empfehlungen verschiedener internationaler Leitlinien teilweise stark. Hinsichtlich der Kombination aus einer über ≥ 3 Monate anhaltenden GC-Therapie und einer bereits stattgehabten Fragilitätsfraktur besteht allerdings allgemeiner Konsens über die Einleitung einer OPO-Behandlung [152]. Auch die deutsche Leitlinie, sowohl in ihrer alten als auch neuen Fassung, legt vergleichbare Indikationsschwellen für den Beginn einer anti-OPO-Behandlung zugrunde. Demnach sollte eine anti-OPO-Therapie veranlasst werden, wenn eine tägliche Dosis von $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent über 3 Monate zugeführt wurde oder dies in Zukunft der Fall sein wird und zeitgleich ein T-Score von $\leq -1,5$ an den Lokalisationen LWS, Gesamtfemur oder Femurhals oder aber ein oder mehrere vertebrale Frakturen niedrigtraumatischer Genese vorliegend sind [106, 111]. Tabelle 5 stellt eine Übersicht in der zur Behandlung der OPO zugelassenen und am häufigsten verwendeten Medikamente dar.

Tabelle 5: Wirksamkeit anti-osteoporotischer Medikamente.

Übersetzt und modifiziert nach Leboff et al. [113] sowie Dachverband Osteologie e.V. [111].

A: starke evidenzbasierte Empfehlung, B: evidenzbasierte Empfehlung.

Wirkstoffe	Risikoreduktion für		
	Vertebrale Frakturen	Periphere Frakturen	Proximale Femurfrakturen
Bisphosphonate			
Alendronat	A	A	A
Ibandronat	A	B	-
Risedronat	A	A	A
Zoledronat	A	A	A
Östrogen-bezogene Therapie			
Östrogene	A	A	A
Raloxifen	A	-	-
Bazedoxifen	A	B	-
Parathormon-Analoga			
Teriparatid	A	A	A
RANKL-Inhibitor			
Denosumab	A	A	A
Sclerostin-Inhibitor			
Romosozumab	A	A	A

1.3 SLE und Osteoporose

1.3.1 Prävalenz der Osteoporose beim SLE

Beim SLE wird das OPO- und Frakturrisiko noch immer unterschätzt. Dies steht im Gegensatz zur RA, bei der die OPO als relevante Komorbidität weitgehend anerkannt ist [155]. Zwar betonen die 2019 EULAR Empfehlungen ausdrücklich die Notwendigkeit der Behandlung wichtiger Komorbiditäten wie Infektionen und kardiovaskulärer Erkrankungen, aber die Vorbeugung und Behandlung einer OPO in diesem Patientenkollektiv wird kaum thematisiert [42, 158].

Dies stellt insofern ein Problem dar, als dass dadurch SLE-Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer OPO nicht rechtzeitig identifiziert und somit auch nicht ausreichend behandelt werden können.

Zahlreiche Studien machten in der Vergangenheit bereits auf eine erhöhte Prävalenz von OPO und Fragilitätsfrakturen beim SLE aufmerksam [1, 155, 159]. Edens et al. berichteten in ihrem Review über das Vorliegen einer OPO in 10-68% und einer Osteopenie in 25-75% der SLE-Fälle, wobei sie die große Spannweite vor allem auf unzureichende Screeningangebote in dieser Patientenpopulation zurückführen [160]. Tedeschi et al. konnten zeigen, dass der SLE mit einem zweifach erhöhten Frakturrisiko im Vergleich zu einer gesunden Vergleichskohorte einherging und das Vorliegen einer LN sogar zu einem dreifach erhöhten Risiko beitrug, wobei das Risiko auch nach Adjustierung für eine GC-Behandlung und Begleiterkrankungen bestehen blieb [159]. Dieses Erkenntnis ist konsistent mit den Ergebnissen von Wang et al., die in ihrer Metaanalyse hinsichtlich des Auftretens von Fragilitätsfrakturen ebenfalls über ein knapp zweifach erhöhtes Risiko (RR = 1,97, 95 % KI 1,20-3,25; p = 0,008) von SLE-Patienten berichteten [1].

Die vorliegenden Studien zeigen eindrücklich, dass es sich bei der OPO um keine seltene Komplikation des SLE handelt und auch Fragilitätsfrakturen keine Rarität darstellen, was einen relevanten Beitrag zur Behinderung und Morbidität in dieser Patientenpopulation leistet [155].

1.3.2 SLE-spezifische Risikofaktoren

Das vermehrte Auftreten von OPO und Fragilitätsfrakturen beim SLE unterliegt einer multifaktoriellen Genese und umfasst sowohl klassische Risikofaktoren (erhöhtes Alter, postmenopausaler Status sowie niedriger BMI) als auch serologische, genetische, hormonelle und metabolische Faktoren (insbesondere Vitamin-D-Mangelzustände) sowie medikationsinduzierte Nebenwirkungen [10]. Neben allgemein anerkannten Risikofaktoren konnten in zahlreichen Kohorten-Studien vor allem eine lange Krankheitsdauer sowie eine hohe Krankheitsaktivität des SLE als weitere Risikofaktoren identifiziert werden [10]. Neben krankheitsspezifischen Faktoren (wie reduzierter körperlicher Aktivität, renaler Mitbeteiligung, Zytokin-induzierter Knochenresorption sowie endokrinen Faktoren) werden auch nicht-krankheitsspezifische Aspekte wie der vermehrte Einsatz von Entzündungshemmern und Immunsuppressiva, darunter vor allem GC, als weitere Risikofaktoren diskutiert [161].

Bei zahlreichen SLE-Patienten konnte eine Beeinträchtigung der Vitamin-D und Parathormon (PTH) - Achse nachgewiesen werden. Einerseits kann dies pathophysiologisch auf eine Abnahme der endogenen Vitamin-D-Produktion im Zuge der therapeutischen Empfehlung zur Reduktion der Sonnenexposition zurückzuführen sein. Andererseits kann dies aber auch in einer defizitären 1,25-Hydroxylierung des 25-Hydroxycholecalciferols in der Niere aufgrund einer vorliegenden LN und der Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus mit reduzierter Kalziumabsorption im Darm begründet sein [155]. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass Patienten mit SLE eine erhöhte Prävalenz in Bezug auf eine Vitamin-D-Defizienz aufweisen [9, 155] und diese nach Bultink et al. signifikant mit einer niedrigen BMD der LWS assoziiert war [162].

Hinsichtlich einer GC-Medikation, die in der Behandlung von Krankheitsschüben und Komplikationen des SLE häufig zum Einsatz kommt, ist die Studienlage uneinheitlicher Natur mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen [163]. Während einige Studien über einen signifikanten Zusammenhang zwischen der GC-Einnahme und einer niedrigen BMD berichteten, konnte dieser in anderen Studien nicht nachgewiesen werden [9]. Zhu et al. konnten im Rahmen ihrer fünfjährigen Follow-up-Studie zeigen, dass eine hohe kumulative Dosis oraler GC signifikant mit einem BMD-Verlust im Bereich der Gesamthüfte und der LWS assoziiert war [164]. Die Metaanalyse von Mendoza-Pinto et al. fand hingegen keine signifikanten Unterschiede in der BMD verschiedener Lokalisationen zwischen SLE-Patienten mit und ohne GC-Behandlung.

Die Autoren wiesen allerdings auf die großen Differenzen der insgesamt 38 ausgewerteten Studien hinsichtlich der aktuellen als auch kumulativen GC-Dosis sowie der Dauer der Exposition hin, was zu dem Fehlen signifikanter Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und einer gewissen Verzerrung beigetragen haben könnte [163]. Bultink und Lems wiesen in diesem Zusammenhang auf den dualen Charakter der GC hin. Einerseits können sie einen Verlust von Knochenmasse induzieren. Andererseits können sie, insbesondere im Kontext von iRMDs, aber auch positive Auswirkungen zeigen, indem sie die negativen Folgen einer systemischen Inflammation auf den Knochenmetabolismus abdämpfen [165].

Mittlerweile existieren eine Reihe verschiedener Studien und Metaanalysen, die die zugrundeliegenden Risikofaktoren für OPO und Fragilitätsfrakturen von SLE-Patienten untersucht haben. Ebenso wie bei den Auswirkungen einer GC-Behandlung auf die Knochengesundheit dieser Patientenpopulation, sind die Ergebnisse hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Krankheitsaktivität und Knochenschwund inkonsistenter

Natur, was Adami et al. zumindest teilweise auf die Anwesenheit von zahlreichen Störvariablen (wie bspw. Krankheitsaktivität und Art/Intensität der Therapie, heterogene Krankheitsmanifestation sowie Unterschiede in Behandlungsprotokollen) zurückführten [155]. Shevchuk et al. konnten nachweisen, dass die mithilfe des SLEDAI bemessene Krankheitsaktivität als auch das durch den *SLICC / ACR Damage Index* abgebildete Schadensausmaß des SLE einen Einfluss auf die BMD von SLE-Patientinnen zeigte. Dabei wiesen Patientinnen mit einer geringen Krankheitsaktivität (SLEDAI < 20 Punkte) eine im Durchschnitt 9% höhere BMD auf als Personen mit einer hohen Aktivität des SLE (SLEDAI ≥ 20 Punkte). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass erhöhte Serumspiegel an Il-6 ebenfalls negativ mit der Knochendichte korreliert waren [166]. Zhu et al. konnten den Zusammenhang zwischen SLEDAI, SLICC und einer Veränderung der BMD hingegen nicht bestätigen, wohingegen sie eine Korrelation zwischen BMD und der Anzahl aufgetretener Schübe in einem Zeitraum von fünf Jahren nachweisen konnten [164]. Alles in allem unterliegt die Knochengesundheit von SLE-Patienten einem sehr komplexen Wechselspiel zwischen allgemeinen, krankheitsspezifischen und medikationsinduzierten Risikofaktoren, die in der Realität oftmals schwer voneinander zu trennen sind. Abbildung 6 fasst die große Vielfalt von Faktoren zusammen, die zu einem vermehrten Knochenschwund bei Patienten mit SLE beitragen können.

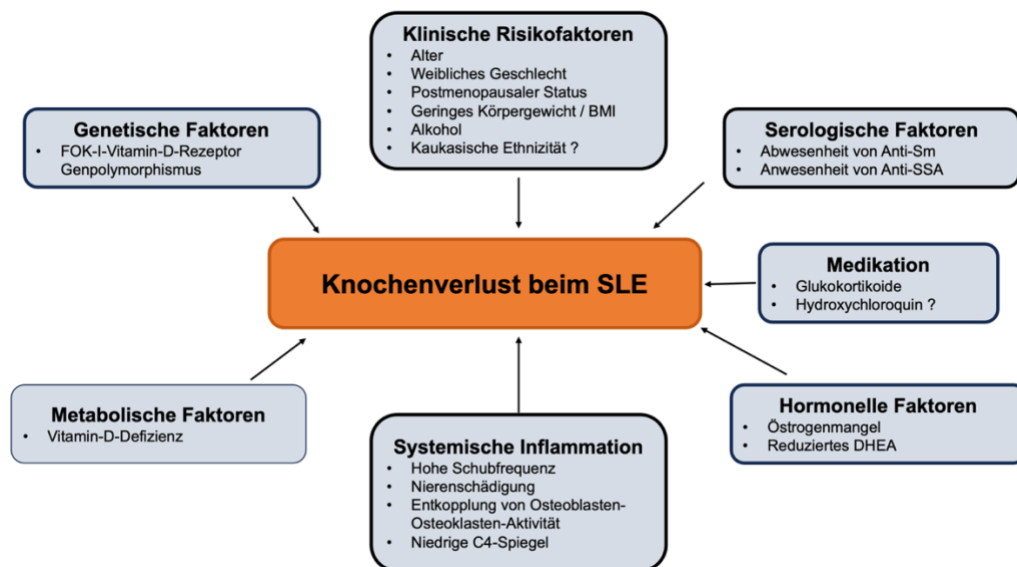


Abbildung 6: Multifaktorielle Genese des Knochenschwunds bei SLE-Patienten.

Abbildung wurde von Bultink und Lems (2015) übernommen [165].

1.4 Fragestellung

Zusammenfassend können folgende Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit formuliert werden:

- Bestimmung der Prävalenz von Osteopenie und OPO laut DXA-Messung entsprechend der WHO-Definition (Normale Knochendichte bei T-Score $> -1,0$; Osteopenie bei T-Score $\leq -1,0 > -2,5$; OPO ab T-Score $\leq -2,5$) sowie Bestimmung der Prävalenz von osteoporotischen Frakturen in einer Kohorte von Patienten mit SLE.
- Identifizierung von Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer OPO bzw. einer niedrigen Knochendichte und die Entstehung von osteoporotischen Frakturen. Dabei sollen sowohl Faktoren identifiziert werden, die positiv mit der Knochendichte assoziiert sind (entsprechend protektiven Faktoren), als auch Faktoren, die mit einem negativen Einfluss auf die Knochendichte assoziiert sind (sog. Risikofaktoren). Zusätzlich soll der Einfluss von Glukokortikoiden in Relation zur Krankheitsaktivität (Bewertung mithilfe des SLEDAI-2K) und der Krankheitsschwere (Organmanifestationen wie Nierenbeteiligung) bemessen werden.
- Untersuchung der diagnostischen Güte verschiedener Verfahren der OPO-Diagnostik (DXA, TBS sowie 3D-Shaper[®]) hinsichtlich stattgehabter Fragilitätsfrakturen. Dabei soll die Trennschärfe, der strukturellen 3D-Parameteranalysen des Femurs, die mithilfe der 3D-Shaper[®]-Software aus DXA-Daten abgeleitet werden, im Vergleich zur BMD und zum TBS für stattgehabte Fragilitätsfrakturen in dieser Gruppe von Patienten analysiert werden. Andererseits soll zusätzlich untersucht werden, ob die Prädiktionsfähigkeit in Hinblick auf Fragilitätsfrakturen durch eine Kombination der verschiedenen Testverfahren untereinander gesteigert werden kann.

2. Methodik

Die Erstellung dieser Dissertation erfolgte gemäß der „Grundsätze der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“.

2.1 Aufbau der Studie

Bei der Rh-GIOP (Glukokortikoid-Induzierte Osteoporose bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und Psoriasis) handelt es sich um eine prospektive, nicht-interventionelle klinische Kohortenstudie, welche im Jahr 2015 unter der Leitung von Prof. Dr. med. Frank Buttgereit in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité Campus Mitte initiiert wurde (Registrierung auf clinicaltrials.gov: NCT02719314; positives Ethikvotum durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin - Berlin: EA1/367/14). Sie wurde als prospektive, longitudinale Studie mit dem Ziel konzipiert, Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zum Zweck der Therapieoptimierung systematisch auf ihre Knochengesundheit zu untersuchen und neben der Prävalenzbestimmung von OPO und Fragilitätsfrakturen in diesem Kollektiv auch den Einfluss von GC-Dosis, Kumulativdosis, GC-Behandlungsdauer als auch DMARD-Behandlung auf die Knochendichte zu analysieren. Entsprechende Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 6 dargestellt. Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Patientenpopulation stellt eine Subpopulation besagter Rh-GIOP Studie dar. Untersucht wurden Patienten (≥ 18 Jahre) mit der Diagnose eines SLE anhand der 2019 EULAR/ACR Klassifikationskriterien und der Teilnahme an der Rh-GIOP-Sprechstunde der rheumatologischen Ambulanz am Charité Campus Mitte (Zuweisung sowohl von Station, Tagesstation als auch Ambulanz), die eine GC-Therapie erhalten bzw. im Vorfeld erhielten oder Patienten, bei denen der Beginn einer neuen GC-Behandlung vorgesehen ist. Die vorliegende Arbeit stellt eine Querschnittsanalyse aus Daten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung dar (*baseline analysis*). Die Datenakquise erfolgte aus der bereits bestehenden Rh-GIOP-Biodatenbank sowie aus elektronischen Krankenakten der klinikinternen Krankenhaus-Management-Software SAP zur Erhebung weiterer krankheitsspezifischer Einflussfaktoren. Der Großteil der Daten wurde vom 23. Juli 2015 bis 17. Januar 2022 im Rahmen der Rh-GIOP-Studie prospektiv erhoben. Tabelle 7 zeigt die entsprechenden durch Fragebögen oder Messung prospektiv erhobenen Parameter für alle Patienten. Die Übergabe des insgesamt 110 SLE-Patienten umfassenden Datensatzes erfolgte am 24. Januar 2022 an die Autorin dieser Arbeit.

Im Zeitraum vom 24. Januar bis zum 28. Februar 2022 wurden mithilfe elektronischer SAP-Patientenakten weitere krankheitsspezifische Parameter erhoben, die initial nicht Bestandteil der Rh-GIOP-Datenbank waren, aber um den Zeitpunkt der Vorstellung in der Rh-GIOP-Sprechstunde vorlagen. Neben Befunden zur Lungenfunktion und Echokardiographie, sofern diese vorhanden waren, wurden spezifische Laborparameter des SLE (wie beispielsweise U1-RNP-, SS-A/Ro- und SS-B/La-Antikörper, ANA-Titer sowie Siglec-1) ergänzt. Die Ergänzung des bestehenden Datensatzes um diese Parameter erfolgte mit dem Ziel, eine genaue Aufschlüsselung der verschiedenen Organmanifestationen des SLE zu ermöglichen als auch dessen Aktivitätszustand besser abbilden zu können.

Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien der Rh-GIOP-Studie.

Übersetzt und modifiziert nach Wiebe et al. (2022) [157].

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit der Diagnose einer chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankung • Patienten, die aktuell eine GC-Therapie erhalten bzw. im Vorfeld erhielten oder Patienten, bei denen der Beginn einer neuen Langzeit-GC-Therapie zu erwarten war • Patienten mit einer Teilnahme an der Osteoporose- und Knochenstoffwechsel-Sprechstunde nach der DVO-Leitlinie oder Überweisung von Station, Tagesklinik als auch Ambulanz der Charité zur Diagnostik, Behandlung oder Nachsorge • Fähigkeit, die Patienteninformation zu verstehen • Zustimmung in Bezug auf die Studienteilnahme und die Speicherung der erhobenen Daten
Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Alkohol-, Medikamenten- und/oder Drogenabhängigkeit • Vorhandensein schwerer psychiatrischer Erkrankungen, die ein eingeschränktes Verständnis des Projektplans und des Studienprotokolls zur Folge hatten (Personen, die zu einer informierten Zustimmung nicht in der Lage waren) • Schwangere und stillende Patientinnen • Patienten, die aus irgendeinem Grund nicht in der Lage waren, eine informierte Einwilligung zu geben • Gefangene und alle Personen, die aufgrund einer behördlichen oder gerichtlichen Anordnung in eine Einrichtung eingewiesen wurden

Tabelle 7: Erfasste Daten für alle Patienten.

Übersetzt und modifiziert nach Wiebe et al. (2022) [157].

Demographische und allgemeine Angaben	Alter, Geschlecht, BMI, Raucherstatus, Alkoholkonsum, Art und Frequenz körperlicher Aktivität, direkte Sonnenexposition, tägliche Calcium-Aufnahme, Inanspruchnahme von Pflegediensten, sozio-ökonomischer Status
Beschreibung der GC-Therapie	Aktuelle GC-Dosis, durchschnittliche tägliche GC-Dosis, kumulative GC Dosis* und Dauer der GC-Therapie
Beschreibung zugrundeliegender Erkrankungen	Beginn der Erkrankung, aktuelle Krankheitsaktivität (SLEDAI), Komorbiditäten (Diabetes, Dyslipidämie, arterielle Hypertension, Depression, Niereninsuffizienz, Hyperurikämie etc.) und Organmanifestationen des SLE (Nephritis, Pleuritis, Libman-Sacks-Endokarditis etc.), vergangene und aktuelle antirheumatische Medikation
Allgemeine Knochen-relevante Parameter	Vitamin D- und Calcium-Supplementation, anti-osteoporotische Therapie, Behandlung mit Medikamenten, die einen nachgewiesenen oder potenziellen Einfluss auf den Knochen haben (z.B. PPI)
Klinische Knochen-relevante Parameter	Familienanamnese in Bezug auf Osteoporose / osteoporotische Frakturen, Fragilitätsassessment (timed-up and go-test, chair-rising-test, Tandem-Stand), Rückenschmerzen, vorangegangene niedrigtraumatische vertebrale oder nicht-vertebrale Frakturen**, Zeitpunkt der Fraktur, Behandlung der Fraktur, Folgefrakturen, Gewichtsverlust, Größenverlust, vorangegangene Stürze, Sturz-Risikoassessment, Menarche/Menopause/Schwangerschaft(en)/Stillzeit/hormonelle Kontrazeption
Technische Knochen-relevante Parameter	<i>Routine-Laborparameter*** wie Calcium, Phosphat, Vitamin D Spiegel (1,25 and 25), iPTH, Knochenalkalische Phosphatase, Crosslinks als Zeichen des Knochenabbaus., Knochendichte (BMD) / T-Score gemessen durch DXA, TBS</i>

Wenn Patienten nicht in der Lage waren vollständige bzw. detaillierte Informationen zu liefern, wurde die elektronische Krankenakte herangezogen, um die zu untersuchenden Parameter zu komplementieren.

*Die kumulative Glucocorticoid-Dosis wurde sorgfältig durch die vom Patienten selbstberichtete Dosis und die Dauer der Glucocorticoid-Therapie mithilfe der Daten aus den Patientenakten berechnet.

** Die Frakturgeschichte wurde durch den Patienten selbstberichtet und durch Krankenakten verifiziert, sofern vorhanden. Frakturen wurden als osteoporotische Frakturen aufgeführt, sofern sie sich im Zuge eines inadäquaten Traumas oder durch den Sturz aus Stehhöhe ereignet haben.

*** Kursiv geschriebene Parameter wurden durch Messungen erhoben, die anderen Parameter durch Befragung der Patienten mittels Fragebögen.

2.2 Ablauf der Datenerhebung

Die Rekrutierung und der Einschluss der Patienten sowie die Datenerhebung im Rahmen der Rh-GIOP-Studie erfolgte durch approbierte Ärzte der rheumatologischen Ambulanz am Charité Campus Mitte sowie ausgebildete Studienassistenten. Die Datenerhebung begann im Juli 2015, wobei die Dokumentation mithilfe einer Access-Datenbank (programmiert von *Medikadat*, Leverkusen, Deutschland) vorgenommen wurde. Bei denen in der Studie eingeschlossenen SLE-Patienten bestand eine Indikation zur strukturellen OPO-Diagnostik nach DVO-Leitlinie. Diese wurde im Rahmen der Rh-GIOP-Sprechstunde am Charité Campus Mitte vorgenommen und umfasste neben der Aushändigung der Patienteninformation zur Studienteilnahme sowie mehrerer Fragebögen auch eine körperliche Untersuchung, DXA-Messung sowie Blut- und Urinprobenentnahme. Es erfolgte die Verwendung folgender Fragebögen:

- Rh-GIOP-Sprechstunden-Erfassungsbogen (beigefügt als Anhang)
- HAQ zur Erfassung der Funktionsfähigkeit im alltäglichen Leben
- Visuelle Analogskala (VAS) zur subjektiven Messung aktueller Schmerzen

Die körperliche Untersuchung umfasste die aktuelle Bestimmung von Gewicht (in kg) und Größe (in cm) sowie eine Einschätzung des körperlichen Habitus (schlank, adipös, cushingoid oder unauffällig). Es folgte eine orientierende Inspektion auf Deformitäten sowie das OPO-charakteristische Tannenbaumphänomen. Ferner wurde der Rücken der Patienten auf Stauchungs- und Klopfschmerzhaftigkeit untersucht und das Vorliegen GC-Therapie assoziierter Nebenwirkungen wie Muskelatrophie- und Schmerzen, Hautatrophie sowie Ekchymosen geprüft. Im Anschluss erfolgte die Durchführung des *Chair-rising- und Stand-Up-and-Go-Test* sowie des *Tandemstandes* zur Beurteilung von Gleichgewicht und Sturzrisiko. Für die anschließende Bestimmung der Knochendichte wurden die Patienten gebeten, sich rücklings auf die Untersuchungsfläche zu legen, um eine BMD-Messung im Bereich beider proximaler Femora und der LWS vornehmen zu können. Bei allen Patienten erfolgte eine individuelle Einstellung des Messgerätes entsprechend Größe, Gewicht und Alter. Aufgrund einer möglichen Verfälschung der Ergebnisse wurden jegliche metallische Gegenstände vor Beginn der Untersuchung abgelegt und der Untersuchende über andere im Körper vorhandene Metallteile (wie beispielsweise ein künstliches Hüftgelenk) informiert.

Zunächst erfolgte eine Aufnahme der LWS, wobei zum Ausgleich der Lendenlordose eine 90-Grad Beugung des Kniegelenkes mittels Ablage der Beine auf einem großen Würfelkissen vorgenommen wurde. Anschließend schloss sich die Aufnahme der Hüftgelenke nach vorheriger leichter Spreizung der Beine der Patienten mithilfe eines Platzkeils an. Nach ca. 15-20 Minuten konnte die Untersuchung abgeschlossen und im Beisammensein mit den Patienten ausgewertet und besprochen werden. Neben der Ausgabe der BMD erfolgte durch den Vergleich der ermittelten Knochenmineraldichte mit einer Referenzkohorte junger, gesunder Erwachsener auch die Bestimmung des T-Scores, wobei die Ergebnisse in Form eines Diagramms mit drei farblich abgegrenzten Bereichen zusätzlich graphisch dargestellt wurden (grün = normale Knochendichte, gelb = Osteopenie, rot = Osteoporose).

Der DXA-Messung schloss sich eine Probenentnahme von Blut und Urin an. Hierbei wurden sowohl allgemeine Laborparameter (wie Kreatinin, Harnsäure, ALAT, ASAT, γ -GT, AP, Differentialblutbild, Elektrolyte), Entzündungsparameter (CRP, BSG) als auch knochenspezifische Befunde (knochenspezifische alkalische Phosphatase, Osteocalcin, Parathormon, Pyridinolin- und Desoxypyridinolin-Crosslinks im Urin als Zeichen des Knochenabbaus) abgenommen. Zum Schluss der Rh-GIOP-Sprechstunde wurde basierend auf den Empfehlungen der DVO-Leitlinie je nach Ergebnis der Knochendichtemessung und etwaiger vorliegender Risikofaktoren über die Initiierung, Fortführung oder Beendigung einer geeigneten anti-OPO-Therapie entschieden.

2.3 Messung der Knochendichte

Im Rahmen der Rh-GIOP-Sprechstunde erfolgte die Bestimmung der Knochendichte mittels DXA. Die Messung wurde an der LWS und dem beidseitigen proximalen Femur mit dem Knochendichtemessgerät *Lunar Prodigy* (GE Medical Systems Lunar Corporation, Madison, Wisconsin, USA) vorgenommen und mithilfe der *enCORE* Software ausgewertet. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte in Form des T-Scores, der gemäß WHO-Empfehlung eine Einteilung in normale Knochendichte (T-Score $> -1,0$), Osteopenie (T-Score $< -1,0$ bis $> -2,5$) oder OPO (T-Score $\leq -2,5$) erlaubte. Zusätzlich zur DXA-Messung wurde durch die *enCORE V18 iNsight®* Software die Erhebung des TBS vorgenommen. Die Berechnung erfolgte durch einen Algorithmus, der basierend auf einer Texturanalyse bestehender DXA-Bilder der AP-LWS eine Bewertung räumlicher Graustufen-Variationen vornimmt [167].

Auf diese Weise konnte der TBS-Wert im Rahmen einer retrospektiven Analyse bestehender DXA-Scans generiert werden. Die DXA-abgeleiteten 3D-Strukturparameter beider Oberschenkel wurden mithilfe der Software *3D-Shaper*® (v2.8, Galgo Medical, Barcelona, Spanien) durchgeführt.

2.4 Messung der Krankheitsaktivität

Die Messung der Krankheitsaktivität des SLE erfolgte durch die Erhebung des Aktivitätsparameters SLEDAI-2K. Hierbei handelt es sich um einen aus 24 unterschiedlich gewichteten Items bestehenden Score, der eine Punktzahl zwischen 0 und 105 Punkten zulässt und auf diese Weise nicht nur eine Einschätzung des aktuellen Aktivitätszustandes, sondern auch eine Verlaufsbeurteilung des SLE erlaubt.

Neben klinischen Manifestationen des SLE werden dabei auch laborchemische Parameter, wie beispielsweise das Vorliegen einer Thrombozytopenie, Leukopenie und / oder eines geringen Komplementfaktor-Spiegels berücksichtigt. Die Erhebung des SLEDAI-2K erfolgte auf zwei alternative Wege. In der Mehrzahl der Fälle war dieser im Rahmen des Besuchs der Patienten in der rheumatologischen Ambulanz durch die dort arbeitenden Ärzte erhoben und in den entsprechenden ärztlichen Briefen dokumentiert worden. Diese konnten über die klinikinterne Krankenhaus-Management-Software SAP elektronisch abgerufen werden. Sofern keine explizite Dokumentation des SLEDAI-2K in dem ärztlichen Brief erfolgte, wurde retrospektiv eine Berechnung des SLEDAI-2K vorgenommen. Dazu wurden die elektronischen SAP-Akten der in der Rh-GIOP-Studie eingeschlossenen Patienten abgerufen und auf Angaben hinsichtlich der klinischen Manifestationen des SLE zum Zeitpunkt der Vorstellung in der rheumatologischen Ambulanz am Campus Mitte durchgesehen. Die für die Berechnung ebenfalls erforderlichen laborchemischen Befunde konnten dem entsprechenden Laborbericht entnommen werden. Auf diese Weise konnte der SLEDAI-2K für diese Patienten retrospektiv korrekt rekonstruiert werden.

2.5 Statistische Auswertung

2.5.1 Deskriptive Statistik

Die statistischen Analysen wurden mit *IBM SPSS Statistics* Version 28.0 durchgeführt. Die Auswertung des vorliegenden Datensatzes begann mit einer deskriptiven Aufarbeitung der Daten. Insgesamt wurden dabei 110 Patienten mit einem SLE analysiert. Die Darstellung kontinuierlicher Variablen erfolgte im Fall einer Normalverteilung als Mittelwert und Standardabweichung. Nicht-normalverteilte Variablen wurden als Median und Interquartilsabstand angegeben. Nominal skalierte Parameter wurden im Rahmen einer Häufigkeitsverteilung analysiert und mit Anzahl und Anteil (in %) in Tabellen dargestellt.

2.5.2 Statistische Methoden

2.5.2.1 Regressionsanalysen

Bei der Regressionsanalyse handelt es sich um ein statistisches Verfahren zur Untersuchung von Beziehungen zwischen einer abhängigen und einer oder mehrerer unabhängiger Variablen [168]. Hierbei können im Wesentlichen drei verschiedene Aspekte verfolgt werden [169]:

1. Quantitative Beschreibung des Zusammenhangs zwischen einer Zielvariable (abhängige Variable) und verschiedener Einflussvariablen (unabhängige Variablen)
2. Schätzung von Werten der Zielvariablen mittels beobachteter Werte der unabhängigen Variablen
3. Identifizierung von prognostisch wichtigen Risikofaktoren

In dieser Arbeit wurde speziell die multivariable lineare Regressionsanalyse angewendet: Hier erfolgt die Untersuchung eines linearen Zusammenhangs zwischen der stetigen, abhängigen Variable Y und mehreren unabhängigen Variablen X , die sowohl stetig als auch kategorial skaliert sein können. Als Grundlage für das Regressionsmodell kann folgende Gleichung betrachtet werden:

$$Y = a + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n.$$

$Y = \text{Zielvariable}$

$X_i = \text{Einflussvariablen}$

$a = y\text{-Achsenabschnitt}$

$b_i = \text{Regressionskoeffizient der Variablen } X_i$

Dabei ergibt sich für jede Einflussvariable X_i durch das Modell ein Regressionskoeffizient b_i , wobei dieser eine Aussage über den möglichen Einfluss der entsprechenden unabhängigen Variable X_i auf die Zielvariable Y erlaubt [170]. Der Regressionskoeffizient b_i kann als Zunahme der Zielvariablen Y pro Einheitszunahme der abhängigen Variable X_i interpretiert werden.

Für die Identifizierung der Einflussfaktoren auf den entsprechenden Endpunkt wurden multivariable lineare Regressionsmodelle gebildet. Das Ziel dieser Arbeit bestand dabei nicht in der Generierung eines spezifischen Regressionsmodells, sondern vielmehr in einem Data Mining. Hierbei handelt es sich um „die Extraktion implizit vorhandenen, nicht trivialen und nützlichen Wissens aus großen, dynamischen, relativ komplex strukturierten Datenbeständen“ [171]. Neben der Identifikation von Mustern und der Ableitung von Regeln aus diesen Regelmäßigkeiten zielen die Analysen in diesem Zusammenhang auch auf die Bestimmung von Unterschieden in verschiedenen Gruppen von Datensätzen und die Identifikation von diese Gruppen beschreibenden Attributen ab [171]. Aus einem großen Pool potenzieller Faktoren, die in einem Modell miteinander konkurrieren, sollten im Rahmen der vorliegenden Arbeit Variablen identifiziert werden, die eine starke Assoziation mit dem jeweiligen Endpunkt aufweisen. Es galt hierbei zu beachten, dass in das Modell nicht zu viele irrelevante Variablen eingeschlossen werden, um eine Überanpassung des Modells zu vermeiden. Eine Überanpassung (*overfitting*) kommt dadurch zustande, dass eine große Anzahl aufgenommener, unabhängiger Variablen durch Zufallseffekte einen scheinbaren Einfluss aufweisen und es auf diese Weise zu einer Verzerrung der Schätzung des Regressionskoeffizienten b_i kommt. Obwohl die Aufnahme vieler unabhängiger Einflussgrößen zwar eine bessere Anpassung des Modells an den vorliegenden Datensatz zur Folge hat, führt eine Überanpassung unter anderem auch zu einer schlechteren Übertragbarkeit des Modells auf die allgemeine Grundgesamtheit [169]. Aus diesem Grund erfolgte basierend auf bereits publizierter Literatur zu dieser Thematik als auch medizinischer und klinischer Expertise eine Vorselektion von Parametern, die einen Einfluss auf die Knochengesundheit aufweisen könnten.

Die entsprechende Tabelle mit den vorselektierten Variablen ist dem Anhang zu entnehmen. Das Ziel bestand darin, mithilfe einer schrittweisen Rückwärtsselektion (*stepwise backward selection*) eine weitere Variablenselektion vorzunehmen, um der Problematik einer Überanpassung und gleichzeitig der möglichen klinischen Anwendbarkeit Rechnung zu tragen. Bei der schrittweisen Rückwärtsselektion handelt es sich um eine Methode der Variablenselektion. Zu Beginn sind alle vorselektierten, unabhängigen Variablen im Modell enthalten. Schrittweise werden nun die am wenigsten signifikanten Variablen eliminiert, wobei dies so lange wiederholt wird, bis der Ausschluss weiterer abhängiger Variablen nicht mehr möglich ist, ohne eine Verschlechterung der Vorhersagefähigkeit des Modells zur Folge zu haben [169]. Die Assoziation kontinuierlicher Variablen zu unserem Outcome wurde tabellarisch mit dem nicht-standardisierten Regressionskoeffizienten sowie dem zugehörigen 95%-Konfidenzintervall dargestellt. Kolinearität zwischen erklärenden Variablen wurde ignoriert. Kolinearität liegt vor, wenn zwei oder mehr unabhängige Variablen eine wechselseitige, lineare Abhängigkeit aufweisen. Diese tritt auf, wenn die verschiedenen Prädiktoren im Modell miteinander korrelieren [172].

Neben der linearen Regression kam in der vorliegenden Arbeit zusätzlich eine multivariable, logistische Regressionsanalyse zur Anwendung. Hierbei handelt es sich um ein statistisches Verfahren zur Untersuchung des Einflusses erklärender Variablen (Risikofaktoren) auf eine binär ausgeprägte Zielvariable [173]. Obwohl der logistischen Regression eine andere mathematische Formel zugrunde liegt, ähnelt ihre Funktionsweise im Wesentlichen den oben beschriebenen Erklärungen zur linearen Regression. Um Redundanzen zu vermeiden, wird auf weitere Erläuterungen an dieser Stelle verzichtet. Es sei jedoch angemerkt, dass bei der Interpretation der Ergebnisse der logistischen Regression in der Regel auf die Odds Ratio (OR) zurückgegriffen wird. Hierbei handelt es sich um ein häufig genutztes Effektmaß in der epidemiologischen Forschung, das als „Verhältnis der Chance zwischen exponierten und nicht exponierten Personen definiert ist“ [173]. Auch in der vorliegenden Arbeit wurde als Maß für die Stärke des Zusammenhangs zwischen der Zielvariable und den erklärenden Variablen die OR sowie das 95%-Konfidenzintervall angegeben.

2.5.2.2 ROC-Analysen

Bei der *Receiver-Operating-Characteristics* (ROC) - Analyse handelt es sich um eine statistische Methode zur Beurteilung und zum Vergleich der Genauigkeit diagnostischer Testverfahren. Bei der ROC-Kurve als graphisches Verfahren wird die Sensitivität eines Testes auf der y-Achse gegen die 1-Spezifität auf der x-Achse aufgetragen. Mithilfe der *Area-Under-the-Curve* (AUC) kann die allgemeine diagnostische Genauigkeit eines Testverfahrens zusammengefasst werden, da diese eine Kenngröße darstellt, wie gut der entsprechende Test zwischen Patienten mit und ohne einer bestimmten Merkmalsausprägung bzw. Krankheit differenzieren kann. Der AUC-Wert kann dabei Ausprägungen zwischen 0 und 1 annehmen, wobei ein Wert von 1 einem perfekten Test und ein Wert von 0,5 einem unbrauchbaren Test entspricht. Im Falle eines AUC-Wertes von 0,5 befindet sich die ROC-Kurve auf der Diagonalen (d.h. der Winkelhalbierenden), was darauf hinweist, dass das untersuchte Testverfahren über kein Diskriminationsvermögen verfügt [174].

2.5.2.3 Multiple Imputation

Fehlende Daten stellen insbesondere in der klinischen und epidemiologischen Forschung ein weit verbreitetes Problem dar, wobei die Gründe vielfältiger Natur sind und oft außerhalb der Kontrolle der Forschenden liegen [175]. In der aktuellen Literatur existieren zahlreiche statistische Methoden, um dieses Problem zu adressieren. Dazu gehört u.a. die basale Vorgehensweise der *complete case analysis*, bei der Patienten mit fehlenden Daten einfach ausgeschlossen werden. Hayati et al. betonen, dass dies allerdings eine geringere Präzision der Schätzungen und die Gefahr einer Verzerrung durch voreingenommene Schlussfolgerungen zur Folge haben kann [175]. Bei der Multiplen Imputation (MI) handelt es sich um eine andere statistische Möglichkeit zur Bewältigung fehlender Daten. Das grundlegende Prinzip der MI besteht darin, zunächst eine bestimmte Anzahl n von Kopien der Daten zu erstellen, wobei die fehlenden Werte in jeder Replik durch plausible Werte aus einem Imputationsmodell ersetzt werden. Anschließend erfolgt für jede der nun vollständigen Datensatzkopien eine unabhängige Durchführung der interessierenden Analysen (z.B. Regressionsanalysen). Die dadurch berechneten einzelnen Schätzungen der Parameter von Interesse sowie ihre Standardfehler werden abschließend gemäß den Rubin-Regeln über die Anzahl n der Kopien kombiniert, sodass eine einzige MI-Schätzung ermittelt werden kann [175, 176].

In der vorliegenden Arbeit wurden fehlende Werte mithilfe einer multiplen Imputation mit insgesamt 10 Replikationen adressiert.

2.5.3 Endpunkte der Studie

In der vorliegenden Arbeit wurde eine multivariable, lineare Regressionsanalyse durchgeführt, um Einflussfaktoren auf die Knochendichte zu identifizieren. Die durch den T-Score ausgedrückte BMD stellte als Zielvariable den primären Endpunkt dar.

Dabei wurde der niedrigste (minimale) T-Score, der entweder an der LWS (L1-L4), dem linken oder rechten Femurhals oder dem Gesamtfemur gemessen wurde, betrachtet. Bei den sekundären Endpunkten dieser Arbeit handelte es sich um den niedrigsten T-Score der LWS (L1-L4) und den niedrigsten T-Score im Bereich des Gesamtfemurs. Zusätzlich sollten mittels multivariabler, linearer Regression ebenfalls Faktoren ermittelt werden, die mit DXA-abgeleiteten strukturellen 3D-Parametern des Femurs assoziiert sind. Betrachtet wurden in diesem Zusammenhang die durch die 3D-Shaper[®]-Software berechnete kortikale Dicke, kortikale volumetrische BMD (vBMD), kortikale Oberflächen-BMD, integrale vBMD und trabekuläre vBMD.

Als weiterer sekundärer Endpunkt der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen einer multivariablen, logistischen Regression Faktoren ermittelt, welche mit einer klinischen OPO assoziiert waren. Eine klinische OPO wurde in der vorliegenden Arbeit definiert durch einen T-Score von $\leq -2,5$, eine anti-osteoporotische Therapie (Bisphosphonate, Denosumab oder Teriparatid) und / oder stattgehabte Fragilitätsfrakturen. Die Verwendung dieses *composite scores* als klinische OPO-Definition erfolgte mit der Intention, die volle klinische Breite der OPO über die allein auf der BMD basierende WHO-Definition hinaus abzubilden. Dies macht insofern Sinn, als dass die Mehrzahl der Patienten mit Fragilitätsfrakturen keinen T-Score im osteoporotischen Bereich nach WHO aufweist [111] und Patienten, die eine spezifische anti-osteoporotische Therapie erhalten, ebenfalls per Definition (nach DVO Leitlinie 2017) ein Risiko von 30% für die Entwicklung einer Fragilitätsfraktur in den nächsten 10 Jahren aufweisen [111]. So kann die Anzahl der als „OPO gefährdet“ definierten Patienten erhöht werden, was eine bessere Abbildung der klinischen Realität ermöglicht.

Als Maß für die Stärke des Zusammenhangs zwischen der Zielvariable (OPO ja/nein) und den erklärenden Variablen wurde die OR sowie das 95%-Konfidenzintervall tabellarisch

dargestellt. Die Signifikanz wurde mittels des p-Wertes angegeben, wobei ein Ergebnis mit einem p-Wert $<0,05$ als signifikant angesehen wurde.

Im Zuge der Evaluation der diagnostischen Güte verschiedener Surrogatmarker (T-Score, TBS und 3D-Shaper[®]) zur Prädiktion von Fragilitätsfrakturen wurden ROC-Analysen durchgeführt und die jeweiligen AUC-Werte bestimmt.

In dieser Arbeit wurden zunächst die AUC-Werte mit 95 % Konfidenzintervallen für T-Score, TBS und Parametern der 3D-Shaper[®]-Analysen berechnet und verglichen. In Hinblick auf die DXA-basierte dreidimensionale Analyse der Mikroarchitektur des Femurs mithilfe der 3D-Shaper[®]-Software wurden dabei folgende Parameter untersucht: kortikale Dicke, kortikale volumetrische BMD (vBMD), kortikale Oberflächen-BMD (aBMD), integrale vBMD sowie trabekuläre vBMD. Anschließend wurden mithilfe logistischer Regressionsanalysen Diskriminierungsmodelle entwickelt, die die Kombination von DXA-basierten T-Scores, TBS und 3D-Shaper[®]-Parametern zur Vorhersage von Fragilitätsfrakturen, vertebrealen und nicht-vertebralen Frakturen berücksichtigen.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Bei der vorliegenden Querschnittsstudie wurden die Daten von insgesamt 110 SLE-Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Rh-GIOP-Sprechstunde analysiert.

Es handelt sich hierbei um eine sehr gut charakterisierte Kohorte, die vollständige Knochendaten von insgesamt 90% der Patienten enthält. Der Großteil der fehlenden Werte entfällt auf die Rubrik der Laborparameter, wobei es sich hier um zum Teil nicht routinemäßig bei allen Patienten erhobene Parameter handelt. So wurde beispielsweise nicht in jedem Fall eine 24-Stunden-Sammelurin Messung zur Bestimmung des Gesamtproteins und Albumins im Urin vorgenommen, was den zum Teil hohen Anteil fehlender Werte in dieser Rubrik erklärt. Gleiches trifft auch auf die Daten der Lungen- und der kardialen Funktionsparameter zu. Hier gilt es noch mal darauf hinzuweisen, dass es sich bei der Rh-GIOP-Studie um eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie handelt. In diesem Rahmen wurden die Patienten nur für sie erforderlichen Untersuchungen unterzogen und entsprechend Daten erfasst, die basierend auf einer medizinischen Indikation generiert wurden. Wäre beispielsweise aus rein studienspezifischen Gründen bei allen Patienten eine Lungenfunktionstestung durchgeführt worden, wäre dies als interventionelles Design zu werten, was nicht den Zielsetzungen der Rh-GIOP-Studie entspräche.

Die im Rahmen der Regressionsanalysen eingeschlossenen Variablen wurden einer multiplen Imputation mit 10 Replikationen unterzogen, um eine statistische Auswertung dieser Kohorte vornehmen zu können. In Hinblick auf die durchgeführte deskriptive Auswertung der Daten wurden nur die vorhandenen Daten herangezogen, wobei die Anzahl fehlender Werte als Anzahl und Prozentsatz jeweils in der rechten Spalte der nachfolgend aufgeführten Tabellen ersichtlich ist. Tabellarisch erfolgt die Angabe der kategorialen Variablen als Anzahl und Prozentsatz der gültigen Beobachtungen. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwerte mit Standardabweichung (SD) oder Median mit Interquartilsbereich (IQR) angegeben.

3.1.1 Demographische Charakteristika

Das hier untersuchte Patientenkollektiv wies ein durchschnittliches Alter von 48,1 Jahren ($\pm 14,5$) und einen BMI von 25,1 ($\pm 5,8$) auf, wobei 92% der Kohorte weiblich waren. Die Mehrzahl der untersuchten Frauen befand sich mit 62% in der Postmenopause.

Tabelle 8: Demographische Angaben.

Demographische Angaben		
	SLE (n = 110)	Fehlende Werte n (%)
Alter in Jahren, <i>Mittelwert ($\pm SD$)</i>	48,1 ($\pm 14,5$)	0 (0,0)
Weibliches Geschlecht, n (%)	101 (92)	0 (0,0)
Vorherige Schwangerschaften, n (% aller Frauen)	64 (63)	0 (0,0)
Menopause, n (% aller Frauen)	63 (62)	0 (0,0)
BMI in kg/m ² , <i>Mittelwert ($\pm SD$)</i>	25,1 ($\pm 5,8$)	0 (0,0)

3.1.2 Glukokortikoid-Therapie

Mit 86% wies die Mehrzahl der SLE-Patienten eine aktuelle GC-Therapie zum Zeitpunkt der Erstvorstellung auf, wobei eine Dosierung von ≥ 5 und $< 7,5$ mg Prednisolonäquivalent pro Tag in 44% der mit GC-behandelten Patienten am häufigsten zu beobachten war. 16% der einer GC-Therapie unterzogenen Patienten wiesen eine Dosis von mehr als 10 mg Prednisolonäquivalent pro Tag auf (s. Abbildung 7). Die durchschnittliche Kumulativdosis und Dauer der GC-Therapie sind der nachfolgenden Tabelle 9 zu entnehmen.

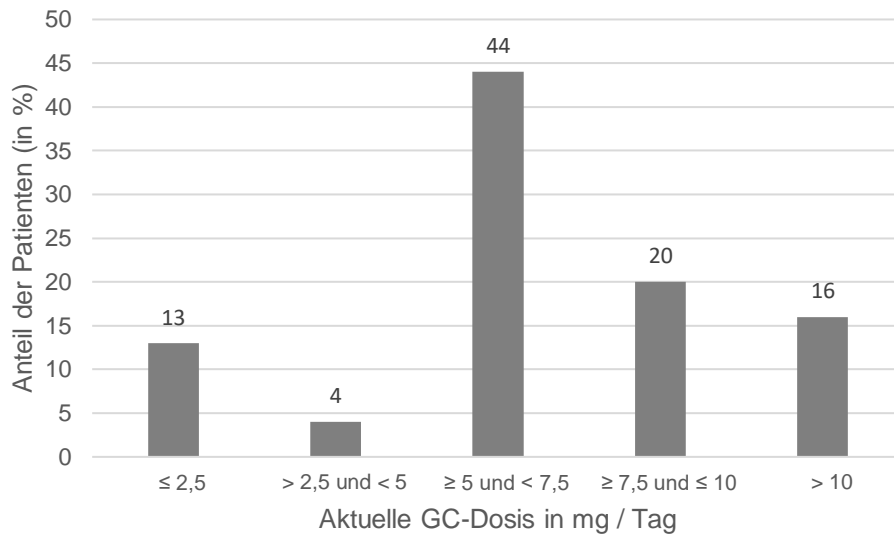


Abbildung 7: Verteilung der aktuellen Glukokortikoid-Dosis.

x-Achse: Aktuelle GC-Dosis in mg pro Tag, y-Achse: Anteil der aktuell mit GC behandelten Patienten in %. Gesamtzahl n = 94.

Tabelle 9: Glukokortikoid-Therapie.

Glukokortikoid-Therapie		
	SLE (n = 110)	Fehlende Werte; n (%)
Patienten mit aktueller GC* ¹ -Therapie, n (%)	94 (86)	0 (0,0)
Aktuelle GC-Dosis in mg, Median [IQR]	5 [2,4;8,5]	0 (0,0)
≤ 2,5 mg/Tag, n (% der Pat. mit GC-Therapie)	12 (13)	0 (0,0)
> 2,5 und < 5 mg/Tag	7 (7)	0 (0,0)
≥ 5 und < 7,5 mg/Tag	41 (44)	0 (0,0)
≥ 7,5 und ≤ 10 mg/Tag	19 (20)	0 (0,0)
> 10 mg/Tag	15 (16)	0 (0,0)
Kumulative GC-Dosis in g, Mittelwert (±SD)	35,6 (±31)	0 (0,0)
Dauer GC-Therapie in Jahren, Mittelwert (±SD)	13., (±10,2)	1 (0,9)

*¹ GC umfassen sowohl orale als auch intravenöse Applikationsformen von Prednis(ol)on, Methylprednisolon und Prednison mit modifizierter Wirkstofffreisetzung. Alle Dosen sind als Prednisolon-Äquivalente angegeben.

3.1.3 Knochenstatus

Insgesamt 110 SLE-Patienten wurden im Rahmen der Erstvorstellung in der Rh-GIOP-Sprechstunde einer DXA-Knochendichtemessung unterzogen. Bei zwei Patienten konnte keine korrekte BMD-Messung an der LWS aufgrund ausgeprägter degenerativer Veränderungen durchgeführt werden. Hinsichtlich der Messungen im Bereich des linken und rechten Femurhalses erklären sich die fehlenden Werte hauptsächlich durch die Tatsache, dass aufgrund vorliegender Metallimplantate bei diesen Patienten, die eine Verfälschung der DXA-Ergebnisse zur Folge gehabt hätten, von einer DXA-Messung an dieser Lokalisation abgesehen wurde.

In Abbildung 8 ist die Verteilung der nach WHO-Definition vorgenommenen Einteilung des T-Wertes in die Kategorien „Normal“, „Osteopenie“ sowie „Osteoporose“ graphisch dargestellt. Die Mehrzahl der untersuchten SLE-Patienten zeigte eine normale Knochendichte im Bereich der LWS (48%), des Femurhalses (47%) und des Gesamtfemurs (50%). Im Bereich der LWS wiesen lediglich 13% der Patienten einen T-Wert innerhalb des osteoporotischen Bereiches auf, während dieser im Bereich des Femurhalses bei 6% und des Gesamtfemurs bei 8% lag.

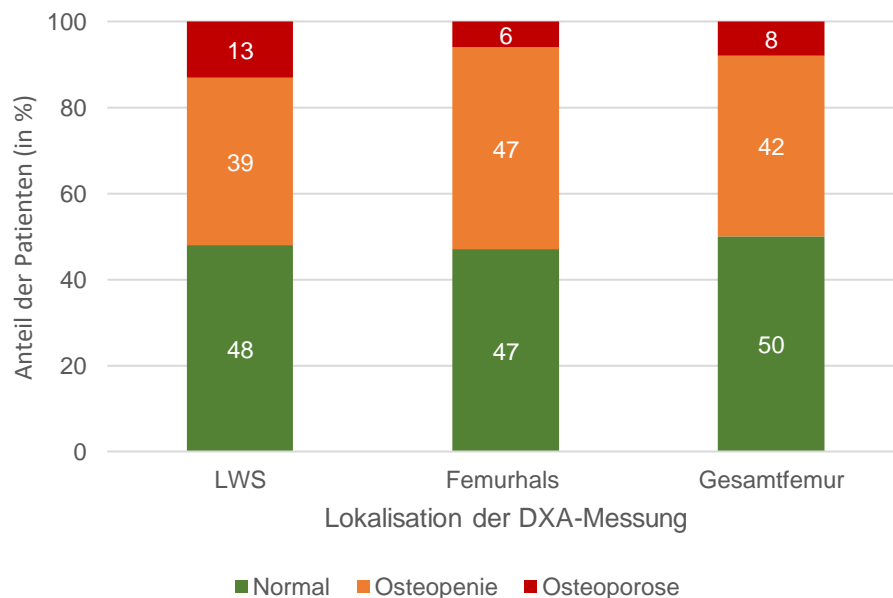


Abbildung 8: Verteilung der Knochendichte auf unterschiedliche Lokalisationen.

x-Achse: Lokalisation der DXA-Messung, y-Achse: Anteil der Patienten einer Gruppe in %.

Clustervariable: Gruppen Normal, Osteopenie, Osteoporose.

Hinsichtlich des TBS zeigte sich folgende Verteilung: Mehr als die Hälfte der SLE-Patienten (54%) wies eine als normal bewertete Mikroarchitektur des Knochens ($TBS \geq 1,350$) auf, wohingegen bei 32 Patienten (29%) von einer partiell degradierten Mikroarchitektur ausgegangen werden konnte. 17% litten unter einer Degradation der Mikroarchitektur ($TBS \leq 1,2$).

Die Mittelwerte ($\pm SD$) der durch die DXA-basierte 3D-Analyse erhobenen Knochenstrukturparameter sind in Tabelle 10 dargestellt. Insgesamt traten bei 32 Patienten (29%) osteoporotische Frakturen auf. Als Frakturen mit osteoporotischer Genese wurden solche Frakturen definiert, die durch ein inadäquates Trauma oder einen Sturz aus dem Stand entstanden sind, unabhängig vom Beginn der zugrundeliegenden rheumatischen Erkrankung. Vertebrale Frakturen fanden sich in 10% der Fälle, während 26% der Patienten eine nicht-vertebrale Lokalisation aufwiesen. Eine graphische Darstellung der Verteilung stattgehabter osteoporotischer Frakturen liefert Abbildung 9. Die Zahlen beschreiben Patienten mit Frakturen an den entsprechenden Lokalisationen, wobei ein oder mehrere Frakturen bei einem Patienten aufgetreten sein können.

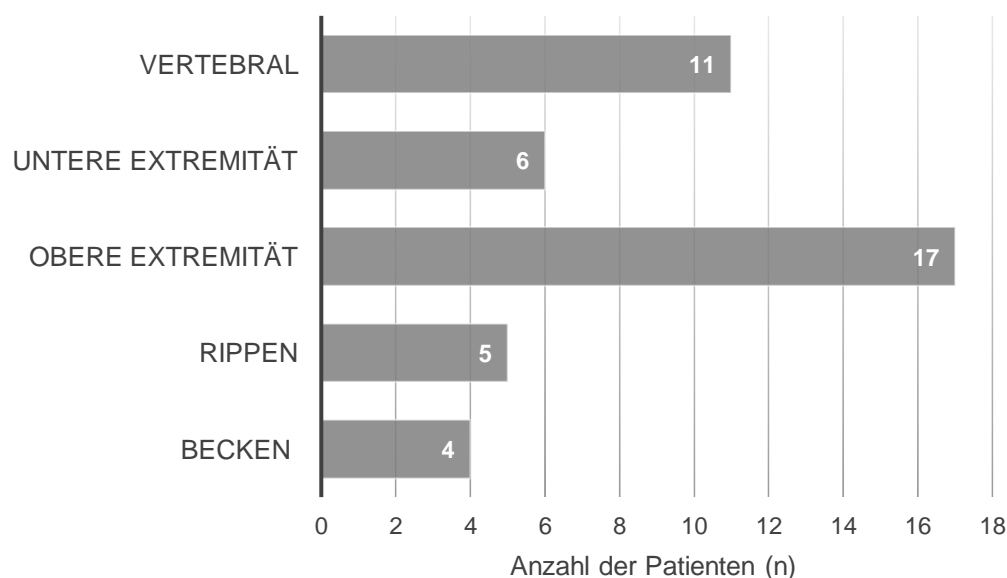


Abbildung 9: Lokalisation osteoporotischer Frakturen.

x-Achse: Anzahl der Patienten mit entsprechender Fraktur (n), *y*-Achse: Lokalisation der stattgehabten Fraktur. Gesamtzahl der auf Frakturen untersuchten SLE-Patienten $n = 110$.

Tabelle 10: Knochenstatus

Knochenstatus		
	SLE (n = 110)	Fehlende Werte; n (%)
Knochenstatus		
T-Score* ² , Mittelwert (\pm SD)		
Lendenwirbelsäule	-0,96 (\pm 1,4)	2 (1,8)
Normal* ³ , n (%)	52 (48)	
Osteopenie* ⁴	42 (39)	
Osteoporose* ⁵	14 (13)	
Femurhals	-1,0 (\pm 1,0)	1 (0,9)
Normal	51 (47)	
Osteopenie	51 (47)	
Osteoporose	7 (6)	
Gesamtfemur	-1,0 (\pm 1,1)	1 (0,9)
Normal	54 (50)	
Osteopenie	46 (42)	
Osteoporose	9 (8)	
Trabecular Bone Score (TBS)* ⁶ , Mittelwert (\pm SD)		
Normal* ⁷ , n (%)	59 (54)	1 (0,9)
Partiell degradiert* ⁸	32 (29)	
Degradiert* ⁹	18 (17)	
DXA-basierte 3D Analyse, Mittelwert (\pm SD)		
Integrale vBMD	299,4 (\pm 51,0)	7 (6,4)
Trabekuläre vBMD	150,0 (\pm 38,3)	
Kortikale vBMD	794,5 (\pm 86,2)	
Kortikale Dicke	1,8 (\pm 0,1)	
Kortikale sBMD	148,8 (\pm 22,2)	
Osteoporotische Frakturen, n (%)		
Vertebral	32 (29)	0 (0,0)
Nicht-vertebral	11 (10)	
	28 (26)	

*² BMD und T-Score werden mit dem DXA-Scanner GE Healthcare Lunar Prodigy DF+15629 gemessen.

*³ Als *normal* gilt ein T-Score \geq -1.

*⁴ *Osteopenie* ist definiert als ein T-Score $<$ -1 und $>$ -2,5.

*⁵ *Osteoporose* ist definiert als T-Score \leq -2,5.

*⁶ TBS (*Trabecular Bone Score*) wurde mit der enCORE V18 iNsignit® Software berechnet.

*⁷ *Normal* ist definiert als ein TBS \geq 1,350.

*⁸ *Partiell degradiert* ist definiert als ein TBS $>$ 1,2 und $<$ 1,350.

*⁹ *Degradiert* ist definiert als ein TBS \leq 1,2.

3.1.4 Risikofaktoren für Osteoporose

Neben traditionellen Risikofaktoren der OPO wie höherem Lebensalter und einem niedrigem BMI wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit auch krankheitsspezifische Faktoren des SLE berücksichtigt. Die Patienten der hier untersuchten SLE-Kohorte wiesen eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 16,3 Jahren ($\pm 9,9$) auf. Der SLEDAI-2K als Maß für die Krankheitsaktivität des SLE lag im Durchschnitt bei lediglich 5,2 Punkten ($\pm 5,0$), was gemessen an der zu erreichenden Gesamtpunktzahl von 105 einem niedrigen Aktivitätszustand entspricht. Abbildung 10 führt graphisch die Verteilung der SLEDAI-Kategorien entsprechend der EULAR 2019 Empfehlungen zum Management des SLE auf. Hiernach wurde eine Schweregrad-Einteilung des SLE in die Gruppen „mild“ (SLEDAI ≤ 6), „moderat“ (SLEDAI 7-12) und „schwer“ (SLEDAI > 12) vorgenommen [88]. Die Mehrzahl der Patienten zeigte mit 71% eine milde Ausprägung des SLE, gefolgt von 21% mit moderater Krankheitsaktivität. Lediglich 7% der untersuchten SLE-Kohorte zeichneten sich durch eine schwere Aktivität des Lupus aus. Eine klinische Remission, welche nach DORIS (*Definition of Remission in SLE*) bei einer Kombination eines klinischen SLEDAI von 0 und einer Prednisolon-Dosierung von ≤ 5 mg / Tag vorliegt [85], konnte bei 37 SLE-Fällen (66 %) beobachtet werden.

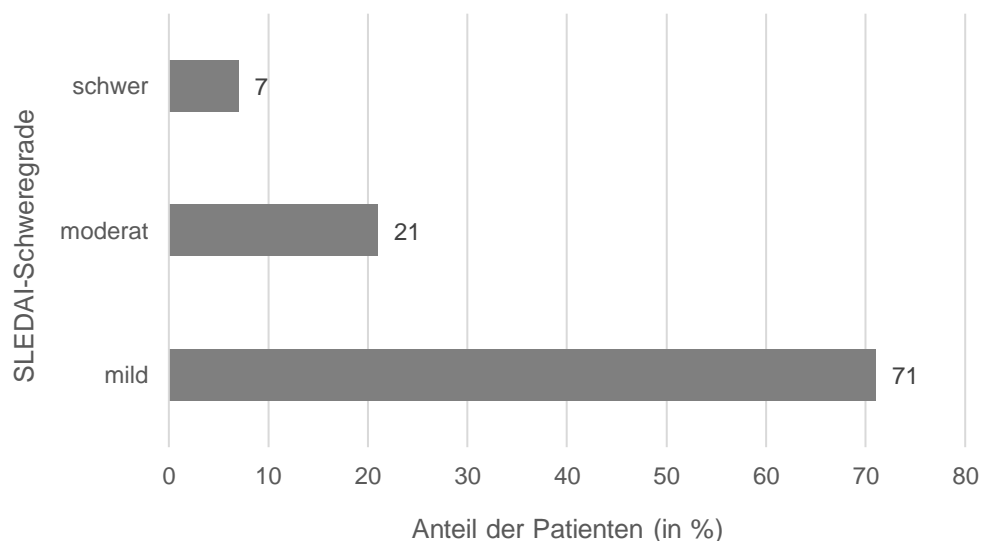


Abbildung 10: Verteilung der SLEDAI-Kategorien nach 2019 EULAR Empfehlungen.

x-Achse: Anteil der Patienten (in %) an der Gesamtzahl der Patienten mit erhobenem SLEDAI-2K (n= 108),
y-Achse: Ausprägungen der SLEDAI-Schweregrade.

Zur Erfassung der Funktionsfähigkeit im alltäglichen Leben wurde der HAQ herangezogen, wobei dieser aus Fragen zu insgesamt 8 verschiedenen Funktionsbereichen des Alltags besteht. Auf einer Skala von 0 bis 3 können die Patienten entscheiden, inwiefern eine Tätigkeit „ohne jede Schwierigkeit“ (entspricht dem Wert 0), mit „einigen Schwierigkeiten“ (Wert 1), „mit großen Schwierigkeiten“ (Wert 2) oder gar nicht (Wert 3) ausgeführt werden kann. Im Rahmen der Auswertung erfolgt eine Addition der Werte aller 8 Bereiche und eine anschließende Division durch 8, sodass sich insgesamt ein Wert zwischen 0 (keine Beeinträchtigung) und 3 Punkten (größte Beeinträchtigung) ergeben kann [177]. Die untersuchte SLE-Kohorte wies einen durchschnittlichen HAQ von 0,6 Punkten und folglich ein eher geringes Beeinträchtigungsniveau durch die Krankheit auf.

Der Median des gemessenen CRP im Serum lag bei 1,8 mg/l (IQR 0,6 ; 6,2) und folglich innerhalb des physiologischen Referenzbereiches von < 5 mg/l.

Abbildung 11 zeigt die Altersverteilung der untersuchten Kohorte. Bei Betrachtung der Familienanamnese konnte festgestellt werden, dass 19% der SLE-Patienten angaben, einen an OPO erkrankten Familienangehörigen zu haben, wohingegen in 8% der Fälle bereits osteoporotische Frakturen innerhalb der Familie auftraten. Tabelle 11 liefert zusätzlich einen Überblick über die Komedikation und Begleiterkrankungen der untersuchten Patienten.

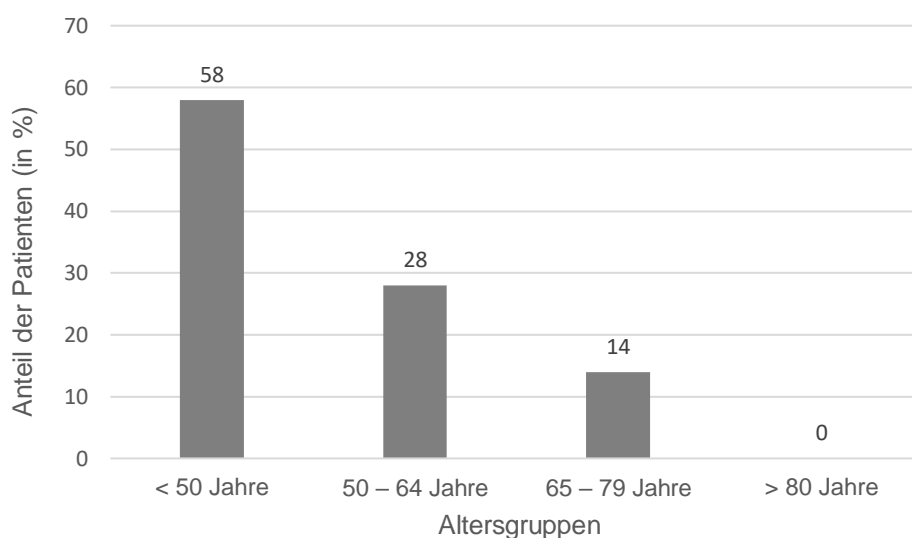


Abbildung 11: Altersverteilung der SLE-Kohorte.

x-Achse: Darstellung der verschiedenen Altersgruppen, y-Achse: Anteil der Patienten (in %) an der Gesamtzahl aller SLE-Patienten (n = 110).

Tabelle 11: Risikofaktoren der Osteoporose.

Risikofaktoren der Osteoporose		
	SLE (n = 110)	Fehlende Werte; n (%)
Krankheitsaktivität		
HAQ, Mittelwert (\pm SD)	0,6 (\pm 0,8)	2 (1,8)
S-CRP mg/l [$<$ 5], Median [IQR]	1,8 [0,6;6,2]	8 (7,3)
SLEDAI-2K, Mittelwert (\pm SD)	5,2 (\pm 5,0)	2 (1,8)
Klinische Remission* ¹⁰ , n (%)	37 (34)	2 (1,8)
Krankheitsdauer (Jahre), Mittelwert (\pm SD)	16,3 (\pm 9,9)	0 (0,0)
Inanspruchnahme von Pflegeleistungen* ¹¹ , n (%)	66 (64)	6 (5,5)
Alter		
Altersgruppe, n (%)		0 (0,0)
< 50 Jahre	64 (58)	0 (0,0)
50 – 64 Jahre	31 (28)	0 (0,0)
65 – 79 Jahre	15 (14)	0 (0,0)
> 80 Jahre	0 (0)	0 (0,0)
Untergewicht (BMI $<$ 18,5 kg/m ²), n (%)	11 (10)	0 (0,0)
Untergewicht DVO Leitlinie (BMI $<$ 20 kg/m ²), n (%)	17 (16)	0 (0,0)
Familienanamnese, n (%)		
Osteoporose	20 (19)	3 (2,7)
Osteoporotische Frakturen	9 (8)	1 (0,9)
Komedikation, n (%)		
Protonenpumpeninhibitoren	47 (43)	0 (0,0)
NSARs	14 (13)	0 (0,0)
Antidepressiva	13 (12)	0 (0,0)
Orale Antidiabetika	1 (1)	0 (0,0)
Insulin	2 (2)	0 (0,0)
Harnsäuresenkende Medikation	3 (3)	0 (0,0)
Östrogen (nur weibliche Patientinnen)	3 (3)	0 (0,0)

*¹⁰ *Klinische Remission* nach DORIS wurde definiert als klinischer SLEDAI (cSLEDAI) = 0 und Prednisolon-Dosis \leq 5mg / Tag.

*¹¹ Die *Inanspruchnahme von Pflegedienstleistungen* umfasst jede Art der Pflege, einschließlich einer Unterstützung auf niedrigem Niveau. Letzteres trifft auf die Mehrheit der Patienten zu.

Begleiterkrankungen, n (%)		
Arthrose	11 (10)	0 (0,0)
Diabetes mellitus Typ 1	0 (0)	0 (0,0)
Diabetes mellitus Typ 2	4 (4)	0 (0,0)
Dyslipidämie	7 (6)	0 (0,0)
Depression	10 (9)	0 (0,0)
Niereninsuffizienz	10 (9)	0 (0,0)
Hyperurikämie / Gicht	3 (3)	0 (0,0)
Hyperthyreose	3 (5)	0 (0,0)
Hyperparathyroidismus (laborchemisch)	8 (9)	17 (16)
Raynaud-Syndrom	42 (70)	50 (46)
Antiphospholipid-Syndrom	33 (73)	0 (0,0)

3.1.5 Potenzielle protektive Faktoren für die Knochengesundheit

Die überwiegende Mehrzahl der SLE-Fälle (87%) wurde einer Behandlung mit csDMARDs unterzogen, wobei von diesen Antimalariamittel wie beispielsweise Hydroxychloroquin den größten Anteil ausmachten (66%), gefolgt von Azathioprin (30%) und MMF (21%). Jeweils 6% der csDMARDs entfielen auf Methotrexat und Cyclophosphamid. Biologika kamen in 18% der Fälle zur Anwendung, wobei Belimumab mit 19% am häufigsten eingesetzt wurde. Lediglich 3 Patienten (3%) erhielten eine Behandlung mit Rituximab. tsDMARDs machten mit 3% ebenfalls nur einen geringen Anteil an der Behandlung der Grunderkrankung aus. Hinsichtlich einer anti-osteoporotischen Therapie konnte festgestellt werden, dass eine Vitamin-D-Supplementation bis auf 7 Patienten bei der gesamten Kohorte vorgenommen wurde (94%), wohingegen eine Calcium-Supplementation bei lediglich 6% der SLE-Fälle erforderlich war. Eine weitere anti-osteoporotische Therapie in Form von Bisphosphonaten kam bei 10 Patienten der Kohorte (9%) zur Anwendung, wobei eine genaue Aufschlüsselung der verordneten Bisphosphonate Tabelle 12 zu entnehmen ist. Denosumab als humaner monoklonaler Antikörper gegen das Protein RANK-Ligand kam bei 2 Patienten (2%) zum Einsatz. Betrachtete man die verhaltensbezogenen Faktoren, so fiel auf, dass weniger als die Hälfte der Fälle (43%) sich einer täglichen Sonnenexposition > 30 min aussetzte. Hinsichtlich der Rauchgewohnheiten konnte beobachtet werden, dass die Mehrheit der Patienten mit 52% niemals geraucht hatte. 26% entfielen auf ehemalige Raucher und 22% auf aktive Raucher.

Der Verzicht auf Alkohol wurde von mehr als der Hälfte der Kohorte (54%) praktiziert und eine regelmäßige körperliche Betätigung wurde in Form von über 15 Minuten Bewegung im Freien pro Tag von 85% der Patienten vorgenommen.

Tabelle 12: Potenzielle protektive Faktoren für die Knochengesundheit.

Potenzielle protektive Faktoren für die Knochengesundheit		
	SLE (n = 110)	Fehlende Werte; n (%)
Behandlung der Grunderkrankung		
csDMARDs* ¹²	96 (87)	0 (0,0)
Azathioprin (% aller csDMARDs)	33 (30)	0 (0,0)
Cyclophosphamid	7 (6)	0 (0,0)
Mycophenolat Mofetil	23 (21)	0 (0,0)
Antimalariamittel	72 (66)	0 (0,0)
Methotrexat	6 (6)	0 (0,0)
Biologika, n (%)	20 (18)	0 (0,0)
Rituximab	3 (3)	0 (0,0)
Belimumab	17 (16)	0 (0,0)
tsDMARDs* ¹³	3 (3)	0 (0,0)
Anti-osteoporotische Therapie		
Vitamin-D Supplementation	103 (94)	0 (0,0)
Calcium Supplementation	7 (6)	0 (0,0)
Bisphosphonate* ¹⁴	10 (9)	0 (0,0)
Alendronat	5 (5)	0 (0,0)
Ibandronat	1 (1)	0 (0,0)
Risedronat	2 (2)	0 (0,0)
Zoledronsäure	2 (2)	0 (0,0)
Denosumab	2 (2)	0 (0,0)
Verhalten		
Sonnenexposition (>30min/Tag)	47 (43)	1 (0,9)
Nichtraucher (niemals)	57 (52)	0 (0,0)
Ehemalige Raucher	29 (26)	0 (0,0)
Aktive Raucher	24 (22)	0 (0,0)
Kein Alkoholkonsum	59 (54)	0 (0,0)
Regelmäßige körperliche Aktivität	93 (85)	0 (0,0)

*¹² Zu den csDMARDs gehören Azathioprin, Chloroquin, Ciclosporin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquin, Leflunomid, Methotrexat, Mycophenolat Mofetil und Sulfasalazin.

*¹³ Zu den tsDMARDs gehören Tofacitinib, Baricitinib und Apremilast.

*¹⁴ Zu den Bisphosphonaten gehören Alendronat, Ibandronat, Risedronat, Pamidronsäure und Zoledronat.

3.1.6 Krankheitsspezifische Faktoren

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Faktoren erfolgte sowohl eine Betrachtung ausgewählter Laborparameter mit direkter oder indirekter Relevanz für die Knochengesundheit als auch eine Erfassung der verschiedenen Organmanifestationen und funktionellen Beeinträchtigungen durch den SLE. Die untersuchten Laborparameter sind nachfolgend mit der Angabe des Medians sowie des Interquartilabstandes (IQR) der Tabelle 13 zu entnehmen. Ein Vitamin-D-Mangel, definiert als 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumspiegel unterhalb des unteren Normbereichs (<50 nmol/l) konnte bei insgesamt 10 Patienten (10%) beobachtet werden. 44% der SLE-Fälle zeigten einen serologischen Overlap mit der RA, was durch eine Positivität für Rheumafaktor IgA oder IgM oder vorhandene ACPA-Antikörper definiert wurde. U1-RNP-Antikörper konnten hingegen in 15 % der SLE-Fälle beobachtet werden.

Tabelle 13: Krankheitsspezifische Faktoren - Laborparameter

Krankheitsspezifische Faktoren - Laborparameter		
	SLE (n = 110)	Fehlende Werte; n (%)
Laboruntersuchungen		
Hämoglobin g/dl [12 – 17], Median [IQR]	12,9 [11,3; 13,9]	19 (17,3)
Leukozyten /nl [3,9 – 10,5]	6,4 [4,8; 8,3]	19 (17,3)
Thrombozyten /nl [150 – 370]	263 [205,0; 329,0]	19 (17,3)
S-25-OH-Vitamin D nmol/l [50 – 150], Median [IQR]	87,0 [69,1; 102,8]	11 (10)
Vitamin-D Mangel ^{*15} n (%)	10 (10)	11 (10)
Parathormon ng/l [15 – 65]	36,7 [25,0; 49,3]	17 (15,5)
S-Osteocalcin ng/ml [11 – 46,0]	10,4 [7,0; 14,3]	26 (23,6)
S-BAP µg/l [5,5 – 38,0]	15,0 [11,2; 20,0]	40 (36,4)
S-AP U/l [35 – 130]	58,5 [49,0; 80,0]	36 (32,7)
Gamma-GT U/l [5 – 61]	24 [16,0; 33,0]	16 (14,5)
Deoxypyridinolin im Urin nmol/l [< 64]	49 [25,0; 92,0]	40 (36,4)
Serum Kreatinin mg/dl, [0,5 – 1,2], Median [IQR]	0,8 [0,7; 0,9]	5 (4,5)
Gesamtprotein im Urin mg/l [<150]	89,8 [47,4; 312,9]	52 (47,3)
Albumin im Urin mg/l [<20]	8,7 [3,0; 115,5]	92 (83,6)

^{*15} Vitamin-D-Mangel ist definiert als 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumspiegel unterhalb des unteren Normbereichs <50 nmol/l.

C3 mg/l, Median [IQR] [900 – 1800]	870 [732,5; 1102,5]	20 (18,2)
C4 mg/l [100 – 400]	150 [97,5; 220,0]	20 (18,2)
BSG mm/h [3– 30]	22 [6,0; 41,5]	74 (67,3)
ANA Titer 1: [\leq 1:160]	640 [320,0; 2560,0]	3 (2,7)
Anti-ds-DNA Antikörper U/ml [$<$ 20]	26,8 [12,9; 64,3]	24 (21,8)
CD 169/Siglec-1-Expression auf Monozyten	3038,0 [1332,0; 7788,5]	45 (40,9)
Positivität für U1-RNP-Antikörper [negativ], n (%)	15 (15)	11 (10)
Positivität für Anti-SS-A / Ro-Antikörper [negativ]	39 (40)	12 (10,9)
Positivität für Anti-SS-B / La-Antikörper [negativ]	10 (10)	12 (10,9)
Rheumafaktor IgA U/ml, [$<$ 20], Median [IQR]	11,9 [3,6; 27,7]	23 (20,9)
Rheumafaktor IgM U/ml [$<$ 20]	5,4 [2,0; 19,8]	23 (20,9)
ACPA-Antikörper U/ml [$<$ 20]	15,9 [8,3; 26,8]	31 (28,2)

Hinsichtlich der Organmanifestationen war insbesondere das Vorhandensein einer LN von Interesse. Insgesamt litten 35% der SLE-Patienten unter einer LN, wobei mehr als die Hälfte mit 55% zum Zeitpunkt der Erstvorstellung eine aktive Form aufwiesen. Der Aktivitätszustand der LN wurde entweder bei expliziter Nennung dem ärztlichen Brief entnommen oder alternativ, sofern keine Angaben dazu gemacht wurden, durch entsprechende Laborbefunde wie Proteinurie ($>$ 0,5 g/24 Stunden), gestiegenes Serumkreatinin und/oder dem Vorliegen eines auffälligen Urinsediments mit Vorhandensein von Erythrozytenzylindern eruiert. Abbildung 12 liefert eine Übersicht über die Klassenverteilung der LN. Insgesamt machten Klasse IV (45%) und V (16%) den größten Anteil aller LN-Fälle aus.

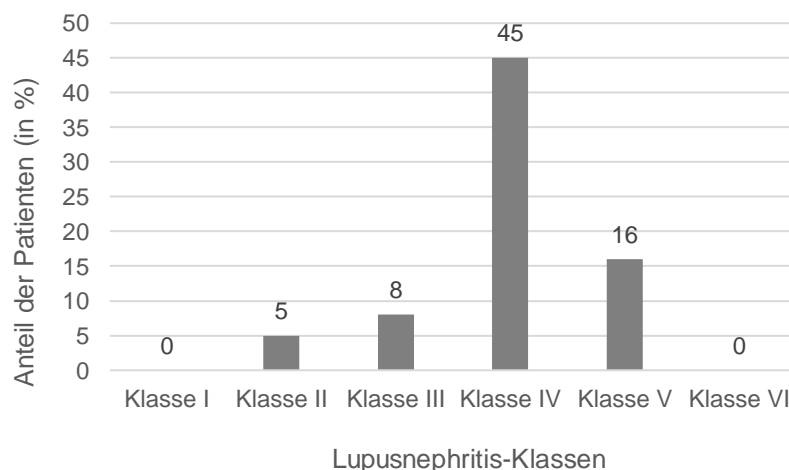


Abbildung 12: Verteilung der Lupusnephritis-Klassen.

x-Achse: Darstellung der verschiedenen LN-Klassen (I-VI), y-Achse: Anteil der Patienten (in %) an der Gesamtzahl aller SLE-Patienten mit LN (n = 38).

Tabelle 14: Krankheitsspezifische Faktoren – Organmanifestationen.

Krankheitsspezifische Faktoren - Organmanifestationen		
	SLE (n = 110)	Fehlende Werte; n (%)
Organmanifestationen		
Renal		
Lupusnephritis, n (%)	38 (35)	0 (0,0)
LN-Klassenverteilung, n (% der LN-Patienten)		10 (26,3) ^{*16}
Klasse I: minimale mesangiale LN	0 (0)	
Klasse II: mesangiale proliferative LN	2 (5)	
Klasse III: fokale LN	3 (8)	
Klasse IV: diffuse proliferative LN	17 (45)	
Klasse V: membranöse LN	6 (16)	
Klasse VI: fortgeschrittene sklerosierende LN	0 (0)	
Aktive Lupusnephritis, n (%) der LN-Patienten	21 (55)	8 (21,1) ^{*17}

^{*16} Keine LN-Klasse bekannt.

^{*17} Kein Aktivitätszustand bekannt.

Kardial		
Perikarditis, n (%)	6 (6)	2 (1,8)
Aktive Perikarditis, n (%)	1 (17)	
Ehemalige Perikarditis	5 (83)	
Perikarderguss	8 (7)	2 (1,8)
Aktiver Perikarderguss, n (%)	2 (25)	
Ehemaliger Perikarderguss	6 (75)	
Libman-Sacks-Endokarditis, n (%)	3 (3)	4 (3,6)
Aktive Libman-Sacks-Endokarditis, n (%)	1 (33)	
Ehemalige Libman-Sacks-Endokarditis	2 (67)	
Myokarditis, n (%)	1 (1)	3 (2,7)
Aktive Myokarditis, n (%)	0 (0)	
Ehemalige Myokarditis	1 (100)	
Kardiale Funktionsparameter		
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)	60 [55,0; 63,5]	60 (54,5)
Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)	2,2 [2,0; 2,5]	75 (68,2)

Pulmonal		
Pleuritis, <i>n (%)</i>	11 (10)	2 (1,8)
Aktive Pleuritis, <i>n (%) aller Pleuritis-Patienten</i>	6 (55)	
Ehemalige Pleuritis	5 (45)	
Pleuraerguss, <i>n (%)</i>	12 (11)	2 (1,8)
Aktiver Pleuraerguss, <i>n (%)</i>	7 (58)	
Ehemaliger Pleuraerguss	5 (42)	
Lungenfunktionsdiagnostik, Median [IQR]		
Totale Lungenkapazität (TLC)	4,9 [4,2; 5,6]	68 (61,8)
Vitalkapazität (VC)	2,8 [2,4; 3,5]	68 (61,8)
Forciertes expiratorisches Volumen (FEV1)	2,2 [2,0; 2,8]	68 (61,8)
Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO)	1,1 [1,0; 1,3]	73 (66,4)
Neuropsychiatrische Symptome, <i>n (%)</i>	13 (12)	3 (2,7)
Aktiver NPSLE, <i>n (%)</i>	2 (15)	
Ehemaliger NPSLE	11 (85)	
Muskuloskelettal		
Arthralgie, <i>n (%)</i>	48 (45)	4 (3,6)
Arthritis	21 (20)	5 (4,5)
Myositis	4 (4)	4 (3,6)
Hämatologisch		
Autoimmunhämolytische Anämie	11 (69)	94 (85,5)
Thrombozytopenie	5 (5)	6 (5,5)
Leukopenie	7 (7)	6 (5,5)
Mukokutan		
Mukosale Ulzerationen	6 (6)	7 (6,4)
Nicht-vernarbende Alopezie	30 (30)	11 (10)
Diskoide Lupusläsionen	21 (20)	4 (3,6)

Im Gegensatz zur renalen Beteiligung des SLE machten die pulmonalen, kardialen und neuropsychiatrischen Manifestationen einen geringeren Anteil aus. Tabelle 14 führt die verschiedenen Manifestationen nach entsprechendem Organ auf und differenziert dabei zusätzlich zwischen einer zum Zeitpunkt der Erstvorstellung aktiven Krankheit sowie einer in der Vergangenheit aufgetretenen Organbeteiligung des SLE.

Eine Pleuritis trat im Laufe der Krankheitsgeschichte bei 11 Patienten (10%) auf, während es bei insgesamt 12 Patienten (11%) zur Entwicklung eines Pleuraergusses kam. Die entsprechenden Befunde der Lungenfunktionsdiagnostik sind ebenfalls Tabelle 14 zu entnehmen. Hinsichtlich der kardialen Manifestationen gilt es zu erwähnen, dass 6% eine Perikarditis, 7% einen Perikarderguss, 3% eine für den SLE-typische Libman-Sacks-Endokarditis und 1% eine Myokarditis im Laufe der Krankheitsgeschichte entwickelten. Ein NPSLE trat bei insgesamt 13 Fällen (12%) auf, wobei lediglich 2 Patienten zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Rh-GIOP-Sprechstunde einen aktiven Neurolupus aufwiesen.

3.2 Regressionsanalysen

3.2.1 Multivariable, lineare Regression – T-Score (DXA)

Für die Identifizierung von Einflussfaktoren auf die Knochendichte wurde eine multivariable lineare Regression durchgeführt, deren Ergebnis in Tabelle 15 zusammengefasst ist. Es werden Variablen mit mindestens einer signifikanten Auswirkung in der multivariablen linearen Regression des niedrigsten T-Scores an jeder Lokalisation, der LWS (L1-L4) und des gesamten Femurs dargestellt. Die entsprechenden Regressionskoeffizienten, das 95%-Konfidenzintervall sowie der p-Wert sind ebenfalls Tabelle 15 zu entnehmen. Im Anhang (Kapitel 6.2) findet sich eine Auflistung der initial in das Regressionsmodell eingeschlossenen Variablen.

In Hinblick auf allgemein bekannte Risikofaktoren der OPO konnten neben einem niedrigen BMI vor allem ein hohes CRP als negative Einflussfaktoren auf die Knochendichte identifiziert werden, wobei diese Variablen an jeder der drei untersuchten Lokalisationen im Modell eine signifikante Auswirkung aufwiesen.

Hinsichtlich krankheitsspezifischer Aspekte des SLE zeigten eine LN-Klasse III und IV, Positivität für U1-RNP-Antikörper sowie eine lange Krankheitsdauer eine signifikante Assoziation mit einer geringen Knochendichte. Dieser Zusammenhang konnte für das Regressionsmodell mit dem niedrigsten T-Score an jeder Stelle als Zielvariable (Modell I in der nachfolgenden Tabelle) nachgewiesen werden, zeigte allerdings keine signifikante Auswirkung auf die Zielvariablen Min. T-Score im Bereich von LWK1-4 (Modell II) oder dem gesamten Femur (Modell III). Das Vorhandensein einer anti-osteoporotischen Therapie wies ebenfalls in jedem der drei untersuchten Regressionsmodelle eine negative Assoziation mit der Knochendichte auf.

Hingegen konnte für das Vorliegen einer klinischen Remission (definiert als SLEDAI-2K=0 and einer GC-Dosis ≤ 5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag) ein positiver Einfluss auf die Knochendichte nachgewiesen werden, wobei diese Auswirkung im Modell I (Min. T-Score an jeder Stelle) und III (Min. T-Score des gesamten Femurs) signifikant war. Dieser positive Einfluss auf die Knochendichte zeigte sich ebenfalls im Modell I für eine vermehrte Siglec-1-Expression auf Monozyten als Surrogatmarker für die Typ-I-Interferon-Aktivität und einen erhöhten HAQ-Wert. Eine positive Assoziation mit der Knochendichte konnte ebenfalls für einen erhöhten SLEDAI-2K-Wert nachgewiesen werden, wobei dieser Zusammenhang in Modell I und III signifikant war.

Hinsichtlich knochenspezifischer Laborparameter konnte eine hohe alkalische Phosphatase als Risikofaktor für eine niedrige Knochendichte im Bereich der LWS identifiziert werden, wohingegen ein hoher Osteocalcin-Spiegel eine negative Assoziation mit der Knochendichte im Bereich des Gesamtfemurs zeigte.

Hervorzuheben gilt es insbesondere die Beobachtung, dass weder die aktuelle Einnahme von GC noch die kumulative GC-Dosis signifikant mit der Knochendichte assoziiert war. Lediglich im Bereich des Gesamtfemurs konnte eine lange GC-Dauer als Risikofaktor hinsichtlich einer niedrigen Knochendichte identifiziert werden. Dieser Zusammenhang konnte für die Modelle I und II hingegen nicht gezeigt werden.

Tabelle 15: Multivariable lineare Regression - T-Score (DXA).

Variablen mit mindestens einer signifikanten Auswirkung in der multivariablen linearen Regression des niedrigsten (Minimum =Min.) T-Scores an I) jeder Stelle, II) der Lendenwirbelsäule (L1-L4) und III) des gesamten Femurs. Signifikante Einflussfaktoren sind durch Fettdruck hervorgehoben.

SLE	I) Min. T-Score			II) Min. T-Score (LWK 1-4)			III) Min. T-Score (Femur)		
	Reg. Koeffizient	(95% KI)	p-Wert	Reg. Koeffizient	(95% KI)	p-Wert	Reg. Koeffizient	(95% KI)	p-Wert
BMI	0,045	(0,014 ; 0,076)	0,005	0,079	(0,035 ; 0,123)	0,001	0,070	(0,038 ; 0,101)	0,001
CRP	-0,015	(-0,026 ; -0,003)	0,015	-0,016	(-0,032 ; -0,001)	0,033	-0,017	(-0,029 ; -0,006)	0,003
SLEDAI-2K	0,052	(0,009 ; 0,096)	0,018	0,050	(-0,000 ; 0,099)	0,051	0,068	(0,028 ; 0,107)	0,001
OPO-Therapie	-0,585	(-1,159 ; -0,011)	0,046	-0,945	(-1,738 ; -0,153)	0,019	-0,925	(-1,486 ; -0,363)	0,001
U1-RNP Antikörper	-0,750	(-1,314 ; -0,187)	0,009	-0,301	(-0,987 ; 0,385)	0,389	-	-	-
Klinische Remission	0,447	(0,037 ; 0,857)	0,033	-	-	-	0,490	(0,089 ; 0,892)	0,017
Erhöhte Siglec-1-Level	0,558	(0,150 ; 0,967)	0,007	-	-	-	0,379	(-0,015 ; 0,773)	0,059
Krankheitsdauer (Jahre)	-0,037	(-0,056 ; 0,018)	0,001	-	-	-	-	-	-
Klasse III & IV Nephritis	-0,745	(-1,395 ; -0,095)	0,025	-	-	-	-	-	-
GC-Dauer (Jahre)	-	-	-	-	-	-	-0,020	(-0,038 ; -0,003)	0,025
HAQ	0,307	(0,078 ; 0,536)	0,009	-	-	-	-	-	-
Alkalische Phosphatase	-	-	-	-0,008	(0,016 ; -0,000)	0,042	-	-	-
Osteocalcin	-	-	-	-0,019	(-0,039 ; 0,001)	0,057	-0,019	(-0,034 ; -0,004)	0,015
Familienanamnese OPO	-	-	-	-	-	-	-0,398	(-0,873 ; 0,077)	0,100
Sonnenexposition	-	-	-	-	-	-	0,310	(-0,042 ; 0,662)	0,084

3.2.2 Multivariable, lineare Regression – 3D-Shaper®

Im Rahmen einer multivariablen, linearen Regressionsanalyse wurden ebenfalls Faktoren ermittelt, die mit DXA-abgeleiteten strukturellen 3D-Parametern des Femurs assoziiert sind. Betrachtet wurden in diesem Zusammenhang die durch die 3D-Shaper®-Software berechnete kortikale Dicke, kortikale volumetrische BMD (vBMD), kortikale Oberflächen-BMD (sBMD), integrale vBMD und trabekuläre vBMD.

Tabelle 16 fasst die Ergebnisse dieser Regressionsanalyse mit Darstellung der entsprechenden Regressionskoeffizienten und 95%-Konfidenzintervalle zusammen.

Ein niedriger BMI kann auch in Hinblick auf die strukturellen 3D-Parameter des Femurs als wesentlicher Risikofaktor für eine schlechte Knochengesundheit betrachtet werden. Gleiches trifft für ein hohes CRP zu, welches bis auf die Zielvariable „kortikale Dicke“ in allen anderen Regressionsmodellen (Modell I-IV in der nachfolgenden Tabelle) eine signifikante negative Auswirkung zeigte.

Die Durchführung einer anti-osteoporotischen Therapie wies auch hier eine negative Assoziation mit der integralen und trabekulären vBMD, kortikalen sBMD als auch kortikalen Dicke auf.

Dieser Zusammenhang zeigte für die kortikale vBMD als Zielvariable keine Signifikanz. Hinsichtlich knochenspezifischer Laborparameter konnte ein erhöhtes Osteocalcin als Risikofaktor für eine niedrige integrale als auch kortikale vBMD sowie kortikale sBMD identifiziert werden. Hingegen konnte eine positive Assoziation zwischen einem erhöhten SLEDAI-2K-Wert und integraler sowie kortikaler vBMD und kortikaler sBMD beobachtet werden. Ein hohes Lebensalter stellte lediglich in Bezug auf die trabekuläre vBMD einen Risikofaktor für eine schlechte Knochengesundheit dar. Sowohl die steigende Dauer einer GC-Therapie als auch das weibliche Geschlecht zeigten eine negative Assoziation mit der kortikalen Dicke, wohingegen hinsichtlich erhöhter Siglec-1-Spiegel ein positiver Einfluss auf diese Zielvariable beobachtet werden konnte. Eine erhöhte tägliche Calciumaufnahme wies einen protektiven Effekt auf die kortikale sBMD auf.

Tabelle 16: Multivariable lineare Regression – 3D-Shaper®.

Variablen mit mindestens einem signifikanten Einfluss in der multivariablen linearen Regression für die 3D-Shaper® Parameter I) integrale vBMD, II) trabekuläre vBMD, III) kortikale vBMD, IV) kortikale sBMD und V) kortikale Dicke. Dargestellt sind die Regressionskoeffizienten β und die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle. Signifikante Einflussfaktoren sind durch Fettdruck hervorgehoben.

	II) Integrale vBMD			II) Trabekuläre vBMD			III) Kortikale vBMD			IV) Kortikale sBMD			V) Kortikale Dicke		
	Reg. Koeff.	(95% KI)	p-Wert	Reg. Koeff.	(95% KI)	p-Wert	Reg. Koeff.	(95% KI)	p-Wert	Reg. Koeff.	(95% KI)	p-Wert	Reg. Koeff.	(95% KI)	p-Wert
BMI	2,465	(0,929 ; 4,001)	0,002	2,227	(0,990 ; 3,465)	0,001	3,914	(1,257 ; 6,570)	0,004	1,605	(0,982 ; 2,229)	0,001	0,011	(0,007 ; 0,014)	0,001
CRP	-0,799	(-1,340 ; -0,257)	0,004	-0,639	(-1,071 ; -0,207)	0,004	-1,316	(-2,256 ; -0,376)	0,006	-0,307	(-0,530 ; -0,084)	0,007	-	-	-
SLEDAI-2K	44,124	(20,075 ; 68,174)	0,001	20,264	(-0,464 ; 40,992)	0,055	61,826	(22,686 ; 100,967)	0,002	20,299	(9,956 ; 30,643)	0,001	-	-	-
OPO-Therapie	-34,677	(-61,408 ; -7,947)	0,011	-23,225	(-44,486 ; -1,964)	0,032	-39,311	(-86,563 ; 7,940)	0,103	-12,847	(-24,125 ; -1,568)	0,026	-0,081	(-0,154 ; -0,008)	0,031
Osteocalcin	-1,156	(-1,845 ; -0,467)	0,001	-	-	-	-1,623	(-2,887 ; -0,359)	0,012	-0,440	(-0,738 ; -0,141)	0,004	-	-	-
Alter (Jahre)	-	-	-	-0,584	(-1,113 ; -0,055)	0,030	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GC-Dauer (Jahre)	-	-	-	-0,588	(-1,264 ; 0,087)	0,088	-	-	-	-0,316	(-0,682 ; 0,050)	0,091	-0,002	(-0,005 ; 0,000)	-0,002
Tägliche Calcium-Aufnahme	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8,226	(1,229 ; 15,223)	0,021	-	-	-
Erhöhte Siglec-1-Spiegel	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,060	(0,007 ; 0,114)	0,027
Weibliches Geschlecht	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,104	(-0,194 ; -0,015)	0,022
Klinische Remission	14,756	(-4,863 ; 34,375)	0,140	13,135	(-2,685 ; 28,955)	0,104	-	-	-	7,412	(-0,845 ; 15,669)	0,079	-	-	-
Vitamin D-Mangel	23,561	(-5,040 ; 52,162)	0,106	-	-	-	-	-	-	11,897	(-0,985 ; 24,779)	0,070	-	-	-
Proteinurie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,010	(-0,021 ; 0,001)	0,069	-	-	-
Komplementfaktor 3	-	-	-	-1,421	(-4,238 ; 1,397)	0,322	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PPI	-	-	-	5,762	(0,434 ; -8,696)	0,783	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HAQ	-	-	-	8,265	(-0,248 ; 16,778)	0,057	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anti-SSA/Ro Antikörper	-	-	-	10,398	(-2,910 ; -23,706)	0,126	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Familienanamnese OPO	-	-	-	-	-	-	-25,917	(-63,612 ; 11,779)	0,176	-	-	-	-	-	-

3.2.3 Multivariable, logistische Regression

Mittels einer multivariablen logistischen Regression erfolgte die Ermittlung von Faktoren, die mit einer klinischen OPO assoziiert sind. Diese wurde entweder durch einen T-Score von $\leq -2,5$, die Anwendung einer anti-osteoporotischen Therapie und/oder das Vorliegen von Fragilitätsfrakturen definiert. Insgesamt wiesen 41% der Kohorte eine klinische OPO nach dieser Definition auf. In Tabelle 17 erfolgt eine Darstellung der mit einer OPO assoziierten Variablen samt zugehöriger OR, 95%-Konfidenzintervall sowie p-Wert. Bis auf die in der Definition der klinischen OPO enthaltenen Variablen erfolgte für die logistische Regressionsanalyse der Einschluss der ebenfalls initial im linearen Modell berücksichtigten Parameter, die im Anhang (Kapitel 6.2) tabellarisch aufgelistet wurden.

Insbesondere das Vorliegen einer aktiven LN zeigte mit einer OR von 7,42 (95% KI 1,256; 43,868) eine starke Assoziation mit einer klinischen OPO bei Patienten mit SLE. Fortgeschrittenes Lebensalter sowie erhöhte Werte des HAQ-Scores und Komplementfaktor 3 waren ebenfalls signifikant positiv mit dem Auftreten einer OPO assoziiert.

Wie auch bei der linearen Regression zeigte weder die aktuelle Einnahme von GC noch die kumulative GC-Dosis oder die Behandlungsdauer eine signifikante Assoziation mit dem Auftreten einer klinischen OPO.

Tabelle 17: Multivariable, logistische Regression.

Mit einer klinischen OPO assoziierte Variablen. Signifikante Einflussfaktoren sind durch Fettdruck hervorgehoben.

	Odds ratio (95%KI)	p-Wert
Alter (Jahre)	1,060 (1,020 ; 1,100)	0,003
Komplementfaktor C3	1,002 (1,000 ; 1,005)	0,048
Aktive Nephritis	7,424 (1,256 ; 43,868)	0,027
HAQ	0,286 (0,120 ; 0,682)	0,005
Alkalische Phosphatase (AP)	1,017 (0,995 ; 1,039)	0,131
ANA-Titer	1,000 (1,000 ; 1,000)	0,117
Proteinurie	0,998 (0,996 ; 1,001)	0,123
BMI	0,919 (0,832 ; 1,015)	0,094

3.3 ROC-Analysen

Im Rahmen der hier durchgeführten ROC-Analysen wurde die diagnostische Güte der von der DXA abgeleiteten strukturellen 3D-Parameter des Femurs im Vergleich zur DXA-Messung (Min. T-Score) und zum TBS für stattgehabte Fragilitätsfrakturen in einer Kohorte von SLE-Patienten analysiert.

Tabelle 18 stellt die Diskriminationsfähigkeit der verschiedenen Surrogatmarker für sowohl allgemein osteoporotische Frakturen als auch vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen osteoporotischer Genese mit den entsprechenden AUC-Werten und 95%-Konfidenzintervallen gegenüber.

In Hinblick auf osteoporotische Frakturen unabhängig der Lokalisation wies der DXA-basierte T-Score einen AUC-Wert von 0,61 auf, wobei der TBS mit einer AUC von 0,62 nur marginal besser abschnitt. Im Gegensatz dazu, zeigten die DXA-basierten 3D-Shaper[®]-Parameter eine bessere Prädiktionsfähigkeit für allgemein osteoporotische Frakturen (AUC 0,66). Das durch logistische Regression gebildete Diskriminierungsmodell von DXA-basierten T-Score, TBS und 3D-Shaper[®]-Parametern konnte die Vorhersagefähigkeit geringfügig auf einen AUC-Wert von 0,67 steigern. Abbildung 13 stellt den Vergleich der diagnostischen Güte von der alleinigen DXA-Messung, der Kombination aus DXA und TBS sowie einer Kombination von DXA, TBS und 3D-Shaper[®]-Parametern graphisch dar.

Bei der Betrachtung der ROC-Kurven für vertebrale Fragilitätsfrakturen fiel auf, dass insbesondere bei dem durch DXA-Messung ermittelten T-Score aufgrund einer AUC von lediglich 0,47 von einer sehr geringen diagnostischen Genauigkeit auszugehen ist, wohingegen der TBS mit einem AUC-Wert von 0,67 in dieser Hinsicht deutlich besser abschnitt. Die Kombination von TBS und DXA-Messung erbrachte keine Verbesserung der Trennschärfe mit einer AUC von 0,67. Hingegen konnte durch die Bestimmung der DXA-basierten strukturellen 3D-Parameter des Femurs eine deutliche Steigerung der Prädiktionsfähigkeit für vertebrale Fragilitätsfrakturen festgestellt werden (AUC 0,77). Das durch die Kombination von DXA-basierten T-Score, TBS und 3D-Shaper[®]-Parametern entwickelte Diskriminierungsmodell für vertebrale Fragilitätsfrakturen zeigte die höchste Vorhersagekraft (AUC 0,78) im Vergleich mit allen anderen betrachteten Frakturarten (Abbildung 14 zur graphischen Veranschaulichung).

Hinsichtlich nicht-vertebraler Frakturen osteoporotischer Genese unterschieden sich die AUC-Werte für DXA-Messung (0,61), TBS (0,59) und einer Kombination aus beiden Surrogatparametern (0,61) nicht wesentlich.

Die Berücksichtigung der strukturellen 3D-Shaper[®]-Parameter führte zu einer marginalen Verbesserung der Vorhersagekraft (AUC 0,64). Abbildung 15 stellt den Vergleich der diagnostischen Güte von der alleinigen DXA-Messung, der Kombination aus DXA und TBS sowie einer Kombination von DXA, TBS und 3D-Shaper[®]-Parametern für nicht-vertbrale Fragilitätsfrakturen graphisch dar.

Tabelle 18: Diskriminationsfähigkeit von DXA, TBS und 3D-Shaper[®]-Parametern.

	Osteoporotische Fx^{*1}	Vertebrale Fx	Nicht-vertebrale Fx
	<i>AUC (95% KI)</i>	<i>AUC (95% KI)</i>	<i>AUC (95% KI)</i>
Min. T-Score (DXA)	0,61 (0,49 ; 0,73)	0,47 (0,30 ; 0,64)	0,61 (0,48 ; 0,74)
TBS	0,62 (0,50 ; 0,74)	0,67 (0,51 ; 0,83)	0,59 (0,46 ; 0,72)
Integrale vBMD ^{**2}	0,59 (0,47 ; 0,71)	0,55 (0,37 ; 0,74)	0,55 (0,43 ; 0,68)
Trabekuläre vBMD	0,60 (0,48 ; 0,72)	0,59 (0,41 ; 0,77)	0,56 (0,43 ; 0,68)
Kortikale vBMD	0,55 (0,43 ; 0,67)	0,49 (0,31 ; 0,68)	0,52 (0,40 ; 0,64)
Kortikale sBMD ^{**3}	0,55 (0,43 ; 0,68)	0,46 (0,27 ; 0,66)	0,53 (0,40 ; 0,66)
Kortikale Dicke	0,54 (0,42 ; 0,66)	0,51 (0,32 ; 0,70)	0,53 (0,40 ; 0,66)
Kombinierte 3D-Shaper [®] - Daten	0,66 (0,54 ; 0,77)	0,77 (0,67 ; 0,87)	0,64 (0,52 ; 0,76)
DXA & TBS	0,65 (0,53 ; 0,76)	0,67 (0,51 ; 0,83)	0,61 (0,49 ; 0,74)
DXA & TBS & 3D-Shaper [®]	0,67 (0,56 ; 0,78)	0,78 (0,65 ; 0,91)	0,63 (0,51 ; 0,75)

^{*1} Fx = Frakturen mit osteoporotischer Genese: Frakturen, die durch ein inadäquates Trauma oder einen Sturz aus dem Stand entstanden sind, unabhängig vom Beginn der zugrunde liegenden rheumatischen Erkrankung.

^{**2} vBMD = volumetric bone mineral density

^{**3} sBMD = surface bone mineral density

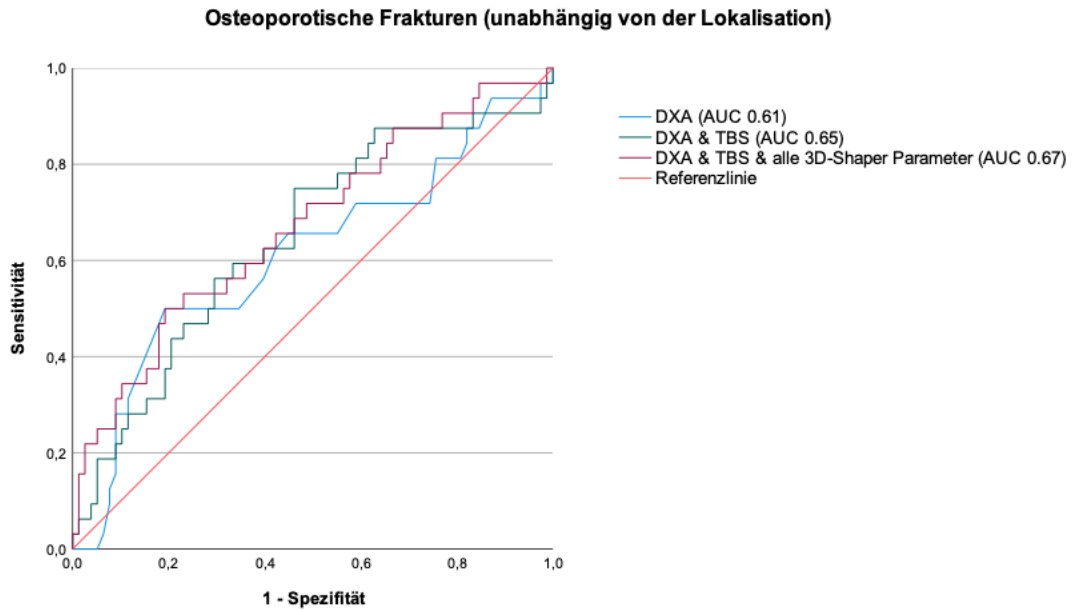


Abbildung 13: ROC-Kurve - DXA vs. DXA & TBS vs. DXA & TBS & 3D-Shaper (OPO-Fx).

Vergleich der diagnostischen Diskriminationsfähigkeit von Min. T-Score (DXA), DXA & TBS und einem Zusammenschluss von DXA, TBS und einer Kombination der 3D-Shaper® - Parameter in Hinblick auf stattgehabte osteoporotische Frakturen jeder Lokalisation. Exemplarische Darstellung der ROC-Kurve der Imputation Nr. 4, deren AUC-Werte den mittleren AUC-Werten aller Imputationen am nächsten lagen.

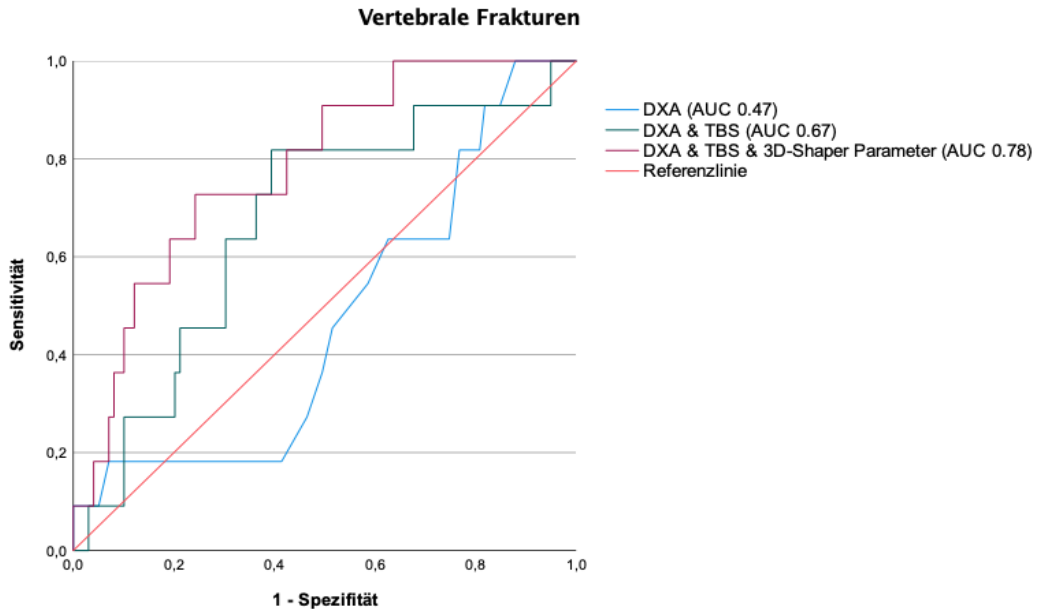


Abbildung 14: ROC-Kurve – DXA vs. DXA & TBS vs. DXA & TBS & 3D-Shaper (VFx)

Vergleich der diagnostischen Diskriminationsfähigkeit von Min. T-Score (DXA), DXA & TBS und einem Zusammenschluss von DXA, TBS und einer Kombination der 3D-Shaper® - Parameter in Hinblick auf stattgehabte vertebrale Frakturen. Exemplarische Darstellung der ROC-Kurve der Imputation Nr. 7, deren AUC-Werte den mittleren AUC-Werten aller Imputationen am nächsten lagen.

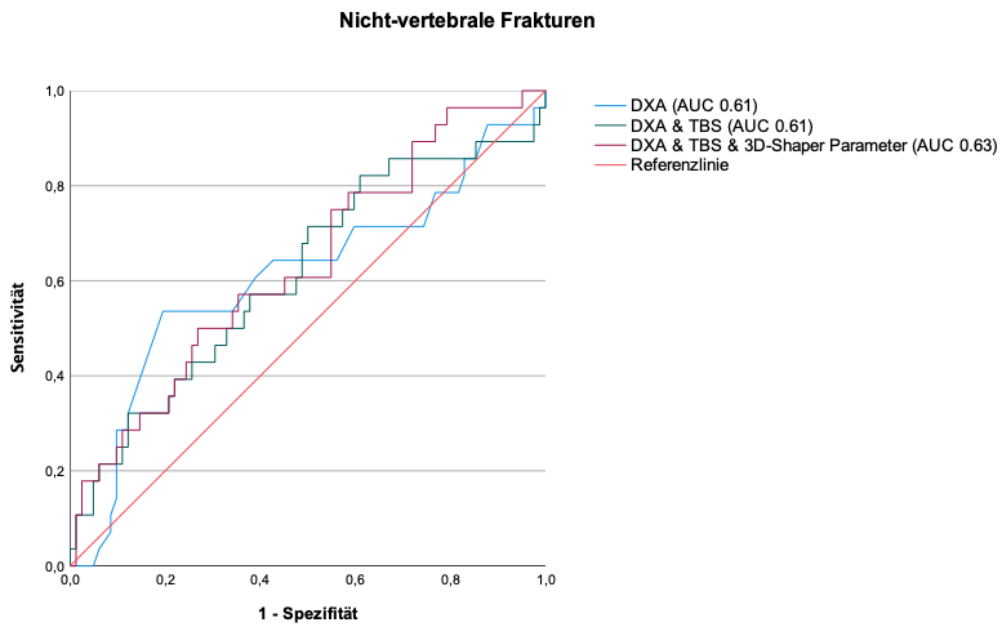


Abbildung 15: ROC-Kurve – DXA vs. DXA & TBS vs. DXA & TBS & 3D-Shaper (NVFx)

Vergleich der diagnostischen Diskriminationsfähigkeit von Min. T-Score (DXA), DXA & TBS und einem Zusammenschluss von DXA, TBS und einer Kombination der 3D-Shaper[®]-Parameter in Hinblick auf stattgehabte nicht-vertebrale Frakturen. Exemplarische Darstellung der ROC-Kurve der Imputation Nr. 8, deren AUC-Werte den mittleren AUC-Werten aller Imputationen am nächsten lagen.

4. Diskussion

Bei der hier untersuchten Population handelt es sich um Patienten einer sehr umfangreich charakterisierten SLE-Kohorte. Hierbei wurden nicht nur bereits etablierte Risikofaktoren einer OPO, wie Alter, Menopausenstatus und BMI berücksichtigt, sondern es wurden zusätzlich zahlreiche krankheitsspezifische Parameter erfasst. Der Fokus vorheriger Studien lag insbesondere auf der Erfassung der Prävalenz von OPO und entsprechenden Fragilitätsfrakturen beim SLE. Eine genaue Untersuchung des Einflusses der Krankheitsaktivität, Dauer und Organbeteiligung des SLE wurde lediglich durch wenige Publikationen vorgenommen [178-180]. Eine umfassende Betreuung von SLE-Patienten hinsichtlich ihrer Knochengesundheit umfasst nicht nur die Identifikation von solchen mit einem hohen Risiko für eine OPO, sondern erfordert auch verlässliche diagnostische Verfahren zur Abschätzung des Frakturrisikos. Die genaue Bedeutung struktureller 3D-Parameteranalysen des Femurs im Vergleich zu bereits etablierten Verfahren wie DXA und TBS für die Frakturprädiktion beim SLE ist nach derzeitigem Stand weitestgehend ungeklärt. Die limitierte Studienlage ist zu großen Teilen auf die Neuartigkeit dieses diagnostischen Verfahrens zurückzuführen, sodass es auch hier weiterer Studien mit großen Fallzahlen bedarf, um Aussagen über die diagnostische Güte dieses Verfahrens treffen zu können.

4.1 Synopsis der Ergebnisse

Es können folgende Ergebnisse zusammenfassend festgehalten werden:

- Besonderheiten innerhalb der Kohorte: Baseline-Daten von insgesamt 110 SLE-Patienten wurden analysiert, von denen 92 % weiblich waren (62 % postmenopausal). Das Durchschnittsalter betrug $48,1 \pm 14,5$ Jahre und die durchschnittliche Krankheitsdauer $16,3 \pm 9,9$ Jahre.
- Knochenstatus: Bei 41% der Kohorte wurde eine klinische OPO (definiert durch T-Score $\leq -2,5$, die Anwendung einer anti-osteoporotischen Therapie und/oder das Vorliegen von Fragilitätsfrakturen) festgestellt. Insgesamt traten bei 29% der Patienten osteoporotische Frakturen auf. Eine Vorgeschichte für vertebrale Frakturen lag bei 10 % vor, während bei 26 % der SLE-Fälle nicht-vertebrale Frakturen beobachtet wurden.

- Medikation: Der überwiegende Anteil der Patienten wies zum Zeitpunkt der Erstvorstellung eine GC-Therapie (86%) sowie eine Behandlung mit csDMARDs (87%) auf. Fast alle Patienten (94%) erhielten eine zusätzliche Vitamin-D-Supplementation und etwa 10% wurden mit einer anti-osteoporotischen Therapie (Bisphosphonate, Denosumab oder Teriparatid) behandelt.
- Krankheitsaktivität und Organmanifestationen: Die Mehrzahl der Patienten wies mit 71% eine milde Ausprägung des SLE auf. Die anhand des SLEDAI-2K bemessene Krankheitsaktivität war mit durchschnittlich 5,2 von insgesamt 105 erreichbaren Punkten sehr gering in der untersuchten Kohorte. Eine klinische Remission nach DORIS konnte bei 66% der Fälle beobachtet werden. Eine LN lag bei 35 % der SLE-Patienten vor, von denen 55 % zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung eine aktive Form aufwiesen. Die meisten Nephritis-Fälle (61 %) entfielen auf die Klassen IV und V. Insgesamt lag ein geringer Anteil an pulmonalen oder kardialen Manifestationen vor.
- Korrelationszusammenhänge: In der multivariablen linearen Regression wiesen das Vorliegen einer LN Klasse III und IV, die Positivität für U1-RNP-Antikörper, ein hohes CRP sowie eine lange Krankheitsdauer eine signifikante Assoziation mit einer geringen BMD auf. Hingegen bestand für das Vorliegen einer klinischen Remission ein positiver Einfluss auf die Knochendichte. Dieser positive Zusammenhang konnte ebenfalls für erhöhte Siglec-1-Spiegel auf Monozyten als Surrogatmarker für die Typ-I-Interferon-Aktivität, einen erhöhten BMI als auch HAQ-Score beobachtet werden. Auch in Hinblick auf die strukturellen 3D-Shaper[®]-Parameter konnte ein niedriger BMI sowie ein hohes CRP (bis auf die Zielvariable kortikale Dicke) als wesentliche Risikofaktoren für eine schlechte Knochenstruktur identifiziert werden. In der multivariablen logistischen Regression war das Vorhandensein einer aktiven LN mit einer OR von 7,42 stark mit einer OPO bei Patienten mit SLE assoziiert. Des Weiteren konnte ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen höherem Alter, erhöhten Werten des HAQ sowie Komplementfaktors 3 und dem Auftreten einer OPO beobachtet werden. Weder die aktuelle Einnahme von GC noch die kumulative GC-Dosis wiesen eine signifikante Assoziation mit der Knochendichte oder dem Auftreten einer klinischen OPO auf. Lediglich im Bereich des Gesamtfemurs konnte eine lange GC-Dauer als Risikofaktor für eine niedrige Knochendichte identifiziert werden [181].

- ROC-Analysen: Im Vergleich zu DXA-basierten T-Scores wiesen strukturelle 3D-Parameteranalysen des Femurs mittels 3D-Shaper[®]-Software eine bessere Diskriminationsfähigkeit für Fragilitätsfrakturen auf. Die Einbeziehung dieser Parameter in ein logistisches Regressionsmodell mit DXA und TBS hatte eine weitere Verbesserung der Frakturvorhersage, insbesondere für vertebrale Frakturen, zur Folge. Die alleinige Betrachtung von TBS oder die Kombination von TBS und DXA verbesserte das Diskriminationsmodell allerdings nicht.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Die zuvor zusammengefassten Ergebnisse sollen im Folgenden diskutiert werden.

4.2.1 Prävalenz von Osteoporose und osteoporotischen Frakturen

41% der untersuchten SLE-Kohorte wiesen nach unserer Definition eine klinische OPO auf. Diese Zahlen decken sich mit bereits publizierten Studien zur Prävalenz von OPO in diesem Patientenkollektiv [9, 182]. So berichteten Bultink et al. über Osteopenie in 25-74% sowie OPO in 1,4-68% der Fälle mit SLE [9]. Zahlreiche Beobachtungsstudien zu dieser Thematik stellten zwar eine hohe, dennoch sehr heterogene Prävalenz niedriger Knochendichte und osteoporotischer Frakturen bei Patienten mit SLE fest [1, 163, 182]. Diese ausgeprägte Heterogenität kann auf Unterschieden im Gebrauch von T-Score vs. Z-Score, Studiendesign, Fallgrößen, Einsatz von verschiedenen GC-Therapieschemata sowie großer Varianz in Hinblick auf Krankheitsaktivität- und Dauer des SLE sowie demographischen Charakteristika von Patienten beruhen [183].

Auch in Hinblick auf Fragilitätsfrakturen konnte ein erhöhtes Risiko durch zahlreiche Studien aufgezeigt werden [1, 9, 62, 159]. Eine große US-amerikanische Kohortenstudie berichtete über ein 2-fach erhöhtes Risiko für Frakturen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gleichen Alters und Geschlechts ohne SLE-Diagnose. Patienten mit LN zeigten zudem ein 1,6-fach höheres Frakturrisiko als SLE-Patienten ohne LN [159]. Insgesamt traten in der hier untersuchten Kohorte bei 29% der SLE-Fälle Frakturen osteoporotischer Genese auf. Die berichtete Frakturrate einer britischen Studie, deren Patientenpopulation eine ähnliche Altersstruktur wie die hier untersuchte Kohorte aufwies, war konkordant mit den in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnissen. Demnach trat dort bei 34,6% der insgesamt 150 SLE-Patienten zumindest eine Fragilitätsfraktur auf [184].

Beim Vergleich der Frakturnraten gilt es jedoch zu berücksichtigen, dass in den meisten Studien nur eine Erfassung symptomatischer Frakturen erfolgte. Diese Tatsache kann insofern ein Problem darstellen, als dass lediglich ein Drittel der vertebrealen Frakturen symptomatischer Natur ist [185]. Es ist daher eine hohe Dunkelziffer hinsichtlich „stillen“ Wirbelkörperfrakturen anzunehmen. Auch Bultink et al., die über das Vorhandensein mindestens einer vertebrealen Fraktur bei 20-26,1% der SLE-Patienten berichteten, gaben zu bedenken, dass nur wenige Studien unter Verwendung standardisierter Methoden zur Bewertung von Wirbelkörperdeformitäten und Detektion von vertebrealen Frakturen durchgeführt wurden [9]. Der Anteil vertebrealer Frakturen lag in der hier vorliegenden Arbeit bei 10%, wobei die Frakturgeschichte durch die Patienten selbstberichtet und, sofern vorhanden, durch Patientenakten verifiziert wurde. Zusätzlich wurde retrospektiv für die 110 Patienten eruiert, ob eine Bildgebung der Wirbelsäule im zeitlichen Zusammenhang zur DXA-Messung vorhanden war. In 82 von 110 Fällen lag eine radiologische Darstellung der Brustwirbelsäule (BWS) (in aller Regel bei einem Röntgen- oder CT-Thorax) und in 43 von 110 der Fälle eine LWS-Darstellung (meist aus CT-Abdomen oder MRT der LWS) vor, wobei diese durch einen DVO-zertifizierten Osteologen auf etwaige Deformitäten und Höhenverminderungen der Wirbelkörper hin untersucht wurden. Auf diese Weise konnten zusätzlich bei zwei Patienten nicht in den Radiologie- bzw. Vorbefunden beschriebene, vertebrale Frakturen identifiziert werden. In der Studie von Mendoza-Pinto et al. zur Prävalenzbestimmung vertebrealer Frakturen bei Frauen mit einem SLE wurde bei jeder eingeschlossenen Patientin eine laterale Radiographie der BWS und LWS durchgeführt und anschließend nach einem standardisierten Protokoll auf Höhenminderungen untersucht [186]. Im Vergleich zu diesem Vorgehen, ist der hier gewählte Ansatz sicherlich als unterlegen zu betrachten, da nicht bei allen Patienten eine Bildgebung der Wirbelsäule erfolgte und einer Auswertung nach einem standardisierten Schema unterzogen wurde. Dadurch ist auch in der vorliegenden Kohorte von einer Unterrepräsentation vertebrealer Frakturen auszugehen. Nichtsdestotrotz stellt die hier gewählte Herangehensweise einen Kompromiss dar, der es ermöglichte, einerseits asymptomatische vertebrale Frakturen zu detektieren und andererseits strahlenexponierende Untersuchungen auf begründete Indikationsfälle und / oder symptomatische Patienten zu beschränken.

4.2.2 Einfluss von Glukokortikoiden

Die Studienlage zur Beurteilung des Einflusses von GC auf die Knochendichte kann als uneinheitlich angesehen werden. In der vorliegenden Arbeit konnte weder in Hinblick auf die aktuelle GC-Dosis noch in Bezug auf die Kumulativdosis eine signifikante Assoziation mit der Knochendichte oder dem Auftreten einer klinischen OPO gezeigt werden. Es konnte lediglich ein negativer Zusammenhang zwischen Dauer der GC-Therapie und Knochendichte im Bereich des Gesamtfemurs nachgewiesen werden. Diese Beobachtung kann durch weitere Studien unterstützt werden [8, 162, 163]. So konnten Garelick et al. zeigen, dass weder die tägliche noch die kumulative Dosis von GC mit einem vermehrten Auftreten von Fragilitätsfrakturen assoziiert war [8].

Andere Studien kommen hingegen zu einem anderen Ergebnis, indem sie einen Zusammenhang zwischen Abnahme der Knochendichte und GC-Exposition in dieser Patientenpopulation nachweisen konnten. Die Ursache für die zum Teil konträren Studienergebnisse ist nicht abschließend geklärt, kann allerdings sowohl in demographischen Unterschieden in Bezug auf Alter, Menopausenstatus und Krankheitsdauer als auch Differenzen bei der Behandlungsstrategie einer OPO und dem abweichenden Einsatz von GC in der Therapie des SLE begründet liegen. Die aktuelle Meta-Analyse von Gu et al. konnte sowohl die Kumulativdosis als auch die Dauer der GC-Therapie als wesentliche Risikofaktoren für das Auftreten einer OPO bei SLE-Patienten identifizieren, wohingegen die aktuelle, tägliche Dosis keinen Einfluss zu haben schien. Dies mag auf Unterschiede in der Schwere der Krankheitsausprägung der verschiedenen SLE-Patienten zurückzuführen sein. Im Falle einer stabilen Erkrankung kann eine Reduktion der Dosis oder gar ein kompletter Verzicht auf GC erfolgen, sodass anhand der täglichen GC-Dosis kaum das Auftreten einer OPO abgeschätzt werden kann [182]. Bei der Interpretation der Meta-Analyse von Gu et al. gilt es allerdings kritisch anzumerken, dass nicht eindeutig ersichtlich ist, inwiefern die in die Analyse einbezogenen Studien eine adäquate Anpassung an Einflussfaktoren, wie beispielsweise Krankheitsaktivität, vorgenommen haben. Aus diesem Grund ist von einem nicht zu vernachlässigenden Risiko des *Confoundings* auszugehen. Ohne angemessene Adjustierung ist es schwierig festzustellen, ob die beobachteten Unterschiede im Auftreten einer OPO tatsächlich auf die Kumulativdosis und Dauer der GC-Therapie zurückzuführen sind oder auf die Krankheitsaktivität selbst.

Obwohl bereits eine Reihe verschiedener Querschnittsstudien zu diesem Thema veröffentlicht wurde, ist das Angebot longitudinaler Follow-Up-Studien zu diesem Thema sehr limitiert. Zwei größere prospektive Studien dieser Art konnten zeigen, dass insbesondere SLE-Patienten mit einer täglichen GC-Dosierung oberhalb von 7,5 mg von einer Abnahme der BMD betroffen waren, wohingegen niedrigere Dosierungen keinen negativen Einfluss zu haben schienen [164, 187]. Allgemein kann die Studienlage hinsichtlich der für eine Senkung der BMD und eine Erhöhung des Frakturrisikos erforderlichen GC-Dosis als inkonsistent beschrieben werden.

Während einige Studien über eine Abnahme der BMD bei durchschnittlichen Tagesdosen von über 7,5 mg Prednisolon über einen Zeitraum ≥ 3 Monaten berichteten [164], konnten Yee et al. zeigen, dass eine jemals erfolgte tägliche Exposition >10 mg Prednisolon eine signifikante Erhöhung des Risiko für eine niedrige BMD bei SLE-Patienten zur Folge hatte [188]. In der großen Querschnittsstudie von Wiebe et al. zu Patienten mit iRMD und einer vorherigen oder aktuellen GC-Therapie, waren Dosen ≤ 5 mg/Tag Prednisolon-Äquivalent nicht mit negativen Auswirkungen auf die Knochendichte verbunden [157]. In diesem Zusammenhang kann man die Vermutung äußern, dass eine niedrige GC-Dosis das Risiko für die Entwicklung einer niedrigen Knochendichte bzw. OPO in diesem Patientenkollektiv vermindert, weil der unerwünschte GC-Effekt gering ausgeprägt ist und weil diese Therapie eine Reduktion der systemischen Entzündung zur Folge hat. Im Gegensatz dazu überwiegen bei hohen Dosierungen die negativen Auswirkungen einer GC-Therapie aufgrund einer Beeinträchtigung der Osteoblasten-Funktion.

Jacobs et al. wiesen hinsichtlich der Betrachtung einer möglichen Assoziation zwischen GC-Therapie und Knochenschwund bei SLE-Patienten vor allem auf ein mögliches Indikations-*Confounding* hin. Es gilt in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen, dass höhere GC-Dosierungen in der Regel auch Patienten mit einer höheren Krankheitsaktivität verschrieben werden, sodass der beobachtete Knochenschwund nicht ausschließlich auf die direkte Wirkung der GC auf den Knochenmetabolismus von SLE-Patienten zurückzuführen ist, sondern zu einem bedeutsamen Teil auch in der Schwere der Erkrankung und dem höheren systemischen Inflammationsausmaß begründet liegen kann [187].

Diese Aussage kann wiederum durch die Metaanalyse von Sels et al. unterstützt werden. Im Zuge der Untersuchung der BMD von 61 niemals mit GC therapierten SLE-Patienten konnte eine moderate Abnahme der Knochendichte im Bereich von Wirbelsäule, Hüfte sowie Unterarm beobachtet werden, was die Mitbeteiligung krankheitsbezogener Faktoren an der Genese des Knochenverlustes bei SLE-Patienten, unabhängig von einem etwaigen GC-Gebrauch, weiter betont [189].

4.2.3 Traditionelle Risikofaktoren

In der multivariablen, linearen Regression konnte für einen erhöhten BMI ein positiver Einfluss auf die mittels T-Score bemessene BMD als auch die durch die 3D-Shaper®-Parameter abgebildete Mikroarchitektur des Knochens als Zielvariable nachgewiesen werden. Diese Beobachtung reiht sich ein in die Ergebnisse bereits publizierter Literatur [162, 190-192]. So konnten Bultink et al. eine signifikante, positive Assoziation zwischen einem geringem BMI und einer niedrigen BMD im Bereich der Wirbelsäule und der Gesamthüfte nachweisen [162]. Die Schlussfolgerung, dass ein hoher BMI im Gegenteil als protektiver Faktor gegenüber der Entwicklung einer OPO bzw. osteoporotischer Frakturen fungiert, kann allerdings basierend auf der aktuellen Studienlage nicht abgeleitet werden. So konnten Dey und Bukhari zeigen, dass ein erhöhter BMI sowie Körperfettanteil bei niedriger fettfreier Masse (*lean body mass*) sogar einen Risikofaktor für die Entwicklung osteoporotischer Frakturen bei SLE-Patienten darstellt, wobei diese Assoziation auch nach Adjustierung für eine bestehende GC-Therapie signifikant blieb [184]. Der Zusammenhang zwischen BMD und BMI ist folglich als nicht linear und wesentlich komplexer zu betrachten als bisher angenommen.

Im Rahmen der hier durchgeführten multivariablen, logistischen Regressionsanalyse war ein erhöhtes Alter signifikant mit dem Auftreten einer klinischen OPO assoziiert. Diese Beobachtung ist konkordant mit den Erkenntnissen bisher veröffentlichter Literatur, in der zunehmendes Alter als ein etablierter Risikofaktor für die Entwicklung einer OPO betrachtet werden kann. So handelt es sich bei einem höheren Alter u.a. auch um einen klassischen, von der BMD unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer osteoporotischen Fraktur bei beiden Geschlechtern [111, 140, 141]. Neben einem niedrigen BMI und höherem Lebensalter konnte in der vorliegenden Arbeit insbesondere auch ein erhöhtes CRP im Serum als Risikofaktor für eine niedrige Knochendichte identifiziert werden.

Hinsichtlich der mittels 3D-Shaper[®] beurteilten Mikroarchitektur des Knochens konnte dieser Zusammenhang bis auf die kortikale Dicke für alle der 3D-Shaper[®]-Parameter gezeigt werden.

Diese Beobachtung ist übereinstimmend mit den Schlussfolgerungen weiterer epidemiologischer Studien, in denen ein erhöhter CRP-Spiegel mit einer erniedrigten BMD einherging [193, 194] und als unabhängiger Risikofaktor für Fragilitätsfrakturen identifiziert werden konnte [111]. Die Ergebnisse einer großen Meta-Analyse ergaben allerdings, dass die Beziehung zwischen CRP-Serumspiegel, insbesondere in Bereichen niedriger Konzentrationen unter 3 mg/l, und dem Frakturrisiko nach wie vor als inkonsistent zu betrachten ist [195]. So zeigte die größte der in der Meta-Analyse inkludierten Studien eine U-förmige Beziehung auf, wobei eine Erhöhung des Frakturrisikos beobachtet wurde, sobald das CRP > 1mg/l anstieg [195]. Eine andere Studie, die die Prävalenz und Risikofaktoren einer OPO bei SLE-Patientinnen untersuchte, konnte hingegen, wie auch die vorliegende Arbeit, eine negative Assoziation zwischen hohem CRP und dem Vorhandensein einer niedrigen BMD nachweisen, wobei dieser Zusammenhang nur im Bereich des Radius eine signifikante Ausprägung aufwies [196].

4.2.4 Einfluss krankheitsspezifischer Faktoren

Die bereits im vorherigen Kapitel geschilderte Beobachtung einer erniedrigten Knochendichte von GC-naiven SLE-Patienten [189], legt die Vermutung nahe, dass der SLE selbst und die in diesem Rahmen auftretende systemische Inflammation einen Knochenschwund und die Entwicklung einer OPO zur Folge haben können, wobei die genauen Mechanismen, durch die dies geschieht, noch weiterer Aufklärung bedürfen [197]. Trotz eines mittlerweile umfangreichen Angebots an Daten, die einheitlich über eine erhöhte Prävalenz von OPO beim SLE berichteten, ist die Literatur über eine mögliche Beziehung zwischen BMD und Krankheitsaktivität, Akkumulation von Organschäden sowie SLE-spezifischen klinischen Markern limitiert. Was die Krankheitsdauer anbelangt, konnten mehrere Studien, wie auch die hier vorliegende Arbeit, eine negative Assoziation mit der Knochendichte aufzeigen [166, 178, 192, 198]. Der negative Zusammenhang kann dadurch erklärt werden, dass zum einen eine steigende Krankheitsdauer auch mit einer direkten Zunahme des chronologischen Alters, einem bekannten Einflussfaktor der BMD, verbunden ist.

Zum anderen geht eine längere Krankheitsdauer und somit auch eine anhaltende chronische Entzündungssituation für die Patienten ebenfalls mit einem erhöhten Risiko einher, kumulative Organschädigung durch den SLE zu erfahren [178].

Hinsichtlich krankheitsspezifischer Aspekte des SLE konnte in der vorliegenden Arbeit insbesondere das Vorliegen einer LN Klasse III und IV als Faktor identifiziert werden, der eine signifikante Assoziation mit einer geringen Knochendichte zeigte. In der multivariablen, logistischen Regression stellte eine aktive LN mit einer OR von 7,42 sogar den stärksten mit dem Auftreten einer klinischen OPO assoziierten Faktor dar. Es existieren aktuell wenige Studien, welche die genauen Auswirkungen einer LN auf die BMD von SLE-Patienten zum Gegenstand ihrer Forschung hatten. Dies kann u.a. darin begründet liegen, dass bei der Mehrzahl der Studien eine eingeschränkte Nierenfunktion ein Ausschlusskriterium darstellte und somit der Einfluss einer Nierenbeteiligung des SLE auf die Knochendichte weitestgehend ungeklärt ist [9].

Eine kanadische Studie zur Untersuchung der Prävalenz einer geringen Knochendichte in einem Kollektiv von Patienten mit juvenilen SLE zeigte allerdings Übereinstimmung mit den hier beschriebenen Auswirkungen einer LN. Eine LN Klasse III-IV trat in 50% der Fälle auf, was vergleichbar ist mit dem Anteil an SLE-Fällen mit einer Klasse III-IV in der hier untersuchten Kohorte (53%). In der univariaten Analyse korrelierte neben dem Alter zum Zeitpunkt der DXA-Messung und der Krankheitsdauer u.a. auch eine Nephritis-Vorgeschichte sowie eine mittels Biopsie gesicherte Klasse III-IV LN mit dem Auftreten einer OPO, wobei der Aktivitätszustand der LN keinen Einfluss auf das Ergebnis aufwies [42]. Es gilt zu berücksichtigen, dass die Ergebnisse der Studie von Compeyrot-Lacassagne et al. aufgrund des untersuchten Patientenkollektivs mit juvenilem SLE nur begrenzt auf die im Rahmen der vorliegenden Arbeit analysierte Kohorte adulter SLE-Fälle übertragbar sind, da beim juvenilen SLE insbesondere aufgrund des in der Regel schwereren Verlaufes auch die Notwendigkeit einer häufigen und hochdosierten GC-Therapie besteht [198].

In einer aktuellen US-amerikanischen Studie wurde das Frakturrisiko von insgesamt 47.709 SLE-Patienten untersucht, wobei knapp 20% von ihnen eine LN aufwiesen. Die Ergebnisse zeigten eindrucklich, dass das Frakturrisiko, insbesondere im Bereich des Pelvis, bei Vorliegen einer LN etwa 1,6-fach höher war im Vergleich zu SLE-Patienten ohne LN. Auch nach Adjustierung für eine bestehende GC-Therapie und weitere Komorbiditäten (wie andere renale Erkrankungen) blieb das erhöhte Risiko bestehen [159].

Gründe für die erhöhte Frakturanfälligkeit bei Patienten mit LN können u.a. ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines sekundären oder tertiären Hyperparathyroidismus und / oder einer defizienten Vitamin-D-Produktion im Zuge der Beeinträchtigung der renalen Funktion sein. Die Beobachtung der vorliegenden Arbeit, dass insbesondere eine LN Klasse III und IV einen Risikofaktor für die Entwicklung einer niedrigen BMD darstellt, ist möglicherweise damit zu begründen, dass die Klasse IV nicht nur den häufigsten Subtyp, sondern auch den stärksten Prädiktor für die Entwicklung einer ESRD darstellt [62] und oftmals keine Remission zeigt [63]. Des Weiteren unterscheidet sich die Klasse III/IV insbesondere auch hinsichtlich des begleitenden Einsatzes von Immunsuppressiva von anderen LN-Klassen, wobei das Therapieschema hier deutlich aggressiverer Natur ist [68].

In der vorliegenden Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass das Erreichen einer Krankheitskontrolle im Sinne einer klinischen Remission einen protektiven Einfluss auf die Knochendichte der betroffenen Patienten aufwies. Diese Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie an der Johns-Hopkins-Universität. Demnach konnte ein signifikant geringeres Auftreten von OPO bei Patienten mit geringer Krankheitsaktivität oder Remission des SLE unter Behandlung gezeigt werden [199].

Obwohl man zunächst vermuten könnte, dass eine höhere Krankheitsaktivität als Zeichen einer unzureichenden Krankheitskontrolle mit einer Abnahme der Knochendichte in Verbindung steht, konnte dies hier nicht bestätigt werden. Tatsächlich zeigten die Regressionsanalysen entgegen der anfänglichen Hypothese in dieser Arbeit eine positive Korrelation zwischen dem SLEDAI-2K und der Knochendichte. Die bereits veröffentlichte Literatur zu diesem Thema zeigte ebenfalls keine einheitlichen Ergebnisse. Weder Bultink noch Gilboe et al. konnten einen negativen Zusammenhang zwischen der mithilfe des SLEDAI bemessenen Aktivität des SLE und der BMD nachweisen [162, 200]. Auch zwischen BMD und durch den *SLICC/ACR Damage Index* abgebildeter kumulativer Organschädigung konnte kein Zusammenhang beobachtet werden [162].

Die Ergebnisse der großen Meta-Analyse von Gu et al. wichen hingegen von diesen Beobachtungen ab. Interessanterweise konnte dabei gezeigt werden, dass der *SLICC-ACR Damage Index* mit dem vermehrten Auftreten einer sekundären OPO bei SLE-Patienten verbunden war, wohingegen für den SLEDAI keine Korrelation nachgewiesen werden konnte.

Die Autoren führten dies u.a. auf die Tatsache zurück, dass der SLEDAI eine globale Messung der Krankheitsaktivität lediglich zum Zeitpunkt der BMD-Messung vornimmt. Der *SLICC/ACR Damage Index* mag in der Vorhersage einer OPO in diesem Patientenkollektiv besser geeignet sein, da er eine Bewertung des kumulativen Organschadens vornimmt, der entweder durch den SLE selbst oder durch die damit einhergehende Behandlung seit Beginn der Krankheit verursacht wurde [182]. Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kamen auch Becker et al. [178].

Eine aktuelle Publikation von Shevchuk et al. konnte abweichend von den vorherigen Studienergebnissen hingegen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität des SLE in Form des SLEDAI und des *SLICC/ACR Damage Index* und einer Abnahme der Knochendichte beobachten. Dabei zeigten vor allem Personen mit einer geringen Aktivität des SLE (SLEDAI < 20 Punkten) eine etwa 9% höhere BMD als Patienten mit einer hohen Aktivität ihrer Erkrankung (SLEDAI \geq 20 Punkte). Auch hinsichtlich des *SLICC/ACR Damage Index* konnte im Falle einer hohen kumulativen Organschädigung (SLICC-ACR \geq 4 Punkte) eine signifikante Abnahme der BMD um 8.5% im Bereich der LWS verglichen mit einem niedrigen Schadensindex < 4 Punkte nachgewiesen werden. Zudem waren ebenfalls erhöhte Serumspiegel von Il-6 negativ mit der Knochendichte assoziiert [166]. Zu beachten gilt es in diesem Zusammenhang, dass das Patientenkollektiv von Shevchuk et al. durch eine höhere Krankheitsaktivität charakterisiert war, wobei ein Viertel der dort untersuchten SLE-Fälle einen SLEDAI \geq 20 Punkte aufwies. Lediglich 7%, der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten SLE-Kohorte, zeichneten sich durch eine schwere SLE-Aktivität mit einem SLEDAI \geq 12 Punkte aus, sodass die Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Studiencharakteristika nur mit Vorsicht einem Vergleich zu unterziehen sind.

Keine der zu diesem Thema publizierten Studien berichtete über eine positive Korrelation zwischen SLEDAI-2K und Knochendichte. Insgesamt zeichnete sich die hier untersuchte Kohorte durch eine geringe Krankheitsaktivität des SLE aus, wobei bei den Patienten mehrheitlich mit 71% eine milde Ausprägung bestand.

Gründe für die unerwartete positive Korrelation könnten in der heterogenen Ausprägung der verschiedenen SLEDAI-2K-Werte begründet liegen. Um die Verzerrung der Verteilung zu verringern und diese in eine annähernde Normalverteilung umzuformen, wurde eine logarithmische Transformation der Werte vorgenommen, wobei auch nach dieser die positive Korrelation bestehen blieb.

Auch in diesem Zusammenhang ist auf die Tatsache hinzuweisen, dass es sich bei dem SLEDAI-2K um eine Momentaufnahme handelt, der die Krankheitsaktivität lediglich zum Zeitpunkt der Erstvorstellung abbildet, anstatt chronische, irreversible Kumulativschädigungen zu erfassen. Es ist anzunehmen, dass eine Schädigung der verschiedenen Organsysteme über einen längeren Zeitraum der Erkrankung weniger kurzfristigen Fluktuationen unterliegt und sich womöglich bedeutender auf die Knochendichte auswirken könnte [180]. Man könnte zudem vermuten, dass sich Patienten mit einer besonders hohen Krankheitsaktivität oftmals auch in einem sehr frühen Stadium ihrer Erkrankung befinden und ein hoher SLEDAI-2K in diesem Kontext als Zeichen einer noch unzureichenden Krankheitskontrolle verstanden werden kann. Hinsichtlich der in der vorliegenden Arbeit gezeigten positiven Korrelation zwischen Knochendichte und SLEDAI-2K gilt es daher zu berücksichtigen, dass Patienten mit einer hohen SLE-Aktivität zu Beginn ihrer Erkrankung folglich auch eine geringe Krankheitsdauer bzw. eine kürzere Exposition gegenüber schädigenden, inflammatorischen Zuständen des SLE aufweisen könnten. Dies könnte die hier beobachtete positive Korrelation zwischen Knochendichte und SLEDAI zumindest im Ansatz erklären. Schlussendlich werden nur Längsschnittuntersuchungen in der Lage sein, diesen Zusammenhang besser zu verstehen. Hier könnte es in Zukunft sinnvoll sein, eine Erfassung des entsprechenden Krankheitsstadiums des SLE (früh / spät) zum Zeitpunkt der SLEDAI-Erhebung vorzunehmen, um eine bessere Interpretation und Einordnung der gemessenen SLEDAI-Werte gewährleisten zu können.

Die Studienlage zur Bedeutung von Autoantikörpern in der Regulation des Knochenstoffwechsels von SLE-Patienten ist als sehr limitiert zu betrachten.

In der vorliegenden Arbeit konnte der Komplementfaktor 3 (C3) als Laborparameter identifiziert werden, der signifikant mit dem Auftreten einer klinischen OPO assoziiert war. In der Hopkins-Lupuskohorte waren erniedrigte C4-Werte als Maß für einen aktiven SLE signifikant mit einer erniedrigten BMD im Bereich der LWS assoziiert [49]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Jung et al. in ihrer multizentrischen Studie, in der gezeigt werden konnte, dass niedrige Komplementspiegel mit dem Auftreten einer OPO nach WHO-Kriterien assoziiert waren (OR 4,38) [201]. Es wird angenommen, dass es sich bei den Komplementfaktoren C3 und C4 um Marker für die serologische Krankheitsaktivität des SLE handelt, sodass diese Beobachtung auf einen negativen Einfluss systemischer Inflammation auf den Knochenstoffwechsel von Patienten mit einem aktiven SLE hinweisen würde [202].

Die Rolle des Komplementsystems in der Pathogenese des SLE ist allerdings komplexer Natur und zum Teil noch ungeklärt, wobei es sowohl die Krankheit verhindern als auch verschlimmern kann [203]. So konnten Correa-Rodríguez et al., ebenso wie in der hier vorliegenden Arbeit, eine schwache negative Korrelation zwischen Komplementfaktoren (in diesem Fall C4) und dem T-Score im Bereich der LWS nachweisen. Das bedeutet, dass höhere C4-Werte tendenziell mit einer schlechteren Knochengesundheit assoziiert waren. Die geringe Odds Ratio von 1,002 in den Analysen, die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurden, deutet jedoch darauf hin, dass lediglich eine sehr geringfügige Assoziation vorliegt und die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer OPO bei Patienten mit SLE und höheren Werten von C3 nur minimal verändert ist. Hier darf also nicht überinterpretiert werden, und folglich davon ausgegangen werden, dass es sich bei C3 nicht um einen starken Prädiktor bzw. Risikofaktor für das Auftreten einer OPO in diesem Patientenkollektiv handelt.

Ein weiterer serologischer Parameter, der in der vorliegenden Arbeit, mit einer Abnahme der BMD positiv assoziiert war, stellte das Vorhandensein von U1-RNP-Antikörpern dar. Nur wenige Studien untersuchten den Einfluss von diesen Antikörpern auf die Knochengesundheit von SLE-Patienten. Die vorhandene Literatur zu dieser Thematik berichtete allerdings über einen vermehrten Zusammenhang zwischen Anti-U1-RNP-Positivität und einer muskuloskeletalen Manifestation des SLE [204]. So beobachteten Ching et al. beispielsweise ein signifikant häufigeres Auftreten von Anti-RNP-Autoantikörpern bei Patienten mit muskuloskeletaler Beteiligung des SLE im Vergleich zu solchen, die keine solche Manifestation aufwiesen [205]. Xiong et al. berichteten zudem über ein vermehrtes Auftreten von Osteonekrose bei U1-RNP-Autoantikörper-positiven Patienten mit SLE [206]. In Zusammenschau mit der aktuellen Studienlage und den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ist folglich von einem negativen Einfluss der U1-RNP-Autoantikörper auf die Knochengesundheit von SLE-Patienten auszugehen.

Die Anzahl publizierter Literatur in Bezug auf Siglec-1 als Surrogatmarker für die IFN-1-Aktivität bei SLE-Patienten ist in den letzten Jahren rasant angestiegen. Biesen et al. konnten zeigen, dass eine erhöhte Expression von Siglec-1 sowohl mit dem SLEDAI als auch erniedrigten Spiegel von Komplementfaktoren korreliert [207]. Zwar konnten Oliveira et al. keine Korrelation zwischen der Siglec-1-Expression und dem SLEDAI nachweisen, dennoch waren auch hier höhere Spiegel an löslichen Siglec-1

im Plasma mit niedrigerem Komplementfaktor C3 und einem vermehrten Auftreten von renalen Komplikationen assoziiert [78]. Diese Beobachtung betont die mögliche Rolle von Siglec-1 als potenziellen Biomarker für das Monitoring der Krankheitsaktivität. Daraus könnte man die Hypothese ableiten, dass Siglec-1 im Sinne eines Indikators für die Krankheitsaktivität des SLE, im Falle erhöhter Werte auch mit einer Abnahme der BMD einhergehen würde. Dieser Zusammenhang konnte in der vorliegenden Arbeit allerdings nicht gezeigt werden. Im Gegenteil ergab die durchgeführte multivariable, lineare Regressionsanalyse eine positive Korrelation zwischen erhöhter Siglec-1-Expression und BMD. Trotz eines rasanten Zuwachses von Daten hinsichtlich der allgemeinen Bedeutung von Siglec-1-Expressionsmustern im Kontext des SLE, existieren bis jetzt keine Studien, die eine genaue Untersuchung des Einflusses von diesem Biomarker auf den Knochenstoffwechsel vorgenommen haben. Es kann aktuell nicht ausgeschlossen werden, dass eine höhere Siglec-1-Expression auf Monozyten womöglich auch mit schützenden, immunregulatorischen Prozessen einhergehen könnte, die über eine protektive Wirkung auf den Knochenstoffwechsel verfügen. Aufgrund der aktuell nicht vorhandenen Daten zu dieser Fragestellung können solche Schlussfolgerungen allerdings nicht gezogen werden und es bedarf experimenteller Studien zur genauen Untersuchung der Rolle von Siglec-1 im Kontext des Knochenstoffwechsels. Letztendlich muss auch hier, wie bei der Interpretation des SLEDAI-2K-Wertes, kritisch angemerkt werden, dass es sich bei dem Siglec-1-Spiegel ebenfalls nur um eine Momentaufnahme handelt, während die BMD-Daten das Geschehen der letzten Monate oder Jahre reflektieren.

Abschließend konnte in dieser Studie auch eine inverse Korrelation zwischen dem Einsatz einer anti-osteoporotischen Therapie und der Knochendichte in allen drei untersuchten Regressionsmodellen festgestellt werden. Allerdings war dies zu erwarten und kann mit dem Phänomen der reversen Kausalität erklärt werden. Dies könnte zur Annahme einer vermeintlich negativen Korrelation zwischen Knochendichte und anti-osteoporotischer Therapie führen. Dabei gilt es jedoch zu berücksichtigen, dass nicht die Therapie als Ursache für die geringere Knochendichte angesehen werden sollte. Stattdessen könnte es so sein, dass Patienten mit bereits vorbestehend niedriger Knochendichte eher die Voraussetzungen für den Einsatz einer anti-osteoporotischen Therapie erfüllen. Es gilt folglich bei der Bewertung der Korrelation zwischen anti-osteoporotischer Therapie und Knochendichte das mögliche Phänomen der reversen Kausalität zu berücksichtigen.

4.2.5 Vergleich verschiedener Testverfahren der Osteoporose-Diagnostik

Obwohl die Messung der Knochendichte mittels DXA weiterhin als Goldstandard in der OPO-Diagnostik gilt, bleibt der Nutzen in der Frakturvorhersage von SLE-Patienten unklar.

Die Ergebnisse dieser Arbeit konnten zeigen, dass in Hinblick auf allgemein osteoporotische Frakturen die diagnostische Güte von DXA-basierten T-Score (AUC 0,61) und TBS (AUC 0,62) nur marginale Unterschiede aufwies. Diese Beobachtung ist konkordant mit den Ergebnissen der Manitoba-Studie, in der sowohl TBS als auch DXA-basierte-BMD-Messung im LWS-Bereich gleich gute Ergebnisse in der Vorhersage osteoporotischer Frakturen lieferten. Die Kombination beider Ansätze erwies sich hingegen als überlegen, was den zusätzlichen Nutzen einer komplementären Verwendung beider Verfahren in der klinischen Routine betont [125]. In der vorliegenden Studie verbesserte sich das Diskriminationsmodell durch die Kombination von TBS und DXA allerdings nur geringfügig auf eine AUC von 0,65. Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung kamen auch Touvier et al. in ihrer Studie, bei der ebenfalls keine relevanten Unterschiede in den AUC-Werten für die alleinige DXA-Messung im Bereich der Hüfte (AUC 0,80) oder die Kombination von DXA und TBS (AUC 0,81) beobachtet werden konnten [208]. Auffällig ist in diesem Kontext die Feststellung, dass Touvier et al. in ihrer Arbeit über deutlich höhere AUC-Werte im Vergleich zu den in der vorliegenden Studie ermittelten Werten berichteten. Dies mag u.a. in methodischen Abweichungen hinsichtlich der Detektion von Fragilitätsfrakturen begründet liegen. Touvier et al. erfassten Fragilitätsfrakturen basierend auf radiologischen Befunden der insgesamt 255 eingeschlossenen Frauen, wobei die Identifikation vertebraler Frakturen mithilfe lateraler Radiographien der Wirbelsäule nach Genant-Klassifikation vorgenommen wurde [208]. Es ist davon auszugehen, dass im Gegensatz zu der hier vorliegenden Arbeit durch den systematischen Ansatz zur Detektion von auch asymptomatischen Frakturen mehr Frakturen identifiziert wurden, die ansonsten unentdeckt geblieben wären. Dies könnte durch eine Erhöhung der Sensitivität auch eine bessere Frakturvorhersage in Form höherer AUC-Werte bedingt haben.

In Hinblick auf die strukturellen 3D-Parameteranalysen des Femurs mittels 3D-Shaper[®]-Software konnte eine bessere Diskriminationsfähigkeit für Fragilitätsfrakturen im Vergleich zur solitären Durchführung von DXA oder TBS erzielt werden (AUC 0,66).

Interessant war allerdings die Beobachtung, dass insbesondere bei den vertebraalen Frakturen eine erhebliche Steigerung des AUC-Wertes durch die Anwendung der 3D-Shaper[®]-Software zustande kam. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten, dass der durch die DXA-Messung erhobene T-Score über eine sehr geringe diagnostische Genauigkeit in Hinblick auf vertebraale Frakturen (AUC 0,47) verfügt. Er besitzt folglich nur eine begrenzte Fähigkeit, zwischen Patienten mit vertebraalen Fragilitätsfrakturen und solchen ohne Frakturen zu unterscheiden.

Bei der Betrachtung der ROC-Kurven für vertebraale Fragilitätsfrakturen in der vorliegenden Arbeit fiel auf, dass der TBS im Vergleich zur DXA-basierten BMD-Messung mit einem AUC-Wert von 0,67 deutlich besser abschnitt. Die Beobachtung der vorliegenden Arbeit kann durch die Ergebnisse der *Asia Pacific Lupus Collaboration* Kohorte weiter gestützt werden, die eine Untersuchung der diagnostischen Güte von BMD und TBS in einer Kohorte von Lupuspatienten vornahm. Lai et al. konnten zeigen, dass der AUC-Wert der TBS-Messung mit 0,81 signifikant ($p = 0,018$) besser ausfiel als der AUC-Wert der BMD-Messung im Bereich der LWS (AUC 0,61). Ferner berichteten sie über einen höheren positiven (48,7 % vs. 23,7 %) als auch negativen prädiktiven Wert (93,6 % vs. 88,9 %) der TBS-Messung hinsichtlich der Detektion vertebraaler Frakturen im Vergleich zur erhobenen BMD im Bereich von LWS [13]. Die Beobachtung, dass GC-assoziierte, negative Auswirkungen auf den Knochenmetabolismus stärker im trabekulären als im kortikalen Bereich ausgeprägt sind [209], könnte als weiterer Grund für die bessere Prädiktionsfähigkeit des TBS gegenüber der DXA-Messung im Bereich der Wirbelsäule angeführt werden. Die Wirbelsäule ist durch einen höheren Anteil trabekulären Knochens charakterisiert, sodass der TBS besser geeignet sein könnte, um GC-assoziierte Veränderungen der Knochenstruktur zu erkennen [13, 123].

Durch die Bestimmung der DXA-basierten strukturellen 3D-Parameter des Femurs konnte in dieser Arbeit eine deutliche Steigerung der Prädiktionsfähigkeit für vertebraale Fragilitätsfrakturen festgestellt werden (AUC 0,77). Das kombinierte Diskriminierungsmodell (DXA & TBS & 3D-Shaper[®]) für vertebraale Fragilitätsfrakturen zeigte dabei die höchste Vorhersagekraft (AUC 0,78) im Vergleich aller betrachteten Frakturarten. Der aktuelle Literaturstand bezüglich der DXA-basierten strukturellen 3D-Parameteranalyse des Femurs mithilfe des 3D-Shapers[®] ist aufgrund der Neuartigkeit dieses Verfahrens sehr begrenzt. Daher ist ein Vergleich der Ergebnisse dieser Studie mit der verfügbaren Literatur nur in beschränktem Umfang möglich.

Im Kontext der RA gibt es bereits Studien, die einen Vergleich der diagnostischen Leistungsfähigkeit von DXA und DXA-basierten 3D-Modellierungsverfahren durchführten [133]. Dennoch ist bislang keine Studie bekannt, die sich diesem Thema speziell für eine Kohorte von SLE-Patienten widmete. Hinsichtlich der Frage, warum überhaupt 3D-Strukturparameter des Femurs eine bessere Diskriminierung von Frakturen des Wirbelkörpers erlauben, existieren leider ebenfalls kaum Studien.

Wu et al. konnten in einer Kohorte postmenopausaler Frauen zeigen, dass die mittels einer 3D-vQCT Untersuchung ermittelten vBMD-Werte des Femurhalses bei osteoporotischen Frauen mit vertebraler Fraktur signifikant niedriger waren als bei solchen ohne Wirbelfraktur. Dieser Zusammenhang konnte im Rahmen der konventionellen DXA-Messung der aBMD hingegen nicht gefunden werden, was die Überlegenheit der 3D-vQCT-Technik gegenüber der DXA-Messung am Femurhals für die Vorhersage vertebraler Frakturen betont [210]. Iki et al. beschäftigten sich mit der Fragestellung, ob die Verwendung volumetrischer und geometrischer Strukturparameter, die aus 3D-Modellierungen abgeleitet wurden, eine präzisere Vorhersage von Hüftfrakturen ermöglicht im Vergleich zur herkömmlichen DXA-basierten aBMD-Messung.

Sie konnten dabei nachweisen, dass die Bestimmung der integralen und trabekulären vBMD durch neuartige 3D-Modellierungen aus bestehenden DXA-Bildern der Hüfte zu einer signifikant höheren Vorhersagekraft für Frakturen der Hüfte führte als eine normale Bestimmung der aBMD im Bereich des Femurkopfes. Allerdings konnte in dieser Studie ebenfalls gezeigt werden, dass einige der geometrischen 3D-Parameter, wie beispielsweise die kortikale vBMD, der normalen DXA-Messung im Bereich des Femurkopfes unterlegen waren. Sie führten dies darauf zurück, dass 70% der Gesamtstärke des Knochens nun mal durch die Knochenmasse und der Rest durch die Knochenqualität, einschließlich der Knochengeometrie, determiniert wird [132]. Iki et al. schlussfolgerten daraus, dass es in Zukunft folglich ein Vorhersagemodell zu entwickeln gilt, das sowohl Knochenmasse als auch geometrische Strukturparameter in seiner Modellierung berücksichtigt, um eine Verbesserung der Frakturvorhersagekraft zu erreichen [132].

4.3 Stärken und Limitationen

Bei der hier untersuchten Patientenpopulation handelt es sich um eine umfangreich charakterisierte Kohorte von SLE-Fällen mit mehrheitlich prospektiv erhobenen Knochendaten. Neben dem hohen Anteil vollständiger Daten ist auch die im Vergleich mit bestehender Literatur vergleichbare Stichprobengröße von SLE-Fällen hervorzuheben, was eine solide Datenbasis zur Beantwortung der im Rahmen dieser Studie behandelten Fragestellungen liefert. Eine der besonderen Stärken dieser Arbeit besteht vor allem in der Identifikation von krankheitsspezifischen Faktoren des SLE, die eine starke Korrelation mit einer niedrigen Knochendichte aufwiesen. Besonders bemerkenswert ist die Feststellung, dass U1-RNP-Antikörper sowie weitere für eine systemische Entzündung stellvertretende Parameter wie CRP, signifikant mit einer niedrigen BMD assoziiert waren. Auch die Identifikation einer LN als stärksten Faktor, der mit dem Auftreten einer klinischen OPO in Verbindung steht, unterstreicht deutlich den zusätzlichen Erkenntnisgewinn durch diese Studie.

Die Kenntnis dieser krankheitsspezifischen Faktoren in Bezug auf die Knochengesundheit von SLE-Patienten wurde in dieser Form bisher noch nicht beschrieben und trägt zu einem tiefergehenden Verständnis der komplexen Zusammenhänge zwischen Knochenschwund und dem Erkrankungsbild des SLE bei. Nicht zuletzt gilt es an dieser Stelle auch noch einmal auf die Neuartigkeit der gewonnenen Erkenntnisse in Hinsicht auf den Einsatz DXA-abgeleiteter struktureller 3D-Parameteranalysen des Femurs mittels 3D-Shaper[®]-Software und seinen Mehrwert, vor allem in der Vorhersage vertebraler Frakturen von SLE-Patienten, hinzuweisen. Die vorliegende Arbeit konnte erfolgreich demonstrieren, dass es sich bei dieser neuartigen Software um einen vielversprechenden Ansatz in der OPO-Diagnostik handelt. Sie stellt insofern eine Bereicherung für den klinischen Alltag dar, als dass sie eine Messung sowohl des kortikalen als auch des trabekulären Knochens ermöglicht, deren Genauigkeit mit der einer QCT-Untersuchung vergleichbar ist, ohne jedoch mit einer zusätzlichen Strahlenexposition für die Patienten einherzugehen.

Eine der größten Limitationen der vorliegenden Studie besteht vermutlich in ihrem Querschnittscharakter. Da es sich bei dieser Analyse um eine Momentaufnahme handelt, können lediglich Assoziationen und Korrelationen, allerdings keine kausalen Zusammenhänge zwischen den hier untersuchten Parametern und den entsprechenden Zielvariablen abgeleitet werden. Eine weitere Limitation besteht in der begrenzten Generalisierbarkeit.

Der vorliegenden Arbeit liegt eine monozentrische, ethnisch sehr homogene Kohorte zugrunde, wobei es sich bei der Mehrzahl der untersuchten Patienten um Frauen mit einem SLE handelt. Aus diesen Gründen sind die dargestellten Ergebnisse womöglich nicht auf männliche Patienten und Patienten mit anderen ethnischen Hintergründen übertragbar.

Die Erfassung osteoporotischer Frakturen in dieser Arbeit erfolgte durch die Dokumentation der Frakturhistorie basierend auf Selbstauskünften der Patienten und mittels der Überprüfung entsprechender Patientenakten. Bei klinischem Verdacht auf einen Wirbelbruch wurde eine konventionelle Röntgenuntersuchung durchgeführt. Es erfolgte folglich nur eine Erfassung symptomatischer Frakturen, was insofern problematisch ist, als dass lediglich ein Drittel aller Wirbelkörperfrakturen klinisch auffällig wird [211]. Diese Vorgehensweise könnte dazu geführt haben, dass asymptomatische Frakturen übersehen wurden und die tatsächliche Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen vermutlich höher ist als hier angenommen.

Dies stellt ebenfalls einen Grund dar, weshalb das Auftreten osteoporotischer Frakturen in dieser Studie nicht als primärer Endpunkt betrachtet wurde. In diesem Kontext gilt es ebenfalls kritisch zu beleuchten, dass die ROC-Analysen keiner *cross validation* unterzogen wurden. Dies birgt das potenzielle Risiko einer Überanpassung (*overfitting*) an den vorliegenden Datensatz, sodass die Übertragbarkeit auf unabhängige Datensätze fraglich bleibt. Insbesondere angesichts der geringen Anzahl dokumentierter vertebraler Frakturen ist das Risiko einer Überanpassung als hoch einzuschätzen. Aus diesem Grund gilt es die Ergebnisse dieser Studie nur mit Vorsicht auf andere Datensätze zu übertragen. Zukünftige Studien dieser Art könnten von der Implementierung einer *cross validation* profitieren, um die Verlässlichkeit und Robustheit der Vorhersagemodelle zu gewährleisten und dem Problem der Überanpassung entgegenzuwirken.

Das Zusammenspiel zwischen krankheitsspezifischen Faktoren, allgemeinen Risikofaktoren sowie Medikations-assoziierten Nebenwirkungen in Bezug auf die Knochengesundheit von iRMD-Patienten ist komplexer Natur, da die Wirkungen der zugrundeliegenden Einflussfaktoren oft schwer voneinander zu trennen sind. Insbesondere aufgrund des rein beobachtenden Studiencharakters besteht die Schwierigkeit, die Auswirkungen der SLE-Krankheitsaktivität und einer bestehenden GC-Therapie isoliert voneinander zu betrachten.

Wiebe et al. wiesen in diesem Kontext ebenfalls darauf hin, dass RCTs zwar durchaus einer Verzerrung durch Störfaktoren entgegenwirken könnten, allerdings aufgrund ihrer nicht ausreichenden Dauer keine vollständige Untersuchung von Langzeiteffekten gewährleisten könnten. Beobachtungsstudien seien dabei eine wichtige und sinnvolle Ergänzung zu klinischen Studien, vorausgesetzt, sie ermöglichen eine genaue, hochwertige und vorausschauende Datenerfassung und -Analyse [157]. Diesem Anspruch wurde in der vorliegenden Arbeit versucht gerecht zu werden, indem die GC-Dosierung über einen ausgedehnten Zeitraum umfassend dokumentiert und Dosisänderungen entsprechend erfasst wurden. Nichtsdestotrotz bleibt die unabhängige Bewertung der Auswirkungen von Krankheitsaktivität und GC-Dosis in dieser Studie ein anspruchsvolles Unterfangen, welches trotz der entsprechenden Berücksichtigung in statistischen Modellen nur schwerlich bewältigt werden kann.

Zudem gilt es auch auf die hohe Empfänglichkeit gegenüber Indikations-*Confounding* in Bezug auf die Untersuchung der Auswirkungen einer GC-Therapie in Beobachtungsstudien hinzuweisen.

Es ist bekannt, dass ein hohes Ausmaß systemischer Inflammation im Zuge der SLE-Erkrankung bereits an sich schädlichen Einfluss auf die Knochendichte- und Architektur von SLE-Patienten zur Folge haben kann. In der klinischen Realität sind es vor allem jene Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die auch am ehesten mit hohen GC-Dosen behandelt werden. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass die Untersuchung der genauen Effekte einer GC-Therapie auf die Knochengesundheit von iRMD-Patienten einer entsprechenden Beeinflussung durch die individuelle Entzündungsaktivität der Patienten unterliegt. Auch Wiebe et al. wiesen in ihrer Publikation daraufhin, dass trotz präziser Erfassung und Berücksichtigung der Krankheitsaktivität dem Risiko einer Verzerrung nicht vollständig entgegengewirkt werden könne. Dies liege u.a. daran, dass ein Patient womöglich einer höher dosierten GC-Therapie unterzogen werden muss, um die Aufrechterhaltung eines bestimmten Niveaus der Krankheitsaktivität gewährleisten zu können und die Beweggründe für die Wahl einer bestimmten Dosierung in der Regel gar nicht bis kaum dokumentiert werden [157]. Wie auch bei Wiebe et al. wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, diesem Problem durch eine präzise Datenerfassung- und Analyse gerecht zu werden. Dabei erfolgte eine Anpassung an eine möglichst umfassende Bandbreite von Einflussfaktoren.

4.4 Ausblick

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass neben traditionellen Risikofaktoren wie niedrigem BMI und höherem Lebensalter, krankheitsspezifische Faktoren des SLE zu einem Knochenverlust in dieser Patientenpopulation beitragen können. So konnten u.a. das Vorhandensein einer aktiven LN, die Präsenz von U1-RNP-Antikörpern als auch eine lange Krankheitsdauer als Marker für die Schwere einer SLE-Erkrankung identifiziert werden, die mit einer beeinträchtigten Knochengesundheit assoziiert sind. Die Erkenntnisse dieser Studie sind von erheblichem Nutzen, da sie im klinischen Alltag dazu beitragen können, SLE-Patienten mit einem besonders hohen Risiko für OPO und entsprechende Fragilitätsfrakturen effektiver zu identifizieren und ihnen eine frühzeitige diagnostische und therapeutische Intervention zukommen zu lassen.

Eine Weiterentwicklung im Rahmen zukünftiger Studien könnte darin bestehen, zusätzlich zur Erhebung des SLEDAI-2K als Maß für die gegenwärtige Krankheitsaktivität auch den Kumulativschaden (bspw. durch die Anwendung des *SLICC-ACR-Damage Index*) zu berücksichtigen. Dies könnte am besten durch ein longitudinales Studiendesign realisiert werden. Es wäre interessant zu untersuchen, ob chronische und irreversible Kumulativschädigungen, die durch den SLE oder dessen Behandlung verursacht werden, möglicherweise eine bedeutsamere Auswirkung auf die Knochendichte haben könnten.

Darüber hinaus ergab die Beobachtung, dass weder die aktuelle Einnahme von GC noch die kumulative Dosis eine signifikante Assoziation mit der Knochendichte oder einer klinischen OPO aufwies, dass GC in einer Dosierung verwendet werden können, die sowohl Nutzen als auch Schaden dieser Therapie berücksichtigt, um bei der Behandlung von SLE-Patienten eine angemessene Krankheitskontrolle zu gewährleisten und gleichzeitig die Knochengesundheit dieser Patienten zu unterstützen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass DXA-abgeleitete 3D-Shaper[®]-Parameter über eine überlegene Diskriminationsfähigkeit im Vergleich zur DXA- oder TBS-Messung allein verfügten. In Zukunft gilt es im Rahmen longitudinaler Analysen zu bestimmen, ob DXA-abgeleitete strukturelle 3D-Parameteranalysen des Femurs die Frakturprognose in der klinischen Praxis verbessern können.

Angesichts des Querschnittscharakters dieser Studie gestaltet sich die angemessene Berücksichtigung langfristiger Entwicklungen und Dynamiken im Krankheitsverlauf des SLE sowie ihre Auswirkungen auf die Knochendichte- bzw. Architektur als herausfordernd. Eine präzise Erfassung der zugrundeliegenden Einflussfaktoren – sowohl der Risikofaktoren als auch der protektiven Faktoren – wäre am besten durch eine Untersuchung der BMD-Veränderungen im längerfristigen, zeitlichen Verlauf umsetzbar. Ein solches Vorhaben könnte in Zukunft mithilfe eines longitudinalen Studiendesigns und einer entsprechenden Follow-Up-Untersuchung der hier eingeschlossenen SLE-Patienten angemessen realisiert werden.

5. Literaturverzeichnis

1. Wang, X., S. Yan, C. Liu, Y. Xu, L. Wan, Y. Wang, W. Gao, S. Meng, Y. Liu, R. Liu, and D. Xu, *Fracture risk and bone mineral density levels in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis*. *Osteoporos Int*, 2016. **27**(4): p. 1413-1423.
2. Gladman, D.D., M.B. Urowitz, P. Rahman, D. Ibanez, and L.S. Tam, *Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus*. *J Rheumatol*, 2003. **30**(9): p. 1955-9.
3. Merrell, M. and L.E. Shulman, *Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus*. *J Chronic Dis*, 1955. **1**(1): p. 12-32.
4. Trager, J. and M.M. Ward, *Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus*. *Curr Opin Rheumatol*, 2001. **13**(5): p. 345-51.
5. Bresnihan, B., *Outcome and survival in systemic lupus erythematosus*. *Ann Rheum Dis*, 1989. **48**(6): p. 443-5.
6. Gonzalez, L.A. and G.S. Alarcon, *The evolving concept of SLE comorbidities*. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017. **13**(8): p. 753-768.
7. Rees, F., M. Doherty, M. Grainge, P. Lanyon, G. Davenport, and W. Zhang, *Burden of Comorbidity in Systemic Lupus Erythematosus in the UK, 1999-2012*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016. **68**(6): p. 819-27.
8. Garelick, D., S.M. Pinto, F. Farinha, T. Pires, E. Khan, and D. Isenberg, *Fracture risk in systemic lupus erythematosus patients over 28 years*. *Rheumatology (Oxford)*, 2021. **60**(6): p. 2765-2772.
9. Bultink, I.E., *Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012. **64**(1): p. 2-8.
10. Bultink, I.E. and W.F. Lems, *Lupus and fractures*. *Curr Opin Rheumatol*, 2016. **28**(4): p. 426-32.
11. Ruiz-Irastorza, G., A. Ugarte, I. Ruiz-Arruza, and M. Khamashta, *Seventy years after Hench's Nobel prize: revisiting the use of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus*. *Lupus*, 2020. **29**(10): p. 1155-1167.
12. Ruiz-Irastorza, G., A. Danza, and M. Khamashta, *Glucocorticoid use and abuse in SLE*. *Rheumatology (Oxford)*, 2012. **51**(7): p. 1145-53.
13. Lai, E.L., W.N. Huang, H.H. Chen, J.P. Chen, D.Y. Chen, T.Y. Hsieh, W.T. Hung, K.L. Lai, C.T. Lin, K.T. Tang, Y.M. Chen, and Y.H. Chen, *Degraded microarchitecture by low trabecular bone score is associated with prevalent vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus*. *Arch Osteoporos*, 2020. **15**(1): p. 54.
14. Buehring B, T.J., Wittkämper T, Baraliakos X, Braun J. , *Evaluation des Trabecular Bone Score (TBS) in der täglichen Praxis bei Patienten mit entzündlich rheumatischen und nichtentzündlichen Erkrankungen: Korrelation mit konventioneller Knochendichtemessung und Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen*. *Z Rheumatol.*, 2020(79 (10)): p. 1067-1074.
15. Thanou, A., E. Jupe, M. Purushothaman, T.B. Niewold, and M.E. Munroe, *Clinical disease activity and flare in SLE: Current concepts and novel biomarkers*. *J Autoimmun*, 2021. **119**: p. 102615.
16. Kiriakidou, M. and C.L. Ching, *Systemic Lupus Erythematosus*. *Ann Intern Med*, 2020. **172**(11): p. ITC81-ITC96.
17. Barber, M.R.W., C. Drenkard, T. Falasinnu, A. Hoi, A. Mak, N.Y. Kow, E. Svenungsson, J. Peterson, A.E. Clarke, and R. Ramsey-Goldman, *Global epidemiology of systemic lupus erythematosus*. *Nat Rev Rheumatol*, 2021. **17**(9): p. 515-532.
18. Rees, F., M. Doherty, M. Grainge, G. Davenport, P. Lanyon, and W. Zhang, *The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012*. *Ann Rheum Dis*, 2016. **75**(1): p. 136-41.
19. Izmirly, P.M., H. Parton, L. Wang, W.J. McCune, S.S. Lim, C. Drenkard, E.D. Ferucci, M. Dall'Era, C. Gordon, C.G. Helmick, and E.C. Somers, *Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in the United States: Estimates From a Meta-Analysis of the Centers for Disease Control and Prevention National Lupus Registries*. *Arthritis Rheumatol*, 2021. **73**(6): p. 991-996.
20. Rees, F., M. Doherty, M.J. Grainge, P. Lanyon, and W. Zhang, *The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies*. *Rheumatology (Oxford)*, 2017. **56**(11): p. 1945-1961.
21. Schwarting, A., H. Friedel, E. Garal-Pantaler, M. Pignot, X. Wang, H. Nab, B. Desta, and E.R. Hammond, *The Burden of Systemic Lupus Erythematosus in Germany: Incidence, Prevalence, and Healthcare Resource Utilization*. *Rheumatol Ther*, 2021. **8**(1): p. 375-393.

22. Padjen, I., M. Cerovec, M. Erceg, M. Mayer, R. Stevanovic, and B. Anic, *Disease characteristics and causes of early and late death in a group of Croatian patients with systemic lupus erythematosus deceased over a 10-year period*. Croat Med J, 2018. **59**(1): p. 3-12.
23. Nossent, J., N. Cikes, E. Kiss, A. Marchesoni, V. Nassonova, M. Mosca, M. Olesinska, G. Pokorny, B. Rozman, M. Schneider, P.G. Vlachoyiannopoulos, and A. Swaak, *Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000--2004: relation to disease activity and damage accrual*. Lupus, 2007. **16**(5): p. 309-17.
24. Arnaud, L. and M.G. Tektonidou, *Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: trends over time and major contributors*. Rheumatology (Oxford), 2020. **59**(Suppl5): p. v29-v38.
25. Borchers, A.T., C.L. Keen, Y. Shoenfeld, and M.E. Gershwin, *Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus*. Autoimmun Rev, 2004. **3**(6): p. 423-53.
26. Mak, A., M.W. Cheung, H.J. Chiew, Y. Liu, and R.C. Ho, *Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950s to 2000s*. Semin Arthritis Rheum, 2012. **41**(6): p. 830-9.
27. Ingvarsson, R.F., A.J. Landgren, A.A. Bengtsson, and A. Jonsen, *Good survival rates in systemic lupus erythematosus in southern Sweden, while the mortality rate remains increased compared with the population*. Lupus, 2019. **28**(12): p. 1488-1494.
28. Cooper, G.S., M.A. Dooley, E.L. Treadwell, E.W. St Clair, C.G. Parks, and G.S. Gilkeson, *Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(10): p. 1714-24.
29. Durcan, L., T. O'Dwyer, and M. Petri, *Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults*. Lancet, 2019. **393**(10188): p. 2332-2343.
30. Pan, L., M.P. Lu, J.H. Wang, M. Xu, and S.R. Yang, *Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus*. World J Pediatr, 2020. **16**(1): p. 19-30.
31. Zucchi, D., E. Elefante, D. Schilliro, V. Signorini, F. Trentin, A. Bortoluzzi, and C. Tani, *One year in review 2022: systemic lupus erythematosus*. Clin Exp Rheumatol, 2022. **40**(1): p. 4-14.
32. Deapen, D., A. Escalante, L. Weinrib, D. Horwitz, B. Bachman, P. Roy-Burman, A. Walker, and T.M. Mack, *A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1992. **35**(3): p. 311-8.
33. Beccastrini, E., M.M. D'Elis, G. Emmi, E. Silvestri, D. Squatrito, D. Prisco, and L. Emmi, *Systemic lupus erythematosus: immunopathogenesis and novel therapeutic targets*. Int J Immunopathol Pharmacol, 2013. **26**(3): p. 585-96.
34. Flesher, D.L., X. Sun, T.W. Behrens, R.R. Graham, and L.A. Criswell, *Recent advances in the genetics of systemic lupus erythematosus*. Expert Rev Clin Immunol, 2010. **6**(3): p. 461-79.
35. Migliorini, A. and H.J. Anders, *A novel pathogenetic concept-antiviral immunity in lupus nephritis*. Nat Rev Nephrol, 2012. **8**(3): p. 183-9.
36. Robinson, G.A., M.G.L. Wilkinson, and C. Wincup, *The Role of Immunometabolism in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus*. Front Immunol, 2021. **12**: p. 806560.
37. Fava, A. and M. Petri, *Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management*. J Autoimmun, 2019. **96**: p. 1-13.
38. Lech, M. and H.J. Anders, *The pathogenesis of lupus nephritis*. J Am Soc Nephrol, 2013. **24**(9): p. 1357-66.
39. Tsokos, G.C., *Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus*. Nat Immunol, 2020. **21**(6): p. 605-614.
40. Kwon, Y.C., S. Chun, K. Kim, and A. Mak, *Update on the Genetics of Systemic Lupus Erythematosus: Genome-Wide Association Studies and Beyond*. Cells, 2019. **8**(10).
41. Mak, A. and S.H. Tay, *Environmental factors, toxicants and systemic lupus erythematosus*. Int J Mol Sci, 2014. **15**(9): p. 16043-56.
42. Fanouriakis, A., N. Tziolos, G. Bertsias, and D.T. Boumpas, *Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus*. Ann Rheum Dis, 2021. **80**(1): p. 14-25.
43. Tselios, K., D.D. Gladman, Z. Touma, J. Su, N. Anderson, and M.B. Urowitz, *Disease course patterns in systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2019. **28**(1): p. 114-122.
44. Nikolopoulos, D., M. Kostopoulou, A. Pieta, T. Karageorgas, D. Tseronis, K. Chavatzas, S. Flouda, P. Rapsomaniki, A. Banos, E. Kremasmenou, V. Tzavara, P. Katsimbri, A. Fanouriakis, and D.T. Boumpas, *Evolving phenotype of systemic lupus erythematosus in Caucasians: low incidence of lupus nephritis, high burden of neuropsychiatric disease and increased rates of late-onset lupus in the 'Attikon' cohort*. Lupus, 2020. **29**(5): p. 514-522.
45. Gergianaki, I., A. Fanouriakis, A. Repa, M. Tzanakakis, C. Adamichou, A. Pompieri, G. Spirou, A. Bertsias, E. Kabouraki, I. Tzanakis, L. Chatzi, P. Sidiropoulos, D.T. Boumpas, and G.K. Bertsias, *Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a Southern European population: data from the community-based lupus registry of Crete, Greece*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(12): p. 1992-2000.

46. Flower, C., I. Hambleton, D. Corbin, S. Marquez, and R. Edghill, *The spectrum of neuropsychiatric lupus in a Black Caribbean population: a report of the Barbados National Lupus Registry*. *Lupus*, 2017. **26**(10): p. 1034-1041.
47. Morgan, C., A.R. Bland, C. Maker, J. Dunnage, and I.N. Bruce, *Individuals living with lupus: findings from the LUPUS UK Members Survey 2014*. *Lupus*, 2018. **27**(4): p. 681-687.
48. Mosca, M., K.H. Costenbader, S.R. Johnson, V. Lorenzoni, G.D. Sebastiani, B.F. Hoyer, S. Navarra, E. Bonfa, R. Ramsey-Goldman, J. Medina-Rosas, M. Piga, C. Tani, S.K. Tedeschi, T. Dorner, M. Aringer, and Z. Touma, *Brief Report: How Do Patients With Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus Present? A Multicenter Cohort of Early Systemic Lupus Erythematosus to Inform the Development of New Classification Criteria*. *Arthritis Rheumatol*, 2019. **71**(1): p. 91-98.
49. Petri, M., *Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update*. *Arthritis Care Res*, 1995. **8**(3): p. 137-45.
50. Budhram, A., R. Chu, S. Rusta-Sallehy, G. Ioannidis, J.A. Denburg, J.D. Adachi, and D.A. Haaland, *Anti-cyclic citrullinated peptide antibody as a marker of erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis*. *Lupus*, 2014. **23**(11): p. 1156-63.
51. Alarcon-Segovia, D., C. Abud-Mendoza, E. Diaz-Jouanen, A. Iglesias, V. De los Reyes, and J. Hernandez-Ortiz, *Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus*. *J Rheumatol*, 1988. **15**(1): p. 65-9.
52. Tomczyk-Socha, M., H. Sikorska-Szaflik, M. Frankowski, K. Andrzejewska, A. Odziomek, and M. Szmyrka, *Clinical and immunological characteristics of Polish patients with systemic lupus erythematosus*. *Adv Clin Exp Med*, 2018. **27**(1): p. 57-61.
53. Schwartz, N., A.D. Stock, and C. Putterman, *Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions*. *Nat Rev Rheumatol*, 2019. **15**(3): p. 137-152.
54. Bertsias, G.K. and D.T. Boumpas, *Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations*. *Nat Rev Rheumatol*, 2010. **6**(6): p. 358-67.
55. Gallop, K., A. Nixon, P. Swinburn, K.L. Sterling, A.N. Naegeli, and M.E. Silk, *Development of a conceptual model of health-related quality of life for systemic lupus erythematosus from the patient's perspective*. *Lupus*, 2012. **21**(9): p. 934-43.
56. Parodis, I., F. Tamirou, and F.A. Houssiau, *Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis*. *Lupus Sci Med*, 2020. **7**(1): p. e000389.
57. Bertsias, G.K., J.E. Salmon, and D.T. Boumpas, *Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(9): p. 1603-11.
58. Hanly, J.G., A.G. O'Keefe, L. Su, M.B. Urowitz, J. Romero-Diaz, C. Gordon, S.C. Bae, S. Bernatsky, A.E. Clarke, D.J. Wallace, J.T. Merrill, D.A. Isenberg, A. Rahman, E.M. Ginzler, P. Fortin, D.D. Gladman, J. Sanchez-Guerrero, M. Petri, I.N. Bruce, M.A. Dooley, R. Ramsey-Goldman, C. Aranow, G.S. Alarcon, B.J. Fessler, K. Steinsson, O. Nived, G.K. Sturfelt, S. Manzi, M.A. Khamashta, R.F. van Vollenhoven, A.A. Zoma, M. Ramos-Casals, G. Ruiz-Irastorza, S.S. Lim, T. Stoll, M. Inanc, K.C. Kalunian, D.L. Kamen, P. Maddison, C.A. Peschken, S. Jacobsen, A. Askanase, C. Theriault, K. Thompson, and V. Farewell, *The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study*. *Rheumatology (Oxford)*, 2016. **55**(2): p. 252-62.
59. Manson, J.J. and A. Rahman, *Systemic lupus erythematosus*. *Orphanet J Rare Dis*, 2006. **1**: p. 6.
60. Bajema, I.M., S. Wilhelmus, C.E. Alpers, J.A. Bruijn, R.B. Colvin, H.T. Cook, V.D. D'Agati, F. Ferrario, M. Haas, J.C. Jennette, K. Joh, C.C. Nast, L.H. Noel, E.C. Rijnink, I.S.D. Roberts, S.V. Seshan, S. Sethi, and A.B. Fogo, *Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices*. *Kidney Int*, 2018. **93**(4): p. 789-796.
61. Weening, J.J., V.D. D'Agati, M.M. Schwartz, S.V. Seshan, C.E. Alpers, G.B. Appel, J.E. Balow, J.A. Bruijn, T. Cook, F. Ferrario, A.B. Fogo, E.M. Ginzler, L. Hebert, G. Hill, P. Hill, J.C. Jennette, N.C. Kong, P. Lesavre, M. Lockshin, L.M. Looi, H. Makino, L.A. Moura, and M. Nagata, *The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited*. *J Am Soc Nephrol*, 2004. **15**(2): p. 241-50.
62. Wang, H., Y.L. Ren, J. Chang, L. Gu, and L.Y. Sun, *A Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence of Biopsy-Proven Lupus Nephritis*. *Arch Rheumatol*, 2018. **33**(1): p. 17-25.
63. Ferraccioli, G. and E. Gremese, *[Class IV-G and IV-S lupus nephritis, interstitial infiltrates and prognosis: state of the art and unmet medical needs]*. *G Ital Nefrol*, 2012. **29**(6): p. 655-60.
64. Moroni, G., P.G. Vercelloni, S. Quaglini, M. Gatto, D. Gianfreda, L. Sacchi, F. Raffiotta, M. Zen, G. Costantini, M.L. Urban, F. Pieruzzi, P. Messa, A. Vaglio, R.A. Sinico, and A. Doria, *Changing*

- patterns in clinical-histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis.* Ann Rheum Dis, 2018. **77**(9): p. 1318-1325.
65. Mak, A., J.Q. Lim, Y. Liu, A.A. Cheak, and R.C. Ho, *Significantly higher estimated 10-year probability of fracture in lupus patients with bone mineral density comparable to that of healthy individuals.* Rheumatol Int, 2013. **33**(2): p. 299-307.
 66. Almaani, S., A. Meara, and B.H. Rovin, *Update on Lupus Nephritis.* Clin J Am Soc Nephrol, 2017. **12**(5): p. 825-835.
 67. Fanouriakis, A., M. Kostopoulou, K. Cheema, H.J. Anders, M. Aringer, I. Bajema, J. Boletis, E. Frangou, F.A. Houssiau, J. Hollis, A. Karras, F. Marchiori, S.D. Marks, G. Moroni, M. Mosca, I. Parodis, M. Praga, M. Schneider, J.S. Smolen, V. Tesar, M. Trachana, R.F. van Vollenhoven, A.E. Voskuyl, Y.K.O. Teng, B. van Leew, G. Bertsias, D. Jayne, and D.T. Boumpas, *2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis.* Ann Rheum Dis, 2020. **79**(6): p. 713-723.
 68. Luijten, R.K., R.D. Fritsch-Stork, J.W. Bijlsma, and R.H. Derksen, *The use of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. After 60 years still more an art than science.* Autoimmun Rev, 2013. **12**(5): p. 617-28.
 69. Kuhn, A., G. Bonsmann, H.J. Anders, P. Herzer, K. Tenbrock, and M. Schneider, *The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus.* Dtsch Arztebl Int, 2015. **112**(25): p. 423-32.
 70. Fischer-Betz, R., P. Herzer, and M. Schneider, *Systemischer Lupus erythematosus.* DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2005. **130**(43): p. 2451-2458.
 71. Fischer-Betz, R., P. Herzer, and M. Schneider, *[Systemic lupus erythematosus].* Dtsch Med Wochenschr, 2005. **130**(43): p. 2451-8; quiz 2459-60, 2461-2.
 72. Aringer, M., K. Costenbader, D. Daikh, R. Brinks, M. Mosca, R. Ramsey-Goldman, J.S. Smolen, D. Wofsy, D.T. Boumpas, D.L. Kamen, D. Jayne, R. Cervera, N. Costedoat-Chalumeau, B. Diamond, D.D. Gladman, B. Hahn, F. Hiepe, S. Jacobsen, D. Khanna, K. Lerstrom, E. Massarotti, J. McCune, G. Ruiz-Irastorza, J. Sanchez-Guerrero, M. Schneider, M. Urowitz, G. Bertsias, B.F. Hoyer, N. Leuchten, C. Tani, S.K. Tedeschi, Z. Touma, G. Schmajuk, B. Anic, F. Assan, T.M. Chan, A.E. Clarke, M.K. Crow, L. Czirkjak, A. Doria, W. Graninger, B. Halda-Kiss, S. Hasni, P.M. Izmirly, M. Jung, G. Kumanovics, X. Mariette, I. Padjen, J.M. Pego-Reigosa, J. Romero-Diaz, I. Rua-Figueroa Fernandez, R. Seror, G.H. Stummvoll, Y. Tanaka, M.G. Tektonidou, C. Vasconcelos, E.M. Vital, D.J. Wallace, S. Yavuz, P.L. Meroni, M.J. Fritzler, R. Naden, T. Dorner, and S.R. Johnson, *2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus.* Arthritis Rheumatol, 2019. **71**(9): p. 1400-1412.
 73. Yu, H., Y. Nagafuchi, and K. Fujio, *Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus.* Biomolecules, 2021. **11**(7).
 74. Isenberg, D., *Thirty years, five hundred patients: some lessons learned from running a lupus clinic.* Lupus, 2010. **19**(6): p. 667-74.
 75. Aringer, M. and S.R. Johnson, *Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century.* Rheumatology (Oxford), 2020. **59**(Suppl5): p. v4-v11.
 76. Alves, M.R. and D.A. Isenberg, *"Mixed connective tissue disease": a condition in search of an identity.* Clin Exp Med, 2020. **20**(2): p. 159-166.
 77. Banchereau, R., S. Hong, B. Cantarel, N. Baldwin, J. Baisch, M. Edens, A.M. Cepika, P. Acs, J. Turner, E. Anguiano, P. Vinod, S. Khan, G. Obermoser, D. Blankenship, E. Wakeland, L. Nassi, A. Gotte, M. Punaro, Y.J. Liu, J. Banchereau, J. Rossello-Urgell, T. Wright, and V. Pascual, *Personalized Immunomonitoring Uncovers Molecular Networks that Stratify Lupus Patients.* Cell, 2016. **165**(6): p. 1548-1550.
 78. Oliveira, J.J., S. Karrar, D.B. Rainbow, C.L. Pinder, P. Clarke, A. Rubio Garcia, O. Al-Assar, K. Burling, S. Morris, R. Stratton, T.J. Vyse, L.S. Wicker, J.A. Todd, and R.C. Ferreira, *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**(1): p. 152.
 79. Mikdashi, J. and O. Nived, *Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research.* Arthritis Res Ther, 2015. **17**(1): p. 183.
 80. Romero-Diaz, J., D. Isenberg, and R. Ramsey-Goldman, *Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and*

- Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI)*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011. **63 Suppl 11**(0 11): p. S37-46.
81. Ruiz-Irastorza, G. and G. Bertsias, *Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs*. Rheumatology (Oxford), 2020. **59**(Suppl5): p. v69-v81.
 82. Nikolopoulos, D., L. Fotis, O. Gioti, and A. Fanouriakis, *Tailored treatment strategies and future directions in systemic lupus erythematosus*. Rheumatol Int, 2022. **42**(8): p. 1307-1319.
 83. Lever, E., M.R. Alves, and D.A. Isenberg, *Towards Precision Medicine in Systemic Lupus Erythematosus*. Pharmgenomics Pers Med, 2020. **13**: p. 39-49.
 84. van Vollenhoven, R.F., M. Mosca, G. Bertsias, D. Isenberg, A. Kuhn, K. Lerstrom, M. Aringer, H. Bootsma, D. Boumpas, I.N. Bruce, R. Cervera, A. Clarke, N. Costedoat-Chalumeau, L. Czirjak, R. Derksen, T. Dorner, C. Gordon, W. Graninger, F. Houssiau, M. Inanc, S. Jacobsen, D. Jayne, A. Jedryka-Goral, A. Levitsky, R. Levy, X. Mariette, E. Morand, S. Navarra, I. Neumann, A. Rahman, J. Rovensky, J. Smolen, C. Vasconcelos, A. Voskuyl, A. Voss, H. Zakharova, A. Zoma, and M. Schneider, *Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(6): p. 958-67.
 85. Parra Sanchez, A.R., A.E. Voskuyl, and R.F. van Vollenhoven, *Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: advancing towards its implementation*. Nat Rev Rheumatol, 2022. **18**(3): p. 146-157.
 86. Tanaka, Y., *State-of-the-art treatment of systemic lupus erythematosus*. Int J Rheum Dis, 2020. **23**(4): p. 465-471.
 87. Lazar, S. and J.M. Kahlenberg, *Systemic Lupus Erythematosus: New Diagnostic and Therapeutic Approaches*. Annu Rev Med, 2023. **74**: p. 339-352.
 88. Fanouriakis, A., M. Kostopoulou, A. Alunno, M. Aringer, I. Bajema, J.N. Boletis, R. Cervera, A. Doria, C. Gordon, M. Govoni, F. Houssiau, D. Jayne, M. Kouloumas, A. Kuhn, J.L. Larsen, K. Lerstrom, G. Moroni, M. Mosca, M. Schneider, J.S. Smolen, E. Svenungsson, V. Tesar, A. Tincani, A. Troidborg, R. van Vollenhoven, J. Wenzel, G. Bertsias, and D.T. Boumpas, *2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus*. Ann Rheum Dis, 2019. **78**(6): p. 736-745.
 89. Buttgereit, F., K.G. Saag, M. Cutolo, J.A. da Silva, and J.W. Bijlsma, *The molecular basis for the effectiveness, toxicity, and resistance to glucocorticoids: focus on the treatment of rheumatoid arthritis*. Scand J Rheumatol, 2005. **34**(1): p. 14-21.
 90. Stahn, C. and F. Buttgereit, *Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids*. Nat Clin Pract Rheumatol, 2008. **4**(10): p. 525-33.
 91. Ugarte, A., A. Danza, and G. Ruiz-Irastorza, *Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions*. Curr Opin Rheumatol, 2018. **30**(5): p. 482-489.
 92. Fanouriakis, A., M. Kostopoulou, J. Andersen, M. Aringer, L. Arnaud, S.C. Bae, J. Boletis, I.N. Bruce, R. Cervera, A. Doria, T. Dorner, R.A. Furie, D.D. Gladman, F.A. Houssiau, L.S. Ines, D. Jayne, M. Kouloumas, L. Kovacs, C.C. Mok, E.F. Morand, G. Moroni, M. Mosca, J. Mucke, C.B. Mukhtyar, G. Nagy, S. Navarra, I. Parodis, J.M. Pego-Reigosa, M. Petri, B.A. Pons-Estel, M. Schneider, J.S. Smolen, E. Svenungsson, Y. Tanaka, M.G. Tektonidou, Y.O. Teng, A. Tincani, E.M. Vital, R.F. van Vollenhoven, C. Wincup, G. Bertsias, and D.T. Boumpas, *EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update*. Ann Rheum Dis, 2024. **83**(1): p. 15-29.
 93. Canadian Hydroxychloroquine Study, G., *A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus*. N Engl J Med, 1991. **324**(3): p. 150-4.
 94. Ruiz-Irastorza, G., M. Ramos-Casals, P. Brito-Zeron, and M.A. Khamashta, *Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(1): p. 20-8.
 95. Rua-Figueroa, I., J. Lopez-Longo, M. Galindo-Izquierdo, J. Calvo-Alen, V. Del Campo, A. Olive-Marques, S. Perez-Vicente, A. Fernandez-Nebro, M. Andres, C. Erausquin, E. Tomero, L. Horcada, E. Uriarte, M. Freire, C. Montilla, A. Sanchez-Atrio, G. Santos, A. Boteanu, E. Diez-Alvarez, J. Narvaez, V. Martinez-Taboada, L. Silva-Fernandez, E. Ruiz-Lucea, J.L. Andreu, J.A. Hernandez-Berian, M. Gantes, B. Hernandez-Cruz, J. Perez-Venegas, A. Pecondon-Espanol, C. Marras, M. Ibanez-Barcelo, G. Bonilla, V. Torrente, I. Castellvi, J.J. Alegre, J. Calvet, J.L. Marengo, E. Raya, T. Vazquez, V. Quevedo, S. Munoz-Fernandez, M. Rodriguez-Gomez, J. Ibanez, and J.M. Pego-Reigosa, *Incidence, associated factors and clinical impact of severe infections in a large, multicentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus*. Semin Arthritis Rheum, 2017. **47**(1): p. 38-45.

96. Mok, C.C., S.M. Tse, K.L. Chan, and L.Y. Ho, *Effect of immunosuppressive therapies on survival of systemic lupus erythematosus: a propensity score analysis of a longitudinal cohort*. *Lupus*, 2018. **27**(5): p. 722-727.
97. Alarcon, G.S., G. McGwin, A.M. Bertoli, B.J. Fessler, J. Calvo-Alen, H.M. Bastian, L.M. Vila, J.D. Reveille, and L.S. Group, *Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L)*. *Ann Rheum Dis*, 2007. **66**(9): p. 1168-72.
98. Dall'Era, M., I.N. Bruce, C. Gordon, S. Manzi, J. McCaffrey, and P.E. Lipsky, *Current challenges in the development of new treatments for lupus*. *Ann Rheum Dis*, 2019. **78**(6): p. 729-735.
99. Furie, R., B.H. Rovin, F. Houssiau, A. Malvar, Y.K.O. Teng, G. Contreras, Z. Amoura, X. Yu, C.C. Mok, M.B. Santiago, A. Saxena, Y. Green, B. Ji, C. Kleoudis, S.W. Burriss, C. Barnett, and D.A. Roth, *Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis*. *N Engl J Med*, 2020. **383**(12): p. 1117-1128.
100. Merrill, J.T., C.M. Neuwelt, D.J. Wallace, J.C. Shanahan, K.M. Latinis, J.C. Oates, T.O. Utset, C. Gordon, D.A. Isenberg, H.J. Hsieh, D. Zhang, and P.G. Brunetta, *Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial*. *Arthritis Rheum*, 2010. **62**(1): p. 222-33.
101. Rovin, B.H., R. Furie, K. Latinis, R.J. Looney, F.C. Fervenza, J. Sanchez-Guerrero, R. Maciuga, D. Zhang, J.P. Garg, P. Brunetta, G. Appel, and L.I. Group, *Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study*. *Arthritis Rheum*, 2012. **64**(4): p. 1215-26.
102. Ryden-Aulin, M., D. Boumpas, I. Bultink, J.L. Callejas Rubio, L. Caminal-Montero, A. Castro, A. Colodro Ruiz, A. Doria, T. Dorner, C. Gonzalez-Echavarri, E. Gremese, F.A. Houssiau, T. Huizinga, M. Inanc, D. Isenberg, A. Iuliano, S. Jacobsen, J. Jimenez-Alonso, L. Kovacs, X. Mariette, M. Mosca, O. Nived, J. Oristrell, M. Ramos-Casals, J. Rascon, G. Ruiz-Irastorza, L. Saez-Comet, G. Salvador Cervello, G.D. Sebastiani, D. Squatrito, G. Szucs, A. Voskuyl, and R. van Vollenhoven, *Off-label use of rituximab for systemic lupus erythematosus in Europe*. *Lupus Sci Med*, 2016. **3**(1): p. e000163.
103. Kanis, J.A. and J. Kanis, *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report*. *Osteoporosis international*, 1994. **4**: p. 368-381.
104. Bischoff, H.-P., J. Heisel, and H.-A. Locher, *Osteoporose*, in *Praxis der konservativen Orthopädie*. 2007, Georg Thieme Verlag. p. 468-70.
105. Bischoff, H.-P., J. Heisel, and H.-A. Locher, *Osteoporose in Praxis der konservativen Orthopädie*. 2007, Georg Thieme Verlag. p. 468-70.
106. Dachverband Osteologie e.V. *Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr. Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V.* 2023. 2023 [cited 2023 January, 12]; Available from: [https://dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202023%20-%20Letzter%20Stand%20der%20Dokumente.%2012.10.2023/Leitlinie%2031.10.2023/DVO%20Leitlinie%20zur%20Diagnostik%20und%20Therapie%20der%20Osteoporose%20Version%202.1.%202023%20\(002\).pdf](https://dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202023%20-%20Letzter%20Stand%20der%20Dokumente.%2012.10.2023/Leitlinie%2031.10.2023/DVO%20Leitlinie%20zur%20Diagnostik%20und%20Therapie%20der%20Osteoporose%20Version%202.1.%202023%20(002).pdf).
107. Gregson, C.L., D.J. Armstrong, J. Bowden, C. Cooper, J. Edwards, N.J.L. Gittoes, N. Harvey, J. Kanis, S. Leyland, R. Low, E. McCloskey, K. Moss, J. Parker, Z. Paskins, K. Poole, D.M. Reid, M. Stone, J. Thomson, N. Vine, and J. Compston, *UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis*. *Arch Osteoporos*, 2022. **17**(1): p. 58.
108. van Staa, T.P., E.M. Dennison, H.G. Leufkens, and C. Cooper, *Epidemiology of fractures in England and Wales*. *Bone*, 2001. **29**(6): p. 517-22.
109. Bartl, R., *Lokalisation und Behandlung osteoporotischer Frakturen*, in *Osteoporose in der Praxis: Vorsorge, Diagnostik und Therapie—evidence based*. 2022, Springer. p. 167-184.
110. Klibanski, A., L. Adams-Campbell, T. Bassford, S.N. Blair, S.D. Boden, K. Dickersin, D.R. Gifford, L. Glasse, S.R. Goldring, and K. Hruska, *Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy*. *Journal of the American Medical Association*, 2001. **285**(6): p. 785-795.
111. Dachverband Osteologie e.V. *DVO Leitlinie 2017 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern*. 2018 [cited 2023 June 5, 2023]; Available from: https://dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017_end.pdf.

112. Kanis, J.A., N. Norton, N.C. Harvey, T. Jacobson, H. Johansson, M. Lorentzon, E.V. McCloskey, C. Willers, and F. Borgstrom, *SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe*. Arch Osteoporos, 2021. **16**(1): p. 82.
113. LeBoff, M.S., S.L. Greenspan, K.L. Insogna, E.M. Lewiecki, K.G. Saag, A.J. Singer, and E.S. Siris, *The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis*. Osteoporos Int, 2022. **33**(10): p. 2049-2102.
114. WHO, *Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group*. 2003: World Health Organization
115. Shevroja, E., F.P. Cafarelli, G. Guglielmi, and D. Hans, *DXA parameters, Trabecular Bone Score (TBS) and Bone Mineral Density (BMD), in fracture risk prediction in endocrine-mediated secondary osteoporosis*. Endocrine, 2021. **74**(1): p. 20-28.
116. Bartl, R., *Knochendichtemessung*, in *Osteoporose: Prävention, Diagnostik, Therapie*. 2010, Georg Thieme Verlag. p. 133-147.
117. Kanis, J.A., *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report*. WHO Study Group. Osteoporos Int, 1994. **4**(6): p. 368-81.
118. Kanis, J.A., C. Cooper, R. Rizzoli, J.Y. Reginster, C. Scientific Advisory Board of the European Society for, O. Economic Aspects of, A. the Committees of Scientific, and F. National Societies of the International Osteoporosis, *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*. Osteoporos Int, 2019. **30**(1): p. 3-44.
119. Ammann, P. and R. Rizzoli, *Bone strength and its determinants*. Osteoporos Int, 2003. **14 Suppl 3**: p. S13-8.
120. Marshall, D., O. Johnell, and H. Wedel, *Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures*. Bmj, 1996. **312**(7041): p. 1254-1259.
121. Wainwright, S.A., L.M. Marshall, K.E. Ensrud, J.A. Cauley, D.M. Black, T.A. Hillier, M.C. Hochberg, M.T. Vogt, E.S. Orwoll, and S.o.O.F.R. Group, *Hip fracture in women without osteoporosis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(5): p. 2787-2793.
122. Buehring, B., J. Thomas, T. Wittkamper, X. Baraliakos, and J. Braun, *[Evaluation of the trabecular bone score (TBS) in routine clinical care of patients with inflammatory rheumatic and non-inflammatory diseases : Correlation with conventional bone mineral density measurement and prevalence of vertebral fractures]*. Z Rheumatol, 2020. **79**(10): p. 1067-1074.
123. Harvey, N., C. Glüer, N. Binkley, E. McCloskey, M.-L. Brandi, C. Cooper, D. Kendler, O. Lamy, A. Laslop, and B. Camargos, *Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice*. Bone, 2015. **78**: p. 216-224.
124. Shevroja, E., O. Lamy, L. Kohlmeier, F. Koromani, F. Rivadeneira, and D. Hans, *Use of trabecular bone score (TBS) as a complementary approach to dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) for fracture risk assessment in clinical practice*. Journal of Clinical Densitometry, 2017. **20**(3): p. 334-345.
125. Hans, D., A.L. Goertzen, M.A. Krieg, and W.D. Leslie, *Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study*. J Bone Miner Res, 2011. **26**(11): p. 2762-9.
126. Shepherd, J.A., J.T. Schousboe, S.B. Broy, K. Engelke, and W.D. Leslie, *Executive Summary of the 2015 ISCD Position Development Conference on Advanced Measures From DXA and QCT: Fracture Prediction Beyond BMD*. J Clin Densitom, 2015. **18**(3): p. 274-86.
127. Link, T.M. and U. Heilmeyer, *Bone Quality-Beyond Bone Mineral Density*. Semin Musculoskelet Radiol, 2016. **20**(3): p. 269-278.
128. Palomo, T., P. Muszkat, F.G. Weiler, P. Dreyer, C.M.A. Brandão, and B.C. Silva, *Update on trabecular bone score*. Arch Endocrinol Metab, 2022. **66**(5): p. 694-706.
129. Engelke, K., J.E. Adams, G. Armbrecht, P. Augat, C.E. Bogado, M.L. Bouxsein, D. Felsenberg, M. Ito, S. Prevrhal, D.B. Hans, and E.M. Lewiecki, *Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions*. J Clin Densitom, 2008. **11**(1): p. 123-62.
130. Wang, X., A. Sanyal, P.M. Cawthon, L. Palermo, M. Jekir, J. Christensen, K.E. Ensrud, S.R. Cummings, E. Orwoll, D.M. Black, G. Osteoporotic Fractures in Men Research, and T.M. Keaveny, *Prediction of new clinical vertebral fractures in elderly men using finite element analysis of CT scans*. J Bone Miner Res, 2012. **27**(4): p. 808-16.
131. Loffler, M.T., A. Jacob, A. Valentinitich, A. Rienmuller, C. Zimmer, Y.M. Ryang, T. Baum, and J.S. Kirschke, *Improved prediction of incident vertebral fractures using opportunistic QCT compared to DXA*. Eur Radiol, 2019. **29**(9): p. 4980-4989.
132. Iki, M., R. Winzenrieth, J. Tamaki, Y. Sato, N. Dongmei, E. Kajita, K. Kouda, A. Yura, T. Tachiki, K. Kamiya, and S. Kagamimori, *Predictive ability of novel volumetric and geometric indices*

- derived from dual-energy X-ray absorptiometric images of the proximal femur for hip fracture compared with conventional areal bone mineral density: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int*, 2021. **32**(11): p. 2289-2299.
133. Brance, M.L., B.A. Pons-Estel, N.J. Quagliato, M. Jorfen, G. Berbotto, N. Cortese, J.C. Raggio, M. Palatnik, I. Chavero, J. Soldano, C. Dieguez, A. Sanchez, L. Del Rio, S. Di Gregorio, and L.R. Brun, *Trabecular and cortical bone involvement in rheumatoid arthritis by DXA and DXA-based 3D modelling*. *Osteoporos Int*, 2021. **32**(4): p. 705-714.
 134. Humbert, L., R. Winzenrieth, S. Di Gregorio, T. Thomas, L. Vico, J. Malouf, and L.M. Del Rio Barquero, *3D Analysis of Cortical and Trabecular Bone From Hip DXA: Precision and Trend Assessment Interval in Postmenopausal Women*. *J Clin Densitom*, 2019. **22**(2): p. 214-218.
 135. Humbert, L., Y. Martelli, R. Fonolla, M. Steghofer, S. Di Gregorio, J. Malouf, J. Romera, and L.M. Barquero, *3D-DXA: Assessing the Femoral Shape, the Trabecular Macrostructure and the Cortex in 3D from DXA images*. *IEEE Trans Med Imaging*, 2017. **36**(1): p. 27-39.
 136. Kim, J.M., C. Lin, Z. Stavre, M.B. Greenblatt, and J.H. Shim, *Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis*. *Cells*, 2020. **9**(9).
 137. Manolagas, S.C., *Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis*. *Endocr Rev*, 2000. **21**(2): p. 115-37.
 138. Neumann, E., U. Müller-Ladner, and K. Frommer, *Entzündung und Knochenmetabolismus*. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 2014. **4**(73): p. 342-348.
 139. Glaser, D.L. and F.S. Kaplan, *Osteoporosis: definition and clinical presentation*. *Spine*, 1997. **22**(24): p. 12S-16S.
 140. Hannan, M.T., D.T. Felson, B. Dawson-Hughes, K.L. Tucker, L.A. Cupples, P.W. Wilson, and D.P. Kiel, *Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study*. *J Bone Miner Res*, 2000. **15**(4): p. 710-20.
 141. Kanis, J.A., F. Borgstrom, C. De Laet, H. Johansson, O. Johnell, B. Jonsson, A. Oden, N. Zethraeus, B. Pfleger, and N. Khaltav, *Assessment of fracture risk*. *Osteoporos Int*, 2005. **16**(6): p. 581-9.
 142. De Laet, C., J. Kanis, A. Odén, H. Johanson, O. Johnell, P. Delmas, J. Eisman, H. Kroger, S. Fujiwara, and P. Garnero, *Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis*. *Osteoporosis international*, 2005. **16**: p. 1330-1338.
 143. Group, E.P.O.S., *The relationship between bone density and incident vertebral fracture in men and women*. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2002. **17**(12): p. 2214-2221.
 144. Lips, P., *Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications*. *Endocr Rev*, 2001. **22**(4): p. 477-501.
 145. Kanis, J.A., O. Johnell, C. De Laet, H. Johansson, A. Oden, P. Delmas, J. Eisman, S. Fujiwara, P. Garnero, H. Kroger, E.V. McCloskey, D. Mellstrom, L.J. Melton, H. Pols, J. Reeve, A. Silman, and A. Tenenhouse, *A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk*. *Bone*, 2004. **35**(2): p. 375-82.
 146. Lane, N.E., *Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis*. *Am J Obstet Gynecol*, 2006. **194**(2 Suppl): p. S3-11.
 147. Laurent, M.R., S. Goemaere, C. Verroken, P. Bergmann, J.J. Body, O. Bruyere, E. Cavalier, S. Rozenberg, B. Lapauw, and E. Gielen, *Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Adults: Consensus Recommendations From the Belgian Bone Club*. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022. **13**: p. 908727.
 148. Rubin, M.R. and J.P. Bilezikian, *Clinical review 151: The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: a re-examination of the evidence*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. **87**(9): p. 4033-41.
 149. Kennedy, C.C., A. Papaioannou, and J.D. Adachi, *Glucocorticoid-induced osteoporosis*. *Womens Health (Lond)*, 2006. **2**(1): p. 65-74.
 150. Van Staa, T.P., H.G. Leufkens, L. Abenhaim, B. Zhang, and C. Cooper, *Use of oral corticosteroids and risk of fractures*. *J Bone Miner Res*, 2000. **15**(6): p. 993-1000.
 151. Amiche, M.A., J.M. Albaum, M. Tadrous, P. Pechlivanoglou, L.E. Levesque, J.D. Adachi, and S.M. Cadarette, *Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials*. *Osteoporos Int*, 2016. **27**(5): p. 1709-18.
 152. Hayes, K.N., U. Baschant, B. Hauser, A.M. Burden, and E.M. Winter, *When to Start and Stop Bone-Protecting Medication for Preventing Glucocorticoid-Induced Osteoporosis*. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021. **12**: p. 782118.
 153. Weinstein, R.S., *Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(1): p. 62-70.
 154. Neumann, E., S. Gay, and U. Muller-Ladner, *The RANK/RANKL/osteoprotegerin system in rheumatoid arthritis: new insights from animal models*. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(10): p. 2960-7.

155. Adami, G., A. Fassio, M. Rossini, C. Caimmi, A. Giollo, G. Orsolini, O. Viapiana, and D. Gatti, *Osteoporosis in Rheumatic Diseases*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(23).
156. Catrina, A.I., E. af Klint, S. Ernestam, S.B. Catrina, D. Makrygiannakis, I.R. Botusan, L. Klareskog, and A.K. Ulfgren, *Anti-tumor necrosis factor therapy increases synovial osteoprotegerin expression in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(1): p. 76-81.
157. Wiebe, E., D. Huscher, D. Schaumburg, A. Palmowski, S. Hermann, T. Buttgerit, R. Biesen, G.R. Burmester, Y. Palmowski, M. Boers, J.H. Stone, C. Dejaco, and F. Buttgerit, *Optimising both disease control and glucocorticoid dosing is essential for bone protection in patients with rheumatic disease*. Ann Rheum Dis, 2022. **81**(9): p. 1313-22.
158. Orsolini, G., I.E.M. Bultink, G. Adami, A. Fassio, O. Viapiana, A. Giollo, D. Gatti, and M. Rossini, *Bone health, an often forgotten comorbidity in systemic lupus erythematosus: a comment on the new recommendations*. Ann Rheum Dis, 2020. **79**(11): p. e150.
159. Tedeschi, S.K., S.C. Kim, H. Guan, J.M. Grossman, and K.H. Costenbader, *Comparative Fracture Risks Among United States Medicaid Enrollees With and Those Without Systemic Lupus Erythematosus*. Arthritis Rheumatol, 2019. **71**(7): p. 1141-1146.
160. Edens, C. and A.B. Robinson, *Systemic lupus erythematosus, bone health, and osteoporosis*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2015. **22**(6): p. 422-31.
161. Di Munno, O., M. Mazzantini, A. Delle Sedie, M. Mosca, and S. Bombardieri, *Risk factors for osteoporosis in female patients with systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2004. **13**(9): p. 724-30.
162. Bultink, I.E., W.F. Lems, P.J. Kostense, B.A. Dijkmans, and A.E. Voskuyl, *Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(7): p. 2044-50.
163. Mendoza-Pinto, C., A. Rojas-Villarraga, N. Molano-Gonzalez, E.A. Jimenez-Herrera, M.L. Leon-Vazquez, A. Montiel-Jarquín, M. Garcia-Carrasco, and R. Cervera, *Bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-regression*. PLoS One, 2018. **13**(6): p. e0196113.
164. Zhu, T.Y., J.F. Griffith, S.K. Au, X.L. Tang, A.W. Kwok, P.C. Leung, E.K. Li, and L.S. Tam, *Bone mineral density change in systemic lupus erythematosus: a 5-year followup study*. J Rheumatol, 2014. **41**(10): p. 1990-7.
165. Bultink, I.E. and W.F. Lems, *Systemic lupus erythematosus and fractures*. RMD Open, 2015. **1**(Suppl 1): p. e000069.
166. Shevchuk, S.V., L.P. Denyshchych, L.I. Marynych, I.P. Kuvikova, I.V. Kurilenko, and O.V. Shevchuk, *Peculiarities of Bone Mineral Density in Women of Different Reproductive Age with Systemic Lupus Erythematosus*. Wiad Lek, 2021. **74**(2): p. 303-309.
167. Cormier, C.L., O.; Poriau, S. *TBS in Routine Clinical Practice: Proposals of Use*. 2012 [cited 2023 June 28]; Available from: https://menges-schweiz.com/wp-content/uploads/2020/08/Atlas_TBS.pdf.
168. Backhaus, K.E., B.; Plinke, W.; Weiber, R., *Regressionsanalyse*, in *Multivariate Analysemethoden: Eine anwendungsorientierte Einführung*. 2018, Springer Gabler Berlin, Heidelberg. p. 58-124.
169. Schneider, A., G. Hommel, and M. Blettner, *Linear regression analysis: part 14 of a series on evaluation of scientific publications*. Deutsches Ärzteblatt International, 2010. **107**(44): p. 776.
170. Schneider, A., G. Hommel, and M. Blettner, *Linear regression analysis: part 14 of a series on evaluation of scientific publications*. Dtsch Arztebl Int, 2010. **107**(44): p. 776-82.
171. Bissantz, N. and J. Hagedorn, *Data Mining (Datenmustererkennung)*. Wirtschaftsinformatik, 2009. **51**(1): p. 139-144.
172. Schneider, H., *Nachweis und Behandlung von Multikollinearität*, in *Methodik der empirischen Forschung*, S. Albers, et al., Editors. 2009, Gabler Verlag: Wiesbaden. p. 221-236.
173. Bender, R., A. Ziegler, and S. Lange, *Logistische Regression*. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2007. **132**(S 01): p. e33-e35.
174. Mandrekar, J.N., *Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment*. Journal of Thoracic Oncology, 2010. **5**(9): p. 1315-1316.
175. Hayati Rezvan, P., K.J. Lee, and J.A. Simpson, *The rise of multiple imputation: a review of the reporting and implementation of the method in medical research*. BMC Med Res Methodol, 2015. **15**: p. 30.
176. Royston, P., *Multiple imputation of missing values*. The Stata Journal, 2004. **4**(3): p. 227-241.
177. Schneider, M., G. Baseler, O. Funken, S. Heberger, U. Kiltz, P. Klose, K. Krüger, J. Langhorst, W. Mau, and R. Oltman, *Management der frühen rheumatoiden Arthritis*. Zeitschrift für Rheumatologie, 2020. **79**(Suppl 1): p. 1-38.

178. Becker, A., R. Fischer, W.A. Scherbaum, and M. Schneider, *Osteoporosis screening in systemic lupus erythematosus: impact of disease duration and organ damage*. *Lupus*, 2001. **10**(11): p. 809-14.
179. Lakshminarayanan, S., S. Walsh, M. Mohanraj, and N. Rothfield, *Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus*. *J Rheumatol*, 2001. **28**(1): p. 102-8.
180. Correa-Rodríguez, M., G. Pocovi-Gerardino, J.-L. Callejas-Rubio, R. Ríos-Fernández, B. Rueda-Medina, and N. Ortego-Centeno, *Disease Damage Accrual and Low Bone Mineral Density in Female Patients with Systemic Lupus Erythematosus*. *Biological Research For Nursing*, 2021. **23**(4): p. 575-583.
181. Wiebe, E., E.C. Schilling, D. Huscher, A. Palmowski, Z. Boyadzhieva, S. Hermann, B. Muche, T. Alexander, F. Hiepe, and F. Buttgerit, *Assoziation von krankheitsspezifischen Risikofaktoren mit niedriger Knochendichte und Osteoporose bei Patienten mit Systemischem Lupus Erythematoses*. *Osteologie*, 2023. **32**(03): p. V 2.5.
182. Gu, C., R. Zhao, X. Zhang, Z. Gu, W. Zhou, Y. Wang, J. Guo, Y. Bao, C. Sun, C. Dong, and J. Gao, *A meta-analysis of secondary osteoporosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors*. *Arch Osteoporos*, 2019. **15**(1): p. 1.
183. Cramarossa, G., M.B. Urowitz, J. Su, D. Gladman, and Z. Touma, *Prevalence and associated factors of low bone mass in adults with systemic lupus erythematosus*. *Lupus*, 2017. **26**(4): p. 365-372.
184. Dey, M. and M. Bukhari, *Predictors of fracture risk in patients with systemic lupus erythematosus*. *Lupus*, 2018. **27**(9): p. 1547-1551.
185. Cooper, C., E.J. Atkinson, W. MichaelO'Fallon, and J.L. Melton III, *Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989*. *Journal of bone and mineral research*, 1992. **7**(2): p. 221-227.
186. Mendoza-Pinto, C., M. García-Carrasco, H. Sandoval-Cruz, M. Muñoz-Guarneros, R.O. Escárcega, M. Jiménez-Hernández, P. Munguía-Realpozo, M. Sandoval-Cruz, M. Delezé-Hinojosa, A. López-Colombo, and R. Cervera, *Risk factors of vertebral fractures in women with systemic lupus erythematosus*. *Clin Rheumatol*, 2009. **28**(5): p. 579-85.
187. Jacobs, J., L.A. Korswagen, A.M. Schilder, L.H. van Tuyl, B.A. Dijkmans, W.F. Lems, A.E. Voskuyl, and I.E. Bultink, *Six-year follow-up study of bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus*. *Osteoporos Int*, 2013. **24**(6): p. 1827-33.
188. Yee, C.S., N. Crabtree, J. Skan, N. Amft, S. Bowman, D. Situnayake, and C. Gordon, *Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus*. *Ann Rheum Dis*, 2005. **64**(1): p. 111-3.
189. Sels, F., J. Dequeker, J. Verwilghen, and J.M. Mbuyi-Muamba, *SLE and osteoporosis: dependence and/or independence on glucocorticoids*. *Lupus*, 1996. **5**(2): p. 89-92.
190. Coimbra, I.B. and L.T. Costallat, *Bone mineral density in systemic lupus erythematosus and its relation to age at disease onset, plasmatic estradiol and immunosuppressive therapy*. *Joint Bone Spine*, 2003. **70**(1): p. 40-5.
191. Mok, C.C., S.K.Y. Ying, C.H. To, and K.M. Ma, *Bone mineral density and body composition in men with systemic lupus erythematosus: a case control study*. *Bone*, 2008. **43**(2): p. 327-331.
192. Mori, Y., K. Baba, A. Kogure, T. Izumiyama, M. Matsuda, N. Mori, T. Ishii, and E. Itoi, *Assessment of the risk of low bone mineral density in premenopausal Japanese female patients with systemic lupus erythematosus*. *J Orthop*, 2018. **15**(1): p. 89-93.
193. de Pablo, P., M.S. Cooper, and C.D. Buckley, *Association between bone mineral density and C-reactive protein in a large population-based sample*. *Arthritis Rheum*, 2012. **64**(8): p. 2624-31.
194. Lim, H.S., Y.H. Park, and S.K. Kim, *Relationship between Serum Inflammatory Marker and Bone Mineral Density in Healthy Adults*. *J Bone Metab*, 2016. **23**(1): p. 27-33.
195. Wu, Z.J., J.L. He, R.Q. Wei, B. Liu, X. Lin, J. Guan, and Y.B. Lan, *C-reactive protein and risk of fracture: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies*. *Osteoporos Int*, 2015. **26**(1): p. 49-57.
196. Almeded, K., H. Forsblad d'Elia, G. Kvist, C. Ohlsson, and H. Carlsten, *Prevalence and risk factors of osteoporosis in female SLE patients-extended report*. *Rheumatology (Oxford)*, 2007. **46**(7): p. 1185-90.
197. Alele, J.D., D.L. Kamen, K.J. Hunt, and R. Ramsey-Goldman, *Bone geometry profiles in women with and without SLE*. *J Bone Miner Res*, 2011. **26**(11): p. 2719-26.
198. Compeyrot-Lacassagne, S., P.N. Tyrrell, E. Atenafu, A.S. Doria, D. Stephens, D. Gilday, and E.D. Silverman, *Prevalence and etiology of low bone mineral density in juvenile systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 2007. **56**(6): p. 1966-73.

199. Petri, M. and L.S. Magder, *Comparison of Remission and Lupus Low Disease Activity State in Damage Prevention in a United States Systemic Lupus Erythematosus Cohort*. *Arthritis Rheumatol*, 2018. **70**(11): p. 1790-1795.
200. Gilboe, I.M., T.K. Kvien, G. Haugeberg, and G. Husby, *Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls*. *Ann Rheum Dis*, 2000. **59**(2): p. 110-5.
201. Jung, J.Y., S.T. Choi, S.H. Park, S.R. Kwon, H.A. Kim, S.S. Kim, S.H. Kim, and C.H. Suh, *Prevalence of osteoporosis in patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter comparative study of the World Health Organization and fracture risk assessment tool criteria*. *Osteoporos Sarcopenia*, 2020. **6**(4): p. 173-178.
202. Bultink, I.E.M., *Bone Disease in Connective Tissue Disease/Systemic Lupus Erythematosus*. *Calcif Tissue Int*, 2018. **102**(5): p. 575-591.
203. Leffler, J., A.A. Bengtsson, and A.M. Blom, *The complement system in systemic lupus erythematosus: an update*. *Ann Rheum Dis*, 2014. **73**(9): p. 1601-6.
204. Dima, A., C. Jurcut, and C. Baicus, *The impact of anti-U1-RNP positivity: systemic lupus erythematosus versus mixed connective tissue disease*. *Rheumatol Int*, 2018. **38**(7): p. 1169-1178.
205. Ching, K.H., P.D. Burbelo, C. Tipton, C. Wei, M. Petri, I. Sanz, and M.J. Iadarola, *Two major autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus*. *PLoS One*, 2012. **7**(2): p. e32001.
206. Xiong, J., G. Wang, T. Xu, R. Liu, S. Yu, Y. Wang, and R. Wu, *Anti-RNP Antibody: A Potential Novel Predictor for Osteonecrosis in Systemic Lupus Erythematosus*. *Front Med (Lausanne)*, 2022. **9**: p. 847875.
207. Biesen, R., C. Demir, F. Barkhudarova, J.R. Grun, M. Steinbrich-Zollner, M. Backhaus, T. Haupt, M. Rudwaleit, G. Riemekasten, A. Radbruch, F. Hiepe, G.R. Burmester, and A. Grutzkau, *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**(4): p. 1136-45.
208. Touvier, J., R. Winzenrieth, H. Johansson, J.P. Roux, J. Chaintreuil, H. Toumi, R. Jennane, D. Hans, and E. Lespessailles, *Fracture discrimination by combined bone mineral density (BMD) and microarchitectural texture analysis*. *Calcif Tissue Int*, 2015. **96**(4): p. 274-83.
209. Natsui, K., K. Tanaka, M. Suda, A. Yasoda, Y. Sakuma, A. Ozasa, S. Ozaki, and K. Nakao, *High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass*. *Osteoporos Int*, 2006. **17**(1): p. 105-8.
210. Wu, S.Y., H.H. Jia, D. Hans, J. Lan, L.Y. Wang, J.X. Li, and Y.Z. Cai, *Assessment of volumetric bone mineral density of the femoral neck in postmenopausal women with and without vertebral fractures using quantitative multi-slice CT*. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2009. **10**(7): p. 499-504.
211. Ekblom-Kullberg, S., H. Kautiainen, P. Alha, M. Leirisalo-Repo, and H. Julkunen, *Frequency of and risk factors for symptomatic bone fractures in patients with systemic lupus erythematosus*. *Scand J Rheumatol*, 2013. **42**(5): p. 390-3.

6. Anhang

6.1 Fragebogen der Rh-GIOP-Sprechstunde



Erfassungsbogen Rh-GIOP Sprechstunde

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie

von Sprechstundenhilfe auszufüllen

<input type="checkbox"/> Erstvorstellung	<input type="checkbox"/> Wiedervorstellung	GIOP-ID: _____	LabCode: _____
Erhebungsdatum: _____		Erfasser: _____	
Überwiesen von: _____		Versicherung: <input type="checkbox"/> privat <input type="checkbox"/> gesetzlich	

Persönliches (bitte vom Patienten ausfüllen)

Vor- und Nachname: _____ Geburtsdatum: _____

Geschlecht: w m

Falls weiblich:

1. Wie alt waren Sie als Ihre erste Periodenblutung eintrat? _____

2. Haben Sie noch regelmäßig eine Periodenblutung? nein ja

Falls nein: Wie alt waren Sie bei Ihrer letzten Periodenblutung? _____

3. Sind Sie schwanger gewesen? nein ja, wie oft? _____

Wenn ja: Wie viele Geburten hatten Sie? _____

Wie lange haben Sie insgesamt gestillt (Monate) _____

4. Haben Sie die Pille als Verhütungsmittel oder zur Zyklusregulierung verwendet? nein *Wenn ja, wie lange?* _____

SA: alleinlebend verheiratet / Partnerschaft geschieden verwitwet

Haben Sie eine Pflegestufe oder Schwerbehinderung? nein ja, welche? _____

Beruf:	Monatliches Nettoeinkommen:	Höchster Bildungsabschluss:
<input type="checkbox"/> berentet	<input type="checkbox"/> < 1000 €	<input type="checkbox"/> kein Schulabschluss
<input type="checkbox"/> arbeitsuchend	<input type="checkbox"/> 1000 – 2500 €	<input type="checkbox"/> Haupt/Realschule
<input type="checkbox"/> berufstätig,	<input type="checkbox"/> 2500 – 4000 €	<input type="checkbox"/> Hochschulreife
als: _____	<input type="checkbox"/> > 4000 €	<input type="checkbox"/> abgeschl. Lehre
		<input type="checkbox"/> Hochschulabschluss
		<input type="checkbox"/> Meisterausbildung
		<input type="checkbox"/> Promotion / Habilitation

Fragen zur rheumatologischen Erkrankung und Osteoporose

Wie heißt Ihre rheumatologische Erkrankung: _____

Wann wurde die Diagnose gestellt: _____

Welche anderen Erkrankungen / Allergien sind bei Ihnen bekannt?

GIOP-ID: _____
Datum: _____

Erfassungsbogen Rh-GIOP Sprechstunde



Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie

Ist bei Ihnen eine Osteoporose bekannt? nein ja, seit: _____

Ist bei Ihren Verwandten **ersten** Grades (Mutter, Vater, Geschwister) eine Osteoporose festgestellt worden? nein ja nicht bekannt

Hatten eine oder mehrere der betroffene(n) Person(en) einen Knochenbruch, der auf eine Osteoporose zurückgeführt wurde? nein ja nicht bekannt

Hatten Sie jemals einen Knochenbruch? nein ja

Wenn ja, wo?

Wann?

- | | |
|---|-------|
| <input type="checkbox"/> Oberschenkel (___ Hals / ___ Schaft) | _____ |
| <input type="checkbox"/> Wirbelkörper: _____ | _____ |
| <input type="checkbox"/> Kreuzbein | _____ |
| <input type="checkbox"/> Sitz-Schambein | _____ |
| <input type="checkbox"/> Rippen: _____ | _____ |
| <input type="checkbox"/> Oberarm: (___ Schaft / ___ Hals) | _____ |
| <input type="checkbox"/> Unterschenkel | _____ |
| <input type="checkbox"/> Unterarm: (___ Elle / ___ Speiche) | _____ |
| <input type="checkbox"/> Sprunggelenk | _____ |
| <input type="checkbox"/> Schlüsselbein | _____ |
| <input type="checkbox"/> andere: _____ | _____ |

Wodurch kam es zu diesem Knochenbruch (bzw. Knochenbrüchen)?

- ohne bes. Ursache (im Alltag, z.B. beim Heben, Tragen, Laufen, Stolpern, u.ä.)
 durch schweren Sturz (z.B. von Leiter, Stuhl, Treppe, Baum, u.ä.)
 durch einen Unfall (z.B. Verkehrsunfall)
 andere: _____

Welche Behandlung fand bei der Fraktur statt?

- konservativ (keine OP) Operation (Platte/Schrauben, künstliches Gelenk)

Traten Probleme bei der Frakturheilung auf? nein ja

Wenn ja: Ist Ihnen die Ursache hierfür bekannt?

- nicht bekannt Infektion Materialschaden erneuter Bruch

Fragen zu Lebensstil / Ernährung

Sind Sie in den letzten Jahren deutlich kleiner geworden (>4 cm)? nein ja

Wenn ja, um wie viele cm? _____

Haben Sie in den letzten 2 Jahren Gewicht verloren? nein ja

Wenn ja, wie viel kg? _____

Trinken Sie Alkohol? nein ja: gelegentl. regelmäßig >2 Gläser/Tag

Rauchen Sie? Nieraucher Ja / Exraucher *Wenn ja, wie viel / lange?* _____

Sind Sie täglich mehr als 30 Min. in der Sonne? nein ja

Konsumieren Sie täglich mehr als 0,5L Milch/Milchprodukte? nein ja

GIOP-ID: _____
Datum: _____

Erfassungsbogen Rh-GIOP Sprechstunde

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie

Fragen zu Sturz und Sturzrisiko

Sind Sie in den letzten 6 Monaten gestürzt? nein ja, 1-2 x > 2x

Wenn ja, was war die Ursache dafür?

keine Ursache

Glatteis

Teppichkante, Schwielen

Kreislaufprobleme

andere: _____

Leiden Sie an Schwindel? nein ja

Habe Sie vermehrte Angst davor, im Alltag (erneut) zu stürzen? nein ja

Fühlen Sie sich unsicher beim Gehen? nein ja

Hatten Sie einen Schlaganfall? nein ja

Nehmen Sie Schlaf- oder Beruhigungsmittel ein? nein ja

Sehen Sie schlecht? (z.B. sehr starke Brille, Stabsehen) nein ja

Tragen Sie Hüftprotektoren? nein ja

Fragen zur Beweglichkeit / körperlichen Aktivität

Sind Sie täglich länger als 15 Min im Freien? nein ja

Verlassen Sie täglich länger als 1 Stunde Ihre Wohnung zum Einkaufen, Radfahren, Gartenarbeit, u.a.? nein ja

Sind Sie regelmäßig körperlich aktiv? nein ja

Wenn ja, welche Aktivität(en) und wie oft pro Woche? _____

Sind Sie in Ihrer Beweglichkeit eingeschränkt? nein ja

Wenn ja: Sind Sie gehbehindert? nein ja

Benutzen Sie eine Gehhilfe? nein ja

Fragen zu Schmerzen

Haben Sie Rückenschmerzen? nein ja

Wenn ja: Wo und seit wann?

Halswirbelsäule seit: _____

Brustwirbelsäule seit: _____

Lendenwirbelsäule seit: _____

Wie stark sind die Schmerzen auf einer Skala von 0-10 _____

(0= kein Schmerz, 10= max. vorstellbarer Schmerz):

Sind diese Schmerzen plötzlich aufgetreten? nein ja

Haben Sie die Schmerzen akut verschlechtert? nein ja

GIOP-ID: _____
Datum: _____

Erfassungsbogen Rh-GIOP Sprechstunde



Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie

Fragen zu Medikamenten

Nehmen Sie Medikamente zur Vorbeugung oder Behandlung der Osteoporose ein, bzw. haben Sie mal Medikamente dieser Art eingenommen? nein ja
Wenn ja, welche?

Präparat	Dosis	Beginn	Ende

Welche Medikamente nehmen Sie (bzw. haben Sie) zur Behandlung Ihrer rheumatologischen Erkrankung ein(genommen)?

Präparat	Dosis	Beginn	Ende

Glukokortikoid-Kumulativedosis (Prednisolon-Äquivalent): _____

Welche anderen Medikamente nehmen Sie ein? (Schmerzmittel, Magenschutz, etc.)

GIOP-ID: _____
Datum: _____

Erfassungsbogen Rh-GIOP Sprechstunde



Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie

UNTERSUCHUNGSBOGEN (vom behandelnden Arzt auszufüllen)

Ausgangsgröße (cm): _____ (Patientenangabe)

Größe (cm): _____ Gewicht (kg): _____

Körperlicher Habitus: schlank adipös cushingoid unauffällig

Deformitäten:

Tannenbaumphänomen:

Stauchungsschmerz:

Klopfschmerz:

Muskelschmerzen:

Muskelatrophie:

Hautatrophie:

Ekchymosen:

Chair-rising Test (5x): _____(sek)

Stand up & go: _____(sek)

Tandemstand: _____(sek) (max. 10sek)

Bemerkungen: _____

6.2 Variablenselektion für Regressionsanalysen

Tabelle 19: Variablenselektion für Regressionsanalysen.

Medizinisch vorselektierte Variablen, die für das lineare Regressionsmodell der T-Scores berücksichtigt wurden.

Hoch erwarteter Einfluss	Valide (n)	Valide (%)
Alter	110	100.0
Geschlecht	110	100.0
BMI	110	100.0
Anti-osteoporotische Medikation (Bisphosphonate, Teriparatid, Denosumab)	110	100.0
Menopause	110	100.0
Moderat erwarteter Einfluss		
Aktuelle GC-Dosis	110	100.0
Dauer der GC-Behandlung (Jahre)	109	99.1
Kumulative GC-Dosis (g)	110	100.0
Krankheitsdauer (Jahre)	103	100.0
SLEDAI-2K	108	98.2
Lupusnephritis	38 bzw. 110	34.5 bzw. 100.0
Aktive Lupusnephritis	21 bzw. 102	19.1 bzw. 92.7
Einsatz von Cyclophosphamid	110	100.0
Einsatz von Belimumab	110	100.0
Vertebrale (niedrigtraumatische) Frakturen	110	100.0
Nicht-vertebrale (niedrigtraumatische) Frakturen	110	100.0
25(OH) Vitamin-D (nmol/l)	99	90.0
Vitamin D Mangel (<50 nmol/L)	99	90.0
Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren	110	100.0
Desoxypyridinolin (nmol)	70	63.6
Einsatz von Hydroxychloroquin	110	100.0
Sonnenexposition (> 30 min / d)	109	99.1
Hyperparathyroidismus	93	84.5
Klinische Remission	108	98.2

Schwach erwarteter Einfluss		
ANA-Titer	107	97.3
Komplementfaktor (C3/C4)	90	81.8
Siglec-1	65	59.1
Proteinurie	57	51.8
Serum-Kreatinin	105	95.5
Lupusnephritis (Klasse)	100	90.9
Bedarf an pflegerischer Unterstützung	104	94.5
Familienanamnese für Osteoporose	107	97.3
Familienanamnese für osteoporotische Frakturen	109	99.1
Vitamin-D Supplementation	110	100.0
CRP	102	92.7
Tägliche Calciumaufnahme	110	100.0
Knochenalkalische Phosphatase (ug/l)	68	63.6
Aktives Rauchen	110	100.0
Anzahl der Schwangerschaften	110	100.0
Alkalische Phosphatase (Einheiten/l)	74	67.3
Harnsäure (mg/dl)	41	37.3
Osteocalcin (ng/ml)	84	76.4
Positivität für Anti-SS-B / La-Antikörper	98	89.1
Positivität für Anti-SS-A / Ro-Antikörper	98	89.1
Positivität für U1-RNP-Antikörper	99	90.0
NSAIDs	110	100.0

7. Eidesstaatliche Versicherung

„Ich, Elisa Celine Schilling, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Identifizierung von Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer Osteoporose bei Patienten mit Systemischem Lupus Erythematodes (Identification of factors influencing the development of osteoporosis in patients with 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

8. Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Elisa Celine Schilling hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Wiebe, E., E.C. Schilling, D. Huscher, A. Palmowski, Z. Boyadzhieva, S. Hermann, B. Muche, T. Alexander, F. Hiepe, and F. Buttgereit, Assoziation von krankheitsspezifischen Risikofaktoren mit niedriger Knochendichte und Osteoporose bei Patienten mit Systemischem Lupus Erythematodes. [abstract]. Osteologie, 2023. 32(03): p. V 2.5.

Beitrag der Doktorandin im Einzelnen:

- Fragestellung: Entwicklung der Fragestellung in Zusammenarbeit mit den erstbetreuenden Personen (Prof. Dr. med. Frank Buttgereit und Dr. med. Edgar Wiebe), wobei das Studienkonzept/-protokoll bereits durch die Initiierung des Rh-GIOP-Projektes (mit Beginn im Jahr 2015) vorgegeben war.
- Anfertigung eines statistischen Analyseplans: Die Wahl der statistischen Analysen sowie das Erstellen eines statistischen Analyseplans erfolgte nach Beratung durch die Statistikerin Dr. Dörte Huscher.
- Datenerfassung: Akquise der zwischen 23. Juli 2015 bis 17. Januar 2022 im Rahmen der Rh-GIOP-Studie prospektiv erhobenen Daten aus bestehender Rh-GIOP-Biodatenbank. Selbstständige Erhebung krankheitsspezifischer Einflussfaktoren des SLE aus elektronischen Patientenakten der klinikinternen Krankenhaus-Management-Software SAP, die initial nicht Bestandteil der Rh-GIOP-Datenbank waren, aber um den Zeitpunkt der Vorstellung in der Rh-GIOP-Sprechstunde vorlagen.
- Datenaufbereitung- und Vorbereitung für nachfolgende statistische Analysen
- Auswertung: Statistische Auswertung der erhobenen Daten mit *IBM SPSS Statistics* Version 28.0, sowie Interpretation der Ergebnisse der durchgeführten Regressions- und ROC-Analysen.
- Verschriftlichung des Abstracts: Die schriftliche Anfertigung des Abstracts wurde in Zusammenarbeit mit Dr. med. Edgar Wiebe vorgenommen. Eine kritische Überprüfung des Abstracts mit inhaltlichen und formalen Korrekturvorschlägen wurde von Prof. Dr. med. Frank Buttgereit und den weiteren Ko-Autoren und Ko-Autorinnen vorgenommen. Die Überarbeitung und anschließende Finalisierung des Abstracts erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med. Edgar Wiebe.

Wiebe, E., E.C. Schilling, D. Huscher, A. Palmowski, Z. Boyadzhieva, S. Hermann, B. Muche, T. Alexander, F. Hiepe, and F. Buttgereit, POS0396 Disease Severity is associated with Low Bone Mineral Density and Osteoporosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. [abstract]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2023. 82(suppl 1): p. 453-454.

Beitrag der Doktorandin im Einzelnen:

- Fragestellung: Entwicklung der Fragestellung in Zusammenarbeit mit den erstbetreuenden Personen (Prof. Dr. med. Frank Buttgereit und Dr. med. Edgar Wiebe), wobei das Studienkonzept/-protokoll bereits durch die Initiierung des Rh-GIOP-Projektes (mit Beginn im Jahr 2015) vorgegeben war.
- Anfertigung eines statistischen Analyseplans: Die Wahl der statistischen Analysen sowie das Erstellen eines statistischen Analyseplans erfolgte nach Beratung durch die Statistikerin Dr. Dörte Huscher.
- Datenerfassung: Akquise der zwischen 23. Juli 2015 bis 17. Januar 2022 im Rahmen der Rh-GIOP-Studie prospektiv erhobenen Daten aus bestehender Rh-GIOP-Biodatenbank. Selbstständige Erhebung krankheitsspezifischer Einflussfaktoren des SLE aus elektronischen Patientenakten der klinikinternen Krankenhaus-Management-Software SAP, die initial nicht Bestandteil der Rh-GIOP-Datenbank waren, aber um den Zeitpunkt der Vorstellung in der Rh-GIOP-Sprechstunde vorlagen.
- Datenaufbereitung- und Vorbereitung für nachfolgende statistische Analysen
- Auswertung: Statistische Auswertung der erhobenen Daten mit *IBM SPSS Statistics* Version 28.0, sowie Interpretation der Ergebnisse der durchgeführten Regressions- und ROC-Analysen.
- Verschriftlichung des Abstracts: Die schriftliche Anfertigung des Abstracts wurde in Zusammenarbeit mit Dr. med. Edgar Wiebe vorgenommen. Eine kritische Überprüfung des Abstracts mit inhaltlichen und formalen Korrekturvorschlägen wurde von Prof. Dr. med. Frank Buttgereit und den weiteren Ko-Autoren und Ko-Autorinnen vorgenommen. Die Überarbeitung und anschließende Finalisierung des Abstracts erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med. Edgar Wiebe.

Wiebe, E., E. Schilling, D. Huscher, A. Palmowski, Z. Boyadzhieva, S. Hermann, B. Muche, T. Alexander, F. Hiepe, and F. Buttgereit, Lupus Nephritis Is Strongly Associated with Low Bone Mineral Density and Osteoporosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. [abstract]. *Arthritis Rheumatol.*, 2023. 75 (suppl 9).

Beitrag der Doktorandin im Einzelnen:

- Fragestellung: Entwicklung der Fragestellung in Zusammenarbeit mit den erstbetreuenden Personen (Prof. Dr. med. Frank Buttgereit und Dr. med. Edgar Wiebe), wobei das Studienkonzept/-protokoll bereits durch die Initiierung des Rh-GIOP-Projektes (mit Beginn im Jahr 2015) vorgegeben war.
- Anfertigung eines statistischen Analyseplans: Die Wahl der statistischen Analysen sowie das Erstellen eines statistischen Analyseplans erfolgte nach Beratung durch die Statistikerin Dr. Dörte Huscher.
- Datenerfassung: Akquise der zwischen 23. Juli 2015 bis 17. Januar 2022 im Rahmen der Rh-GIOP-Studie prospektiv erhobenen Daten aus bestehender Rh-GIOP-Biodatenbank. Selbstständige Erhebung krankheitsspezifischer Einflussfaktoren des SLE aus elektronischen Patientenakten der klinikinternen Krankenhaus-Management-Software SAP, die initial nicht Bestandteil der Rh-GIOP-Datenbank waren, aber um den Zeitpunkt der Vorstellung in der Rh-GIOP-Sprechstunde vorlagen.
- Datenaufbereitung- und Vorbereitung für nachfolgende statistische Analysen
- Auswertung: Statistische Auswertung der erhobenen Daten mit *IBM SPSS Statistics* Version 28.0, sowie Interpretation der Ergebnisse der durchgeführten Regressions- und ROC-Analysen.
- Verschriftlichung des Abstracts: Die schriftliche Anfertigung des Abstracts wurde in Zusammenarbeit mit Dr. med. Edgar Wiebe vorgenommen. Eine kritische Überprüfung des Abstracts mit inhaltlichen und formalen Korrekturvorschlägen wurde von Prof. Dr. med. Frank Buttgereit und den weiteren Ko-Autoren und Ko-Autorinnen vorgenommen. Die Überarbeitung und anschließende Finalisierung des Abstracts erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. med. Edgar Wiebe.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

9. Tabellarischer Lebenslauf

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

10. Publikationsliste

Wiebe, E., E.C. Schilling, D. Huscher, A. Palmowski, Z. Boyadzhieva, S. Hermann, B. Muehe, T. Alexander, F. Hiepe, and F. Buttgerit, Assoziation von krankheitsspezifischen Risikofaktoren mit niedriger Knochendichte und Osteoporose bei Patienten mit Systemischem Lupus Erythematoses. [abstract]. Osteologie, 2023. 32(03): p. V 2.5.

Wiebe, E., E.C. Schilling, D. Huscher, A. Palmowski, Z. Boyadzhieva, S. Hermann, B. Muehe, T. Alexander, F. Hiepe, and F. Buttgerit, POS0396 Disease Severity is associated with Low Bone Mineral Density and Osteoporosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. [abstract]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2023. 82(suppl 1): p. 453-454.

Wiebe, E., E. Schilling, D. Huscher, A. Palmowski, Z. Boyadzhieva, S. Hermann, B. Muehe, T. Alexander, F. Hiepe, and F. Buttgerit, Lupus Nephritis Is Strongly Associated with Low Bone Mineral Density and Osteoporosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. [abstract]. Arthritis Rheumatol., 2023. 75 (suppl 9).

Nicht in Zusammenhang mit diesem Projekt:

Niemann, M., F. Graef, F. Hahn, E.C. Schilling, T. Maleitzke, S. Tsitsilonis, U. Stöckle, and S. Märdian, Emergency thoracotomies in traumatic cardiac arrests following blunt trauma – experiences from a German level I trauma center. European Journal of Trauma and Emergency Surgery, 2023. 49(5): p. 2177-2185.

11. Danksagung

Die Erstellung dieser Dissertationsschrift wäre ohne die Unterstützung und Mitwirkung vieler Menschen nicht möglich gewesen.

Zunächst möchte ich mich an dieser Stelle bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Frank Buttgerit für die Überlassung des Themas, die verlässliche Begleitung dieser Arbeit und das in mich gesetzte Vertrauen bedanken.

Ein besonderer Dank gebührt Dr. med. Edgar Wiebe, dessen Engagement und Geduld einen entscheidenden Beitrag zur erfolgreichen Umsetzung dieser Arbeit geleistet haben. Ich bedanke mich für die verlässliche und kollegiale Betreuung meiner wissenschaftlichen Bemühungen und für alles, was ich fachlich und menschlich von ihm lernen durfte. Besonders schätze ich die herzliche und stets geduldige Art, mit der er mir detailliert die Methodik wissenschaftlichen Arbeitens sowie die Präsentation von Ergebnissen vermittelte. Der Spaß und die Freude an dieser Promotionsarbeit stellen für mich einen bleibenden Antrieb für weitere Forschungsbemühungen dar.

Ein weiterer Dank gilt Dr. Dörte Huscher für ihre statistische Beratung, ihre geduldige Unterstützung bei allen aufgetretenen statistischen Fragestellungen und den praktischen Hilfen bei Anwenderproblemen.

Als nächstes bedanke ich mich bei Dr. med. Burkhard Muche und dem Team der Rh-GIOP-Sprechstunde für die sehr freundliche kollegiale Unterstützung.

Meinen Eltern und Großeltern danke ich für ihre immerwährende Unterstützung und Ermutigung bei all meinen Zielen.

12. Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Name, Vorname: Schilling, Elisa Celine

Emailadresse: elisa-celine.schilling@charite.de

Matrikelnummer: 224178

PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Frank Buttgereit

Promotionsinstitution / Klinik: CC13 Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Virchowweg 10 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562172
Frank.konietschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Elisa Celine Schilling innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 28.02.2022
- Termin 2: 11.08.2022
- Termin 3: 24.11.2022
- Termin 4: 17.05.2023

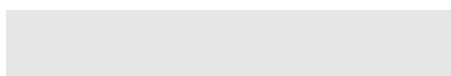
Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Erstellung und Auswertung Multiple-Imputation-Datensätze, Problembehandlung bei nicht konvergierender Imputation, gepoolte Ergebnisse von MI-Analysen, Alternativen bei Variablenselektionsverfahren ohne automatisches Pooling
- Transformationen für unsymmetrisch verteilte Daten
- Korrelationsanalysen
- Lineare und Logistische Regression, Interpretation Ergebnistabellen
- ROC-Analyse, Interpretation AUC-Grafik und Output, Kombination von gegensätzlich gerichteten Variablen

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 02.11.2023

Name des Beraters/ der Beraterin: Dr. Dörte Huscher



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel



UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin