

Aus der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und  
Klinische Immunologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Retrospektive Analyse zur Wirksamkeit der Therapie  
mit dem monoklonalen Anti-BLyS/BAFF-Antikörper Belimumab  
beim systemischen Lupus erythematodes  
unter Berücksichtigung immunologischer Biomarker  
und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anne von Bülow

aus Crivitz

Datum der Promotion: 3. Dezember 2021

*Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen einer Posterpräsentation beim 46. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) im September 2018 in Mannheim präsentiert und veröffentlicht.*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>VII</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>VIII</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>IX</b>
<b>Abstract (english) .....</b>	<b>XI</b>
<b>Abstrakt (deutsch).....</b>	<b>XIII</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Der systemische Lupus erythematoses .....</b>	<b>1</b>
1.1.1. Definition und Prävalenz.....	1
1.1.2. Mortalität .....	1
1.1.3. Ätiologie .....	1
1.1.4. Organmanifestationen .....	2
1.1.5. Antiphospholipidyndrom und Sjögren-Syndrom.....	3
1.1.6. Medikamenteninduzierter SLE .....	4
1.1.7. Labordiagnostik .....	4
1.1.8. Klassifikationskriterien .....	5
1.1.9. Krankheitsaktivität und Krankheitsaktivitäts-Scores.....	6
<b>1.2. Rolle der B-Zellen in der Pathogenese .....</b>	<b>7</b>
1.2.1. Allgemeine Betrachtungen .....	7
1.2.2. B-Zellen und B-Zell-Reifung .....	7
1.2.3. Plasmazellen und ihre Rolle bei Autoimmunerkrankungen.....	9
<b>1.3. Therapieoptionen.....</b>	<b>9</b>
1.3.1. Antimalariamittel .....	10
1.3.2. Glukokortikoide .....	10
1.3.3. Immunsuppressiva .....	12
1.3.4. Belimumab.....	13
1.3.5. Neue Therapiekonzepte.....	14

1.4.	<b>Lebensqualität und SLE</b> .....	17
1.5.	<b>Fragestellung</b> .....	18
<b>2.</b>	<b>Methoden</b> .....	<b>19</b>
2.1.	<b>Datenerhebung und Patient:innen</b> .....	<b>19</b>
2.2.	<b>Demografische Untersuchung und Medikation</b> .....	<b>20</b>
2.3.	<b>Krankheitsaktivität und Therapieansprechen</b> .....	<b>20</b>
2.3.1.	Krankheitsaktivitäts-Scores .....	20
2.3.1.1.	Krankheitsaktivitäts-Score SLEDAI-2K .....	20
2.3.1.2.	Krankheitsaktivitäts-Score LLDAS .....	21
2.3.1.3.	Krankheitsaktivitäts-Score cSLEDAI-2K zero .....	21
2.3.2.	Gruppenzuweisung nach Therapieansprechen .....	21
2.4.	<b>Laboruntersuchungen und Biomarkeranalyse</b> .....	<b>21</b>
2.4.1.	Durchflusszytometrie und Immunphänotypisierung.....	22
2.5.	<b>Subjektive Krankheitsaktivität</b> .....	<b>23</b>
2.5.1.	Der Fragebogen SF-36 zur Beschreibung des Gesundheitszustands .....	23
2.5.1.1.	Auswertung des SF-36 Fragebogens .....	23
2.5.1.2.	Vergleich der Skalenwerte mit der „deutschen Normstichprobe“ .....	24
2.5.2.	Die VAS zur Beschreibung der Schmerzen .....	24
2.6.	<b>Statistische Analyse</b> .....	<b>25</b>
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>26</b>
3.1.	<b>Charakterisierung des Patient:innenkollektivs</b> .....	<b>26</b>
3.1.1.	Demografische Daten und Gruppenzuteilung nach Therapieansprechen .....	26
3.1.2.	Behandlungsdauer .....	27
3.1.3.	Standardmedikation.....	27
3.2.	<b>Effekte der Therapie mit Belimumab</b> .....	<b>28</b>
3.2.1.	Glukokortikoidbedarf unter der Behandlung mit Belimumab.....	28
3.2.2.	Effekt der Belimumab-Therapie auf die Krankheitsaktivität und Organmanifestationen.....	30
3.2.3.	Effekt der Belimumab-Therapie auf immunologische Parameter .....	34
3.2.3.1.	Anti-dsDNA-Antikörper.....	34

3.2.3.2.	Komplementfaktoren C3 und C4 .....	37
3.2.3.3.	B-Zellpopulationen.....	40
3.2.3.4.	B-Zellen, Plasmazellen und Plasmablasten .....	41
3.2.3.5.	Naive B-Zellen und Gedächtnis-B-Zellen .....	43
3.2.3.6.	Siglec-1-Expression auf Monozyten .....	46
3.2.4.	Effekt der Belimumab-Therapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ...	46
3.2.4.1.	Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SF-36- Fragebogen .....	46
3.2.4.1.1.	SF-36-Gesamt-Score.....	47
3.2.4.1.2.	Skalen der körperlichen Gesundheit.....	48
3.2.4.1.3.	Körperliche Summenskala .....	49
3.2.4.1.4.	Skalen der psychischen Gesundheit.....	50
3.2.4.1.5.	Psychische Summenskala.....	52
3.2.4.2.	Beurteilung der Schmerzen durch die Patient:innen mittels VAS.....	52
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>54</b>
4.1.	Charakteristika des Patient:innenkollektivs.....	54
4.2.	Veränderungen der Krankheitsaktivität und des täglichen Glukokortikoidbedarfs unter Belimumab-Therapie.....	56
4.3.	Serologische Veränderungen unter Belimumab-Therapie.....	58
4.3.1.	Anti-dsDNA-Autoantikörper und Komplement .....	58
4.3.2.	Siglec-1-Expression auf Monozyten .....	59
4.3.3.	B-Zellen.....	60
4.4.	Veränderung der Lebensqualität unter Belimumab-Therapie .....	61
4.5.	Prädiktoren für das Therapieansprechen auf Belimumab.....	63
4.6.	Limitationen und Stärken dieser Studie .....	65
4.7.	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	65
<b>5.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>67</b>
<b>6.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>78</b>

<b>6.1. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K)- Erhebungsbogen .....</b>	<b>78</b>
<b>6.2. Short Form-36 Fragebogen .....</b>	<b>79</b>
<b>6.3. Ergebnisse der „deutschen Normstichprobe“ .....</b>	<b>85</b>
<b>7. Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>87</b>
<b>8. Lebenslauf .....</b>	<b>88</b>
<b>9. Publikationsliste .....</b>	<b>89</b>
<b>10. Danksagung .....</b>	<b>90</b>

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapieschema des nicht-renalen systemischen Lupus erythematoses .....	11
Abbildung 2: Neue therapeutische Targets des systemischen Lupus erythematoses .....	15
Abbildung 3: Glukokortikoidbedarf der Non-Responder und Responder im Therapieverlauf....	29
Abbildung 4: SLEDAI-2K-Gesamt-Score der Gesamtkohorte im Therapieverlauf.....	31
Abbildung 5: Anti-dsDNA-Antikörper der Gesamtkohorte im Therapieverlauf .....	35
Abbildung 6: Komplementfaktor C3 der Non-Responder und Responder im Therapieverlauf...	39
Abbildung 7: Komplementfaktor C4 der Non-Responder und Responder im Therapieverlauf...	40
Abbildung 8: B-Zellen (CD19+) der Gesamtkohorte im Therapieverlauf.....	42
Abbildung 9: Plasmazellen der Gesamtkohorte im Therapieverlauf.....	42
Abbildung 10: Plasmablasten der Gesamtkohorte im Therapieverlauf .....	43
Abbildung 11: Naive B-Zellen der Gesamtkohorte im Therapieverlauf.....	44
Abbildung 12: Gedächtnis-B-Zellen der Gesamtkohorte im Therapieverlauf .....	44
Abbildung 13: Mittlere relative Anteile der B-Zellpopulationen an allen B-Zellen im Therapieverlauf.....	45
Abbildung 14: SF-36-Gesamt-Score im Therapieverlauf .....	47
Abbildung 15: Skalen der körperlichen Gesundheit im Therapieverlauf.....	49
Abbildung 16: Körperliche Summenskala im Therapieverlauf.....	50
Abbildung 17: Skalen der psychischen Gesundheit im Therapieverlauf .....	51
Abbildung 18: Psychische Summenskala im Therapieverlauf .....	52
Abbildung 19: Visuelle Analogskala der Gesamtkohorte im Therapieverlauf .....	53
Abbildung 20: Visuelle Analogskala der Non-Responder und Responder im Therapieverlauf ..	53

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Lupusnephritis Klassifikation der International Society of Nephrology/Renal Pathology Society.....	3
Tabelle 2: EULAR/ARC Klassifikationskriterien des systemischen Lupus erythematoses.....	6
Tabelle 3: Klassifikationskriterien des systemischen Lupus erythematoses des American College of Rheumatology.....	19
Tabelle 4: Skalen und Definitionen des Short Form-36 Health Surveys.....	24
Tabelle 5: Demografische Angaben und Standardtherapie zu Beginn der Therapie.....	26
Tabelle 6: Glukokortikoidbedarf zu unterschiedlichen Therapiezeitpunkten.....	28
Tabelle 7: Klinische Manifestation (SLEDAI-2K) zu unterschiedlichen Therapiezeitpunkten...	32
Tabelle 8: Entwicklung der Anti-dsDNA-Antikörper im Therapieverlauf.....	36
Tabelle 9: Entwicklung der Komplementfaktoren C3 und C4 im Therapieverlauf.....	38
Tabelle 10: Entwicklung der B-Zell-Populationen im Therapieverlauf.....	40
Tabelle 11: Siglec-1-Expression auf Monozyten im Therapieverlauf.....	46
Tabelle 12: Anzahl der ausgewerteten SF-36 Fragebögen zu verschiedenen Therapiezeitpunkten.....	47
Tabelle 13: Anzahl der ausgewerteten Daten der Visuellen Analog Scala zu verschiedenen Therapiezeitpunkten.....	52



# Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
AGES	Allgemeiner Gesundheitszustand
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome
ANA	Antinukleäre Antikörper
Anti-dsDNA-Antikörper	Anti-double-stranded deoxyribonucleic acid-Antikörper
Anti-Sm-Antikörper	Anti-Smith-Antikörper
APRIL	A proliferation-inducing ligand
BAFF	B cell activating factor
BCMA	B cell maturation antigen
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
BLyS	B Lymphocyte Stimulator
BTK-Inhibitoren	Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren
CD	Cluster of differentiation
CRP	C-reaktives Protein
cSLEDAI-2K	Clinical Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000
CXCL12	C-X-C-Motiv Chemokin 12
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measurement
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMA	European Medicines Agency
EMRO	Emotionale Rollenfunktion
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	United States Food and Drug Administration
HEp2-Zellen	Human epithelial type 2-Zellen
HRQoL	Health-related quality of life
IFT	Immunfluoreszenz
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IQOLA	International Quality of Life Assessment
ISN/RPS	Society of Nephrology/Renal Pathology Society
JAK- 1/2	Janus Kinase-1/2

KÖFU	Körperliche Funktionsfähigkeit
KÖRO	Körperliche Rollenfunktion
LLDAS	Lupus Low Disease Activity State
Max	Maximum
MFI	Median fluorescence intensity
MHC	Major Histocompatibility Complex
Min	Minimum
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MTX	Methotrexat
NFKB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
NORC	National Opinion Research Center
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
PAMP	Pathogen-associated molecular pattern
pDC	Plasmazytoid dendritic cell
PSYC	Psychisches Wohlbefinden
rez.	reziprok
SCHM	Körperliche Schmerzen
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form-36 Health Survey
Siglec-1	Sialic acid-binding Ig-like lectin 1, Sialoadhesin, CD169
SLAM	Systemic Lupus Activity Measure
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SLEDAI-2K	Lupus Erythematoses Disease Activity Index
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SOFU	Soziale Funktionsfähigkeit
SRI	Systemic Lupus Erythematosus Responder Index
TACI	Transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor
TNF	Tumornekrosefaktor
VAS	Visuelle Analog Scala
VCAM	Vascular cell adhesion molecule 1
VITA	Vitalität
vs.	versus, gegenübergestellt
ZNS	Zentralnervensystem

# Abstract (english)

## **“Retrospective analysis of the efficacy of therapy with the anti-BLyS/BAFF monoclonal antibody Belimumab in systemic lupus erythematosus, taking into account immunological biomarkers and health-related quality of life.”**

**Introduction:** Since 2011 Belimumab, a monoclonal anti-BlyS/BAFF antibody, has been approved as add-on therapy in patients with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (SLE) despite standard therapy. The aim of this study is to describe a SLE population treated with Belimumab with respect to changes in clinical findings and immunological biomarkers as well as health-related quality of life (HRQoL).

**Methods:** In this retrospective study, 22 patients with inadequate response to standard therapy and therefore treated with Belimumab were assessed for changes in clinical findings, immunological biomarkers and HRQoL at multiple time points over at least six months at Charité Universitätsmedizin Berlin between 2014 and 2017. Based on their response to therapy, patients were divided into a responder and a non-responder group by the physician. Disease activity was determined using the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K). Low disease activity was described by the Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) and the clinical SLEDAI-2K zero (cSLEDAI-2K zero).

**Results:** Among the 22 patients evaluated, 14 responders and 5 non-responders were identified, while no clear assignment could be made in 3 patients. Among responders, 12 of 14 achieved low disease activity in LLDAS or cSLEDAI-2K zero. There was a trend for responders to show lower SLEDAI-2K scores, lower daily glucocorticoid requirements, higher anti-dsDNA antibody levels, higher complement factors C3 and C4, lower Siglec-1 expression on monocytes, and lower numbers of circulating naive B cells at baseline than non-responders. Belimumab therapy resulted in a sparing of glucocorticoids, a reduction in anti-dsDNA autoantibody levels, an increase in C3 and C4 complement levels, and a reduction in circulating naive B cells and plasmablasts. In addition, an improvement in HRQoL, particularly physical health, was demonstrated.

**Conclusion:** Belimumab reduces disease activity and improves HRQoL in SLE-patients that do not show sufficient response to standard therapy. Patients responding to Belimumab had high chances to reach low disease activity with low or no glucocorticoid requirements. An already described predictor for a higher therapy response like high anti-dsDNA autoantibody levels could also be shown in this study. The relevance of naive B cell counts, disease activity, complement levels and type I interferon signature for predicting treatment response under Belimumab should be evaluated in larger studies.

# Abstrakt (deutsch)

## „Retrospektive Analyse zur Wirksamkeit der Therapie mit dem monoklonalen Anti-BLyS/BAFF-Antikörper Belimumab beim systemischen Lupus erythematoses unter Berücksichtigung immunologischer Biomarker und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität“

**Hintergrund:** Seit 2011 ist die Therapie mit dem monoklonalen Anti-BLyS/BAFF-Antikörper Belimumab beim aktiven systemischen Lupus erythematoses (SLE) trotz Standardtherapie zugelassen.

Ziel dieser Arbeit ist die Charakterisierung einer SLE-Patient:innenpopulation, die mit Belimumab behandelt wurde, hinsichtlich Veränderungen von klinischen Befunden und immunzytologischen Biomarkern sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Berücksichtigung des Therapieansprechens.

**Methoden:** In dieser retrospektiven Studie wurden 22 Patient:innen, die im Zeitraum von 2014 bis 2017 an der Charité Universitätsmedizin Berlin aufgrund unzureichenden Ansprechens auf eine Standardtherapie mit Belimumab behandelt wurden, zu mehreren Zeitpunkten über mindestens sechs Monate klinisch, immunologisch und auf Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität untersucht. Anhand ihres Therapieansprechens wurden sie durch den behandelnden Arzt in Responder und Non-Responder unterteilt. Die Krankheitsaktivität wurde mit dem SLEDAI-2K ermittelt. Das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität wurde unter Verwendung des „Lupus Low Disease Activity State“ (LLDAS) und des „Clinical Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 zero“ (cSLEDAI-2K zero) bestimmt.

**Ergebnisse:** Unter den 22 ausgewerteten Patient:innen wurden 14 Responder und fünf Non-Responder identifiziert, während bei 3 Patient:innen keine eindeutige Zuordnung erfolgen konnte. Unter den 14 Respondern erreichten 12 eine niedrige Krankheitsaktivität im LLDAS bzw. cSLEDAI-2K zero. Es gab einen Trend, dass die Responder zu Beginn der Therapie durch einen niedrigeren SLEDAI-2K-Score, einen niedrigeren täglichen Glukokortikoidbedarf, höhere Anti-

dsDNA-Antikörperspiegel, höhere Komplementfaktorenspiegel C3 und C4, eine niedrigere Siglec-1-Expression auf Monozyten und durch niedrigere Zahlen von naiven B-Zellen in der Zirkulation gekennzeichnet waren als die Non-Responder. Die Belimumab-Therapie führte zu einer Einsparung der Glukokortikoide, einer Reduktion der Anti-dsDNA-Antikörper-Spiegel, einem Anstieg der Komplementspiegel C3 und C4 sowie einer Reduktion der zirkulierenden naiven B-Zellen und Plasmablasten. Außerdem ließ sich eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität insbesondere der körperlichen Gesundheit nachweisen.

**Schlussfolgerung:** Belimumab reduziert häufig die Krankheitsaktivität und verbessert die Lebensqualität bei SLE-Patient:innen, die auf eine Standardtherapie nicht ausreichend ansprechen. Responder auf eine Belimumab-Therapie haben große Chancen, den Status einer niedrigen Krankheitsaktivität mit geringem oder keinem Glukokortikoidbedarf zu erreichen. Für einen bereits in der Literatur beschriebenen Prädiktor, der auf ein besseres Therapieansprechen hindeutet, wie ein erhöhter Anti-dsDNA-Antikörperspiegel, konnte auch in dieser Arbeit Hinweise gefunden werden. Die Relevanz der Zellzahlen von naiven B-Zellen, der Krankheitsaktivität, der Typ-I-Interferon-Signatur und der Komplementfaktorspiegel für die Vorhersage eines Therapieansprechens unter Belimumab sollte in größeren Studien evaluiert werden.

# 1. Einleitung

## 1.1. Der systemische Lupus erythematoses

### 1.1.1. Definition und Prävalenz

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis der Kollagenosen, welche durch einen variablen Verlauf und multiple Organmanifestationen gekennzeichnet ist. Charakteristisch ist das Vorliegen von Autoantikörpern gegen Zellkernbestandteile (1). Weltweit tritt der SLE in unterschiedlicher Häufigkeit auf. Die Prävalenz in Deutschland betrug im Jahr 2002 36,7 pro 100000 Einwohner:innen, wobei das Geschlechterverhältnis von Männern zu Frauen weltweit zwischen 1:2 und 1:15 variiert (2). Das Erstmanifestationsalter für Frauen ist zwischen der zweiten und dritten Lebensdekade, bei Männern tritt der SLE zwischen der fünften und siebten Dekade auf. Häufig betroffen sind Frauen im gebärfähigen Alter und Menschen nicht weißer Hautfarbe (2).

### 1.1.2. Mortalität

Die Mortalität verbesserte sich in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts insbesondere durch eine frühe Diagnosestellung, eine mögliche Behandlung milder Verläufe sowie durch den Einsatz neuer Therapieoptionen, insbesondere dem breiten Einsatz von Glukokortikoiden und Immunsuppressiva. Die Fünfjahresüberlebensrate betrug im Jahr 1955 noch 5 % und stieg im Jahr 2003 auf 95 % an (3, 4). Während zu Beginn der Erkrankung häufig Infektionen, bedingt durch medikamentöse Immunsuppression bei hoher Krankheitsaktivität zur Mortalität beitragen, spielen nach längerer Krankheitsdauer zusätzlich kardiovaskuläre Erkrankungen und Endorganschädigungen eine Rolle (5, 6).

### 1.1.3. Ätiologie

Die Ätiologie des SLE ist weitgehend unbekannt. Ausgegangen wird von einer multifaktoriellen Pathogenese, bei der eine genetische Prädisposition, hormonelle Einflussfaktoren, epigenetische Regulation der Genexpression, eine gestörte Immunregulation und verschiedene Umweltfaktoren (u.a. Infektionen mit dem Epstein Barr Virus, Lichtexposition) beteiligt sind (1).

### 1.1.4. Organmanifestationen

Der SLE zeigt ein sehr heterogenes Krankheitsbild. Neben einer Allgemeinsymptomatik wie Fieber, Müdigkeit und Gewichtsverlust zeigen die Patient:innen häufig Hautmanifestationen. Charakteristisch ist das insbesondere nach Sonnenexposition auftretende Schmetterlingserythem, das ca. die Hälfte der SLE-Patient:innen betrifft. Neben einem diffusen makulopapulösen Exanthem, das auch an anderen sonnenexponierten Arealen auftritt, können diskoidale Hautveränderungen auftreten, die beim rein kutanen Lupus erythematoses häufig sind. Andere Hautmanifestationen sind eine Pannikulitis und orale, genitale oder nasopharyngeale Schleimhautulzera. Eine Alopecia areata oder diffusa, sowie im Rahmen einer Vaskulitis oder Thrombozytopenie auftretende Purpura können zusätzlich in Erscheinung treten. Eine Sonderform stellt der subakute kutane Lupus erythematoses dar, welcher fast ausschließlich durch einen Hautbefall und einem Nachweis von Anti-Ro/SS-A-Antikörper gekennzeichnet ist. Ein Befall der Gelenke (Arthralgie oder nicht destruierende Arthritis) ist häufig Erstsymptom des SLE und wird von fast allen Patient:innen im Verlauf ihrer Erkrankung berichtet. Hämatologische Beteiligungen umfassen neben einer Leuko-, Lympho- und Thrombozytopenie eine häufig auftretende Anämie, die sowohl immunkomplexvermittelt durch autoimmunhämolytische Prozesse (Coombs-positive hämolytische Anämie) oder im Rahmen einer zytokinvermittelten Eisenverwertungsstörung mit verringerter Erythrozytenbildung (Anemia of chronic disease) auftreten kann. Andere Organsysteme wie die Lunge, das Herz, die Niere, der Gastrointestinaltrakt und das Zentralnervensystem können in unterschiedlichem Ausmaß und Häufigkeit betroffen sein. Manifestationen des ZNS umfassen Psychosen, migräneähnliche Kopfschmerzen oder ein organisches Hirnsyndrom. Im Rahmen einer Beteiligung des peripheren Nervensystems können sensomotorische Polyneuropathien imponieren. Eine Pleuritis oder eine Perikarditis treten oft im akuten Schub auf. Eine lebensbedrohliche akute Pneumonitis und eine alveoläre Hämorrhagie sind neben einer abakteriellen Libman-Sacks-Endokarditis und Myokarditiden, die in eine Kardiomyopathie übergehen, selten. Für die Prognose entscheidend ist ein Befall der Niere und des ZNS (7).

Die Lupusnephritis tritt im Krankheitsverlauf bei 30 bis 90 % der SLE-Patient:innen auf (8) und ist mit einer signifikant erhöhten Morbidität sowie Mortalität assoziiert (9). Auf Grundlage der Klassifikation der Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) erfolgt die Unterteilung nach der Histologie in sechs Klassen (Tabelle 1) (10). Eine Nierenbiopsie ist oft notwendig, da sich die Therapieempfehlung und Prognose in Zusammenschau mit der Klinik nach



der Klasse richtet (8). Eine medikamentöse Kombinationstherapie mittels Zytostatika (Cyclophosphamid), Glukokortikoiden und anderen Immunsuppressiva (u.a. Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil = MMF) kann im Einzelfall ab der Klasse III initiiert werden, sollte aber unbedingt ab Klasse IV erfolgen. Zudem ist eine frühzeitige medikamentöse Blutdruckeinstellung mittels Angiotensinhemmung (ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker) bei Patient:innen mit Hypertonie oder Proteinurie indiziert (11). Veränderungen der Nierenfunktion können differentialdiagnostisch auch im Rahmen von rezidivierenden Harnwegsinfektionen auftreten und müssen stets von Veränderungen, die durch Medikamenteneinnahme, Kontrastmittelgabe, Nierenvenenthrombosen oder einer akuten interstitiellen Nephritis hervorgerufen werden, unterschieden werden (7, 12).

*Tabelle 1: Lupusnephritis Klassifikation der International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS), modifiziert nach Weening et al., 2004*

Klasse	Beschreibung	Histologischer Befund
I	Minimal mesangial	mesangiale Immunkomplexe (in der Immunfluoreszenz- und/oder Elektronenmikroskopie), keine Hyperzellularität
II	Mesangioproliferativ	mesangiale Immunkomplexe und Hyperzellularität
III	Fokal proliferativ	Befall von < 50% der Glomeruli, segmentale oder global endo- und/oder extrakapilläre Läsionen, welche sich aktiv proliferativ, nekrotisierend oder chronisch sklerosierend darstellen
IV	Diffus proliferativ	Ähnliches histologisches Bild wie bei Klasse III, jedoch Befall von > 50% der Glomeruli
V	Membranös	Verdickte Kapillarschlingen durch subepitheliale und extramembranöse Ablagerung von Immunkomplexen, weitere Unterteilung in Klasse V+III bzw. V+IV sofern zusätzlich fokale oder diffuse proliferative Läsionen auftreten
VI	Sklerosierend	Tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose bei > 90% der Glomeruli

### 1.1.5. Antiphospholipidyndrom und Sjögren-Syndrom

Sekundär zum SLE kann sich ein Antiphospholipidyndrom oder Sjögren-Syndrom entwickeln. Für das Antiphospholipidsyndrom ist das gehäufte Auftreten von venösen und arteriellen Thrombosen, Aborten und Thrombopenien sowie ein serologischer Nachweis von Anti-Phospholipid-Antikörpern charakteristisch (13). Das Sjögren Syndrom ist durch einen Befall der exokrinen Tränen- und Speicheldrüsen gekennzeichnet (14).

### 1.1.6. Medikamenteninduzierter SLE

Beim medikamenteninduzierten Lupus treten nach Einnahme bestimmter Medikamente (u.a. TNF-Blocker, Interferon  $\alpha$ , Procainamid, Hydralazin, Methyldopa, D-Penicillamin, Isoniazid, Phenytoin) lupusähnliche Symptome wie Athralgien, Polyarthritiden und Pleuroperikarditiden auf. Ein Nachweis von Anti-Histon-Antikörpern ohne Hinweis auf eine Hypokomplementämie oder erhöhte Anti-Doppelstrang-DNA(dsDNA)-Antikörperspiegel ist hier charakteristisch (7).

### 1.1.7. Labordiagnostik

Labordiagnostisch zeigt sich eine hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit bei normwertigen C-reaktiven Protein (CRP). Oft liegt eine Anämie, Leuko-, Lympho- und eine Thrombozytopenie vor. Die Bestimmung des Serumkreatinins und ein Urinstatus zur Beurteilung der Nierenfunktion sind vor dem Hintergrund einer prognostisch wichtigen Nierenbeteiligung von Bedeutung. Einen hohen Stellenwert nimmt die Bestimmung von Autoantikörpern ein. Ihr Nachweis ist richtungsweisend für die Diagnosestellung (7, 15).

Die Bestimmung der antinukleären Antikörper (ANA) gilt als wichtiger Screening Test beim SLE und anderen Kollagenosen (16). Anti-dsDNA-Antikörper korrelieren mit der Krankheitsaktivität und liegen bei ca. 70 % der Patient:innen vor. Sie gehen Immunkomplexverbindungen ein und können durch Ablagerungen zu verschiedensten Organmanifestationen führen (17-19). Ihr Nachweis mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) weist eine hohe Sensitivität, aber geringere Spezifität auf. Im Gegensatz dazu ist der Nachweis mittels indirekter Immunfluoreszenz (IFT) mit *Criethidia luciliae* durch eine hohe Spezifität und geringere Sensitivität charakterisiert. Anti-Smith-(Sm)-Antikörper, die gegen einen Bestandteil des Spleißosoms gerichtet sind, können nur bei ca. 30 % der SLE-Patient:innen nachgewiesen werden, sind aber hochspezifisch. Der Nachweis von anderen Antikörpern wie Anti-Ro/SSA-Antikörper, Anti-La/SSB- Antikörper, Anti-U1-RNP-Antikörper, Antiphospholipid-Antikörper, Anti-C1q-Antikörper, Thrombozyten-Antikörper und Fraktor-VIII-Antikörper ist nicht spezifisch für die Diagnose eines SLE, kann aber wie der Anti-Sm-Antikörpernachweis der Beschreibung der verschiedenen SLE-Untergruppen dienen (7, 15).

Als Zeichen einer Immunkomplexerkrankung kommt es beim SLE zu einem Komplementfaktorverbrauch. Dabei sind die Komplementfaktoren C3 und C4 erniedrigt. Komplementfaktoren gelten neben den Anti-dsDNA-Antikörpern und einer verminderten gesamthämolytischen Aktivität als Aktivitätsparameter (20-22). Die in Berlin mittels Durchflusszytometrie etablierte Bestimmung des monozytären Adhäsionsmoleküls Sialic acid-

binding Ig-like lectin 1 (Siglec-1, Sialoadhesin, CD169) ist ein Typ-1-Interferon-Surrogatmarker und kann neben dem direkten Nachweis von Typ-1-Interferon ein Hinweis auf die Krankheitsaktivität geben (23, 24).

### 1.1.8. Klassifikationskriterien

Aufgrund der Symptomvielfalt und Heterogenität der Erkrankung wird die Diagnose eines SLE oft spät gestellt. Klassifikationskriterien dienen vorrangig der wissenschaftlichen Anwendung und stellen keine Diagnosekriterien dar. Sie können jedoch insbesondere bei der Abgrenzung zu anderen Erkrankungen hilfestellend sein und so zu einer verbesserten Diagnosefindung beitragen. Das American College of Rheumatology (ACR) publizierte im Jahr 1982 erstmals Klassifikationskriterien (25), welche 1997 (26) leicht modifiziert wurden. Für eine SLE-Klassifizierung laut ACR-Kriterien von 1997 mussten vier von elf Kriterien erfüllt sein. Das Vorliegen immunologischer Befunde war für eine Klassifizierung nicht notwendig (Tabelle 4). Die 2012 von der Systemic Lupus International Collaborating Clinic (SLICC) modifizierte ACR-Klassifikation ermöglichte eine differenziertere Erfassung der klinischen Symptome und erzielte mit 97 % eine höhere Sensitivität, jedoch eine geringere Spezifität (84 %) als die ACR-Klassifikationskriterien (83 % und 93 %). Für eine Klassifizierung mussten vier von sieben Kriterien erfüllt sein, wobei mindestens ein klinisches und ein Laborkriterium vorhanden sein musste (27).

Im Jahr 2019 stellte die European League Against Rheumatism (EULAR) gemeinsam mit der US-amerikanischen Fachgesellschaft ACR neue Kriterien für eine Klassifikation des SLE vor (siehe Tabelle 2). Als Eingangskriterium der neuen EULAR/ACR-Kriterien gilt ein positiver anti-nukleärer Antikörpertiter von  $\geq 1:80$  auf Human epithelial type 2 (HEp2)-Zellen. Andere Kriterien oder Symptome, die nicht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit durch eine andere Erkrankung erklärt werden können, werden in 10 Domänen gewichtet und mit einer Punktzahl versehen. Die Kriterien müssen nicht gleichzeitig vorliegen, das Vorhandensein zu einem Zeitpunkt ist ausreichend. Nur das Kriterium mit der höchsten Punktzahl innerhalb einer Domäne wird gewertet. Ein Vorhandensein von ANA's und einem Erreichen von  $\geq 10$  Punkten lassen eine Klassifizierung als SLE zu. Die Sensitivität und Spezifität der EULAR/ARC-Kriterien liegen bei 96 % und 93 % (28).

Tabelle 2: EULAR/ARC Klassifikationskriterien des systemischen Lupus erythematoses (SLE), modifiziert nach Aringer et al., 2019

<b>Eingangskriterium</b>		
Nachweis antinukleärer Antikörper (ANA) auf HEp-2-Zellen (Titer $\geq$ 1:80)		
<b>Klinische Domänen und Kriterien</b>		
Konstitutionell	Fieber	2
Haut	Nicht vernarbende Alopezie	2
	Orale Schleimhautulzera	2
	Subakut kutaner Lupus erythematoses oder chronisch diskoider Lupus erythematoses	4
	Akut kutaner Lupus erythematoses	6
Arthritis	Synovitis/Druckschmerz in $\geq$ 2 Gelenken mit Morgensteife $\geq$ 30 Minuten	6
Neurologie	Delir	2
	Psychose	3
	Anfälle	5
Serositis	Pleura- oder Perikarderguss	5
	Akute Perikarditis	6
Hämatologie	Leukopenie	3
	Thrombopenie	4
	Autoimmunhämolyse	4
Nieren	Proteinurie $>$ 500 mg/Tag	4
	Lupusnephritis Klasse II oder V	8
	Lupusnephritis Klasse III oder IV	10
<b>Immunologische Domänen und Kriterien</b>		
Antiphospholipid-Antikörper	Anti-Cardiolipin-Antikörper oder Anti- $\beta$ 2-Glukoprotein-1-Antikörper oder Nachweis von Lupus Antikoagulans	2
Komplement	C3 oder C4 vermindert	3
	C3 und C4 vermindert	4
Spezifische Auto-Antikörper	Anti-dsDNA-Antikörper	6
	Anti-Smith-Antikörper	6
<b>Eine SLE-Klassifizierung erfolgt bei <math>\geq</math> 10 Punkten</b>		

### 1.1.9. Krankheitsaktivität und Krankheitsaktivitäts-Scores

Verschiedene miteinander korrelierende Scores, die die Krankheitsaktivität einzelner Organsysteme (z.B. British Isles Lupus Assessment Group = BILAG) erfassen und Instrumente, die das Gesamtmaß der Krankheitsaktivität beschreiben (z.B. Systemic Lupus Activity Measure = SLAM oder Systemic Lupus Erythematoses Disease Activity Index = SLEDAI mit den Versionen Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA)-SLEDAI und SLEDAI 2000 = SLEDAI-2K) sind verlässlich und etabliert (29).

Weitere in der klinischen Praxis eingesetzte Instrumente zur Beschreibung des Therapieoutcomes bzw. der Remission sind das Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) (30) und ein klinischer

cSLEDAI-2K-Score von 0, bei dem die serologischen Parameter Komplementfaktoren C3 und C4 und Anti-dsDNA-Antikörper nicht berücksichtigt werden (31).

## **1.2. Rolle der B-Zellen in der Pathogenese**

### **1.2.1. Allgemeine Betrachtungen**

Das Immunsystem ist ein durch den Organismus ausgebildetes körpereigenes Abwehrsystem, das zur Integrität und Individualität des Organismus beiträgt. Man differenziert zwischen einem angeborenen und einem erworbenen, dem adaptiven Immunsystem (32).

Das angeborene Immunsystem umfasst physikalische, chemische, zelluläre und humorale Abwehrmechanismen. Die Struktur der beteiligten Proteine ist genetisch determiniert, eine spezifische Anpassung erfolgt nicht. Sich wiederholende Struktur motive von Pathogenen (Pathogen-associated molecular patterns = PAMPs) werden über auf der Zelloberfläche gebundene Rezeptoren von Immunzellen erkannt und eine Immunantwort, begünstigt durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität und Chemotaxis, initiiert. Die Immunreaktionen des angeborenen Immunsystems verlaufen ohne erregerspezifische Anpassung schnell und unspezifisch über phagozytierende Zellen (z.B. neutrophile Granulozyten und Makrophagen), natürliche Killerzellen und das eine Verbindung zwischen dem angeborenen und adaptiven Immunsystem darstellenden Komplementsystem (32).

Das adaptive Immunsystem bedarf einer Aktivierung durch das angeborene Immunsystem und ist ihm somit nachgeschaltet. Es zeichnet sich durch eine hohe Anpassungsfähigkeit, ein spezifisches Erkennen von Antigenen und eine langsamere, jedoch gezielte und effektive Abwehrreaktion sowie die Ausbildung eines immunologischen Gedächtnisses aus. Abwehrreaktionen erfolgen über humorale oder zelluläre Mechanismen, bei denen die T- und B-Lymphozyten im Mittelpunkt stehen (33).

### **1.2.2. B-Zellen und B-Zell-Reifung**

Die Entwicklung von B-Zellen aus einer hämatopoetischen Stammzelle findet bei Kindern in der Leber und bei Erwachsenen über verschiedene Zwischenstufen im Knochenmark statt. Die enorme Vielfalt der B-Lymphozyten beruht auf der Ausbildung eines spezifischen B-Zellrezeptors, der durch somatische Rekombination und Hypermutation entsteht. Im Knochenmark wird die B-Zelle mittels positiver und negativer Selektion auf Autoreaktivität überprüft. Die selbsttolerante noch unreife naive B-Zelle tritt aus dem Knochenmark aus und wandert in die sekundär lymphatischen

Organe (Milz oder Lymphknoten). Nach erfolgter Reifung zirkuliert die naive B-Zelle zwischen dem Blut und den sekundären Lymphorganen und trifft dort auf Antigene, welche durch Antigen-präsentierende Zellen (z. B. dendritische Zellen, Makrophagen) präsentiert werden. Antigene werden von der B-Zelle erkannt und nach Migration in die sekundären lymphatischen Organe von ihr aufgenommen, prozessiert und über einen major histocompatibility complex (MHC)-II-Rezeptor präsentiert. Sie bewegen sich anschließend an den Rand des Primärfollikels, wo sie in unmittelbarer Nähe zur T-Zone auf cluster of differentiation (CD) 4+ T-Helfer-Zellen treffen, welche zuvor von Antigen-präsentierende Zellen aktiviert wurden. Für die Aktivierung der B-Zelle sind zwei Signale erforderlich: zum einen die Bindung des T-Zell-Rezeptors an den MHC-II/Peptid-Komplex und zum anderen die Bindung des konstitutiv von der B-Zelle exprimierte CD40 an den CD40-Liganden der T-Helferzelle. Als Folge dieser Interaktion werden von der T-Zelle Cytokine wie z.B. Interleukin (IL)-4, IL-5, IL-6 und IL-10 sezerniert und die Proliferation und Differenzierung zu Gedächtniszellen (Memory B-Zellen) und antikörperproduzierenden Plasmazellen beginnt (32, 34).

Antikörperproduzierende Plasmazellen können über drei sich unterscheidende Wege entstehen. Zum einen erfolgt die Bildung aus B2-Zellen über einen T-Zell-unabhängigen und zum anderen einen T-Zell-abhängigen Weg. Eine weitere mögliche Entstehung aus B1-Zellen beim Menschen wird kontrovers diskutiert. Die T-Zell-unabhängige Entwicklung aus B2-Zellen erfolgt als polyklonale Reaktion auf ein Antigen wie z.B. bakterielle Polysaccharide, polymere Proteine oder Lipopolysaccharide. Die gebildeten kurzlebigen Plasmazellen sind in der Lage, Antikörper vom Isotyp IgM zu sezernieren. Bei der T-Zell-abhängigen Entwicklung werden zunächst extrafollikulär kurzlebige Plasmablasten gebildet, die Antikörper mäßiger Affinität sezernieren. Im zweiten Schritt treten aktivierte B-Zellen wieder in den B-Zellfollikel ein und proliferieren unter dem Einfluss von T-Helferzellen mit Bildung eines Keimzentrums. Hier entstehen über somatische Hypermutation und Affinitätsreifung spezifische Antikörper, welche unter Einfluss von follikulären T-Helferzellen einen Klassenwechsel vom Immunglobulin M (IgM)-Molekül in ein Immunglobulin einer anderen Klasse vornehmen. Die im Keimzentrum entstandenen Antikörper-spezifischen Plasmablasten und Gedächtnis-B-Zellen können anschließend das Keimzentrum verlassen. Gedächtnis-B-Zellen sind langlebige zirkulierende Zellen, welche durch membranständige Immunglobuline gekennzeichnet und selbst keine Antikörper produzieren. Bei erneutem Kontakt zu dem gleichen Antigen, z. B. bei einer Reinfektion, proliferieren und differenzieren sie zu Plasmazellen und ermöglichen eine schnellere und effektivere Immunreaktion (32, 34).

Sowohl Plasmablasten als auch Plasmazellen produzieren und sezernieren Antikörper. Plasmablasten sind in der Lage, ins Knochenmark oder in entzündetes Gewebe zu wandern. Während sie nach Abklingen der Entzündung nicht mehr im entzündeten Gewebe nachgewiesen werden können, kann man sie weiterhin im Knochenmark vorfinden. Hier konkurrieren sie als langlebige sich nicht teilende Plasmazellen um Nischen, die für sie eine für das Überleben geeignete Umgebung bieten. Diese Umgebung ist charakterisiert durch von Stromazellen und von anderen Zellen wie Megakaryozyten und Eosinophilen exprimierten Überlebensfaktoren wie CXCL12 (C-X-C-Motiv Chemokin 12), VCAM1 (Gefäßzelladhäsionsprotein 1), APRIL (A-Proliferationsinduzierender Ligand, auch bekannt als TNFSF13), BAFF (B-Zell-aktivierender Faktor, auch bekannt als TNFSF13B oder BLYS) und IL-6 (34).

Langlebige Plasmablasten entstehen in der Regel nach einer Booster Immunisierung und sind durch ihre Fähigkeit, unabhängig von B-Zell-Aktivierung, T-Zell-Hilfe und Antigenkontakt zu überleben und Antikörper zu produzieren, ein wichtiger Bestandteil des humoralen Gedächtnisses. Sie werden deshalb auch als Gedächtnis-Plasmazellen bezeichnet (35).

### 1.2.3. Plasmazellen und ihre Rolle bei Autoimmunerkrankungen

Autoantikörper tragen direkt oder als Folge der Bildung von Immunkomplexen zur Pathogenese vieler Autoimmunerkrankungen bei, so auch beim SLE. Sie können von zwei Plasmazellkompartimenten, den kurzlebigen proliferierenden Plasmablasten und den sich nicht teilenden langlebigen Gedächtnis-Plasmazellen produziert und sezerniert werden (34).

Der Nachweis kurzlebiger Plasmablasten, die eine B-Zell-Hyperaktivität in der Milz und den Lymphknoten widerspiegeln, ist mit steigenden Autoantikörperspiegeln und Krankheitsschüben assoziiert (36, 37). Langlebige Gedächtnis-Plasmazellen befinden sich in Überlebensnischen im Knochenmark und im entzündeten Gewebe, wo sie unabhängig von Antigen-Kontakt, B-Zellen und T-Zell-Hilfe Autoantikörper sezernieren. Langlebige Plasmazellen sind resistent gegen konventionelle Immunsuppression, Bestrahlung und gegen Therapien, die auf B- oder T-Zellen abzielen. Sie sind so für die Aufrechterhaltung der humoralen Autoimmunität und der therapierefraktären Krankheitsaktivität mitverantwortlich (34, 35).

## 1.3. Therapieoptionen

Die Wahl der medikamentösen Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung und sollte nach dem jeweiligen Nebenwirkungsprofil individuell abgestimmt werden. Die Herausforderung besteht in der Reduzierung der Krankheitsaktivität und der Prävention von

Organschädigungen, welche entweder durch die Krankheit selbst oder die medikamentöse Therapie verursacht werden. Eine „Task force“ der EULAR empfiehlt eine Treat-to-Target-Strategie, bei der die Remission der Erkrankung, die Vermeidung von Schüben und Rückfällen sowie eine erhöhte Lebensqualität das langfristige therapeutische Ziel darstellen (11).

Zur Therapie des SLE werden nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Antimalariamedikamente, Glukokortikoide und Immunsuppressiva sowie Biologika eingesetzt. Komorbiditäten wie Osteoporose, kardiovaskuläre Erkrankungen, Fibromyalgie, ein metabolisches Syndrom, Malignomerkrankungen und Infektionen sollten durch Follow-Up Untersuchungen erkannt und behandelt werden (38, 39). Eine Impfung von immunsupprimierten Patient:innen sollte insbesondere gegen Influenza und Pneumokokken erfolgen, Lebendimpfstoffe sind kontraindiziert (40). Ein Therapieschema der EULAR ist in Abbildung 1 gezeigt (11).

### 1.3.1. Antimalariamittel

Antimalariamittel wie Hydroxychloroquin und Chloroquin, die unter anderem auf einer Antagonisierung von intrazellulären „toll-like“-Rezeptoren auf plasmazytoiden dendritischen Zellen und mit einer damit verbundenen reduzierten Typ-I Interferon-Freisetzung beruhen (41, 42), sind bei allen SLE-Patient:innen ohne Kontraindikationen indiziert (11). Die befürchtete Schießscheiben-Makulopathie tritt dosisabhängig auf und kann frühzeitig durch regelmäßige ophthalmologische Untersuchungen erkannt werden (43). Sie wirken positiv auf die Krankheitsaktivität und reduzieren den Glukokortikoidbedarf (44), schützen vor Infektionen (45, 46) sowie vor Organschädigungen (47, 48) und verbessern das Überleben (49-51).

### 1.3.2. Glukokortikoide

Glukokortikoide wirken über eine Hemmung des intrazellulär vorkommenden Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B und Hemmung der Entzündungs- und Immunmediatorsynthese antiinflammatorisch und immunsuppressiv. In hohen Dosen sind sie in der Lage, die Typ-I-Interferon-Signatur auszulöschen (24). Die langfristige Anwendung zeigt multiple unerwünschte Wirkungen, darunter das Auftreten von Infektionen, eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität von Patient:innen mit SLE (52). Die organschädigende Wirkung von Glukokortikoiden (z.B. Osteoporose, Diabetes mellitus, Katarakt) ist dosisabhängig (53) und erhöht die Mortalitätsrate (54, 55). Eine Tagesdosis von unter 7,5 mg sollte angestrebt werden. In akuten Krankheitsschüben kann eine intravenöse Pulstherapie von 250 - 1000 mg Methylprednisolon täglich über drei bis fünf Tage verabreicht werden, insbesondere bei Patient:innen mit sekundärem



Anti-Phospholipid-Syndrom kann dies jedoch das Risiko avaskulärer Knochennekrosen erhöhen (56).

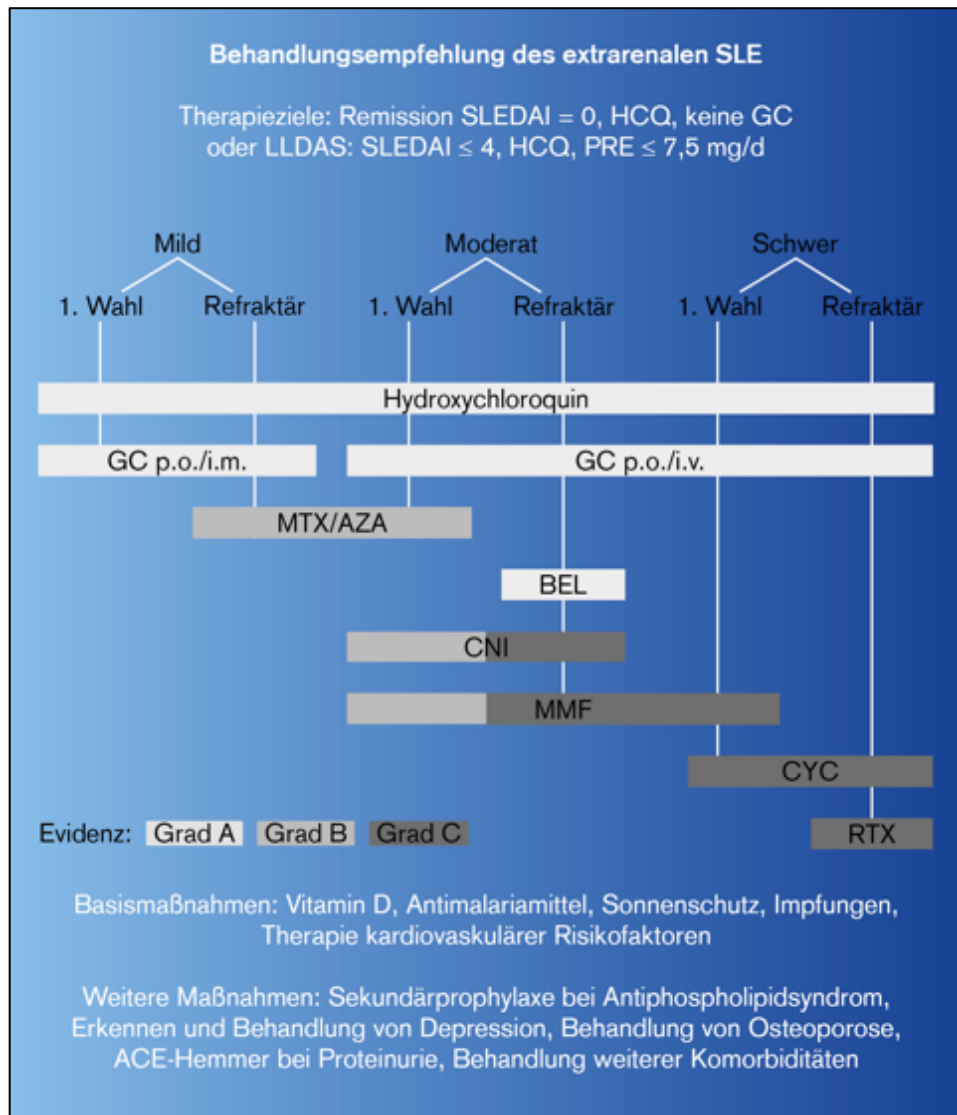


Abbildung 1: Therapieschema des nicht-renalen systemischen Lupus erythematodes

**Mild:** Konstitutionelle Symptome/ milde Arthritis/ Erythem ≤ 9 % der Körperoberfläche (KOF); Thrombozytopenie 50 - 100/nl; SLEDAI (SLE Disease Activity Index) ≤ 6; BILAG (British Isles Lupus Assessment Group)-C-oder ≤ 1 BILAG-B-Manifestation

**Moderat:** RA (rheumatoide Arthritis)-ähnliche Arthritis/ Erythem 9 - 18 % KOF/ kutane Vaskulitis ≤ 18 % KOF; Thrombozytopenie 20-50 /nl; Serositis; SLEDAI 7 - 12; ≥ 2 BILAG-B-Manifestationen

**Schwer:** Organbeteiligung (Nephritis, Zentralnervensystem (ZNS), Myelitis, Pneumonitis, mesenteriale Vaskulitis); Thrombozytopenie < 20/ nl; TTP (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura)-ähnliche Erkrankung, akutes Hämophagozytosesyndrom, SLEDAI > 12, ≥ 1 BILAG-A-Manifestation

APS = Antiphospholipidsyndrom, ACE = angiotensin-converting enzyme, GC = Glukokortikoide, p.o. = per os, i.v. = intravenös, i.m. = intramuskulär, MTX = Methotrexat, AZA = Azathioprin, BEL= Belimumab, CNI = Calcineurininhibitor, CYC = Cyclophosphamid, MMF = Mycophenolat-Mofetil, RTX = Rituximab, LLDAS = Lupus Low Disease Activity States, modifiziert nach Fanouriakis et al., 2019

### 1.3.3. Immunsuppressiva

Die therapeutisch eingesetzten Immunsuppressiva unterscheiden sich in ihrer Wirkungsweise und werden bei anhaltender Krankheitsaktivität trotz Therapie mit Glukokortikoiden und Antimalariamitteln empfohlen. Azathioprin und Methotrexat (MTX) werden bei mangelnder Symptomkontrolle unter Antimalariamittel und Glukokortikoidgabe eingesetzt (11).

Azathioprin ist ein Antimetabolit, der über den Einbau eines Purin-Analogons die DNA-Synthese stört. Die Therapie mit Azathioprin ist seit den 1960er Jahren etabliert und hat sich bei SLE-Patient:innen mit Glomerulonephritis, nephrotischem Syndrom und Beteiligung des ZNS als wirksam und steroidsparend erwiesen (57, 58). Um das Risiko einer Knochenmarksuppression zu verringern, sollte vor Therapiebeginn der Thiopurin-S-Methyltransferase-Spiegel bestimmt werden (59), ebenso sind regelmäßige Kontrollen des Blutbildes und der Transaminasen indiziert (11).

MTX beeinflusst als Antimetabolit über den Einbau von Purin- und Pyrimidinbasen die DNA-Replikation. Es zeigt eine Wirksamkeit bei SLE-Patient:innen mit einer mild bis mittelgradigen Krankheitsausprägung und steroidsparende Effekte (60, 61). Für MTX liegt im Vergleich zu Azathioprin eine bessere Evidenz vor. Azathioprin kann zudem während der Schwangerschaft eingesetzt werden (11).

MMF inhibiert die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, hemmt so selektiv die Proliferation von Lymphozyten und wird beim SLE mit und ohne Nierenbeteiligung eingesetzt: Bei bestehender Lupusnephritis zeigt MMF in der Induktionstherapie bei geringerer Toxizität eine vergleichbare Wirkung wie intravenös verabreichtes Cyclophosphamid (62). Bei nichtrenalen Manifestationen, insbesondere bei dermatologischen und hämatologischen Komplikationen ist es ebenso effektiv wie Cyclophosphamid (63). Darüber hinaus ist MMF bei Patient:innen, die nicht auf die Induktionstherapie ansprechen, gegenüber Azathioprin hinsichtlich Ansprechrate und Rückfallrate überlegen (64). Eine Antikonception ist aufgrund bestehender Teratogenität obligat (39, 65).

Ciclosporin A ist ein Calcineurininhibitor, welcher die Aktivierung von T-Zellen hemmt. In niedriger Dosierung zeigte es nach zwölf Monaten ähnliche steroidsparende Effekte wie Azathioprin (66).

Das zur Gruppe der Alkylanzien gehörende Cyclophosphamid wird als monatliche intravenöse Infusionen verabreicht und ist aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos und einer auftretenden Ovarialinsuffizienz Patientinnen mit schwer verlaufenden Autoimmunprozessen (z.B. renale, kardiopulmonale und neuropsychiatrische Beteiligung) oder als Rescue Therapie vorbehalten. Prämenopausale Frauen sollten mit GnRH-Analoga behandelt und über die Möglichkeit einer

Kryokonservierung der Ovarien aufgeklärt werden (11, 56). Gonadentoxizität und Infektionsanfälligkeit können unter dosisreduzierter Therapie bei auch langfristig gleichbleibender Wirkung (Euro-Lupus-Protokoll) minimiert werden (67).

### 1.3.4. Belimumab

Biologika sind rekombinant hergestellte Proteine, meist Antikörper, die gezielt in immunologische Prozesse eingreifen. Das einzige für den SLE zugelassene Biologikum ist Belimumab (Benlysta). Die Zulassung durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) im März 2011 und im Juli 2011 durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) stellte ein bahnbrechendes Ereignis in der Geschichte des SLE dar: Erstmals nach mehr als 50 Jahren war wieder ein Medikament zur Behandlung des SLE auf dem Markt gekommen.

Die Wirkung Belimumabs, ein monoklonaler IgG1 $\lambda$ -Antikörper, beruht auf der selektiven Hemmung des B-Lymphozyten-Stimulators BAFF/BLyS. BAFF/BLyS wird auf Oberflächen von dendritischen Zellen und Makrophagen exprimiert oder als löslicher Faktor produziert. Er gehört zur Familie der Tumornekrosefaktoren und bindet in seiner löslichen Form einen von drei verschiedenen Rezeptoren auf der Oberfläche von B-Lymphozyten: TACI (transmembrane activator and cyclophilin ligand interactor), BCMA (B-cell maturation antigen) und BAFF/BLyS-R (BAFF/BLyS receptor). BAFF/BLyS induziert die Hemmung der Apoptose autoreaktiver B-Zellen, den Klassenwechsel und die Differenzierung in Antikörper-produzierende Plasmazellen (68, 69).

Bei an SLE erkrankten Menschen konnten erhöhte BAFF/BLyS -Spiegel im Serum nachgewiesen werden. Diese sind mit erhöhten Anti-dsDNA-Antikörperspiegel und mit einer erhöhten Krankheitsaktivität assoziiert (19, 70). Im Mausmodell induziert eine Überexpression von BAFF/BLyS lupusähnliche Effekte mit Splenomegalie, Lymphadenopathie, einer Expansion von B-Zellen und Plasmazellen sowie einen erhöhten Spiegel von Autoantikörpern und Autoantikörperablagerungen in der Niere (71, 72). Die selektive Hemmung von BAFF/BLyS durch eine vier- bis achtwöchige Belimumab-Therapie führte bei Primaten zu einer B-Zellreduktion von 50-60 % (73).

Die Zulassung Belimumabs bei Patient:innen mit SLE erfolgte nach erfolgreichem Abschluss zweier großer, multizentrisch organisierter, doppelblind randomisierter Phase-III-Studien (BLISS-52, n = 865; BLISS-76, n = 819), die die Wirksamkeit von Belimumab plus Standardtherapie

bestätigten (74, 75). Eine weitere in Asien durchgeführte multizentrisch organisierte, placebokontrollierte, doppelblind randomisierte Phase-III-Studie (n = 677) bestätigte die Wirksamkeit von Belimumab plus Standardtherapie im Jahr 2018 (76). BLISS-52 wurde über 52 Wochen in Nordamerika, West- und Zentral-Europa durchgeführt, BLISS-76 über 76 Wochen in Lateinamerika, Ost- und Zentral-Europa und in Asien/Pazifik. BLISS-52 und BLISS-76 schlossen SLE-Patient:innen mit erhöhten ANA und/oder Anti-dsDNA-Antikörpern (ANA  $\leq$  1:80 und/oder Anti-DNA-Antikörper  $\geq$  30 IU/ml) und einer mäßig- bis mittelgradigen Krankheitsaktivität ein. Ausgeschlossen wurden Patient:innen mit einer schweren Lupusnephritis und einer ZNS-Beteiligung (74, 75, 6).

Die primären Endpunkte von BLISS-52 und BLISS-76 waren durch den SLE-Responder Index (SRI) nach 52 (74,75) festgelegt. Der SRI wurde auf Grundlage der Ergebnisse der Phase-II-Studie entwickelt (77) und setzte sich aus drei Parametern zusammen (Verbesserung des SELENA-SLEDAI um  $\geq$  4 Punkte, bei gleichzeitigem Ausbleiben eines BILAG A Schubes bzw. maximales Auftreten eines BILAG B Schubes und keiner Verschlechterung des Physician Global Assessment = PGA) (78, 79).

Beide Studien zeigten eine höhere klinische Ansprechrate auf Belimumab plus Standardtherapie, eine reduzierte SLE-Krankheitsaktivität und weniger schwere Schübe mit ähnlichen Raten von unerwünschten Ereignissen im Vergleich zur Placebo-Gruppe (74, 75).

Belimumab wird gewichtsadaptiert (10 mg/kg Körpergewicht) zu Beginn der Therapie zweimal in zweiwöchigen Abständen und danach alle vier Wochen intravenös (i.v.) verabreicht (6).

Im Jahr 2017 wurde Belimumab als subkutane Injektion von der FDA und EMA zugelassen, nachdem Doria et al. eine ähnliche Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit zeigen konnten (80). Subkutane Injektionen von 200 mg erfolgen einmal wöchentlich (6).

### 1.3.5. Neue Therapiekonzepte

Verschiedene Ansätze, die auf intrazellulärer oder extrazellulärer Ebene in den Pathomechanismus eingreifen und so den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen können, stehen zur Verfügung. Zu ihnen gehören neue zelluläre Ansätze, die Blockierung der kostimulatorischen und Cytokin vermittelten Signale, die B-Zell-Depletion, die Blockierung von intrazellulären Signalwegen und immunmodulatorische Konzepte (38).

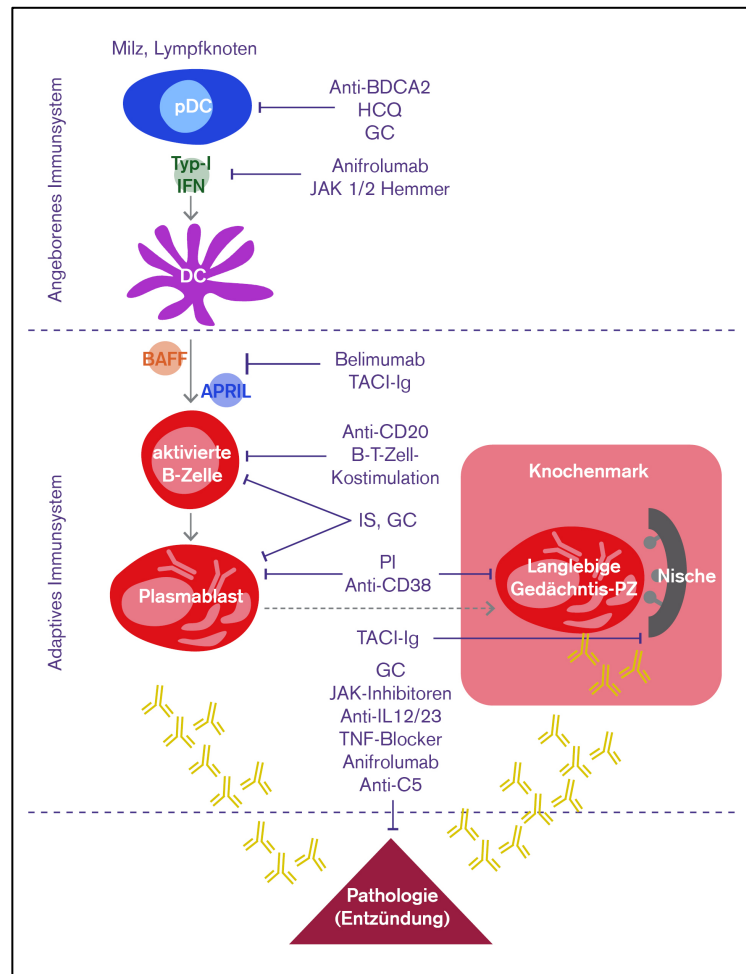


Abbildung 2: Neue therapeutische Targets des systemischen Lupus erythematoses

pDC = plasmazytoide dendritische Zelle, HCQ = Hydroxychloroquin, GC = Glukokortikoide, IFN = Interferon, DC = dendritische Zelle, IS = Immunsuppressiva, PI = Proteasom-Inhibitor, PZ = Plasmazelle; modifiziert nach Hiepe, 2020

Die Rolle des angeborenen Immunsystems in der Pathogenese des SLE wurde lange Zeit vernachlässigt. Insbesondere die von plasmazytoiden dendritischen Zellen und Neutrophilen gebildeten Typ-1-Interferone spielen eine wichtige Rolle bei der Ätiopathogenese des SLE. Ein vermehrtes Auftreten der Erkrankung bei medikamentöser Interferontherapie und bei Vorhandensein verschiedener Genvariationen des Typ-1-Interferon-Signalwegs konnte beobachtet werden. Darüber hinaus fördern endogene Faktoren wie nukleinsäurehaltige Autoantigen-Antikörper-Immunkomplexe die Typ-1-Interferon-Freisetzung; ebenso kommt es zu einer Zunahme der Expression von Typ-1-Interferon-regulierten Genen (Interferon-Signatur) (81-83). Plasmazytoide dendritische Zellen exprimieren auf ihrer Oberfläche den Rezeptor BDCA2. Der monoklonale Antikörper Anifrolumab, der sich gegen den Typ-1-Interferon-Rezeptor richtet und so die Aktivität von Interferon- $\alpha$  und - $\beta$  blockiert, zeigte in einer Phase-III-Studie positive Effekte (84), erreichte jedoch in einer weiteren Phase-III-Studie (TULIP1) nicht

den primären Endpunkt (85). Ebenso konnten selektive Janus Kinase-(JAK)- 1 / 2- Inhibitoren, die den intrazellulären Interferon-Signalweg blockieren, in einer Phase-II-Studie (18) eine positive Wirkung aufzeigen (35).

Andere Therapieoptionen, die die B-Zell-Hyperaktivität beeinflussen, umfassen die Störung von Faktoren, die bei der B-T-Zell-Kostimulation beteiligt sind (z.B. CD28, CD40-CD40L, CD28-CD80/86), die Hemmung der Botenstoffe BAFF/BLyS und APRIL durch ein TACI-Immunglobulin Konstrukt (Atacicept) und eine Reihe von Antikörpern, die gegen B-Zell-Oberflächenproteine (z.B. CD20, CD 22 und CD 23) gerichtet sind (35). Der bereits etablierte Anti-CD20-Antikörper Rituximab erreichte in zwei großen Studien nicht die primären Studienendpunkte (86, 87), gilt aber als sicheres und klinisch effektives Präparat und wird als Zweit- bzw. Drittlinientherapie eingesetzt (11). Atacicept zeigte in einer Phase-II-Studie insbesondere bei SLE-Patient:innen mit hoher Krankheitsaktivität gute Effekte und lässt aufgrund des nachgewiesenen Abfalls der Immunglobuline eine depletierende Wirkung auf langlebige Gedächtnis-Plasmazellen vermuten (88). Ein weiterer Therapieansatz zur Depletion der langlebigen Plasmazellen, die trotz konventionellen immunsuppressiven und B-Zell-gerichteten Therapien weiterhin pathogene Autoantikörper sezernieren, ist die Immunablation im Rahmen einer autologen Stammzellablation. Diese Therapieoption ist aufgrund des hohen Infektionsrisikos bisher nur schwerstkranken Patient:innen mit refraktären Verläufen vorbehalten (89). Eine selektive Delementierung der Autoantikörper produzierenden langlebigen Plasmazellen durch Bortezomib könnte ein vielversprechender kurativer Therapieansatz sein. Bortezomib wirkt über eine Akkumulation von ungefalteten Proteinen in der Zelle Apoptose-induzierend. Bei Patient:innen mit SLE zeigte eine Bortezomib-Therapie einen deutlichen Abfall der Anti-dsDNA-Antikörperspiegel, eine klinische Verbesserung der Krankheitsaktivität und neben abnehmenden Immunglobulinspiegeln IgM, IgG und IgA auch einen Abfall der von langlebigen Plasmazellen produzierten Impftiter, jedoch ein gehäuftes Auftreten unerwünschter Wirkungen. Neue Generationen mit einem verbesserten Nebenwirkungsprofil stehen zur Verfügung, Studien bei SLE sind jedoch nicht veröffentlicht (35).

Der monoklonale Anti-CD38 Antikörper Daratumumab richtet sich gegen auf Plasmazellen exprimiertes CD38 und könnte in Zukunft eine Rolle in der Therapie des SLE einnehmen (90). Vielversprechend könnte die Entwicklung von Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTK-Inhibitoren) sein. BTK-Inhibitoren haben einen Einfluss auf B-Zellen und Makrophagen und werden bereits in der Therapie der Multiplen Sklerose, einer B-Zell-vermittelten Krankheit, eingesetzt. Ihr Einsatz bei Patient:innen mit SLE wird derzeit im Rahmen von klinischen Studien

erprobt (38). Proinflammatorische Zytokine, welche im Rahmen der Entzündungsreaktion zur Pathologie des SLE beitragen, werden in Zukunft einen weiteren Therapieansatzpunkt darstellen. Neben einem bereits bei der Psoriasis vulgaris eingesetzten Antikörper gegen die Interleukine IL12 und IL23 (Ustekinumab), die bereits erwähnten Antikörper gegen den Typ-1-Interferon-Rezeptor Anifrolumab und intrazellulär wirkenden JAK-Inhibitoren, werden Antikörper, die gegen die Komplementaktivierung gerichtet sind, eine Rolle spielen (35).

Darüber hinaus könnte Voclosporin, ein Analogon des Ciclosporins, eine Zulassung zur Behandlung der Lupusnephritis erhalten (38). In einer Phase-III-Studie erfüllte es die primären Endpunkte und zeigte bei SLE Patient:innen mit Lupusnephritis in Kombination mit MMF und niedrig dosierten Glukokortikoiden eine höhere Ansprechrate gegenüber Placebo sowie ein ausreichendes Sicherheitsprofil (91).

### **1.4. Lebensqualität und SLE**

Die Weltgesundheitsorganisation definierte im Jahr 1946 den Begriff der Gesundheit wie folgt:

*"Gesundheit ist ein Zustand völligen psychischen, physischen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur das Freisein von Krankheit und Gebrechen. Sich des bestmöglichen Gesundheitszustandes zu erfreuen ist ein Grundrecht jedes Menschen, ohne Unterschied der Rasse, der Religion, der politischen Überzeugung, der wirtschaftlichen oder sozialen Stellung."* (92)

Analog zum Gesundheitsbegriff erhebt auch der Begriff der Lebensqualität (Quality of Life, QoL) einen scheinbar universellen Anspruch. Im Forschungsfeld der verschiedensten Wissenschaften wie der Soziologie, Psychologie, Ökonomie und Medizin nimmt das Konzept der Lebensqualität einen wichtigen Platz ein (93). Bereits in den 60er Jahren als Begriff in den Sozialwissenschaften eingeführt, wurde er erstmals als eigenständiger Terminus in der Medizin zu Beginn der 80er Jahre etabliert. Im angloamerikanischen Raum entstand in Abgrenzung zu anderen Wissenschaften das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) (93).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt ein multidimensionales und subjektives Konstrukt dar. Eine einheitliche Definition existiert nicht. Bullinger beschreibt insgesamt fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Neben der körperlichen (z.B. Symptome), der emotionalen (z.B. Stimmung), der mentalen (z.B. Konzentration), der sozialen (z.B. Kontakte)

und alltagsfunktionalen Komponente (z.B. Berufstätigkeit) spielen auch individuelle Charakteristika und strukturelle Merkmale eine Rolle (94).

Bei Erfassung der Lebensqualität kann zwischen einem krankheitsübergreifenden und einem krankheitsspezifischen Ansatz unterschieden werden. Während krankheitsübergreifende Instrumente in der meist gesunden Allgemeinbevölkerung eingesetzt werden, sind krankheitsspezifische Instrumente auf Patient:innen mit bestimmten Erkrankungen und den damit verbundenen Einschränkungen ausgerichtet (95).

Zu den etablierten Instrumenten zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zählt der Short Form-36 Health Survey (SF-36). Ursprünglich vom National Opinion Research Center (NORC) zur Evaluation der Leistungen des amerikanischen Gesundheitssystems erstellt, bestand er aus insgesamt 149 Items (96). Durch mehrfache Überarbeitung konnte er auf 36 Items gekürzt und im Rahmen des International Quality of Life Assessment (IQOLA) Projekt in den Jahren 1992 – 1996 ins Deutsche übersetzt und an verschiedenen Gruppen psychometrisch geprüft und normiert werden (97).

### **1.5. Fragestellung**

Der SLE ist eine Autoimmunerkrankung, die auf multiple Organsysteme einwirkt und Auswirkungen auf die körperliche als auch auf die psychische Gesundheit hat. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Belimumab, einem humanen monoklonalen Anti-BAFF/BLyS IgG1 $\lambda$ -Antikörper, der zur Therapie des klinisch und serologisch aktiven SLE trotz einer individuell angepassten Standardtherapie in Deutschland zugelassen ist, konnte in mehreren multizentrischen Studien bestätigt werden (74-76). Bei dennoch niedrigen Ansprechraten von 43,2 % (74) und 58 % (75) nach 52 Wochen wurden Parameter beschrieben, die auf ein besseres Therapieansprechen hindeuten (77, 98-101). In Deutschland existieren bisher wenige Studien, die ein mit Belimumab behandeltes SLE-Patient:innenkollektiv beschreiben.

Ziel dieser Studie ist die Charakterisierung einer Patient:innenkohorte, die mit Belimumab an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité behandelt wurde, hinsichtlich des Therapieeffektes auf klinische Befunde und immunologische Parameter sowie auf die Lebensqualität. Ein Fokus der Analysen bestand darin, ob sich Hinweise für mögliche Prädiktoren auf das Ansprechen einer Belimumab-Therapie ergeben.



## 2. Methoden

### 2.1. Datenerhebung und Patient:innen

In dieser retrospektiven Studie wurden insgesamt 22 Patient:innen mit SLE im Alter von 23 - 62 Jahren untersucht, die von April 2014 bis Dezember 2017 über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten am Rheuma Zentrum Charité Universitätsmedizin mit i.v. Belimumab behandelt wurden. Ausgeschlossen wurde ein Patient, welcher innerhalb dieser sechs Monate auf eine subkutane Belimumab-Therapie umgestellt wurde. Die SLE-Patient:innen erfüllten die zu diesem Zeitpunkt gültigen ACR-Klassifikationskriterien (26), welche in Tabelle 3 aufgeführt sind. Die aktuellen Klassifikationskriterien der ACR/EULAR (Tabelle 2) lagen zum Zeitpunkt dieser Studie noch nicht vor.

*Tabelle 3: Klassifikationskriterien des systemischen Lupus erythematodes des American College of Rheumatology (ACR), modifiziert nach Hochberg, 1997*

<b>Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR)</b>
<b>Schmetterlingserythem</b>
<b>Diskoide Hautveränderungen</b>
<b>Photosensibilität</b>
<b>Orale Ulzera</b> (orale oder nasopharyngeale Ulzera, meist schmerzlos)
<b>Arthritis</b> (nichterosive Arthritis von $\geq$ zwei Gelenken)
<b>Serositis</b> Pleuritis oder Perikarditis
<b>Nephritis</b> persistierende Proteinurie $< 0,5$ g/Tag oder Zylindrurie oder Erythrozyturie
<b>Beteiligung des Zentralen Nervensystems</b> (nicht medikamentös oder metabolisch bedingt) Anfallsleiden oder Psychosen
<b>Hämatologische Symptome</b> Hämolytische Anämie oder Leukozytopenie ( $< 4 \times 10^9/l$ , zwei oder mehrmalig) oder Lymphozytopenie ( $< 1,5 \times 10^9/l$ , zwei oder mehrmalig) oder Thrombozytopenie ( $< 100 \times 10^9/l$ )
<b>Immunologische Befunde</b> Nachweis von LE-Zellen oder Nachweis von Anti-dsDNA-Antikörper oder Nachweis von Anti-Sm-Antikörpern oder Falsch positive Wassermann-Reaktion (Anti-Cardiolipin-Antikörper) über $>$ sechs Monate
<b>Antinukleäre Antikörper (ANA)</b>
<b>Eine SLE-Klassifizierung erfolgt bei <math>\geq 4</math> Punkten</b>

Die Erhebung der retrospektiv ausgewerteten Daten erfolgte während der Vorstellung der Patient:innen zur intravenösen Belimumab-Therapie. Die Patient:innen wurden über den Studienablauf ausführlich aufgeklärt und willigten zur Datenauswertung und Veröffentlichung der Ergebnisse ein. Die Teilnahme, Datenauswertung und Veröffentlichung der Ergebnisse erfolgte stets freiwillig, anonym und schweigepflichtgeschützt.

## **2.2. Demografische Untersuchung und Medikation**

Bei allen Patient:innen wurde das Alter, das selbst angegebene Geschlecht und die aktuelle Medikation erfasst. Alle Patient:innen erhielten Belimumab nach Standardregime (10 mg/kg, i.v. Infusionen an Tag null, 14, 28 und dann alle 28 Tage, unabhängig von der Standardmedikation).

## **2.3. Krankheitsaktivität und Therapieansprechen**

### 2.3.1. Krankheitsaktivitäts-Scores

#### 2.3.1.1. Krankheitsaktivitäts-Score SLEDAI-2K

Der SLEDAI-2K ist ein Score zur standardisierten Erfassung der Krankheitsaktivität mittels klinischer Befunde und Laborparameter (siehe Anhang). Er erfasst 24 Parameter, welche mit unterschiedlichen Faktoren gewichtet sind und neun verschiedene Organsysteme abbildet. Der SLEDAI-2K kann eine maximale Punktzahl von 105 erreichen und bezieht sich auf die letzten 30 Tage. Zwei Organsysteme können jeweils mit maximal acht Punkten bewertet werden, zwei Systeme können vier Punkte, drei Systeme zwei Punkte und zwei Systeme maximal einen Punkt erzielen (102). Ein Gesamt-SLEDAI-2K von null steht für keine, ein Score von eins bis fünf für eine milde, sechs bis zehn Punkte für eine moderate und elf bis 19 Punkte für eine hohe und ein SLEDAI-2K von  $\geq 20$  Punkten für eine sehr hohe Krankheitsaktivität (103).

Folgende Referenzwerte sind durch den SLEDAI-2K definiert (102):

Leukozytopenie ( $< 3000$  weiße Blutkörperchen/ $\text{mm}^3$ )

Thrombozytopenie ( $< 100.000$  Thrombozyten/ $\text{mm}^3$ )

Proteinurie ( $> 0.5$  mg/Tag)

Hämaturie ( $> 5$  rote Blutkörperchen/Feld)

Pyurie ( $> 5$  rote Blutkörperchen/Feld)

Fieber ( $> 38$  °C)

### 2.3.1.2. Krankheitsaktivitäts-Score LLDAS

Zur Überprüfung der Krankheitsremission fand in unserer Arbeit der auf dem SLEDAI-2K basierenden LLDAS Anwendung. Er ist durch einen SLEDAI-2K von bis zu vier (ohne aktive Beteiligung von Nieren, ZNS, Herz oder Lunge, ohne aktive Vaskulitis, ohne bestehende Hämolyse und ohne neu aufgetretene Symptome), einem PGA von  $\leq 1$  und einer Glukokortikoidtagesdosis von bis zu 7,5 mg Prednisolonäquivalent definiert. Alle verabreichten Medikamente müssen zugelassen und gut vertragen werden. Nur wenn alle Kriterien erfüllt sind, liegt eine geringe Krankheitsaktivität vor (30).

### 2.3.1.3. Krankheitsaktivitäts-Score cSLEDAI-2K zero

Der cSLEDAI-2K zero ist eine Variante des SLEDAI-2K, der die serologischen Parameter Anti-dsDNA-Antikörper und Komplementfaktoren nicht berücksichtigt. Er spricht mit einem Gesamtscore von null für eine geringe Krankheitsaktivität (31).

## 2.3.2. Gruppenzuweisung nach Therapieansprechen

Anhand ihres Therapieansprechens auf Belimumab konnten die Patient:innen in zwei Gruppen unterteilt werden (Responder und Non-Responder). Die Einteilung erfolgte durch den behandelnden Arzt aufgrund seiner globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität. Die Krankheitsaktivität wurde mit dem SLEDAI-2K ermittelt. Das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität wurde unter Verwendung des LLDAS und des cSLEDAI-2K zero bestimmt. Konnte keine eindeutige Zuteilung nach einem halben Jahr erfolgen, wurden diese Patient:innen in die Gesamtanalyse einbezogen, jedoch nicht in den Subkategorien der Responder und Non-Responder berücksichtigt.

## 2.4. Laboruntersuchungen und Biomarkeranalyse

Bei jeder Vorstellung wurden Laboruntersuchungen vorgenommen und verschiedene Biomarker bestimmt. Das Labor Berlin führte folgende Laboruntersuchungen durch: Komplementfaktor C3 und C4, Anti-dsDNA-Antikörper Spiegel (ELISA und Crithidia-IFT) und die Bestimmung der Siglec-1-Expression auf Monozyten (Siglec1-Moleküle pro Zelle mittels Durchflusszytometrie). Komplementfaktoren C3 und C4 sowie für die Anti-dsDNA-Antikörper sind durch das Labor Berlin vorgegeben:

Komplementfaktor C3	900-1800 mg/l
Komplementfaktor C4	100-400 mg/l
Anti-dsDNA-Antikörper ELISA	< 20 U/ml
Anti-dsDNA-Antikörper Crithidia-IFT reziproker Titer	< 10

Die Analyse der B-Zellsubpopulationen und die Siglec1-Expression auf Monozyten (mittlere Fluoreszenztintensität auf Monozyten) erfolgte mittels Durchflusszytometrie durch Dr. Qingyu Cheng aus unserer Arbeitsgruppe. Die folgenden mit Farbstoffen konjugierten Antikörper wurden verwendet: FITC anti-human IgD Clone IA 6-2 (BioLegend, USA), PE anti-human CD169/SIGLEC-1 Clone 7-239 (BioLegend, USA), PerCP anti-human CD20 Clone 2H7 (BioLegend, USA), PE/cy7 anti-human CD19 Clone HIB19 (BioLegend, USA), APC anti-human CD27 Clone O323 (BioLegend, USA), APC/Cy7 anti-human CD3 Clone UCHT1 (BD Biosciences, USA), Pacific Blue anti-human CD14 Clone TM1 (DRFZ, Germany), Brilliant Violet 510 anti-human HLA-DR Clone L243 (BioLegend, USA).

### 2.4.1. Durchflusszytometrie und Immunphänotypisierung

Die Durchflusszytometrie ist eine laserbasierte Methode zur multiparametrischen Analyse von einzelnen sich in Lösung befindender Zellen oder Partikel. In der Regel werden die Zellen mit einem Fluorochrom-gekoppelten Antikörper gefärbt und daraufhin im Flüssigkeitsstrom einzeln an einem Laser vorbeigeleitet. Abhängig von Größe, Granularität und Fluoreszenzmuster der Zelle kommt es zur Streuung des Lichtes bzw. Anregung der Fluorochrome.

Man unterscheidet zwischen einem Vorwärtsstreulicht (forward scatter, FSC), welches ein Maß für die Beugung des Lichtes im engen Winkel ist und einen Hinweis auf das Volumen der Zelle gibt sowie einem Seitwärtsstreulicht (side scatter, SSC), welches im rechten Winkel emittiert wird und ein Maß für die Granularität der Zelle darstellt. Diese Signale werden von Photomultiplern detektiert und in elektronische Signale umgewandelt, die von einem Computer analysiert und gespeichert werden. Die Emissionsspektren der zellgebundenen Fluorochrome werden durch Band- bzw. Langpassfilter getrennt und ebenfalls im rechten Winkel durch die Photomultiplier detektiert.

Das Zentrallabor „Zytometrie und Zellsortierung“ des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums Berlin verwendet das Durchflusszytometer BD FACSCanto II.

Die grafische Darstellung kann bei einem gemessenen Parameter mittels Histogramm erfolgen, zwei oder drei Parameter können mittels Dotplot, einem dreidimensionalen Streudiagramm dargestellt werden.

### **2.5. Subjektive Krankheitsaktivität**

Das subjektive Krankheitsempfinden konnte bei jeder Vorstellung zur Infusionstherapie mit Hilfe des SF-36 Fragebogens (Version 1, siehe Anhang) und bildlicher Veranschaulichung mittels Visueller Analog Skala (VAS) erhoben werden. Die Fragen bezogen sich auf die letzten vier Wochen und wurden selbstständig von den Patient:innen beantwortet.

#### 2.5.1. Der Fragebogen SF-36 zur Beschreibung des Gesundheitszustands

Der SF-36 Fragebogen ist ein Messinstrument, welches mittels 36 gleichgewichteten Fragen die psychische, soziale und körperliche Dimension der subjektiven Gesundheit erfasst. Der Aufbau der Fragen und die Antwortmöglichkeiten der 36 Fragen unterscheiden sich voneinander. Neben dichotomen Antworten finden sich mehrstufig skaliert aufgebaute Antwortmöglichkeiten. Aus jeder Antwort ergibt sich ein Item mit einem zugeordneten Itemwert, der in Skalen zusammengefasst wird. In den acht Skalen Körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU), Körperliche Rollenfunktion (KÖRO), Körperliche Schmerzen (SCHM), Allgemeiner Gesundheitszustand (AGES), Vitalität (VITA), Soziale Funktionsfähigkeit (SOFU), Emotionale Rollenfunktion (EMRO) und Psychisches Wohlbefinden (PSYC) werden die selbst berichtete Gesundheit abgebildet. In den durch Aufsummierung entstehenden Hauptkomponenten der körperlichen und psychischen Summenskala können einzelne Skalen zusammengefasst werden (104, 105).

##### 2.5.1.1. Auswertung des SF-36 Fragebogens

Die Auswertung der SF-36 Fragebögen erfolgte standardisiert nach der Handanweisung mit dem Programm Microsoft Excel für Mac 2011, Version 16.16.24. Zunächst wurden durch Umkodierung bzw. Rekalibrierung Skalenrohwerte erstellt, die anschließend auf eine Skala von null bis einhundert transformiert wurden. Anschließend konnte aus den acht Dimensionen zwei Summenskalen für die körperliche und psychische Gesundheit gebildet werden. Mit einem Punktwert von null bewertete Skala spricht für die größtmögliche Einschränkung, während ein Punktwert von einhundert auf keinerlei Beeinträchtigung hindeutet (105).

Tabelle 4: Skalen und Definitionen des Short Form-36 Health Surveys, nach Bullinger & Kirchberger, 1998

Skala	Items	Definition	Summenskala
KÜFU	10	Erlebte Einschränkung bei Selbstversorgung	Körperliche Summenskala
KÖRO	4	Beeinträchtigung bei der Arbeit oder des Alltags	
SCHM	2	Ausmaß der Schmerzen und Einfluss auf die Arbeit sowie den Alltag	
AGES	5	Persönliche Einschätzung der Gesundheit, einschließlich des aktuellen Gesundheitszustandes, zukünftige Erwartungen und Widerstandsfähigkeit	
SOFU	2	Erlebte Einschränkung bei sozialen Aktivitäten	Psychische Summenskala
EMRO	3	Beeinträchtigung auf Grund von emotionalen Problemen	
VITA	4	Einschätzung des Energieniveaus und der Schwunghaftigkeit	
PSYC	5	psychische Gesundheit, einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle	

Körperliche Funktionsfähigkeit (KÜFU), Körperliche Rollenfunktion (KÖRO), Körperliche Schmerzen (SCHM), Allgemeiner Gesundheitszustand (AGES), Vitalität (VITA), Soziale Funktionsfähigkeit (SOFU), Emotionale Rollenfunktion (EMRO) und Psychisches Wohlbefinden (PSYC)

#### 2.5.1.2. Vergleich der Skalenwerte mit der „deutschen Normstichprobe“

Die Skalenwerte konnten im Anschluss mit den Werten einer standardisierten „deutschen Normstichprobe“ verglichen werden (siehe Anhang). Die Normwerte basieren auf einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe (n = 2914) aus dem Jahr 1994 (105). Um die Vergleichbarkeit mit den Angaben der deutschen Normalbevölkerung ermöglichen zu können, erfolgte die Darstellung als Mittelwert und Standardabweichung. Für den Vergleich wurde dem Durchschnittsalter des Patient:innenkollektivs entsprechend die Vergleichsgruppe der 41-50-Jährigen gewählt.

#### 2.5.2. Die VAS zur Beschreibung der Schmerzen

Die VAS ist ein weiteres Messinstrument zur Messung subjektiv empfundener Schmerzen. Die Patient:innen gaben auf einer Skala von null bis einhundert ihr Schmerzempfinden an, wobei null auf keinerlei Schmerzen und ein Wert von einhundert einer maximalen Einschränkung entspricht.

## 2.6. Statistische Analyse

Die Erhebung der Daten erfolgte mittels Microsoft Excel für Mac 2011, Version 16.16.24. Die statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm Statistical Program for Social Science (SPSS) Version 25 durchgeführt. Eine statistische Beratung erfolgte durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin.

Für alle Zielgrößen fand eine explorative Datenanalyse durch eine deskriptive Auswertung statt. Nominale Daten wurden mittels absoluter (n) und relativer Häufigkeiten (%) angegeben. Bei kontinuierlichen, nichtnormalverteilten Daten wurde der Median mit den Minima und Maxima in runden Klammern (min-max) angegeben. Für kontinuierliche, normalverteilte Variablen wurden der Mittelwert und die Standardabweichung (SD) ermittelt. Der SLEDAI-2K-Gesamt-Score und die Punktezahl der VAS wurden als kontinuierliche nichtnormal verteilte Variablen behandelt.

Die in die jeweiligen Auswertungen einbezogenen Fallzahlen variierten aufgrund vorhandener Dokumentationslücken. Wichen die entsprechenden Fallzahlen von der absoluten Fallzahl ab, so wurde dies stets aufgeführt.

Die Gruppenvergleiche erfolgten mittels nichtparametrischer Tests. Kontinuierliche Variablen einer abhängigen Stichprobe wurden mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (Wilcoxon-Test), unabhängige Stichproben mittels Mann-Whitney-U-Test auf Unterschiede überprüft. Für den Vergleich zweier kategorialer Variablen einer abhängigen Stichprobe wurde der McNemar-Test verwendet.

Ein zweiseitiger p-Wert von  $\leq 0,05$  (Fehler 1. Art  $\leq 5\%$ ) wurde als statistisch signifikant angesehen und in den Tabellen und Grafiken mit einem ■ (Mann-Whitney-U-Test) bzw. † (Wilcoxon-Test) und ▲ (McNemar-Test) gekennzeichnet. Aufgrund der begrenzten Fallzahlen verstehen sich die erzielten p-Werte für alle Endpunkte als explorativ und lassen keine konfirmative Verallgemeinerung zu. Das Signifikanzniveau  $\alpha$  wurde in dieser Arbeit nicht durch die Anzahl der durchgeführten Tests korrigiert (Bonferroni-Korrektur).

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Charakterisierung des Patient:innenkollektivs

#### 3.1.1. Demografische Daten und Gruppenzuteilung nach Therapieansprechen

Im Zeitraum von April 2014 bis Dezember 2017 wurden insgesamt 22 Patient:innen in die Studie eingeschlossen, darunter 19 Frauen und drei Männer (Geschlechterverhältnis von Frauen zu Männern 6,3:1). Das mittlere Alter der gesamten Patient:innenkohorte betrug 41,5 Jahre (11,8 Jahre).

Tabelle 5: Demografische Angaben und Standardtherapie zu Beginn der Therapie

	Gesamt	Non-Responder	Responder
<b>Anzahl der Patient:innen (n)</b>	22	5	14
<b>Alter Mittelwert (SD)</b>	41,5 (11,8)	42,2 (10,1)	43,6 (12,5)
<b>Geschlecht n (%)</b>			
weiblich	19 (86,4)	5 (100)	11 (78,6)
männlich	3 (13,6)	0	3 (21,4)
<b>Medikation n (%)</b>			
Glukokortikoide	21 (95,5)	5 (100)	13 (92,9)
Cyclosporin A	1 (4,5)	0	1 (7,1)
Hydroxychloroquin	17 (77,2)	4 (80)	10 (71,4)
Azathioprin	10 (45,5)	1 (20)	6 (42,9)
Mycophenolat-Mofetil	3 (13,6)	1 (20)	2 (14,3)
Methotrexat	4 (18,2)	1 (20)	3 (21,4)
Vitamin D	18 (81,8)	5 (100)	11 (78,6)

SD = Standardabweichung

Anhand des Therapieansprechens erfolgte nach einem halben Jahr die Unterteilung der Gesamtkohorte in eine Responder- und eine Non-Responder-Gruppe durch den behandelnden Arzt. Dabei konnten fünf Non-Responder und 14 Responder identifiziert werden. Die Responder waren durch einen Gesamt-SLEDAI-2K von  $\leq 6$  Punkten oder eine Verbesserung von  $> 2$  Punkten nach einem halben Jahr Belimumab-Therapie charakterisiert. Die Non-Responder kennzeichnete ein Gesamt-SLEDAI-2K von  $\geq 8$  Punkten oder eine Verbesserung von  $\leq 2$  Punkten nach einem halben Jahr. Eine Responderin zeigte mit einem Gesamt-SLEDAI-2K-Score von acht nach einem halben Jahr eine hohe Krankheitsaktivität. Zu diesem Zeitpunkt lag jedoch bereits eine



Verbesserung des SLEDAI-2K-Gesamt-Scores von vier Punkten (und ein zusätzliches Ansteigen der Komplementfaktoren und ein Abfall der Anti-dsDNA-Antikörper) vor.

Für drei Patient:innen konnte durch eine globale Einschätzung des Arztes keine eindeutige Gruppenzuteilung erfolgen, sie wurden nicht in die Analyse der Untergruppen Responder und Non-Responder eingeschlossen.

### 3.1.2. Behandlungsdauer

#### *Gesamte Patient:innenkohorte*

Alle Patient:innen, die in diese Studie von April 2014 bis Dezember 2017 eingeschlossen wurden, erhielten Belimumab i.v. in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten. Im Dezember 2017 erfolgte die Umstellung der intravenösen Belimumab-Therapie auf subkutane Injektionen. Die Behandlungsdauer betrug im Median 16,3 Monate (6-43 Monate).

#### *Non-Responder und Responder*

Nach mangelndem Ansprechen auf die Belimumab-Therapie wurden die Infusionen bei den Non-Respondern pausiert, während die Responder die Belimumab-Therapie fortsetzten. Die Non-Responder erhielten Belimumab über einen Zeitraum von im Median neun Monaten (6-22 Monate), die Responder über im Median 19 Monate (6-43 Monate).

### 3.1.3. Standardmedikation

#### *Gesamte Patient:innenkohorte*

Insgesamt nahmen 95,5 % der Patient:innen Glukokortikoide ein, wobei die tägliche Dosis zu Beginn im Median bei 10 mg (5-30 mg) lag. Darüber hinaus wurden 17 Patient:innen mit Hydroxychloroquin, zehn mit Azathioprin, vier mit MTX, drei mit MMF und eine Patientin mit Cyclosporin A behandelt. 18 Patient:innen erhielten eine Vitamin D-Substitution wegen einer Prednisolondosis von  $\geq 7,5$  mg/d oder eines nachgewiesenen Vitamin-D-Mangels.

#### *Non-Responder und Responder*

Alle Non-Responder bzw. 92,9 % der Responder nahmen zu Beginn der Therapie Glukokortikoide ein. Alle Non-Responder erhielten zusätzlich Vitamin D, 80 % der Non-Responder Hydroxychloroquin und jeweils 20 % der Non-Responder Azathioprin, MMF und MTX.

Insgesamt 78,6 % der Responder nahmen Vitamin D, 71,4 % der Responder Hydroxychloroquin und 42,9 % der Responder MMF ein. Weitere Medikamente sind in Tabelle 5 aufgeführt.

### 3.2. Effekte der Therapie mit Belimumab

Die Therapie mit Belimumab zeigte in dieser Studie multiple Effekte. Im Folgenden werden Veränderungen des täglichen Glukokortikoidbedarfs, der Krankheitsaktivität sowie Veränderungen von serologischen und immunologischen Parametern und Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität präsentiert. Dabei werden zunächst Effekte auf das Gesamtpatient:innenkollektiv beschrieben und anschließend Auswirkungen auf die Responder- und Non-Responder-Gruppe dargestellt.

#### 3.2.1. Glukokortikoidbedarf unter der Behandlung mit Belimumab

##### *Gesamte Patient:innenkohorte*

Die absolute Anzahl der Patient:innen, die unter Belimumab-Therapie täglich Glukokortikoide einnahmen, reduzierte sich im Therapieverlauf von 21 (95,5%) auf insgesamt 19 (86,4 %). Eine Patientin nahm über den gesamten Zeitraum keine Glukokortikoide ein.

*Tabelle 6: Glukokortikoidbedarf zu unterschiedlichen Therapiezeitpunkten, dargestellt als Median (Minimum-Maximum) bzw. als absolute Patient:innenanzahl n (%),*

■ = statistisch signifikant im Vergleich Non-Responder vs. Responder (Mann-Whitney-U-Test),

⊕ = statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert zu Therapiebeginn (Wilcoxon-Test)

	Therapiebeginn	sechs Monate	letzte Infusion
<b>Glukokortikoidbedarf n (%)</b>			
Gesamtkohorte	21 (95,5)	21 (95,5)	19 (86,4)
Non-Responder	5 (100)	5 (100)	5 (100)
Responder	13 (92,9)	13 (92,9)	11(78,6)
<b>Dosierung Median (min-max) in mg/d</b>			
Gesamtkohorte	10 (5-30)	7 (4-25) ⊕	4,8 (0-25) ⊕
Non-Responder	10 (5-40)	20 (5-40)	10 (5-40)
Responder	6,8 (0-30)	5 (0-15) ⊕■	4 (0-9) ⊕■

Die tägliche Glukokortikoiddosis sank nach einem halben Jahr von im Median 10 mg/d (5-30 mg/d) auf im Median 7 mg/d (4-25 mg/d) und auf im Median 4,8 mg/d (0-25 mg/d) zum Zeitpunkt der letzten Infusion. Zu beiden Zeitpunkten war dies eine statistisch signifikante Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert ( $p = 0,018$ ;  $p = 0,002$ ; Wilcoxon-Test).

*Non-Responder*

Alle Non-Responder nahmen über den gesamten Therapieverlauf Glukokortikoide ein. Der tägliche Glukokortikoidbedarf konnte bei den Non-Respondern im Median nicht reduziert werden, er stieg sogar nach einem halben Jahr von im Median 10 mg/d (5-40 mg/d) auf im Median 20 mg/d (5-40 mg/d) und lag zum Zeitpunkt der letzten Infusion wieder beim Ausgangswert (Median 10 mg/d (5-40 mg/d)). Eine Patientin zeigte einen im Therapieverlauf konstanten Glukokortikoidbedarf von 5 mg/d, bei einer deutlichen klinischen Verschlechterung der Alopezie und einer Zunahme des Erythems. Eine weitere Patientin, die über den gesamten Behandlungszeitraum einen Glukokortikoidbedarf von 40 mg/d aufwies, zeigte ebenfalls eine refraktäre Hautbeteiligung sowie über den gesamten Therapieverlauf bestehende orale Ulzera und zunehmende Gelenkbeschwerden. Bei zwei Patient:innen konnte unter Belimumab-Therapie eine Dosisreduktion von 10 mg/d auf 5 mg/d bzw. von 20 mg/d auf 10 mg/d erreicht werden, bei einer Patientin stieg der Glukokortikoidbedarf von 10 mg/d auf 25 mg/d.

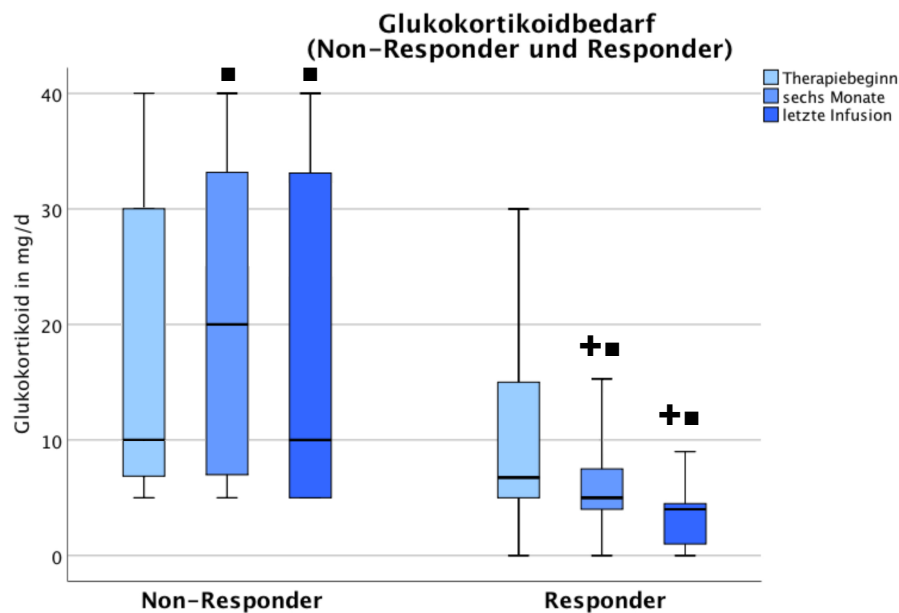


Abbildung 3: Glukokortikoidbedarf der Non-Responder und Responder im Therapieverlauf,  
 + = statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert zu Therapiebeginn (Wilcoxon-Test,  
 ■ = statistisch signifikant im Vergleich Non-Responder vs. Responder (Mann-Whitney-U-Test)

*Responder*

Nach einem halben Jahr Belimumab-Therapie zeigten alle Responder entweder eine Reduktion der Glukokortikoidtagesdosis ( $n = 8$ ) und/oder hatten einen Glukokortikoidbedarf von  $\leq 7,5$  mg/d ( $n = 11$ ). Kein Responder hatte im Therapieverlauf einen gesteigerten Glukokortikoidbedarf. Ein Ausschleichen der Therapie gelang bei zwei Patient:innen zum Zeitpunkt der letzten Infusion,

nicht jedoch nach einem halben Jahr. Nur eine Patientin hatte zum Zeitpunkt der letzten Infusion einen höheren Glukokortikoidbedarf als 7,5 mg pro Tag. Der tägliche Glukokortikoidbedarf der Responder sank nach einem halben Jahr im Median von 6,8 mg/d (0-30 mg/d) auf im Median 5 mg/d (0-15 mg/d;  $p = 0,008$ ; Wilcoxon-Test). Zum Zeitpunkt der letzten Infusion lag der Glukokortikoidbedarf bei im Median 4 mg/d (0-9 mg/d), eine statistisch signifikant niedrigere Dosis im Vergleich zum Ausgangswert (7,5 mg/d (5-30 mg/d);  $p < 0,001$ ; Wilcoxon-Test).

### *Responder und Non-Responder im Vergleich*

Sowohl nach einem halben Jahr als auch zum Zeitpunkt der letzten Infusion zeigte die Responder-Gruppe einen geringeren Glukokortikoidbedarf gegenüber der Non-Responder-Gruppe (nach sechs Monaten Responder: Median 5 mg/d (0-15 mg/d) vs. Non-Responder: Median 20 mg/d (5-40 mg/d);  $p = 0,013$ ; Zeitpunkt der letzten Infusion Responder: 4 mg/d (0-9 mg/d) vs. Non-Responder: 10 mg/d (5-40 mg/d);  $p = 0,003$ ; Mann-Whitney-U-Test). Auch zu Beginn der Therapie wiesen die Responder einen niedrigeren medianen Glukokortikoidbedarf auf als die Non-Responder. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

### 3.2.2. Effekt der Belimumab-Therapie auf die Krankheitsaktivität und Organmanifestationen

#### *Gesamtkohorte*

Insgesamt 14 der 22 mit Belimumab behandelten SLE-Patient:innen (64 %) zeigten eine vom Arzt beurteilte klinische Response. Zwölf der 22 Patient:innen (55 %) erfüllten nach einem halben Jahr die LLDAS - oder cSLEDAI-2K-Kriterien für eine geringe Krankheitsaktivität, darunter erfüllten zehn Patient:innen (45 %) die LLDAS -Kriterien und 9 Patient:innen (41 %) die cSLEDAI-2K-Kriterien. Zum Zeitpunkt der letzten Infusion waren es insgesamt 13 der 22 Patient:innen (59 %, darunter LLDAS -Kriterien: 55 %, cSLEDAI-2K-Kriterien: 45 %).

Zu Beginn der Therapie lag der SLEDAI-2K des Gesamtkollektivs im Median bei 8 (6-16) und fiel im Therapieverlauf um vier Punkte (sechs Monate Median 4 (0-16);  $p < 0,0001$ ; Zeitpunkt der letzten Infusion Median 4 (0-14);  $p < 0,0001$ ; Wilcoxon-Test). Insgesamt zeigten nach einem halben Jahr 54 % ( $n = 12$ ) und zum Zeitpunkt der letzten Infusion 73 % ( $n = 16$ ) der Patient:innen eine SLEDAI-2K-Reduktion von mindestens vier Punkten.

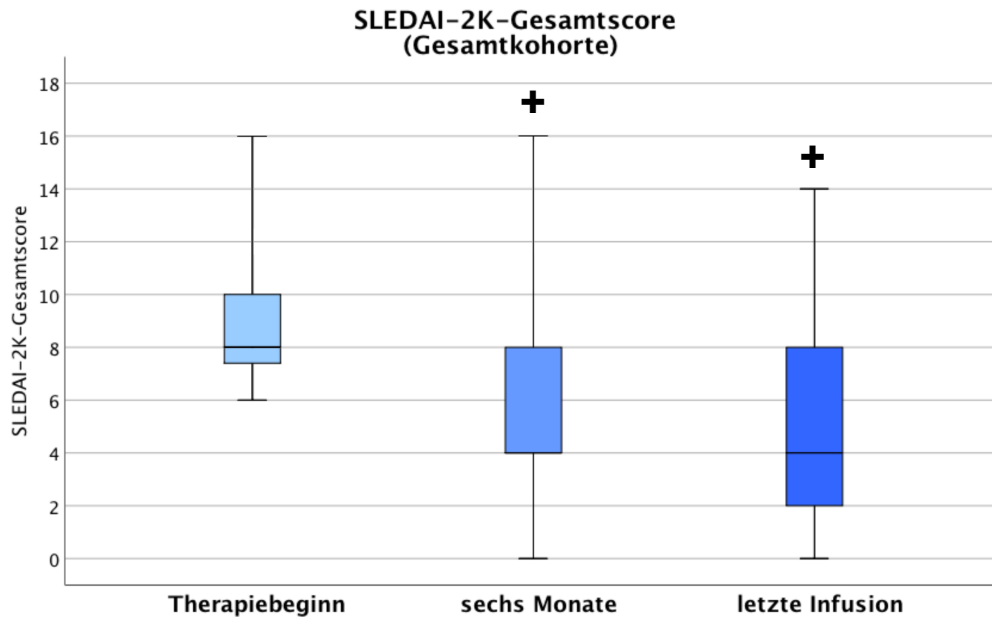


Abbildung 4: SLEDAI-2K-Gesamt-Score der Gesamtkohorte im Therapieverlauf, **+** = statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert zu Therapiebeginn (Wilcoxon-Test)

Klinisch litten die Patient:innen am häufigsten unter Arthritis (n = 15), Alopezie (n = 11) und einem neu aufgetretenen Exanthem (n = 8). Weitere Manifestationen sind in der Tabelle 7 aufgeführt. Nach einem halben Jahr zeigten von den 15 Patient:innen mit symptomatischer Arthritis zehn Patient:innen keine Gelenkbeschwerden (p = 0,002; McNemar-Test). Zum Zeitpunkt der letzten Infusion lag die Gesamtzahl der an Arthritis leidenden Patient:innen bei drei (p = 0,001; McNemar-Test). Unter Belimumab-Therapie zeigten drei von elf Patient:innen keine Alopeziesymptomatik zum Zeitpunkt der letzten Infusion.

Häufigste serologische Manifestation war ein erhöhter Anti-dsDNA-Antikörperspiegel (n = 19). Insgesamt 17 Patient:innen wiesen einen erhöhten Komplementfaktorverbrauch auf. Von den 17 Patient:innen mit einem erhöhten Komplementfaktorverbrauch zeigten zum Zeitpunkt der letzten Infusion nur noch sieben Patient:innen erniedrigte Komplementfaktoren (p = 0,002; McNemar-Test). Der Anti-dsDNA-Antikörperspiegel normalisierte sich im Therapieverlauf bei zwei Patient:innen. Bei zwei Patient:innen blieb eine bekannte Mikrohämaturie über den gesamten Therapiezeitraum bestehen, bei einer Patientin trat eine Mikrohämaturie zum Zeitpunkt der letzten Infusion neu auf.

Tabelle 7: Klinische Manifestation (SLEDAI-2K) zu unterschiedlichen Therapiezeitpunkten, dargestellt als absolute Patient:innenanzahl n (%), ▲ = statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert zu Therapiebeginn (McNemar-Test)

	Therapie- beginn	sechs Monate	letzte Infusion	Therapie- beginn	sechs Monate	letzte Infusion
	<b>Exanthem n (%)</b>			<b>Alopezie n (%)</b>		
Gesamtkohorte	8 (36,4)	7 (31,8)	6 (27,3)	11 (50)	9 (40,9)	8 (36,6)
Non-Responder	5 (100)	5 (100)	4 (80)	4 (80)	4 (80)	4 (80)
Responder	2 (14,3)	1 (7,1)	1 (7,1)	5 (35,7)	3 (21,4)	2 (14,3)
	<b>Arthritis n (%)</b>			<b>Orale Ulzera n (%)</b>		
Gesamtkohorte	15 (68,2)	5 (22,7) ▲	3 (13,6) ▲	1 (4,5)	1 (4,5)	1 (4,5)
Non-Responder	4 (80)	3 (60)	2 (40)	1 (20)	1 (20)	1 (20)
Responder	9 (64,3)	0 ▲	0 ▲	0	0	0
	<b>niedriges Komplement n (%)</b>			<b>erhöhte Anti-dsDNA-AK n (%)</b>		
Gesamtkohorte	17 (77,3)	14 (63,6)	7 (31,8) ▲	19 (86,4)	16 (72,7)	17 (77,3)
Non-Responder	4 (80)	4 (80)	3 (60)	3 (60)	3 (60)	3 (60)
Responder	10 (71,4)	7 (50)	3 (21,4) ▲	13 (92,9)	10 (71,4)	11 (78,6)
	<b>hirnorganisches Psychosyndrom n (%)</b>			<b>Vaskulitis n (%)</b>		
Gesamtkohorte	1 (4,5)	0	0	1 (4,5)	0	0
Non-Responder	0	0	0	0	0	0
Responder	1 (7,1)	0	0	1 (7,1)	0	0
	<b>Myositis n (%)</b>			<b>Leukozytopenie n (%)</b>		
Gesamtkohorte	1 (4,5)	1 (4,5)	0	1 (4,5)	1 (4,5)	1 (4,5)
Non-Responder	0	0	0	0	0	0
Responder	1 (7,1)	1 (7,1)	0	1 (7,1)	1 (7,1)	1 (7,1)
	<b>Hämaturie n (%)</b>			<b>Proteinurie n (%)</b>		
Gesamtkohorte	2 (9,1)	2 (9,1)	3 (31,8)	0	0	1 (4,5)
Non-Responder	1 (20)	1 (20)	2 (40)	0	0	1 (20)
Responder	1 (7,1)	1 (7,1)	1 (7,1)	0	0	0

**Komplementfaktor** Norm Komplementfaktor C3 900-1800 mg/l; Norm Komplementfaktor C4 100-400 mg/l

**Anti-dsDNA-Antikörper** (= Anti-dsDNA-AK) Norm ELISA < 20 U/ml; Norm Crithidia-IFT Titer <10

**Leukozytopenie** < 3000 weiße Blutkörperchen/mm<sup>3</sup>

**Hämaturie** > 5 rote Blutkörperchen/Feld

**Proteinurie** > 0.5 mg/24 h oder Anstieg 0,5 mg/24 h

### Non-Responder

Insgesamt fünf Patient:innen zeigten keine durch den Arzt beurteilte Response auf die Belimumab-Therapie. Keiner der fünf Non-Responder erfüllte nach einem halben Jahr oder zum Zeitpunkt der letzten Infusion die LLDAS- bzw. cSLEDAI-2K-zero-Kriterien für eine geringe Krankheitsaktivität.

Zu Beginn der Therapie lag der Gesamt-SLEDAI-2K der Non-Responder bei im Median 10 (8-16) und fiel unter Belimumab-Therapie minimal (nach sechs Monaten Median 8 (8-16)) und blieb zum Zeitpunkt der letzten Infusion konstant (Median 8 (8-14)). Alle Patient:innen zeigten zu jedem Therapiezeitpunkt einen Gesamt-SLEDAI-2K-Score von mindestens acht Punkten.

Zu Beginn der Therapie wiesen alle Non-Responder ein Exanthem, sowie 80 % der Non-Responder eine Alopezie und eine Arthritis auf. Im Therapieverlauf kam es zu einer Reduktion der Arthritis bei zwei von vier Patient:innen. Während eine Patient:in im Therapieverlauf einen Anstieg der Komplementfaktoren aufwies, konnte bei keinem Non-Responder ein normwertiger Anti-dsDNA-Antikörperspiegel erreicht werden.

### *Responder*

Insgesamt 14 Patient:innen wurden durch den behandelnden Arzt als Responder gewertet. Nach einem halben Jahr und zum Zeitpunkt der letzten Infusion mit Belimumab erfüllten zwölf der 14 Responder (86 %) auch die LLDAS- oder cSLEDAI-2K-zero-Kriterien für eine geringe Krankheitsaktivität (darunter LLDAS-Kriterien: 71 %, cSLEDAI-2K-zero-Kriterien: 64 %).

Der Gesamt-SLEDAI-2K der Responder lag zu Beginn der Therapie bei im Median 8 (6-14) und fiel nach einem halben Jahr auf im Median 4 (0-8;  $p < 0,0001$ ; Wilcoxon-Test). Zum Zeitpunkt der letzten Infusion kam es zu einem weiteren SLEDAI-2K-Abfall auf im Median 2 (0-8;  $p < 0,0001$ ; Wilcoxon-Test). Die Patient:innen der Responder-Gruppe waren bereits nach einem halben Jahr durch eine SLEDAI-2K-Reduktion von mindestens zwei Punkten charakterisiert, wobei der mediane Gesamt-SLEDAI-2K-Score bei 6 (0-8) lag.

Eine Patientin zeigte neben einer im Therapieverlauf deutlich reduzierten klinischen Symptomatik (Erythem und Alopezie), verbunden mit einer SLEDAI-2K-Reduktion von zwölf auf acht Punkte, zusätzlich eine Verbesserung der serologischen Parameter (Anti-dsDNA-Antikörper und Komplementfaktoren), die jedoch nicht im Normbereich lagen. Eine bestehende Mikrohämaturie blieb über den ganzen Therapiezeitraum bestehen. Zwei Patient:innen wiesen nach einem halben Jahr einen SLEDAI-2K-Abfall von zehn bzw. von acht auf null Punkte auf. Ein weiterer Patient zeigte nach einem halben Jahr einen SLEDAI-2K-Score von sechs, zum Zeitpunkt der letzten Infusion nach 14 Monaten wies der Patient jedoch keine auffälligen serologischen Parameter (normwertige Anti-dsDNA-Antikörperspiegel, kein Komplementfaktorverbrauch) und keine klinische Symptomatik (Alopezie) auf.

Zum Zeitpunkt der letzten Infusion zeigte keiner der neun Patient:innen eine Arthritissymptomatik ( $p = 0,008$ ; McNemar-Test). Ebenso kam es im Therapieverlauf zu einer Reduktion der Alopezie bei drei der fünf Patient:innen. Serologisch wiesen zum Zeitpunkt der letzten Infusion nur drei der zehn Patient:innen, die zu Beginn eine Hypokomplementämie zeigten, reduzierte Komplementfaktoren C3 oder C4 auf ( $p = 0,016$ ; McNemar-Test). Insgesamt elf der 13 Patient:innen mit erhöhten Anti-dsDNA-Antikörperspiegel zeigten zuletzt diese serologische Auffälligkeit.

### *Responder und Non-Responder im Vergleich*

Im Vergleich zu den Non-Respondern zeigten die Responder im Median sowohl nach einem halben Jahr (Responder Median 4 (0-8) vs. Non Responder Median 8 (8-16);  $p < 0,0001$ ) als auch zum Zeitpunkt der letzten Infusion (Responder Median 2 (0-8) vs. Non Responder Median 8 (8-14);  $p < 0,0001$ ) einen statistisch signifikant niedrigeren Gesamt-SLEDAI-2K-Score (Mann-Whitney-U-Test). Zu Beginn der Therapie wiesen die Responder (Median 8 (6-14)) ebenfalls einen niedrigeren medianen Gesamt-SLEDAI-2K-Score auf als die Non-Responder (Median 10 (8-14)). Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant.

### 3.2.3. Effekt der Belimumab-Therapie auf immunologische Parameter

#### 3.2.3.1. Anti-dsDNA-Antikörper

##### *Gesamte Patient:innenkohorte*

Die Anti-dsDNA-Antikörperspiegel zeigten sich unter Belimumab-Therapie in der gesamten Patient:innenkohorte in der Analyse mittels ELISA rückläufig (Beginn der Therapie Median 50,1 U/ml (6,5-275 U/ml); zum Zeitpunkt der letzten Infusion Median 33,3 U/ml (2-262 U/ml);  $p = 0,033$ ; Wilcoxon-Test). Zu jedem Zeitpunkt lagen die medianen Spiegel oberhalb des Referenzbereichs ( $< 20$  U/ml). Die Anzahl der Patient:innen ( $n = 15$ ), die erhöhte Anti-dsDNA-Antikörperspiegel in der Analyse mittels ELISA oberhalb des Referenzwertes aufwiesen, änderte sich im Therapieverlauf nicht.

In der Analyse mittels indirekter Crithidia-IFT zeigten sich die reziproken medianen Anti-dsDNA-Antikörpertiter ebenfalls rückläufig und lagen zum Zeitpunkt der letzten Infusion im Normbereich von  $< 10$  (reziproke Titer zu Beginn der Therapie Median 40 (0-5120); reziproke Titer zum Zeitpunkt der letzten Infusion Median 0 (0-1280)). Die Anzahl der Patient:innen, die in der Analyse mittels indirekter Crithidia-IFT erhöhte reziproke Anti-dsDNA-Antikörpertiter zeigten, reduzierte sich unter Belimumab-Therapie von neun auf acht Patient:innen. Die gemessenen Anti-



dsDNA-Antikörperspiegel bzw. reziproken Titer waren zum Zeitpunkt der letzten Infusion statistisch signifikant kleiner als die medianen Werte zu Beginn der Therapie (ELISA  $p = 0,033$ ; Crithidia-IFT  $p = 0,016$ ; Wilcoxon-Test).

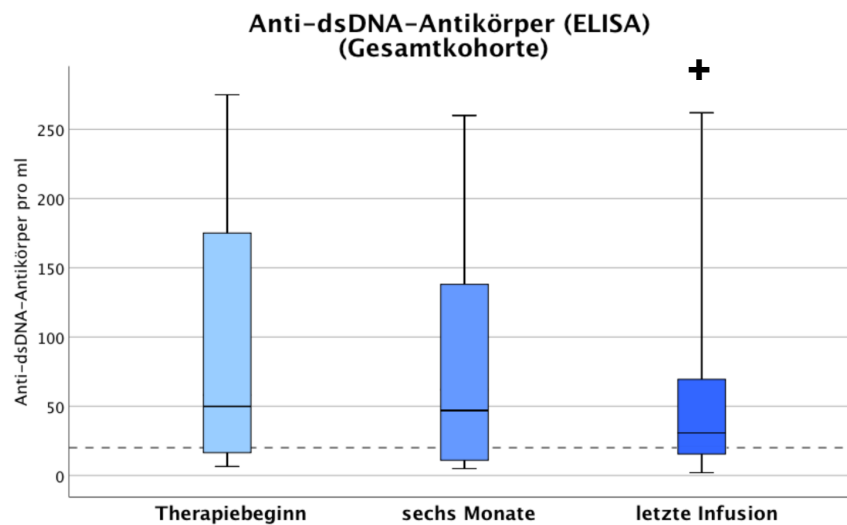


Abbildung 5: Anti-dsDNA-Antikörper der Gesamtkohorte im Therapieverlauf, Norm  $< 20$  U/ml, + = statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert zu Therapiebeginn (Wilcoxon-Test)

### Non-Responder

In der ELISA Messmethode zeigten die Non-Responder zu Beginn der Therapie einen im Referenzbereich liegenden medianen Anti-dsDNA-Antikörperspiegel (11,4 U/ml (6,5-275 U/ml)), der im Therapieverlauf anstieg und sowohl nach einem halben Jahr (30,7 U/ml (4,9-260 U/ml)) als auch zum Zeitpunkt der letzten Infusion (30,7 U/ml (4,9-262 U/ml)) oberhalb des Referenzbereichs lag. Während zu Beginn der Therapie zwei Non-Responder erhöhte Anti-dsDNA-Antikörperspiegel aufwiesen, waren es nach einem halben Jahr und zum Zeitpunkt der letzten Infusion jeweils drei Patient:innen.

In der Messmethode mittels indirekter Crithidia-IFT wiesen die Non-Responder einen Abfall der gemessenen medianen reziproken Anti-dsDNA-Antikörpertiter auf, die während des gesamten Therapiezeitraums oberhalb des Normbereichs lagen (reziproke Titer zu Beginn der Therapie Median 320 (160-5120), Zeitpunkt der letzten Infusion Median 160 (120-1280)). Die absolute Anzahl der Non-Responder mit erhöhten Anti-dsDNA-Antikörpertitern ( $n = 3$ ) änderte sich im Therapieverlauf nicht. Eine statistische Signifikanz lag nicht vor.

### Responder

Die Responder zeigten im Therapieverlauf einen Abfall der mittels ELISA gemessenen medianen Anti-dsDNA-Antikörperspiegel (Beginn der Therapie Median 42 U/ml (14,8-265 U/ml), Zeitpunkt der letzten Infusion Median 33,3 U/ml (5,3-112,5 U/ml)). Die Anzahl der Responder,

die in der ELISA Messmethode erhöhte Anti-dsDNA-Antikörperspiegel aufwiesen, sank nach einem halben Jahr von zehn auf neun und stieg zuletzt wieder auf insgesamt zehn Patient:innen an.

Analog zu der ELISA-Messmethode fielen die medianen reziproken Anti-dsDNA-Antikörpertiter auch in der Crithidia-IFT. Während die Anzahl der Responder mit erhöhten Anti-dsDNA-Antikörpertitern zu Beginn der Therapie bei fünf lag, fiel die absolute Anzahl auf vier Patient:innen nach einem halben Jahr und auf drei Patient:innen zum Zeitpunkt der letzten Infusion. Es lag keine statistische Signifikanz vor.

*Tabelle 8: Entwicklung der Anti-dsDNA-Antikörper im Therapieverlauf, Anzahl ausgewerteter Daten (n), davon positiv n (%), Median (Minimum-Maximum), + = statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert zu Therapiebeginn (Wilcoxon-Test), ■ = statistisch signifikant im Vergleich Non-Responder vs. Responder (Mann-Whitney-U-Test)*

	Therapiebeginn	sechs Monate	letzte Infusion
<b>ELISA (Norm &lt; 20 pro ml)</b>			
Gesamtkohorte			
Anzahl ausgewerteter Daten (n)	20	20	21
Positiv n (%)	15 (75)	15 (75)	15 (71)
Median (min-max) pro ml	50,1 (6,5-275)	46,4 (4,5-260)	33,3 (2-262) +
Non-Responder			
Anzahl ausgewerteter Daten (n)	5	5	5
Positiv n (%)	2 (40)	3 (60)	3 (60)
Median (min-max) pro ml	11,4 (6,5-275)	30,7 (4,9-260)	30,7 (4,9-262)
Responder			
Anzahl ausgewerteter Daten (n)	12	13	13
Positiv n (%)	10 (83)	9 (69)	10 (77)
Median (min-max) pro ml	42 (14,8-265)	23,3 (4,5-200)	33,3 (5,3-112,5)
<b>Crithidia-Immunfluoreszenz (Norm Titer &lt; 10)</b>			
Gesamtkohorte			
Anzahl ausgewerteter Daten (n)	15	15	18
Positiv n (%)	9 (60)	8 (53)	8 (44)
Rez. Titer Median (min-max)	40 (0-5120)	20 (0-1280)	0 (0-1280) +
Non-Responder			
Anzahl ausgewerteter Daten (n)	3	3	4
Positiv n (%)	3 (100)	3 (100)	3 (75)
Rez. Titer Median (min-max)	320 (160-5120)	160 (120-320)	160 (120-1280)
Responder			
Anzahl ausgewerteter Daten (n)	10	10	12
Positiv n (%)	5 (50)	4 (40)	3 (25)
Rez. Titer Median (min-max)	5 (0-160)	0 (0-640)	0 (0-160) ■

### *Non-Responder und Responder im Vergleich*

Zu Beginn der Therapie wiesen die Responder in der ELISA Messmethode einen höheren medianen Anti-dsDNA-Antikörperspiegel auf als die Non-Responder (Responder Median 42 U/ml (14,8-265 U/ml) vs. Non-Responder Median 11,4 U/ml (6,5-275 U/ml)). In der Crithidia-IFT zeigten die Non-Responder zu Beginn der Therapie einen höheren medianen Anti-dsDNA-Antikörpertiter als die Responder (Non-Responder reziproker Titer Median 320 (160-5120) vs. Responder reziproker Titer Median 5 (0-160)). Eine statistische Signifikanz lag nicht vor.

Zum Zeitpunkt der letzten Infusion war der reziproke Anti-dsDNA-Antikörper Titer gemessen mittels Crithidia-IFT bei den Non-Respondern statistisch signifikant höher als bei den Respondern (Responder reziproker Titer Median 0 (0-160) vs. Non-Responder reziproker Titer Median 160 (120-1280);  $p = 0,015$ ; Mann-Whitney-U-Test).

### 3.2.3.2. Komplementfaktoren C3 und C4

#### *Gesamte Patient:innenkohorte*

Insgesamt 16 Patient:innen zeigten zu Beginn der Therapie, zwölf nach einem halben Jahr und sieben Patient:innen zum Zeitpunkt der letzten Infusion verminderte Komplementfaktor-C3-Spiegel. Zu Beginn der Therapie lag der mediane Komplementfaktor-C3-Spiegel der Gesamtkohorte bei 815 mg/l (420-1080 mg/l) und somit unterhalb des Referenzbereichs von 900-1800 mg/l. Im Therapieverlauf stieg der Komplementfaktor-C3-Spiegel auf im Median 920 mg/l (390-1390 mg/l; Zeitpunkt der letzten Infusion). Zu diesem Zeitpunkt war dies ein statistisch signifikant höherer Wert als zu Beginn der Therapie ( $p = 0,001$ , Wilcoxon-Test).

Verminderte Komplementfaktor-C4-Spiegel lagen zu Beginn der Therapie bei sechs Patient:innen vor, nach einem halben Jahr waren es fünf und zum Zeitpunkt der letzten Infusion insgesamt drei Patient:innen. Der mediane Komplementfaktor-C4-Spiegel lag bereits zu Beginn der Therapie im Normbereich (Median 165 mg/l (20-350 mg/l); Normbereich 100-400 mg/l) und stieg unter Belimumab-Therapie auf im Median 210 mg/l (40-980 mg/l;  $p < 0,001$ ; Wilcoxon-Test).

#### *Non-Responder*

Die Non-Responder zeigten einen leichten Anstieg der Komplementfaktoren C3 und C4, die Mediane lagen zu jedem Therapiezeitpunkt unterhalb bzw. an der unteren Grenze des Normbereichs. Während zu Beginn der Belimumab-Therapie vier von fünf Non-Respondern

verminderte Komplementfaktor-C3-Spiegel vorwiesen, waren es im Therapieverlauf nach einem halben Jahr und zum Zeitpunkt der letzten Infusion jeweils insgesamt drei Patient:innen.

Bei drei Non-Respondern lagen zu Beginn der Therapie und nach einem halben Jahr ein verminderter Komplementfaktor-C4-Spiegel vor, zum Zeitpunkt der letzten Infusion zeigten noch zwei Patient:innen verminderte Komplementfaktor-C4-Spiegel.

*Tabelle 9: Entwicklung der Komplementfaktoren C3 und C4 im Therapieverlauf, Anzahl ausgewerteter Daten (n), davon Patient:innen mit Hypokomplementämie n (%), Median (Minimum-Maximum), + = statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert zu Therapiebeginn (Wilcoxon-Test)*

	Therapiebeginn	sechs Monate	letzte Infusion
<b>Komplementfaktor C3</b> (Norm 900-1800 mg/l)			
Gesamtkohorte			
Anzahl ausgewerteter Daten (n)	22	20	21
Hypokomplementämie n (%)	16 (73)	12 (60)	7 (33)
Median (min-max) in mg/l	815 (420-1080)	792,5 (390-1200)	920 (390-1390) +
Non-Responder			
Anzahl ausgewerteter Daten (n)	5	5	5
Hypokomplementämie n (%)	4 (80)	3 (60)	3 (60)
Median (min-max) in mg/l	670 (420-940)	610 (390-1200)	700 (390-1200)
Responder			
Anzahl ausgewerteter Daten (n)	14	13	13
Hypokomplementämie n (%)	9 (64)	7 (53)	5 (38)
Median (min-max) in mg/l	855 (630-1080)	890 (590-1120)	920 (720-1390) +
<b>Komplementfaktor C4</b> (Norm 100-400 mg/l)			
Gesamtkohorte			
Anzahl ausgewerteter Daten (n)	22	19	21
Hypokomplementämie n (%)	6 (27)	5 (26)	3 (14)
Median (min-max) in mg/l	165 (20-350)	160 (35-300)	210 (40-980) +
Non-Responder			
Anzahl ausgewerteter Daten (n)	5	4	5
Hypokomplementämie n (%)	3 (60)	3 (45)	2 (40)
Median (min-max) in mg/l	80 (20-180)	65 (35-250)	100 (40-230)
Responder			
Anzahl ausgewerteter Daten (n)	14	13	13
Hypokomplementämie n (%)	2 (14)	1 (8)	1 (8)
Median (min-max) in mg/l	175 (80-350)	200 (90-300)	210 (90-380) +

### *Responder*

Zu Beginn der Therapie wiesen neun Responder verminderte Komplementfaktor-C3-Spiegel auf. Nach einem halben Jahr sank die Anzahl der Patient:innen mit verminderten Komplementfaktor-

C3-Spiegeln auf sieben und zum Zeitpunkt der letzten Infusion auf insgesamt fünf Patient:innen. Auch die Anzahl der Responder, die verminderte Komplementfaktor-C4-Spiegel aufwiesen, reduzierte sich von zwei auf jeweils eine Patientin nach einem halben Jahr bzw. zum Zeitpunkt der letzten Infusion. Insgesamt zeigten die Responder einen Anstieg der medianen Komplementfaktorspiegel C3 und C4. Die medianen Werte lagen zum Zeitpunkt der letzten Infusion im Normbereich und waren statistisch signifikant höher als noch zu Beginn der Therapie (Komplementfaktor C3: Beginn der Therapie Median 855 mg/l (630-1080 mg/l), Zeitpunkt der letzten Infusion Median 920 mg/l (720-1390 mg/l;  $p = 0,013$ ); Komplementfaktor C4: Beginn der Therapie Median 175 mg/l (80-350 mg/l), Zeitpunkt der letzten Infusion Median 210 mg/l (90-380 mg/l;  $p = 0,005$ ; Wilcoxon-Test).

#### *Non-Responder und Responder im Vergleich*

Zu jedem Therapiezeitpunkt waren die Responder durch höhere mediane Komplementfaktorspiegel C3 und C4 gekennzeichnet als die Non-Responder. Eine statistische Signifikanz lag nicht vor.

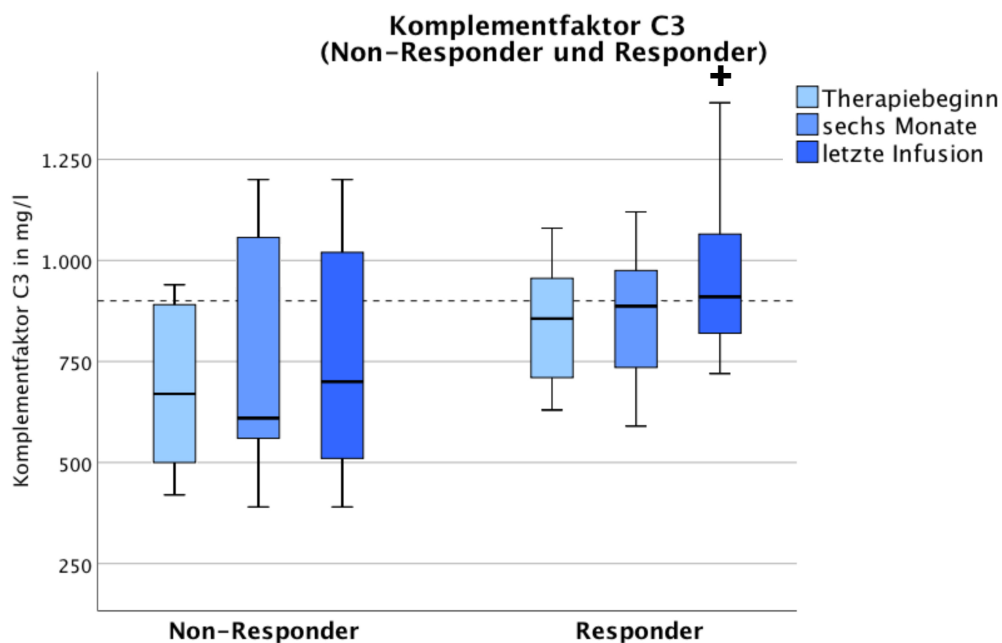


Abbildung 6: Komplementfaktor C3 der Non-Responder und Responder im Therapieverlauf, Norm 900-1800 mg/l, + = statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert zu Therapiebeginn (Wilcoxon-Test)

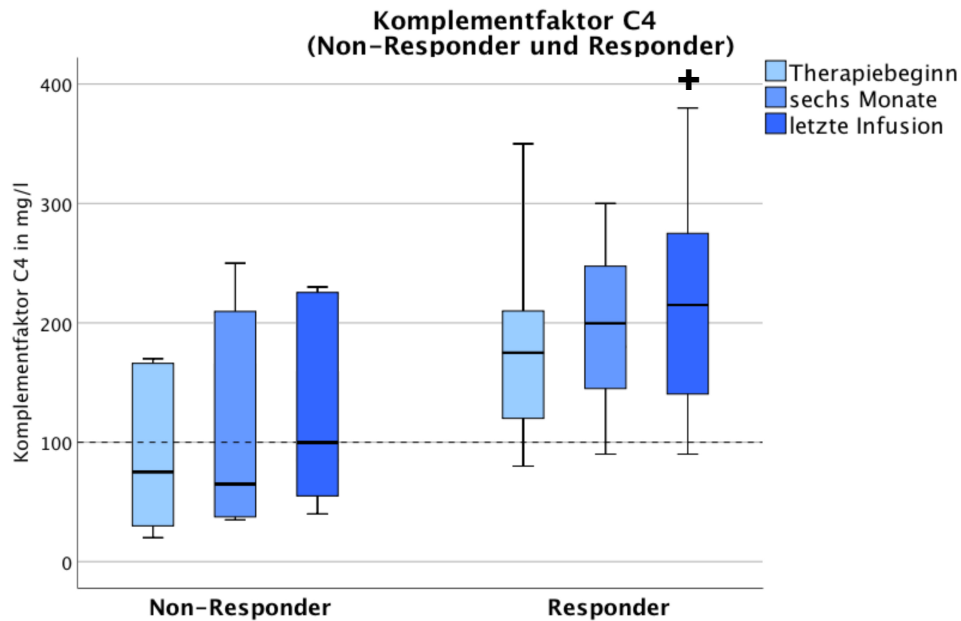


Abbildung 7: Komplementfaktor C4 der Non-Responder und Responder im Therapieverlauf, Norm 100-400 mg/l,

⊕ = statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert zu Therapiebeginn (Wilcoxon-Test)

### 3.2.3.3. B-Zellpopulationen

Die Effekte der Belimumab-Therapie auf die B-Zellpopulationen sind als Übersicht in Tabelle 10 aufgeführt und werden im Folgenden näher erläutert.

Tabelle 10: Entwicklung der B-Zell-Populationen im Therapieverlauf, dargestellt als Median (Minimum-Maximum), n = Anzahl ausgewerteter Daten, ⊕ = statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert zu Therapiebeginn (Wilcoxon-Test)

	Therapiebeginn	sechs Monate	letzte Infusion
<b>Anzahl der ausgewerteten Daten</b>			
Gesamtkohorte (n)	19	19	20
Non-Responder (n)	5	5	5
Responder (n)	12	11	13
<b>CD 19+ Zellen Median (min-max) /<math>\mu</math>l</b>			
Gesamtkohorte	147 (17-1029)	128 (9-423)	54 (4-432) ⊕
Non-Responder	157 (33-917)	138 (24-353)	34 (6-138)
Responder	127,5 (17-1029)	149 (9-423)	61 (4-432)
<b>Plasmazellen Median (min-max) /<math>\mu</math>l</b>			
Gesamtkohorte	7,2 (0,3-201,6)	4,1 (0,3-48,6)	1,9 (0,5-6,4) ⊕
Non-Responder	9 (3-29,2)	6,4 (1,9-33,1)	1,9 (0,05-6,4)
Responder	5,3 (0,3-201,6)	2,7 (0,3-9,9)	1,5 (0,3-5,3) ⊕
<b>Plasmablasten Median (min-max) /<math>\mu</math>l</b>			
Gesamtkohorte	5,7 (0,1-141,8)	3,1 (0,2-32,7)	1,4 (0,03-5,3) ⊕
Non-Responder	8,6 (0,3-22,2)	4,1 (0,9-32,7)	1,6 (0,03-5)
Responder	4,2 (0,1-141,8)	2,4 (0,2-9,4)	1,2 (0,2-5,3) ⊕

	Therapiebeginn	sechs Monate	letzte Infusion
<b>Naive B-Zellen Median (min-max) /<math>\mu</math>l</b>			
Gesamtkohorte	90 (7,5-609,2)	39,5 (3,4-171,6) <b>+</b>	11,8 (0,64-64) <b>+</b>
Non-Responder	113 (18,8-609,2)	39,5 (8,4-171,6)	6,9 (1,1-43,1)
Responder	78,1 (8,4-578,5)	44,6 (3,6-117,7)	12,9 (1-64) <b>+</b>
<b>Gedächtnis-B-Zellen Median (min-max) /<math>\mu</math>l</b>			
Gesamtkohorte	28,6 (2,4-537)	45,9 (0,8-339)	27,2 (0,8-339)
Non-Responder	28,6 (3,8-537)	85,2 (9,5-171,5)	24,2 (2,5-87,1)
Responder	37 (2,4-138,8)	84,8 (0,8-339)	37,3 (0,8-339)
<b>Plasmazellen/CD19+ Zellen Median (min-max) in %</b>			
Gesamtkohorte	6,7 (0,3-43,2)	4,6 (0,2-49,4)	3,3 (0,1-39,3)
Non-Responder	6,8 (0,3-27,3)	11,3 (0,52-23,9)	11,3 (0,1-36,4)
Responder	6,1 (1,1-22,4)	1,8 (0,2-27,4)	2,4 (0,4-34,8)
<b>Gedächtnis-B-Zellen/CD19 + Zellen Median (min-max) in %</b>			
Gesamtkohorte	23,9 (8,9-68,1)	48,6 (5,5-83,8) <b>+</b>	60,8 (19,2-86,4) <b>+</b>
Non-Responder	18,3 (11,2-32)	48,5 (39,5-63,2)	56,4 (38,7-75,5)
Responder	28,4 (8,9-46,9)	52 (5,5-83,8) <b>+</b>	67,2 (19,2-86,4) <b>+</b>
<b>Naive B-Zellen/CD19+ Zellen Median (min-max) in %</b>			
Gesamtkohorte	61,3 (3,6-73,6)	31,9 (11,9-91,9)	22,6 (9-75,5) <b>+</b>
Non-Responder	66,5 (56,7-72,2)	30,4 (22,6-48,6)	31,3 (17,9-75,5)
Responder	60,8 (33,7-73,6)	39,4 (12,1-91,9)	23,3 (9-60,6) <b>+</b>

#### 3.2.3.4. B-Zellen, Plasmazellen und Plasmablasten

##### *Gesamte Patient:innenkohorte*

Unter Belimumab-Therapie zeigte sich bei allen Patient:innen ein Abfall der B-Zellen (Beginn der Therapie Median 147 U/ $\mu$ l (17-1029 U/ $\mu$ l), Zeitpunkt der letzten Infusion Median 54 U/ $\mu$ l (4-432 U/ $\mu$ l)); der Plasmazellen (Beginn der Therapie Median 7,2 U/ $\mu$ l (0,3-201,6 U/ $\mu$ l), Zeitpunkt der letzten Infusion Median 1,9 U/ $\mu$ l (0,5-6,4 U/ $\mu$ l)) und der Plasmablasten (Beginn der Therapie Median 5,7 U/ $\mu$ l (0,1-141,8 U/ $\mu$ l), Zeitpunkt der letzten Infusion Median 1,4 U/ $\mu$ l (0,03-5,3 U/ $\mu$ l)). Die medianen Werte zum Zeitpunkt der letzten Infusion waren statistisch signifikant niedriger als noch zu Beginn der Therapie (B-Zellen:  $p = 0,008$ ; Plasmazellen:  $p < 0,0001$ ; Plasmablasten:  $p = 0,001$ ; Wilcoxon-Test).

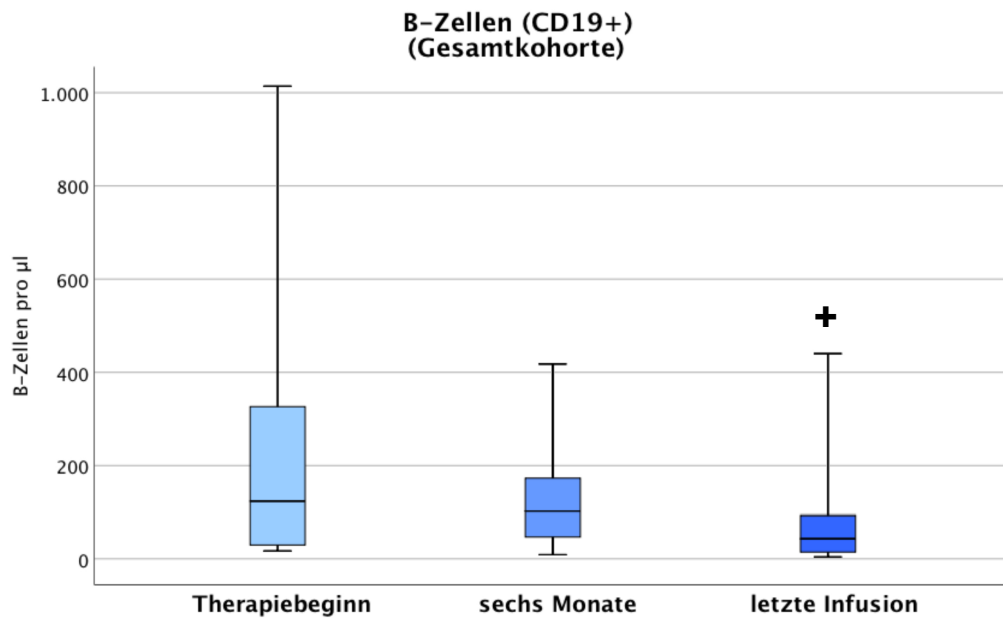


Abbildung 8: B-Zellen (CD19+) der Gesamtkohorte im Therapieverlauf,  
 + = statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert zu Therapiebeginn (Wilcoxon-Test)

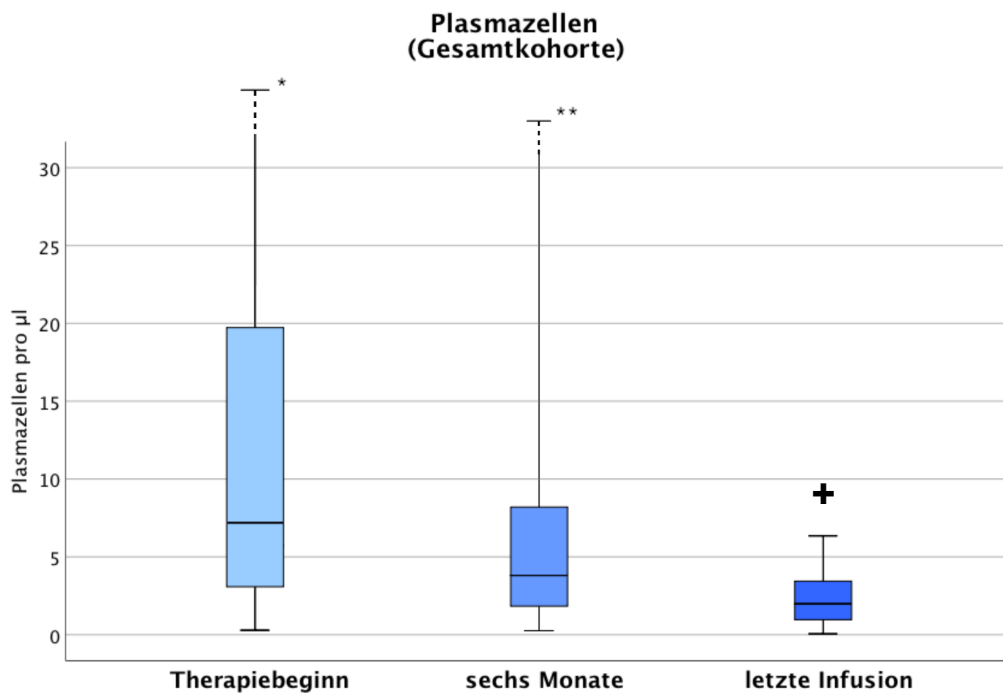


Abbildung 9: Plasmazellen der Gesamtkohorte im Therapieverlauf,  
 \* Maximum von 201,6 Plasmazellen pro  $\mu\text{l}$ , \*\* Maximum von 48,6 Plasmazellen pro  $\mu\text{l}$ ,  
 + = statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert zu Therapiebeginn (Wilcoxon-Test)



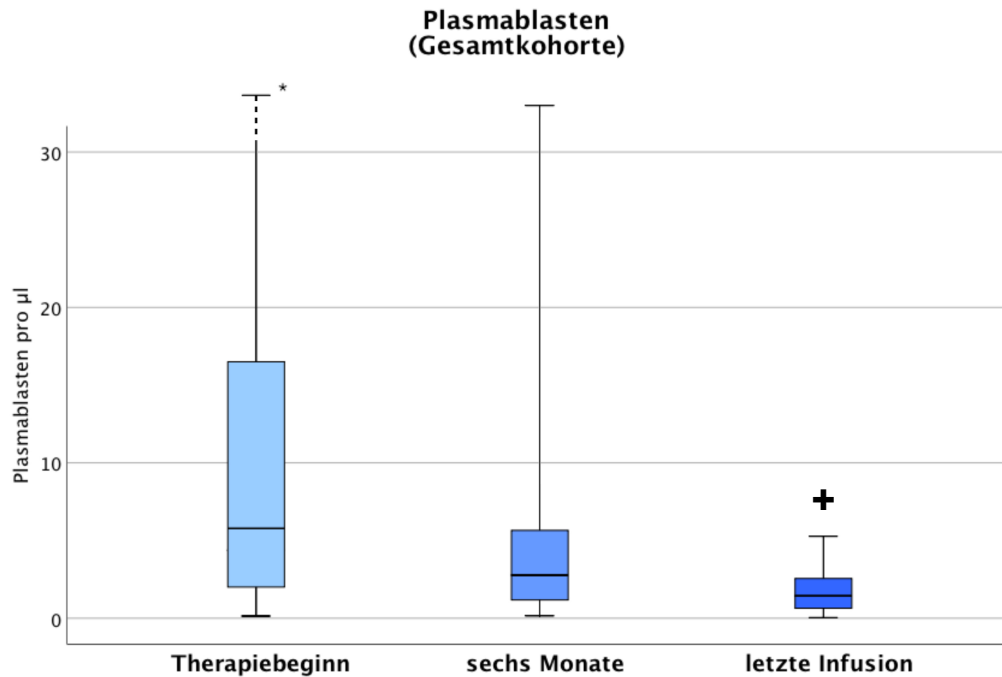


Abbildung 10: Plasmablasten der Gesamtkohorte im Therapieverlauf,

\* Maximum von 141,8 Plasmablasten pro  $\mu\text{l}$ ,

+ = statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert zu Therapiebeginn (Wilcoxon-Test)

#### Responder und Non-Responder

Auch in den Untergruppen der Responder und Non-Responder zeigten sich diese Zellzahlreduktionen. Für die Responder waren die medianen Plasmazell- und Plasmablastenspiegel zum Zeitpunkt der letzten Infusion statistisch signifikant niedriger als zu Therapiebeginn (Plasmazellen: Beginn der Therapie Median 5,3 U/ $\mu\text{l}$  (0,3-201,6 U/ $\mu\text{l}$ ), Zeitpunkt der letzten Infusion Median 1,5 U/ $\mu\text{l}$  (0,3-5,3 U/ $\mu\text{l}$ ),  $p = 0,003$ ; Plasmablasten: Beginn der Therapie Median 4,2 U/ $\mu\text{l}$  (0,1-141,8 U/ $\mu\text{l}$ ), Zeitpunkt der letzten Infusion Median 1,2 U/ $\mu\text{l}$  (0,2-5,3 U/ $\mu\text{l}$ ),  $p = 0,007$ ; Wilcoxon-Test). Zu Beginn der Therapie unterschieden sich die medianen Plasmazell-, Plasmablasten- und B-Zellspiegel der Responder und Non-Responder kaum.

#### 3.2.3.5. Naive B-Zellen und Gedächtnis-B-Zellen

##### Gesamtkohorte

Die Gesamtkohorte zeigte unter Belimumab-Therapie eine deutliche Reduktion der naiven B-Zellen: die medianen Werte nach einem halben Jahr und zum Zeitpunkt der letzten Infusion waren statistisch signifikant niedriger als zu Beginn der Therapie (Beginn der Therapie Median 90 U/ $\mu\text{l}$  (7,5-609,2 U/ $\mu\text{l}$ ), nach sechs Monaten Median 39,5 U/ $\mu\text{l}$  (3,4-171,6 U/ $\mu\text{l}$ );  $p = 0,015$ ; Zeitpunkt der letzten Infusion Median 11,8 U/ $\mu\text{l}$  (0,64-64 U/ $\mu\text{l}$ );  $p < 0,0001$ ; Wilcoxon-Test).

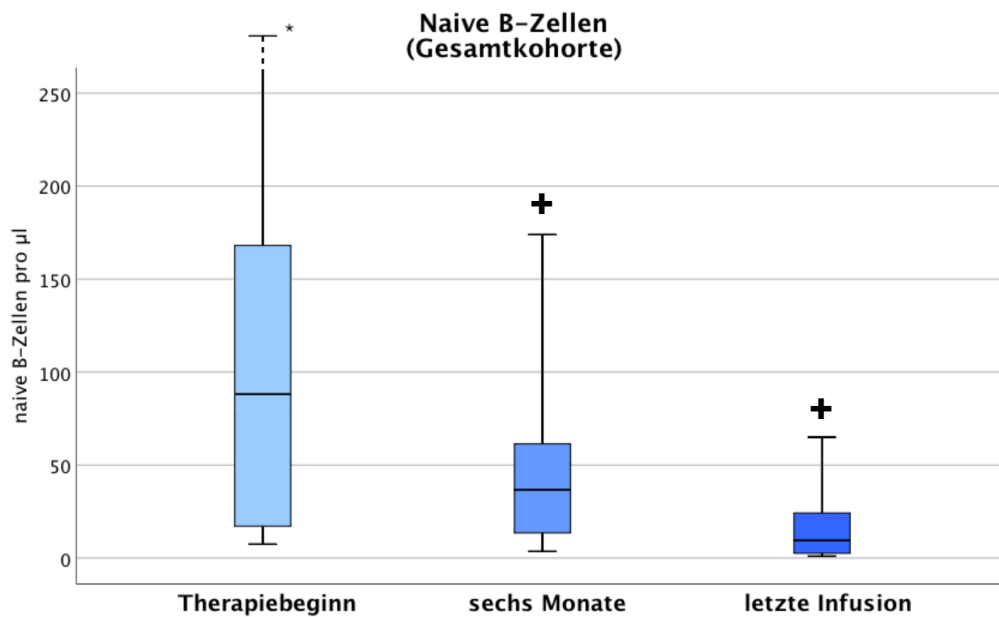


Abbildung 11: Naive B-Zellen der Gesamtkohorte im Therapieverlauf,

\* Maximum von 609,2 naive B-Zellen pro µl,

+ = statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert zu Therapiebeginn (Wilcoxon-Test)

Die absoluten Zellzahlen der Gedächtnis-B-Zellen stiegen nach sechs Monaten leicht an (von Median 28,6 U/µl (2,4-537 U/µl) auf Median 45,9 U/µl (0,8-339 U/µl)) und lagen zum Zeitpunkt der letzten Infusion (Median 27,2 U/µl (0,8-339 U/µl)) auf dem Ausgangsniveau.

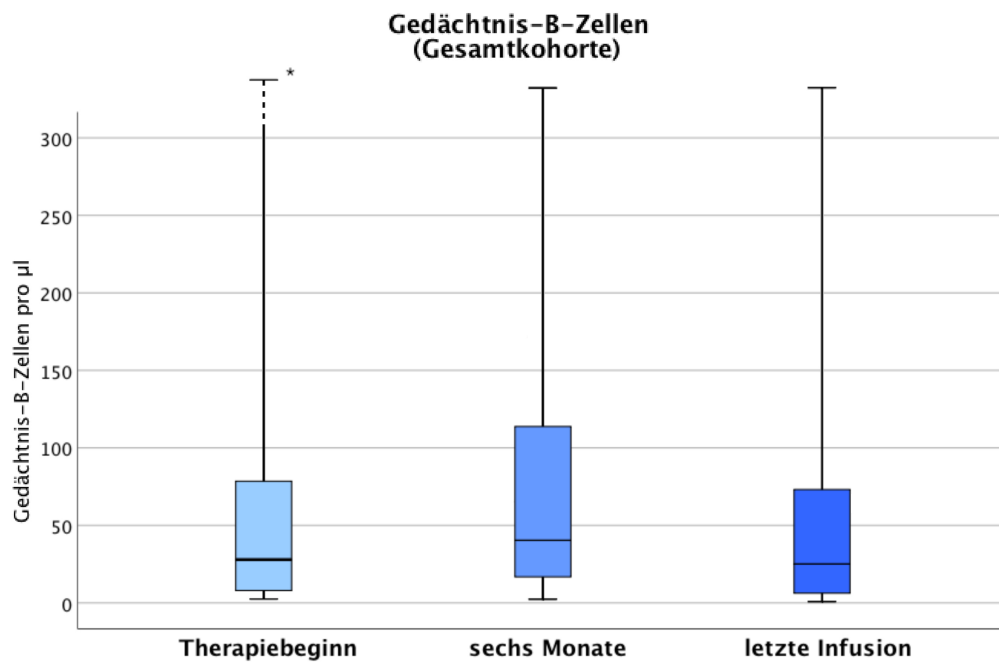


Abbildung 12: Gedächtnis-B-Zellen der Gesamtkohorte im Therapieverlauf,

\* Maximum von 537 Gedächtnis-B-Zellen pro µl

Demzufolge war der Anteil der naiven B-Zellen innerhalb der gesamten B-Zell-Population zum Zeitpunkt der letzten Infusion niedriger als zu Therapiebeginn (Therapiebeginn Median 61,3 % (3,6-73,6 %), Zeitpunkt der letzten Infusion Median 22,6 % (9-75,5 %);  $p < 0,001$ ), der relative Anteil der Gedächtnis-B-Zellen an den gemessenen B-Zellen nahm zu (Therapiebeginn Median 23,9 % (8,9-68,1 %), Zeitpunkt der letzten Infusion Median 60,8% (19,2-86,4 %);  $p < 0,0001$ ; Wilcoxon-Test).

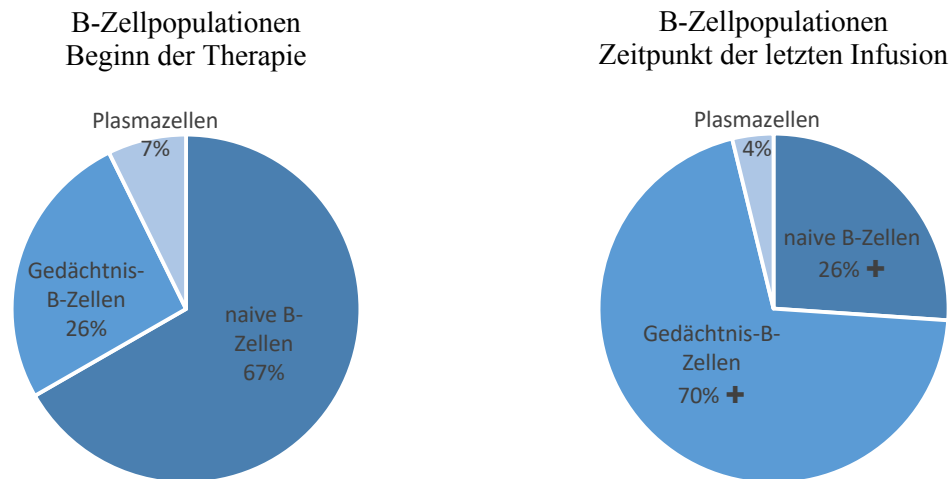


Abbildung 13: Mittlere relative Anteile der B-Zellpopulationen an allen B-Zellen im Therapieverlauf, + = statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert zu Therapiebeginn (Wilcoxon-Test)

#### Responder und Non-Responder

Bei den Respondern lagen die medianen Spiegel der naiven B-Zellen (Beginn der Therapie Median 78,1 U/ $\mu$ l (8,4-578,5 U/ $\mu$ l), Zeitpunkt der letzten Infusion Median 12,9 U/ $\mu$ l (1-64 U/ $\mu$ l);  $p = 0,002$ ) sowie die relativen Anteile der naiven B-Zellen an den gemessenen B-Zellen (Beginn der Therapie Median 60,8 % (33,7-73,6 %), Zeitpunkt der letzten Infusion Median 23,3 % (9-60,6 %);  $p = 0,004$ ; Wilcoxon-Test) statistisch signifikant niedriger als zu Therapiebeginn. Der relative Anteil der Gedächtnis-B-Zellen war demzufolge höher als noch zu Beginn der Therapie (Beginn der Therapie Median 28,4 % (8,9-46,9 %), Zeitpunkt der letzten Infusion Median 67,2 % (19,2-86,4 %);  $p = 0,006$ ; Wilcoxon-Test).

Auch unter den Non-Respondern zeigte sich eine ähnliche Tendenz, die jedoch nicht statistisch signifikant war.

Zu Therapiebeginn waren die Responder durch niedrigere Zahlen an naiven B-Zellen in der Zirkulation gekennzeichnet als die Non-Responder. Die Anzahl der Gedächtnis-B-Zellen unterschied sich zu Therapiebeginn kaum. Eine statistische Signifikanz lag jeweils nicht vor.

## 3.2.3.6. Siglec-1-Expression auf Monozyten

*Gesamte Patient:innenkohorte*

Unter Belimumab-Therapie reduzierte sich die Siglec-1-Expression auf Monozyten (Median 5528 Moleküle/Zelle (1100-17065 Moleküle/Zelle) auf Median 2927 Moleküle/Zelle (667-15938 Moleküle/Zelle;  $p = 0,626$ ); die mittlere Fluoreszenzintensität von Siglec1 auf Monozyten von Median 1682 (98-5142) auf Median 676 (109-7170;  $p = 0,67$ ; Wilcoxon-Test). Insbesondere nach einer Therapiedauer von sechs Monaten lag im Vergleich zum Anfangswert eine statistisch signifikant geringere Siglec-1-Expression auf Monozyten vor (Siglec1 MFI: Beginn der Therapie Median 1682 (98-5142), nach sechs Monaten Median 460 (99-6916);  $p = 0,035$ ; Wilcoxon-Test).

*Tabelle 11: Siglec-1-Expression auf Monozyten im Therapieverlauf, dargestellt als Median (Minimum-Maximum), n = Anzahl ausgewerteter Daten, † = statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert zu Therapiebeginn (Wilcoxon-Test)*

	Therapiebeginn	sechs Monate	letzte Infusion
<b>Siglec-1-Expression auf Monozyten (Moleküle/Zelle)</b>			
Gesamtkohorte (n)	14	14	22
Median (min-max)	5528 (1100-17065)	3252 (1100-15938)	2927 (667-15938)
Non-Responder (n)	3	4	5
Median (min-max)	8818 (1100-13366)	12252 (2811-15938)	12599 (1550-15938)
Responder (n)	9	9	14
Median (min-max)	5121 (1100-14424)	1702 (1100-12532)	1697 (1100-12783)
<b>Siglec-1-Expression auf Monozyten (Mean fluorescence intensity, MFI)</b>			
Gesamtkohorte (n)	16	16	19
Median (min-max)	1682 (98-5142)	460 (99-6916) †	676 (109-7170)
Non-Responder (n)	4	4	5
Median (min-max)	3234 (109-5142)	1259 (123-2979)	676 (109-7170)
Responder (n)	10	9	12
Median (min-max)	786 (104-3029)	213 (99-2757)	308 (119-4086)

*Responder und Non-Responder*

Sowohl zu Beginn der Therapie als auch zum Zeitpunkt der letzten Infusion wiesen die Non-Responder eine höhere Siglec-1-Expression auf Monozyten auf als die Responder. Dies war jedoch nicht statistisch signifikant.

## 3.2.4. Effekt der Belimumab-Therapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

## 3.2.4.1. Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels SF-36-Fragebogen

Für die Analyse lag die folgende Anzahl an Fragebögen vor:

Tabelle 12: Anzahl der ausgewerteten SF-36 Fragebögen zu verschiedenen Therapiezeitpunkten

	Therapiebeginn	sechs Monate	letzte Infusion
Gesamtkohorte (n)	18	17	22
Non-Responder (n)	4	4	5
Responder (n)	12	11	14

### 3.2.4.1.1. SF-36-Gesamt-Score

#### Gesamte Patient:innenkohorte

Unter Belimumab-Therapie verbesserte sich bei allen Patient:innen die gesundheitsbezogene Lebensqualität: Nach sechs Monaten stieg der SF-36-Gesamt-Score von im Mittel 49 (18) auf im Mittel 61 (21) und lag zum Zeitpunkt der letzten Infusion bei im Mittel 60 (22). Diese mittleren Werte waren statistisch signifikant höher als noch zu Beginn der Therapie ( $p = 0,032$ ;  $p = 0,014$ ; Wilcoxon-Test).

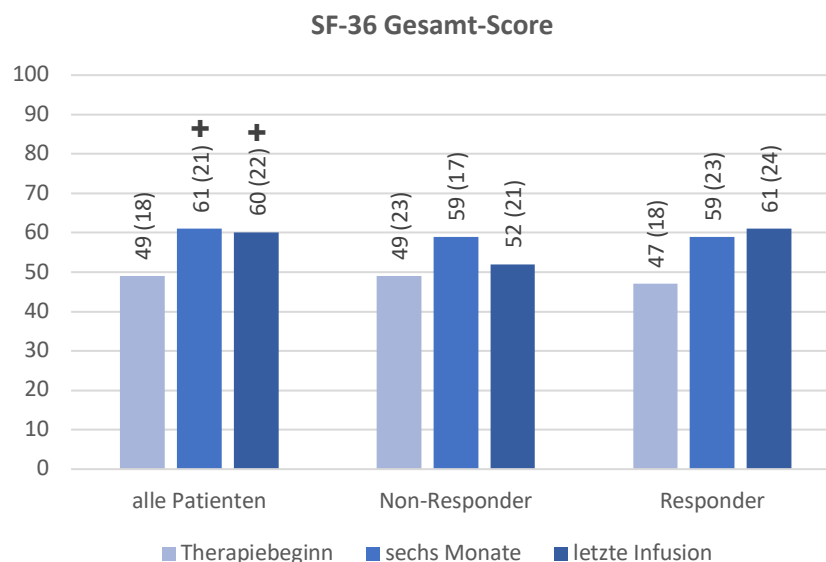


Abbildung 14: SF-36-Gesamt-Score im Therapieverlauf, angegeben als Mittelwert und Standardabweichung,

+ = statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert zu Therapiebeginn (Wilcoxon-Test)

#### Non-Responder und Responder

Die Non-Responder wiesen unter Belimumab-Therapie zum Zeitpunkt der letzten Infusion kaum eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf. Bei den Respondern verbesserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Therapieverlauf. Zu Therapiebeginn unterschieden sich die SF-36-Gesamt-Scores der Responder und Non-Responder nicht.

### 3.2.4.1.2. Skalen der körperlichen Gesundheit

#### *Gesamte Patient:innenkohorte*

Unter Belimumab-Therapie verbesserte sich die körperliche Gesundheit, repräsentiert durch die der körperlichen Gesundheit zugeordneten Skalen KÖRO, KÖFU, SCHM und AGES. Im Vergleich zu Beginn der Therapie wiesen alle Skalen zum Zeitpunkt der letzten Infusion statistisch signifikant höhere Werte auf (KÖRO: Mittel 31(40), Mittel 58 (42);  $p = 0,034$ ; KÖFU: Mittel 54 (24), Mittel 65 (33);  $p = 0,002$ ; SCHM: Mittel 35 (25), Mittel 53 (25);  $p < 0,001$ ; AGES: Mittel 43 (18), Mittel 56 (20);  $p = 0,005$ ; jeweils zu Beginn der Therapie und zum Zeitpunkt der letzten Infusion; Wilcoxon Test). Die Skala der körperlichen Schmerzen zeigte schon nach einem halben Jahr einen statistisch signifikant geringeren Skalenwert als noch zu Beginn der Therapie (SCHM Mittel 35 (25), Mittel 57 (26);  $p < 0,0001$ ; Wilcoxon-Test).

#### *Non-Responder und Responder*

Die Non-Responder zeigten kaum eine Verbesserung ihrer körperlichen Gesundheit und lagen insbesondere zum Zeitpunkt der letzten Infusion stets unter dem Vergleichswert der Responder. Im Therapieverlauf gaben die Non-Responder zudem eine Zunahme der körperlichen Schmerzen an (keine statistische Signifikanz).

Die Responder berichteten im Therapieverlauf auf den Skalen KÖFU, SCHM und AGES von einer verbesserten körperlichen Gesundheit (KÖFU: Mittel 51 (24), Mittel 68 (27); SCHM: Mittel 38 (24), Mittel 58 (18); AGES: Mittel 43 (20), Mittel 57 (17); jeweils zu Beginn der Therapie und zum Zeitpunkt der letzten Infusion). Die Mittelwerte zum Zeitpunkt der letzten Infusion waren statistisch signifikant höher als zu Beginn der Therapie (KÖFU  $p = 0,016$ ; SCHM  $p = 0,01$ ; AGES  $p = 0,018$ ; Wilcoxon-Test).

#### *Deutsche Normalbevölkerung*

Zu jedem Therapiezeitpunkt lagen die gesamte Patient:innenpopulation, die Responder und die Non-Responder unter den mittleren Skalenwerten der deutschen Normalbevölkerung (deutsche Normalbevölkerung: KÖRO Mittel 87,5 (27,7); KÖFU Mittel 89 (17,6); SCHM Mittel 78,9 (28,1); AGES Mittel 68(18,9)).

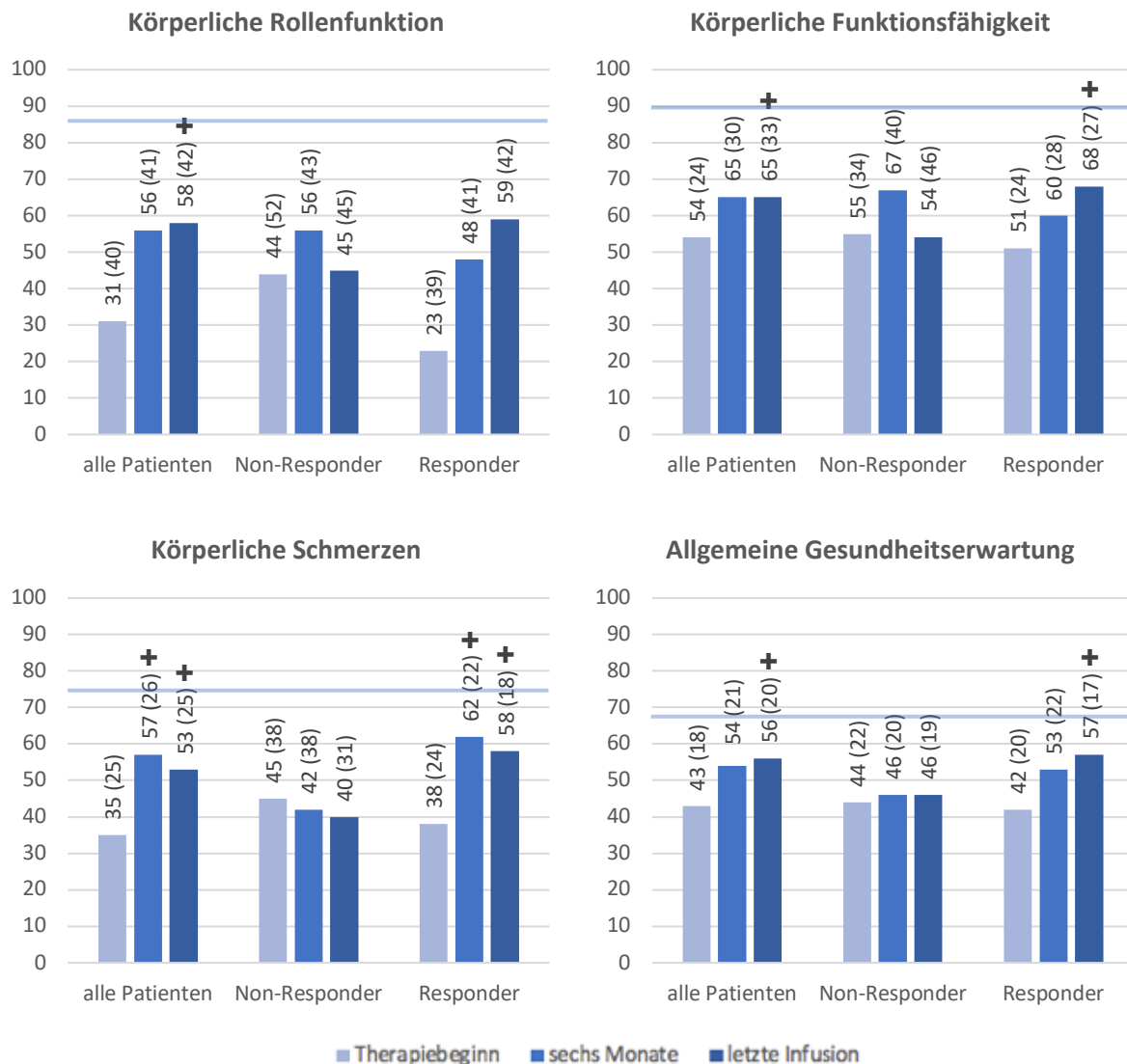


Abbildung 15: Skalen der körperlichen Gesundheit im Therapieverlauf, angegeben als Mittelwert und Standardabweichung, horizontale Linie repräsentiert die Normalbevölkerung, + = statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert zu Therapiebeginn (Wilcoxon-Test)

### 3.2.4.1.3. Körperliche Summenskala

#### Gesamte Patient:innenkohorte

Die Skalenwerte der körperlichen Summenskala stiegen unter Belimumab-Therapie an. Bereits nach einem halben Jahr und zum Zeitpunkt der letzten Infusion lagen im Mittel statistisch signifikant höhere Werte als noch zu Beginn der Therapie vor (Beginn der Therapie Mittel 39 (19), sechs Monate Mittel 56 (21);  $p = 0,008$ ; Zeitpunkt der letzten Infusion Mittel 54 (22);  $p = 0,003$ ; Wilcoxon-Test).

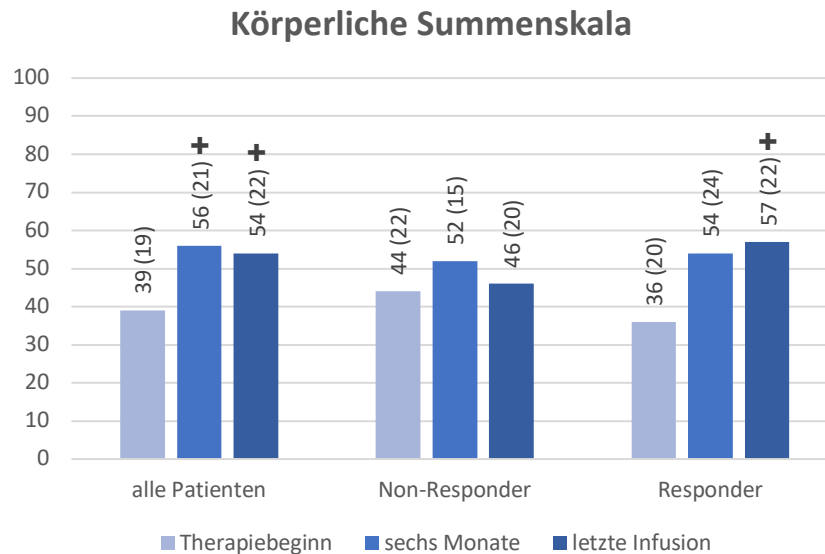


Abbildung 16: Körperliche Summenskala im Therapieverlauf, angegeben als Mittelwert und Standardabweichung, + = statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert zu Therapiebeginn (Wilcoxon-Test)

#### Responder und Non-Responder

Die Gruppe der Responder zeigte auf der körperlichen Summenskala im Therapieverlauf mit Belimumab eine verbesserte körperliche Gesundheit. Zum Zeitpunkt der letzten Infusion lagen statistisch signifikant höhere Werte vor als zu Beginn der Therapie (Beginn der Therapie Mittel 36 (20), zum Zeitpunkt der letzten Infusion Mittel 57 (22);  $p = 0,024$ ; Wilcoxon-Test).

Die Non-Responder wiesen nach einem halben Jahr zunächst eine leichte Verbesserung der körperlichen Gesundheit auf, zum Zeitpunkt der letzten Infusion lagen die mittleren Werte jedoch wieder auf dem Anfangsniveau.

#### 3.2.4.1.4. Skalen der psychischen Gesundheit

##### Gesamte Patient:innenkohorte

Die Skalenwerte der die psychische Gesundheit repräsentierenden Skalen VITA, EMRO, SOFU und PSYC zeigten unter Belimumab-Therapie einen leichten Anstieg. Auf der Skala der SOFU und PSYC wies die gesamte Patient:innengruppe nach einem halben Jahr einen statistisch signifikant höheren mittleren Wert als noch zu Beginn der Therapie auf (SOFU: Mittel 54 (27), Mittel 69 (28);  $p = 0,002$ ; PSYC: Mittel 64 (20), 71 (16);  $p = 0,047$ ; jeweils zu Beginn der Therapie und nach sechs Monaten; Wilcoxon-Test).



*Responder und Non-Responder*

Die Responder zeigten im Therapieverlauf auf allen Skalen der psychischen Gesundheit höhere mittlere Werte als noch zu Beginn der Therapie. Die Non-Responder wiesen eine deutliche Verbesserung auf der Skala der SOFU, jedoch einen Abfall auf den Skalen VITA, EMRO und PSYC auf. Es lag keine statistische Signifikanz vor.

*Deutsche Normalbevölkerung*

Für die gesamte Patient:innenkohorte als auch für die Responder und Non-Responder lagen zu jedem Therapiezeitpunkt im Mittel geringere Skalenwerte im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung vor (deutsche Normalbevölkerung: VITA Mittel 64,1 (16,5); SOFU Mittel 89,4 (17,3); EMRO Mittel 91,5 (22,8); PSYC Mittel 73,7 (15,6)).

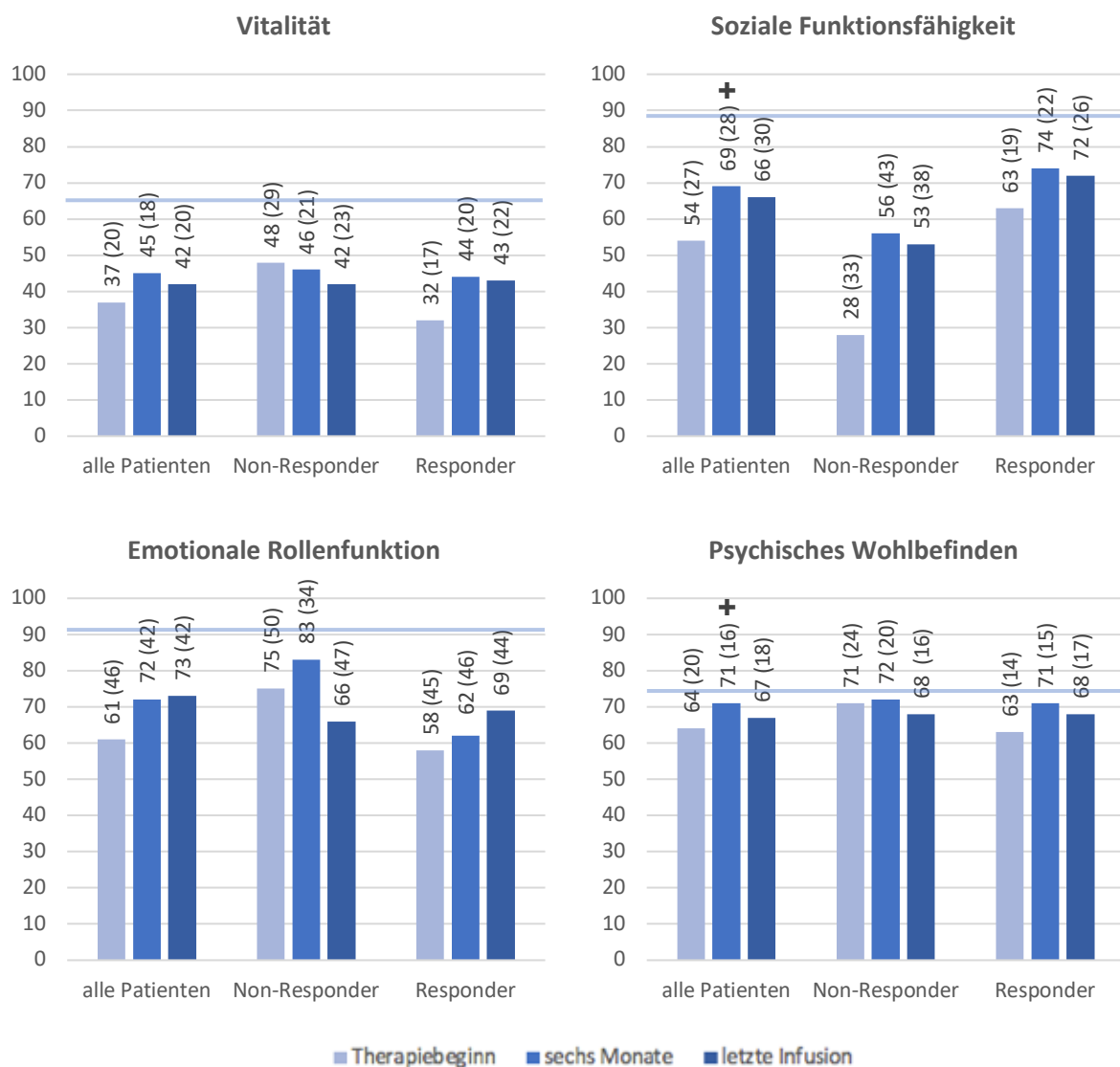


Abbildung 17: Skalen der psychischen Gesundheit im Therapieverlauf, angegeben als Mittelwert und Standardabweichung, horizontale Linie repräsentiert die Normalbevölkerung, + = statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert zu Therapiebeginn (Wilcoxon-Test)

3.2.4.1.5. Psychische Summenskala

*Gesamte Patient:innenkohorte*

Die durch die psychische Summenskala abgebildete psychische Gesundheit verbesserte sich bei der Gesamtkohorte im Therapieverlauf. Nach sechs Monaten lag ein statistisch signifikant höherer Wert als zu Beginn der Therapie vor (Beginn der Therapie Mittel 52 (21), nach sechs Monaten Mittel 62 (19);  $p = 0,034$ ; Wilcoxon-Test).

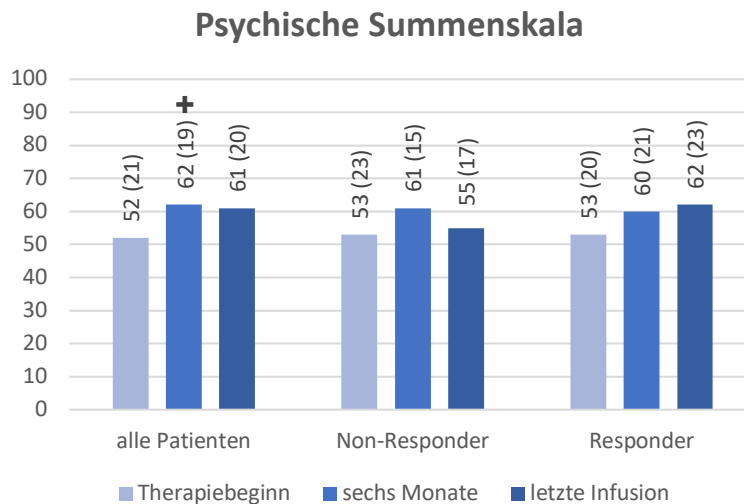


Abbildung 18: Psychische Summenskala im Therapieverlauf, angegeben als Mittelwert und Standardabweichung,

+ = statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert zu Therapiebeginn (Wilcoxon-Test)

*Non-Responder und Responder*

Die Responder zeigten unter Belimumab-Therapie eine leichte Verbesserung der psychischen Gesundheit. Die Non-Responder verzeichneten nach einem halben Jahr erst eine geringe Verbesserung der psychischen Gesundheit, lagen dann zum Zeitpunkt der letzten Infusion jedoch wieder auf dem Anfangsniveau. Eine statistische Signifikanz lag nicht vor.

3.2.4.2. Beurteilung der Schmerzen durch die Patient:innen mittels VAS

Für die Analyse lagen folgende Daten vor:

Tabelle 13: Anzahl der ausgewerteten Daten der Visuellen Analog Scala zu verschiedenen Therapiezeitpunkten

	Therapiebeginn	sechs Monate	letzte Infusion
Gesamtkohorte (n)	17	15	19
Non-Responder (n)	4	4	4
Responder (n)	12	10	12

*Gesamte Patient:innenkohorte*

Unter Belimumab-Therapie gaben die Patient:innen weniger Schmerzen auf der VAS an. Im Therapieverlauf sanken die Skalenwerte von im Median (60 (10-80) auf Median im 40 (0-80;  $p = 0,005$ ) nach einem halben Jahr und auf im Median 30 (0-100;  $p = 0,008$ ; Wilcoxon-Test) zum Zeitpunkt der letzten Infusion.

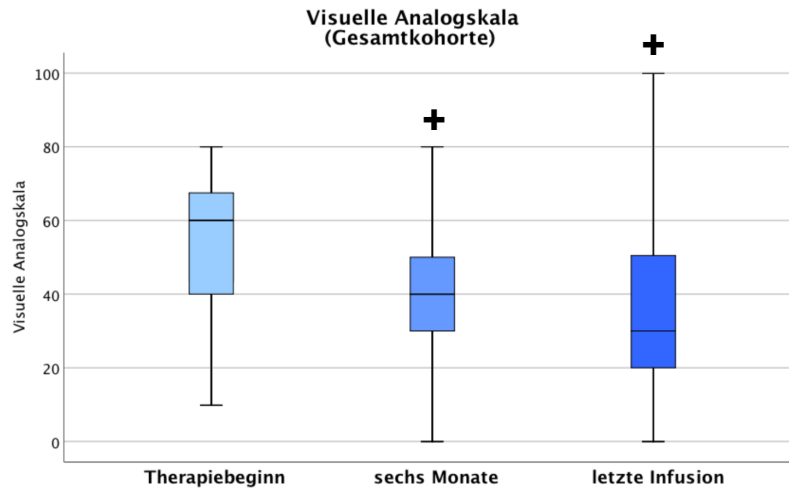


Abbildung 19: Visuelle Analogskala der Gesamtkohorte im Therapieverlauf, **+** = statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert zu Therapiebeginn (Wilcoxon-Test)

*Non-Responder und Responder*

Sowohl die Non-Responder als auch die Responder wiesen eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik unter Belimumab-Therapie auf. Nach einem halben Jahr (Median 35 (25-80;  $p = 0,043$ ) und zum Zeitpunkt der letzten Infusion (Median 25 (10-70);  $p = 0,014$ ; Wilcoxon-Test) gaben die Responder statistisch signifikant weniger Schmerzen an als zu Beginn der Therapie.

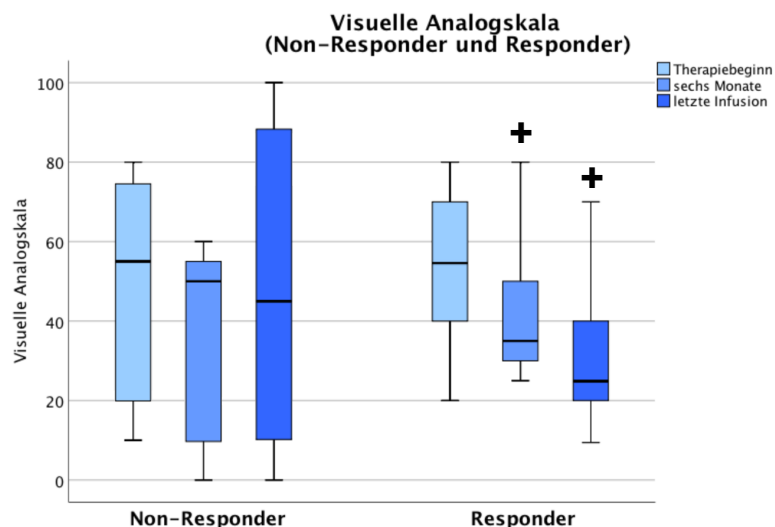


Abbildung 20: Visuelle Analogskala der Non-Responder und Responder im Therapieverlauf, **+** = statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert zu Therapiebeginn (Wilcoxon-Test)

## 4. Diskussion

Die Beschreibung eines Patient:innenkollektivs und dessen Veränderungen von Biomarkern ist essentiell für das Verständnis pharmakologisch wirksamer Substanzen, die in die Pathogenese von komplexen Autoimmunerkrankungen eingreifen. Im Rahmen dieser retrospektiven Studie konnten 22 Patient:innen, die an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der Charité mit i.v. Belimumab behandelt wurden, in einem Zeitraum von April 2014 bis Dezember 2017 beobachtet und das Verhalten von immunologischen und klinischen Parametern sowie der Einfluss auf die Lebensqualität untersucht werden. Im zweiten Schritt wurde die Patient:innenkohorte nach dem Therapieansprechen in zwei Gruppen unterteilt und hinsichtlich dieser Parameter und deren Veränderungen unter Belimumab-Therapie verglichen. Trotz kleiner Patient:innenkohorte konnten auch in dieser Arbeit Hinweise auf bereits in der Literatur beschriebene Prädiktoren, die auf ein besseres Therapieansprechen hindeuten, gezeigt werden.

Im Folgenden werden Veränderungen der klinischen Befunde und serologischen Parameter sowie der Lebensqualität unter Belimumab-Therapie in den wissenschaftlichen Kontext eingeordnet. Hierzu dienen u.a. die Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-72 sowie die in Nordost-Asien durchgeführte Phase-III-Studie (74-76).

Prädilektionsparameter, die auf ein besseres Therapieansprechen hindeuten, werden im Anschluss mit den Ergebnissen unserer Studie verglichen. Ferner sollen Limitationen und Stärken unserer Arbeit aufgezeigt und in einer Schlussfolgerung die Kernaussagen der Studie benannt und ein Ausblick gegeben werden.

### 4.1. Charakteristika des Patient:innenkollektivs

Analog zu den Zulassungsstudien BLISS-52 (74) und BLISS-76 (75) und der in Nordost-Asien durchgeführten Studie von Zhang et al. (76) erfüllten die SLE-Patient:innen unserer Studie die zum Zeitpunkt der Datenerhebung gültigen ACR-Klassifikationskriterien. Die ACR-Klassifikationskriterien weisen eine geringere Sensitivität (83 %) und Spezifität (96 %) auf (27) als die inzwischen publizierten EULAR/ARC Kriterien (96 % und 93 %) (28). Retrospektiv erfüllen die hier mit Belimumab behandelten Patient:innen auch die neuen EULAR/ACR-Kriterien für einen SLE. Seit 2011 ist Belimumab durch die EMA bei SLE-Patient:innen mit klinisch und serologisch aktivem SLE trotz individuell angepasster Standardtherapie zugelassen. Kürzlich publizierte Daten weisen auch auf einen positiven Effekt von Belimumab

bei Patient:innen mit Lupusnephritis hin (106). In unserer Studie wurden wie in den multizentrischen Phase-III-Studien BLISS-52 und BLISS-76 Patient:innen mit ZNS- und aktiver Nierenbeteiligung ausgeschlossen. Eine weitere Patientin, die während der Belimumab-Therapie auf subkutane Injektionen umgestellt wurde, wurde, um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, ebenfalls nicht berücksichtigt.

Die Patient:innen unserer Studie waren zu Therapiebeginn mit im Mittel 41,5 Jahren (SD 11,9 Jahre, Median 41,5 Jahre (23-62 Jahre)) älter als die untersuchten Patient:innen der BLISS-52 (Median 35,4 Jahre (10,8 Jahre)) (74), BLISS-76 (Median 34 Jahre (11,4 Jahre)) (75) und der in Nordost-Asien durchgeführten Phase-III-Studie (Median 32,3 Jahre (9,7 Jahre)) (76). Ein Großteil der Patient:innen unserer Studie war mit 86 % ebenso wie in den Phase-III-Studien weiblich. Navarra et al., Furie et al. und Zhang et al. beschreiben jedoch mit 97 %, 93 % und 92,9 % noch höhere weibliche Anteile der Studienteilnehmenden. Das weibliche Geschlecht kann als einer der größten Risikofaktoren für die Entwicklung eines SLEs angesehen werden (107).

Die Beurteilung des Therapieansprechens und die Einteilung in die Untergruppen der Responder und Non-Responder erfolgte in unserer Studie durch den Arzt, der alle Patient:innen über den gesamten Behandlungszeitraum kontinuierlich betreute. In der OBSERVE Studie zeigte sich, dass die globale Beurteilung der Krankheitsaktivität durch Ärzt:innen mit den Ergebnissen aus Krankheitsaktivitäts-Scores gut übereinstimmen (108). Eine Patientin, die nach einer halbjährigen Belimumab-Therapie einen Gesamt-SLEDAI-2K von 8 aufwies, konnte aufgrund einer SLEDAI-2K-Reduktion von 4 Punkten analog zu Gladman et al., die eine SLEDAI-2K-Reduktion von mehr als 3 Punkten als Verbesserung der Krankheitsaktivität werten, zu den Respondern gezählt werden (109).

In unserer Studie erfüllten jeweils 86 % der Responder und keiner der Non-Responder nach einem halben Jahr die für eine niedrige Krankheitsaktivität stehenden Kriterien des LLDAS (30) oder des cSLEDAI-2K zero (31). Beide Scores sind einfach durchführbar und in der klinischen Praxis anwendbar. Auch könnte aus klinischer Sicht die Beurteilung der Krankheitsaktivität mit Hilfe des cSLEDAI-2K zero als ausreichend angesehen werden, da eine Intensivierung der Behandlung allein aufgrund der serologischen Aktivität nicht empfohlen wird (11). Der Vorteil des LLDAS ist jedoch, dass zusätzlich zur geringen klinischen Aktivität eine niedrige Prednisolondosis erreicht werden muss.

## **4.2. Veränderungen der Krankheitsaktivität und des täglichen Glukokortikoidbedarfs unter Belimumab-Therapie**

Nahezu drei Viertel der in dieser retrospektiven Analyse mit Belimumab behandelten SLE-Patient:innen zeigten eine vom Arzt beurteilte klinische Response. Hervorzuheben ist weiterhin, dass bei einem Großteil der Responder eine niedrige Krankheitsaktivität, gemessen mit dem LLDAS und dem cSLEDAI-2K zero, erreicht werden konnte. Diese Daten unterstreichen den Zusatznutzen, der durch eine Belimumab-Therapie erzielt werden kann. Bei allen Respondern war eine Reduktion der Prednisolondosis auf zuletzt unter 9 mg/d möglich, bei 13 der 14 Responder lag die tägliche Prednisolondosis bei 7,5 mg und niedriger. Sowohl die niedrige Krankheitsaktivität als auch ein geringer Prednisolonbedarf sind wichtige Faktoren für die Vermeidung von „Damage“. Große Langzeitstudien konnten inzwischen belegen, dass Belimumab die irreversiblen Organschäden verhindert (110-114). Auch das Erreichen der LLDAS ist mit einem signifikanten Schutz vor Organschädigung sowie Krankheitsschüben assoziiert und validiert den LLDAS als Endpunkt für klinische Untersuchungen (115).

Die Effektivität und Sicherheit Belimumabs konnte in zahlreichen Studien belegt werden (74-77, 98, 116). Veränderungen der Krankheitsaktivität wurden in unserer Arbeit mit dem SLEDAI-2K erfasst, der als anerkannter, praktikabler und zuverlässiger Score der Krankheitsaktivität gilt, jedoch nur zwischen Vorhandensein und Nicht-Vorhandensein eines Merkmals unterscheidet. Graduelle Veränderungen eines Merkmals werden nicht abgebildet (117). Durch den Einsatz einer zusätzlichen Global Assessment-Skala und eines Schub-Indexes kann eine Beschreibung von Symptomveränderungen ermöglicht werden (103). In den multizentrischen Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 wurde das Therapieansprechen mit Hilfe des SRI ermittelt. Der SRI ist ein Komposit-Index, der sich aus dem SLEDAI, dem BILAG und dem PGA zusammensetzt (74, 75). Für die Beurteilung der Lupus-Aktivität in der klinischen Praxis ist der SRI, im Gegensatz zu den in unserer Studie zusätzlich eingesetzten Aktivitäts-Scores LLDAS und cSLEDAI-2K, hauptsächlich wegen des BILAG-Anteils jedoch nur erschwert durchführbar.

Vor der Therapie mit Belimumab wiesen die behandelten Patient:innen einen SLEDAI-2K von  $\geq 6$  auf, was mit den publizierten Phase-III-Studien vergleichbar ist. Bei den Zulassungsstudien wurde ein SELENA-SLEDAI-Score von  $\geq 6$  gefordert (74, 75), während in der in Nordost-Asien durchgeführten Studie ein SELENA-SLEDAI-Score von  $\geq 8$  erforderlich war (76). Häufigste klinische Manifestationen der Patient:innenkohorte unserer Studie waren eine Polyarthritits (68,2 %), eine Alopezie (50 %) und ein Exanthem (36,4 %). Als häufigste

serologische Manifestationen stellen sich ein erhöhter Anti-dsDNA-Antikörperspiegel (86,4 %) und eine Hypokomplementämie (77,3 %) dar. Die in den zwei Phase-III-Studien am häufigsten beschriebenen aktiven Domänen des SELENA-SLEDAI-Scores waren die Haut (82 %), immunserologische Befunde (Komplementfaktor-Erniedrigung bzw. erhöhte Anti-dsDNA-Antikörperspiegel) (80 %), muskulo-skelettale Symptome (65 %) und eine Nierenbeteiligung (16 %) (74, 75, 6). Iaccarino et al. untersuchten in einer multizentrischen italienischen Studie 188 SLE-Patient:innen zu Beginn der Belimumab-Therapie und nach  $17.5 \pm 10.6$  Monaten. Häufigste klinische Manifestationen waren ebenfalls eine Polyarthritits (45.2 %) und ein Exanthem (25.5 %) (99). Der deutsche Arm der multizentrisch retrospektiven Beobachtungsstudie OBServe mit 102 SLE-Patient:innen, die zu Beginn und nach sechs monatiger Belimumab-Therapie untersucht wurden, beschreibt ebenfalls eine Polyarthritits (67 %), ein Exanthem (40 %), eine Lupusnephritis (25 %) und eine Alopezie (25 %) als häufigste klinische Organmanifestationen. Erhöhte Anti-dsDNA-Antikörperspiegel traten bei 56 % und eine Hypokomplementämie bei 47 % der Patient:innen auf. Während es wie in unserer Arbeit zu einer deutlichen Reduktion der Polyarthritits und des Exanthems kam, zeigten konträr zu dieser Arbeit die Komplementfaktorspiegel die geringsten Veränderungen (108).

Neben einer reduzierten Krankheitsaktivität sank auch der tägliche Glukokortikoidbedarf aller Patient:innen. Während zu Beginn der Therapie mit Belimumab 95,5 % der SLE-Patient:innen Glukokortikoide in einer über der Cushingschwelle liegenden medianen Tagesdosis von 10 mg Prednisolon einnahmen, lag der Glukokortikoidbedarf vor Therapiebeginn in den Phase-III-Zulassungsstudien BLISS-52 bzw. BLISS-76 bei 96 % bzw. 78 % der Patient:innen oberhalb der Cushingschwelle. Die Therapie mit Belimumab erwies sich in den Zulassungsstudien ebenfalls als Glukokortid-sparend. In der BLISS-76-Studie zeigten 19 % der Patient:innen nach 40–52 Wochen und 27 % der Patient:innen nach 64–76 Wochen eine Glukokortikoid-Dosisreduktion von  $\geq 25$  % auf  $\leq 7.5$  mg täglich. In der BLISS 52 Studie waren es nach 40 -52 Wochen 19 % der Patient:innen, 28 % der Patient:innen zeigten nach 52 Wochen eine Dosisreduktion von  $\geq 50$  % (74, 75). Übereinstimmend mit den Resultaten der BLISS-52 und BLISS-72-Studie konnten van Vollenhoven et al. in einer Analyse der gepoolten Daten Glukokortid-sparende Effekte gegenüber der Placebogruppe nach 52 Wochen Belimumab-Therapie beschreiben (98). Auch in der Nordost-Asien durchgeführten Studie von Zhang et al. zeigte Belimumab Glukokortid-sparende Effekte: von den Patient:innen, die zu Studienbeginn Glukokortikoide einnahmen, erreichten 16 % der Patient:innen eine Dosisreduktion von  $\geq 25$  % auf  $\leq 7,5$  mg/Tag nach 40-52 Wochen (76).

### **4.3. Serologische Veränderungen unter Belimumab-Therapie**

#### 4.3.1. Anti-dsDNA-Autoantikörper und Komplement

Anti-dsDNA-Autoantikörper und die Komplementfaktoren C3 und C4 sind wichtige Biomarker für die Krankheitsaktivität beim SLE (118). Die Anti-dsDNA-Antikörper korrelieren oft mit der Krankheitsaktivität sowie schweren Organmanifestationen (22, 37, 119). Ein Anstieg der Autoantikörper-Spiegel kann einem Schub der Erkrankung voraus gehen (120). Sie wurden in unserer Studie mittels Crithidia-IFT semiquantitativ und ELISA quantitativ bestimmt. Dabei gilt die Analyse mittels Crithidia-IFT als spezifischer, jedoch weniger sensitiv als die ELISA-Messmethode (121).

Die selektive Neutralisierung von BLYS/BAFF mit dem monoklonalen Antikörper Belimumab hemmt die Aktivierung von B-Zellen und deren Differenzierung in Antikörper-sezernierende Zellen, was somit eine Reduktion der Anti-dsDNA-Antikörper unter dieser Therapie erwarten lässt (122-125). Der Anteil der SLE-Patient:innen, die zu Beginn der Therapie in unser Studie erhöhte Anti-dsDNA-Antikörperspiegel zeigte, war mit 87 % vergleichbar mit den in den Phase-III-Studien BLISS-52 (75 %), BLISS-76 (63,1 %), der Arbeit von Zhang et al. (81,9%) und der deutschen OBSErve Studie (72 %) (74-76, 108). Im Therapieverlauf mit Belimumab sanken die mittels ELISA und Crithidia-IFT bestimmten Anti-dsDNA-Antikörperspiegel analog zu den Phase-III-Studien BLISS-52 und BLISS-76. Hier war eine Reduktion der Anti-dsDNA-Antikörperspiegel nach acht Wochen signifikant (126). Ebenso konnte die deutsche OBSErve Studie einen Abfall der Anti-dsDNA-Antikörper unter Belimumab-Therapie zeigen (108). In BLISS-52 wiesen nach 52 Wochen 17 % der Patient:innen eine Normalisierung der Anti-dsDNA-Antikörper auf (74), in unserer Studie waren es nach einem halben Jahr 13,7 %. Der Abfall der Anti-dsDNA-Antikörper zeigte sich in unserer Studie nur für die Gesamtkohorte statistisch signifikant, nicht jedoch in der Gruppe der Responder oder Non-Responder, die durch deutlich kleinere Fallzahlen gekennzeichnet waren. Langzeitstudien legen zudem nahe, dass die Dauer der Belimumab-Therapie einen Einfluss auf die Effektivität Belimumabs hat (110, 127). Die Beobachtung, dass Anti-dsDNA-Antikörper trotz Belimumab-Therapie sowohl in unserer Studie, als auch in den Phase-III-Studien nicht vollständig abfielen, kann auf das Vorhandensein langlebiger Plasmazellen, die Anti-dsDNA-Antikörper sezernieren, zurückgeführt werden. Langlebige Plasmazellen persistieren im Knochenmark sowie im entzündeten Gewebe und sind resistent gegenüber konventioneller Immunsuppression, Bestrahlung und auch auf B-Zell-gerichtete Therapien (34, 35, 128).



Der SLE gehört zu den Immunkomplex-vermittelten Erkrankungen, die zu einem Komplementverbrauch führen. Das Ausmaß einer durch verstärkte Antigen-Antikörperreaktion resultierenden Komplementverminderung lässt auf die Aktivität der SLE-Erkrankung schließen (118). In unserer Studie wiesen mehr als zwei Drittel der Patient:innen vor der Therapie mit Belimumab eine Hypokomplementämie auf. Insgesamt konnte im Therapieverlauf ein Ansteigen der Komplementfaktoren C3 und C4 gezeigt werden, sodass nach einem halben Jahr weniger als zwei Drittel der Patient:innen und zuletzt weniger als ein Drittel der Patient:innen erniedrigte Komplementfaktorenspiegel vorwiesen. Während sich der mediane Komplementfaktor-C4-Spiegel zu Beginn der Therapie bereits im Referenzbereich befand, normalisierte sich der mediane Komplementfaktor-C3-Spiegel im Therapieverlauf.

In den Phase-III-Studien BLISS-52 und BLISS-76 lag nach 52 Wochen eine Normalisierung des Komplementfaktors C3 bei 32,4 % bzw. bei 34 % der Patient:innen vor. Der Komplementfaktoren C4 normalisierte sich nach 52 Wochen bei 36,7 % bzw. 43 % der Patient:innen (74, 75). Der Anstieg des C3-Komplements war bereits nach vier Wochen signifikant (126). Zhang et al. konnten ebenfalls ein Ansteigen der Komplementfaktoren unter Belimumab-Therapie beschreiben (76). Der deutsche Arm der multizentrisch organisierte retrospektive OBSERVE Studie zeigte bei 61 % bzw. 52 % der Patient:innen zu Beginn der Therapie erniedrigte Komplementfaktorspiegel C3 bzw. C4, die nach halbjähriger Belimumab-Therapie bei 55 % der Patient:innen um mehr als 20 % anstiegen (108).

### 4.3.2. Siglec-1-Expression auf Monozyten

Die Aktivierung des Typ-1-Interferon-Systems spiegelt sich in einer Überexpression von Typ-I-Interferon-regulierten Genen wider. Typ-1-Interferone haben eine wichtige Funktion bei der Aktivierung der angeborenen und der adaptiven Immunantwort inne. Sie und andere Zytokine fördern die B-Zell-Differenzierung sowie den Toleranzverlust und tragen zur Ausbildung einer Autoimmunität bei (1, 81). Siglec-1 wird von Typ-1-Interferonen induziert und kann mittels Durchflusszytometrie quantitativ bestimmt werden. Die Siglec-1-Expression auf Monozyten gilt als ein Maß für die Krankheitsaktivität bei SLE-Patient:innen (23, 24). Die durch das Labor Berlin und von unserer Arbeitsgruppe bereitgestellten Daten zeigten einen Abfall der Siglec-1-Expression und somit eine Abnahme der Krankheitsaktivität bei allen mit Belimumab behandelten Patient:innen. Martin et al. konnten bei 20 mit Belimumab behandelten SLE-Patient:innen keinen Unterschied der Siglec-1-Expression auf Monozyten im Vergleich zu der mit Standardtherapie behandelten Gruppe nachweisen (129). Die Non-Responder wiesen in unserer Studie zu Beginn der Therapie eine höhere (jedoch nicht statistisch signifikante) Siglec-

1-Expression auf Monozyten auf als die Responder. Dieses Ergebnis weist möglicherweise drauf hin, dass das Interferon-1-System ein wichtiges Target darstellt, das zur Reduktion der Krankheitsaktivität gehemmt werden müsste. Der monoklonale Antikörper Anifrolumab, der sich gegen den Typ-1-Interferon-Rezeptor richtet und so die Aktivität von Interferon- $\alpha$  und - $\beta$  blockiert, zeigte in einer Phase-III-Studie positive Effekte (u.a. eine Reduktion der Glukokortikoiddosis und eine Verbesserung der Hautveränderungen) (84), erreichte jedoch in einer weiteren Phase-III-Studie (TULIP1) nicht den primären Endpunkt (85). JAK 1 / 2-Inhibitoren wie Baricitinib blockieren den Interferon-Signalweg intrazellulär und zeigten in einer Phase-II-Studie positive Effekte (18), eine Phase III-Studie wurde initiiert (35). Die Interpretation unserer Daten ist aufgrund der niedrigen Fallzahl dennoch schwierig.

### 4.3.3. B-Zellen

B-Zellen spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese des SLE. BAFF/BLyS ist ein wichtiger Faktor für das Überleben von B-Zellen und ihrer Differenzierung in Plasmazellen. Eine erhöhte Expression von BAFF/BLyS fördert auch die Bildung von autoreaktiven B-Zellen (130). Der monoklonale Anti- BAFF/BLyS Antikörper Belimumab greift deshalb in den Überlebens- und Differenzierungszyklus der B-Zellen ein. Erwartungsgemäß konnte in unserer Studie unter Belimumab-Therapie ein Abfall der CD19+ B-Zellen, insbesondere der naiven B-Zellen und der Plasmablasten gezeigt werden, während sich die absolute Zahl der Gedächtnis-B-Zellen nicht veränderte. Frühere Studien zeigten ebenfalls einen Abfall der naiven B-Zellen (126, 131, 132). Jacobi et al. beobachteten darüber hinaus einen späten Abfall der CD27+/IgD+ Gedächtnis-B-Zellen und der Plasmablasten; die CD27+/IgD- Gedächtnis-B-Zellzahlen änderten sich hingegen nicht (131). Ramsköld et al. beschrieben ebenfalls einen schnellen Abfall der naiven B-Zellen und B-Zellen früherer Entwicklungsstadien, während sich die Gedächtnis-B-Zellzahlen unter Belimumab-Therapie nicht änderten (132). In einer Pooled-data-Analyse der Phase-III-Studien BLISS-52 und -76 beschrieben Stohl et al. analog zu unserer Studie einen Abfall der naiven B-Zellen und Plasmablasten, während die Gedächtnis-B-Zellen zunächst anstiegen und im weiteren Therapieverlauf wieder abnahmen und die Ausgangswerte erreichten (126). Aktuell werden sequenzielle Kombinationstherapien von Belimumab und dem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper Rituximab bei Patient:innen mit SLE und Patient:innen mit Lupusnephritis auf ihre Wirksamkeit überprüft. Die Rationale hierfür beruht zum einen auf dem auch in unserer Studie beobachteten fehlenden Effekt von Belimumab auf die Gedächtnis-B-Zellen, die durch Rituximab eliminiert werden. Eine Kombination von Belimumab und Rituximab macht auch deshalb Sinn, weil nach Depletion

der B-Zellen durch Rituximab ein Anstieg der BAFF/BLyS-Spiegel beobachtet wird. Hohe BAFF/BLyS-Spiegel könnten wiederum ein verstärktes Auftreten autoreaktiver B-Zellen begünstigen und so Ursache einer hohen Krankheitsaktivität sein, was durch die Kombination mit Belimumab verhindert werden kann (38).

Durch unsere Arbeit konnte der Einfluss Belimumabs auf die verschiedenen B-Zell-Populationen gezeigt werden. Dennoch fielen die Anti-dsDNA-Antikörper weder in unserer Studie noch in den Phase-III-Zulassungsstudien unter Belimumab-Therapie vollständig ab (74, 75). Neben dem Vorhandensein langlebiger Plasmazellen, die im Knochenmark persistieren und Anti-dsDNA-Antikörper sezernieren, stellen Stohl et al. einen weiteren Erklärungsansatz vor. Sie zeigten in einem SLE-Mausmodell, dass genetisch veränderte Mäuse mit einem Mangel an BAFF/BLyS ein SLE-ähnliches Krankheitsbild ausbildeten. Diese Untersuchungen legen nahe, dass BAFF/BLyS einen bei der Krankheitsentwicklung eines SLE entbehrlichen Faktor darstellt und lassen einen BAFF/BLyS-unabhängigen Weg vermuten, der das B-Zell-Überleben sichert und so zur Krankheitsentwicklung beiträgt (133).

#### **4.4. Veränderung der Lebensqualität unter Belimumab-Therapie**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von SLE-Patient:innen ist insbesondere durch eine reduzierte körperliche Funktionsfähigkeit, aber auch durch spezifische Manifestationen wie z.B. eine frühere Nierenbeteiligung oder eine Fibromyalgie, beeinträchtigt (134, 135). Eine langfristig durch Belimumab reduzierte Krankheitsaktivität führt zu einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Fatigue (136). In unserer Studie berichteten alle Patient:innen im Therapieverlauf mit Belimumab von einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung lagen sie jedoch auf allen acht Skalen unter den Referenzwerten der deutschen Normstichprobe (105). Auch die Patient:innen der Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-72 zeigten vor Therapiebeginn mit Belimumab eine stärkere Einschränkung der körperlichen Gesundheit gegenüber der US-amerikanischen Normalbevölkerung. Dies unterstreicht die Auswirkungen des SLE auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die mit denen anderer chronischer Krankheiten wie z. B. acquired immune deficiency syndrome (AIDS), rheumatoide Arthritis, Diabetes mellitus oder einer Herzinsuffizienz vergleichbar sind (135, 137, 138). In BLISS-52 beschrieben die Autor:innen eine signifikante Verbesserung der körperlichen Gesundheit nach 52 Wochen. Die BLISS-76-Studie konnte eine Verbesserung der körperlichen bzw. psychischen Gesundheit nach 52 bzw. 76 Wochen gegenüber der Placebogruppe verzeichnen (139).

Es ist hervorzuheben, dass die Responder auf den Skalen der körperlichen Funktionsfähigkeit, der körperlichen Schmerzen und der allgemeinen Gesundheitserwartung eine deutlich bessere körperliche Gesundheit aufwiesen als noch zu Beginn der Therapie.

Neben der Beeinträchtigung der körperlichen Funktion hat der SLE Auswirkungen auf die psychische und emotionale Gesundheit, die Vitalität, den allgemeinen Gesundheitszustand und das soziale Leben der Patient:innen (140). Die psychische Gesundheit zeigte sich in unserer Arbeit, analog zu den Phase-III-Studien BLISS-52 und BLISS-76 bei den Respondern ebenfalls verbessert (137), jedoch unter der der Normalbevölkerung liegend.

Eine Fatigue tritt bei > 90 % der SLE Patient:innen auf und ist somit ein häufiges und komplexes Symptom des SLE, das die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigt (141). Die körperliche Funktionsfähigkeit von 108 SLE-Patient:innen war in einer Arbeit von Choi et al. stärker von Fatigue beeinflusst als durch eine hohe Krankheitsaktivität oder Organschädigung (142). Bisher ist eine bestehende Fatigue in klinischen Aktivitäts-Scores nicht berücksichtigt. Dabei konnte gezeigt werden, dass hohe Anti-NR2-Antikörper-Konzentrationen mit schwerer Fatigue korrelieren (141, 143). Anti-NR2-Antikörper reagieren mit der NR2-Untereinheit des N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptors und treten im Kontext neuropsychiatrischer SLE-Manifestationen auf (144). Unter Belimumab-Therapie zeigte sich neben einer reduzierten Fatiguesymptomatik eine Reduktion der Anti-NR2-Antikörper (141). Die Fatigue als häufiges Symptom des SLE sollte klinisch erfasst und gegebenenfalls um einen laborchemischen Nachweis ergänzt werden.

Ebenso sollte der Einsatz von Instrumenten, die die selbstberichtete Gesundheit der Patient:innen abbilden, zur Förderung der Adhärenz im klinischen Alltag etabliert sein. Oft stimmt die ärztliche Einschätzung mit primärem Fokus auf Krankheitsaktivität und Organschädigung nicht mit der von SLE-Patient:innen selbst empfundenen Gesundheit überein. Diese Divergenz führt zu Missverständnissen in der Kommunikation, mangelnder Adhärenz und zu Unterbrechungen der Therapie (140).

Der in unserer Arbeit für die Erhebung der Lebensqualität eingesetzte Fragebogen SF-36 ist ein umfassend geprüfter und weltweit in verschiedenen Studien eingesetzter Test zur Erfassung der Lebensqualität. Er kann als momentaner Goldstandard der Lebensqualitätsforschung angesehen werden (145). Ebenso ist das Erheben der körperlichen Schmerzen mittels VAS in der klinischen Praxis etabliert. Der SF-36 und die VAS überzeugen durch eine einfache Durchführbarkeit und universelle Einsetzbarkeit, sind jedoch wenig spezifisch für den SLE. Andere für den SLE entwickelte Instrumente stehen zur Verfügung (52, 146). Der SF-36

korreliert nur geringgradig mit der Krankheitsaktivität und Organschädigung von SLE-Patient:innen und unterliegt individuellen Störfaktoren, da sich die Befragung auf die letzten vier Wochen bezieht (147).

Durch die Einschränkung der körperlichen und psychischen Gesundheit werden Patient:innen mit SLE im Alltag oft behindert. Von den 892 anonym befragten Mitgliedern der deutschen Lupuspatient:innenvereinigung hatten im Durchschnitt 83 % einen Behinderungsgrad von mehr als 50 %; 40 % waren noch berufstätig und 35 % bezogen eine Rente (148). Abhängig von der Krankheitsdauer und vom Geschlecht lag die Beschäftigungsquote von SLE-Patient:innen mit 17 - 47 % unter der der Durchschnittsbevölkerung (149). Der SLE verursacht folglich indirekt Kosten für die Volkswirtschaft, die durch reduzierte Erwerbstätigkeitsjahre, Arbeitsunfähigkeit und einen vorzeitigen Tod bedingt sind (150, 151). Neben den indirekten Kosten verursacht der SLE auch direkte Kosten für das Gesundheitswesen. Direkte Kosten umfassen Ausgaben für Prävention, Diagnosestellung, Behandlung und Rehabilitation einer Erkrankung (150-153). Das Einsparen von Behandlungskosten durch den Einsatz von auf das Individuum abgestimmter personalisierter Behandlungsoptionen könnte das Gesundheitssystem entlasten. Wäre die Wirkung einer Therapie anhand von Prädiktoren vorhersehbar, blieben vielen Patient:innen unwirksame Behandlungen und die damit verbundenen möglichen unerwünschten Wirkungen erspart.

### **4.5. Prädiktoren für das Therapieansprechen auf Belimumab**

Ein weiterer Fokus dieser Arbeit lag auf der Identifizierung von Prädiktoren, die den Vorhersagewert auf ein verbessertes Therapieansprechen auf Belimumab erhöhen. Der Anteil der Patient:innen, der in den multizentrischen Zulassungsstudien 52 Wochen auf die Belimumab-Therapie ansprach, betrug in der BLISS-52 43,2 % und in der BLISS-76-Studie 58 % (74, 75). Auch in unserer Studie war die überwiegende Zahl der Patient:innen Responder ( $n = 14$ ), während fünf Patient:innen zu den Non-Respondern gezählt wurden. Zwar konnten durch statistische Test und für sehr kleine Fallzahlen keine signifikanten Ergebnisse beschrieben werden, dennoch zeigten sich in unserer Arbeit wichtige Trends: So waren die Responder zu Beginn der Therapie durch einen niedrigeren SLEDAI-2K-Score, einen niedrigeren täglichen Glukokortikoidbedarf, eine niedrigere Siglec-1-Expression auf Monozyten, niedrigere Zellzahlen an naiven B-Zellen, höhere Anti-dsDNA-Antikörperspiegel im ELISA und durch höhere Spiegel der Komplementfaktoren C3 und C4 gekennzeichnet als

die Non-Responder. Hinsichtlich der selbstempfundenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichteten die Patient:innen zu Therapiebeginn keine Unterschiede.

Die Arbeitsgruppe von Parodis et al. zeigte in einer longitudinalen Studie mit 85 SLE-Patient:innen, dass eine hohe Krankheitsaktivität, ein hoher täglicher Steroidbedarf und hohe BAFF/BLyS-Spiegel zu Beginn der Belimumab-Therapie auf ein besseres Therapieansprechen hindeuteten. Raucher:innen und Patient:innen mit bestehender Organschädigung (insbesondere thrombotische Ereignisse) wiesen ein signifikant schlechteres Ansprechen auf (154). In einer weiteren Arbeit untersuchten Parodis et al. die mit 10 mg pro Tag Belimumab behandelten Patient:innen der BLISS-52- und BLISS-76-Studie. Sie identifizierten eine gering ausgeprägte bzw. nicht bestehende Organschädigung und hohe Anti-dsDNA-Antikörpertiter als Prädiktoren für ein gutes Therapieansprechen (155). Bereits in der Phase-II-Studie der BLISS-52-Studie konnten Wallace et al. ein verbessertes Therapieansprechen bei serologisch aktiven Patient:innen beschreiben (77). In einer Post-hoc Analyse der gepoolten Daten aus den Phase-III-Studien BLISS 52 und BLISS 76 identifizierten van Vollenhoven et al. ebenfalls ein besseres Ansprechen bei Patient:innen mit höherer Krankheitsaktivität (SELENA-SLEDAI  $\geq$  10), niedrigen Komplementfaktoren (Komplementfaktor C3 und/oder C4), positiven Anti-dsDNA-Antikörpern und bei Patient:innen, die zu Beginn mit Glukokortikoiden behandelt wurden (98). Auch Manzi et al. konnten in einer weiteren Post-hoc Analyse der BLISS 52- und 76-Studie ein besseres Therapieansprechen bei Patient:innen mit erhöhten Anti-dsDNA-Antikörperspiegeln zeigen. Darüber hinaus wiesen sowohl Patient:innen mit den am häufigsten betroffenen Organmanifestationsdomänen (muko-kutan bzw. muskulo-skeletal) als auch mit den weniger häufig betroffenen Domänen (z.B. Vaskulitis, Lupus-Kopfschmerz) ein gutes Therapieansprechen auf Belimumab auf (100).

Iaccanio et al. untersuchten in einer prospektiven Beobachtungsstudie nur serologisch aktive Patient:innen und beschrieben eine hohe Krankheitsaktivität (Gesamt-SLEDAI-2K-Score von  $\geq$  10), eine Polyarthrits und einen Glukokortikoidtagesbedarf von  $\geq$  7,5 mg pro Tag als Prädiktoren für ein Therapieansprechen (99).

Dem gegenübergestellt zeigten Fanouriakis et al. in einer multizentrischen Beobachtungsstudie (n = 91), dass sowohl serologisch aktive, als auch serologisch inaktive Patient:innen Effekte auf die Belimumab Therapie aufwiesen: Während serologisch aktive Patient:innen im Therapieverlauf deutlichere SLEDAI-2K-Reduktionen zeigten als serologisch inaktive Patient:innen, unterschieden sich die Anteile der Patient:innen, die eine geringe Krankheitsaktivität (LLDAS oder cSLEDAI-2K zero) unter Belimumab erreichten, nicht (101).

## **4.6. Limitationen und Stärken dieser Studie**

Mit dieser Arbeit konnte eine deutsche Patient:innenkohorte beschrieben werden, die in einem Zeitraum von April 2014 bis Dezember 2017 mit Belimumab behandelt wurde. Die Follow-up-Untersuchungen der Patient:innen erfolgte durch nur einen erfahrenen Arzt. So konnten eine Kontinuität und Homogenität der Behandlung gewährleistet werden. Die umfangreiche Charakterisierung erfolgte anhand objektiver und subjektiver Parameter, die neben dem Arzt, validierter Laborergebnisse auch die subjektive Selbsteinschätzung der Patient:innen berücksichtigte: Neben klinischen Befunden und serologischen Parametern wurde die Beschreibung einer Patient:innenkohorte durch immunologische Daten unserer Arbeitsgruppe ergänzt und die Lebensqualität der Patient:innen erfasst. Die Beschreibung der Lebensqualität erfolgte neben dem weltweit eingesetzten SF-36 durch ein zweites Messinstrument, der VAS. Limitiert wird diese Arbeit durch das retrospektive Studiendesign und die damit einhergehenden Einschränkungen. Durch die geringe Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patient:innen, insbesondere in den Untergruppen der Responder und Non-Responder sowie die variierenden Daten zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten, lassen statistische Tests nur eingeschränkt zu. Zwar wurden gemeinsam mit dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité statistische Tests gewählt, die für kleine Stichproben validiert sind, eine konfirmative Verallgemeinerung ist allerdings nicht möglich. Es erfolgte keine Korrektur des alpha-Fehlers nach Bonferroni und entsprechende Anpassung des Signifikanzlevels. Ebenso variierte die Behandlungsdauer der Belimumab-Therapie, sodass der gewählte Untersuchungszeitpunkt der letzten Infusion für die Patient:innen divergierte. Umso erstaunlicher, dass insbesondere vor dem Hintergrund der kleinen Datenmenge statistisch signifikante Ergebnisse vorlagen, die für alle Endpunkte explorativ und richtungsweisend für Trends stehen sollen.

## **4.7. Schlussfolgerungen und Ausblick**

Das Streben nach Krankheitsremission und einer durch niedrige Krankheitsaktivität erzielten Verhinderung von Organschädigungen, einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einer Sicherung des langfristigen Überlebens sind langfristige Ziele des Treat-to-Target Ansatzes (156). Durch die Heterogenität der Erkrankung ist das Erfassen der Krankheitsaktivität mit einem einzigen Messinstrument erschwert (157).

In dieser retrospektiven Studie konnte bei SLE-Patient:innen unter Belimumab-Therapie 14 Responder und fünf Non-Responder erfasst werden. Bei 12 der 14 Responder konnte eine niedrige Krankheitsaktivität (LLDAS bzw. cSLEDAI-2K zero) erzielt werden. Die

Belimumab-Therapie führte zu einer Einsparung der Glukokortikoide, einer Reduktion der Anti-dsDNA-Autoantikörper-Spiegel, einem Anstieg der Komplementspiegel C3 und C4 sowie einer Reduktion der zirkulierenden naiven B-Zellen und Plasmablasten. Außerdem ließ sich eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität insbesondere der körperlichen Gesundheit nachweisen. Für einen bereits in der Literatur beschriebenen Prädiktor, der auf ein besseres Therapieansprechen hindeutet, wie ein erhöhter Anti-dsDNA-Antikörperspiegel konnte auch in dieser Arbeit Hinweise gefunden werden. Die Relevanz der Zellzahlen von naiven B-Zellen, der Krankheitsaktivität, der Komplementspiegel und der Typ-I-Interferon-Signatur für die Vorhersage eines Therapieansprechens unter Belimumab sollte in größeren Studien evaluiert werden.

Fast zehn Jahre nach Zulassung Belimumabs durch die EMA zeigen Langzeituntersuchungen eine gleichbleibende Wirksamkeit ohne neue Sicherheitsbedenken und eine Verzögerung von Organschädigungen (110-114). Zudem ist die in geringeren Abständen verabreichte subkutane Therapie mit Belimumab ebenso effektiv und sicher (80, 158).

In jedem Fall ist durch diese Arbeit ein weiterer Schritt in Richtung einer Etablierung der personalisierten Medizin beim SLE erfolgt. Weitere Therapieansätze zur Behandlung des SLE werden derzeit in klinischen Studien überprüft, die die Möglichkeit einer individuell maßgeschneiderten Therapie durch einen Angriff auf andere Targets nochmals erhöhen. Diese neuen therapeutischen Ansätze stellen in der Summe eine Chance dar, der ein großes Potential innewohnt – sie werfen jedoch neue komplexe gesellschaftliche, wirtschaftliche und ethische Fragen auf (159).



## 5. Literaturverzeichnis

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(22):2110-21.
2. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology*. 2017;56(11):1945-61.
3. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Aydintug AO, Jedryka-Góral A, Ramón Ed, Fernández-Nebro A, Galeazzi M, Haga H-J, Mathieu A, Houssiau F, Ruiz-Irastorza G, Ingelmo M, Hughes GRV. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-Year period: A multicenter prospective study of 1,000 patients. *Medicine*. 1999;78(3):167-75.
4. Chehab G, Fischer-Betz R, Schneider M. Entwicklung von Mortalität und Morbidität beim systemischen Lupus erythematosus. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2011;70(6):480.
5. Urowitz MB, Gladman DD. How to improve morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2000;39(3):238-44.
6. Kuhn A, Bonsmann G, Anders H-J, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2015;112(25):423-32.
7. Hiepe F, Burmester GR. Clinical aspects and diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1996;121(36):1095-100.
8. Haubitz M. Lupusnephritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2012;71(10):875-86.
9. Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, Bae SC, Bernatsky S, Clarke AE, Wallace DJ, Merrill JT, Isenberg DA, Rahman A, Ginzler EM, Fortin P, Gladman DD, Sanchez-Guerrero J, Petri M, Bruce IN, Dooley MA, Ramsey-Goldman R, Aranow C, Alarcón GS, Fessler BJ, Steinsson K, Nived O, Sturfelt GK, Manzi S, Khamashta MA, van Vollenhoven RF, Zoma AA, Ramos-Casals M, Ruiz-Irastorza G, Lim SS, Stoll T, Inanc M, Kalunian KC, Kamen DL, Maddison P, Peschken CA, Jacobsen S, Askanase A, Theriault C, Thompson K, Farewell V. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology*. 2016;55(2):252-62.
10. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(2):241-50.
11. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, Cervera R, Doria A, Gordon C, Govoni M, Houssiau F, Jayne D, Kouloumas M, Kuhn A, Larsen JL, Lerstrøm K, Moroni G, Mosca M, Schneider M, Smolen JS, Svenungsson E, Tesar V, Tincani A, Troldborg A, van Vollenhoven R, Wenzel J, Bertsias G, Boumpas DT. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(6):736-45.
12. Melderis S, Wiech T, Iking-Konert C, Steinmetz OM. Lupusnephritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2018;77(7):593-608.
13. Lettau M, Schrezenmeier EV, Specker C, Dörner T. Lupus and thrombophilia : Antiphospholipid syndrome. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2020;79(4):332-41.
14. Witte T. Sjögren-Syndrom. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2019;78(6):511-7.
15. Fischer-Betz R, Herzer P, Schneider M. Systemic lupus erythematosus. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2005;130(43):2451-8.

16. Biesen R, Burmester GR, Hiepe F. Positiver Rheumafaktor oder positive ANA als Zufallsbefund. *Der Internist*. 2014;55(10):1157-64.
17. Stohl W, Metyas S, Tan SM, Cheema GS, Oamar B, Xu D, Roschke V, Wu Y, Baker KP, Hilbert DM. B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal observations. *Arthritis & Rheumatology*. 2003;48(12):3475-86.
18. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, Kalunian KC, Mosca M, Petri MA, Dörner T, Cardiel MH, Bruce IN, Gomez E, Carmack T, DeLozier AM, Janes JM, Linnik MD, de Bono S, Silk ME, Hoffman RW. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2018;392(10143):222-31.
19. Petri M, Stohl W, Chatham W, McCune WJ, Chevrier M, Ryel J, Recta V, Zhong J, Freimuth W. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2008;58(8):2453-9.
20. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Joseph L, MacKenzie T, Li Y, Danoff D. Laboratory tests as predictors of disease exacerbations in systemic lupus erythematosus. Why some tests fail. *Arthritis & Rheumatology*. 1996;39(3):370-8.
21. Leffler J, Bengtsson AA, Blom AM. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(9):1601-6.
22. Wang X, Xia Y. Anti-double Stranded DNA Antibodies: Origin, pathogenicity, and targeted therapies. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:1667.
23. Rose T, Grützkau A, Hirseland H, Huscher D, Dährnich C, Dzionek A, Ozimkowski T, Schlumberger W, Enghard P, Radbruch A, Riemekasten G, Burmester G-R, Hiepe F, Biesen R. IFN $\alpha$  and its response proteins, IP-10 and SIGLEC-1, are biomarkers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(10):1639-45.
24. Biesen R, Demir C, Barkhudarova F, Grün JR, Steinbrich-Zöllner M, Backhaus M, Häupl T, Rudwaleit M, Riemekasten G, Radbruch A, Hiepe F, Burmester GR, Grützkau A. Sialic acid-binding Ig-like lectin 1 expression in inflammatory and resident monocytes is a potential biomarker for monitoring disease activity and success of therapy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2008;58(4):1136-45.
25. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 1982;25(11):1271-7.
26. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 1997;40(9):1725.
27. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, Bruce IN, Isenberg D, Wallace DJ, Nived O, Sturfelt G, Ramsey-Goldman R, Bae SC, Hanly JG, Sanchez-Guerrero J, Clarke A, Aranow C, Manzi S, Urowitz M, Gladman D, Kalunian K, Costner M, Werth VP, Zoma A, Bernatsky S, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Jacobsen S, Buyon JP, Maddison P, Dooley MA, van Vollenhoven RF, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo JL, Callen JP, Lim SS, Fessler BJ, Inanc M, Kamen DL, Rahman A, Steinsson K, Franks AG, Jr., Sigler L, Hameed S, Fang H, Pham N, Brey R, Weisman MH, McGwin G, Jr., Magder LS. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2012;64(8):2677-86.
28. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, Smolen JS, Wofsy D, Boumpas DT, Kamen DL, Jayne D, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Diamond B, Gladman DD, Hahn B, Hiepe F, Jacobsen S, Khanna D, Lerstrom K, Massarotti E, McCune J, Ruiz-Irastorza G, Sanchez-Guerrero J, Schneider M, Urowitz M, Bertsias G, Hoyer BF, Leuchten N, Tani C, Tedeschi SK, Touma Z, Schmajuk G, Anic B, Assan F, Chan TM, Clarke AE, Crow MK, Czirjak L, Doria A, Graninger W, Halda-Kiss B, Hasni S, Izmirly PM, Jung M, Kumanovics G, Mariette X, Padjen I, Pego-Reigosa JM, Romero-Diaz J, Rua-Figueroa Fernandez I, Seror R, Stummvoll GH, Tanaka Y, Tektonidou MG, Vasconcelos C, Vital EM, Wallace DJ, Yavuz S, Meroni PL, Fritzler MJ, Naden R, Dörner T, Johnson SR.

- 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71(9):1400-12.
29. Romero-Diaz J, Isenberg D, Ramsey-Goldman R. 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 & Research*. 2011;63(S11):37-46.
30. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoyo L, Wahono CS, Chen SL, Jin O, Morton S, Hoi A, Huq M, Nikpour M, Morand EF. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(9):1615-21.
31. Parodis I, Emamikia S, Gomez A, Gunnarsson I, van Vollenhoven RF, Chatzidionysiou K. Clinical SLEDAI-2K zero may be a pragmatic outcome measure in SLE studies. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2019;19(2):157-68.
32. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *The Lancet*. 2001;357(9270):1777-89.
33. Kamradt T, Ferrari-Kühne K. Adaptive immunity. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2011;136(33):1678-83.
34. Hiepe F, Radbruch A. Plasma cells as an innovative target in autoimmune disease with renal manifestations. *Nature Reviews Nephrology*. 2016;12(4):232-40.
35. Hiepe F. Neue Erkenntnisse zur Pathogenese des SLE und ihre Auswirkungen auf die Entwicklung neuer Therapie-Konzepte. *Aktuelle Rheumatologie*. 2020;45.
36. Jacobi AM, Odendahl M, Reiter K, Bruns A, Burmester GR, Radbruch A, Valet G, Lipsky PE, Dörner T. Correlation between circulating CD27high plasma cells and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2003;48(5):1332-42.
37. Odendahl M, Jacobi A, Hansen A, Feist E, Hiepe F, Burmester GR, Lipsky PE, Radbruch A, Dörner T. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Immunology*. 2000;165(10):5970-9.
38. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *The Lancet*. 2019;393(10188):2344-58.
39. Thong B, Olsen NJ. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management. *Rheumatology*. 2017;56:3-13.
40. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, Emery P, Geborek P, Ioannidis JPA, Jayne DRW, Kallenberg CGM, Müller-Ladner U, Shoenfeld Y, Stojanovich L, Valesini G, Wulffraat NM, Bijl M. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(3):414-22.
41. Gardet A, Pellerin A, McCarl CA, Diwanji R, Wang W, Donaldson D, Franchimont N, Werth VP, Rabah D. Effect of in vivo Hydroxychloroquine and ex vivo Anti-BDCA2 mAb Treatment on pDC IFN $\alpha$  production from patients affected with cutaneous lupus erythematosus. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:275.
42. Sacre K, Criswell LA, McCune JM. Hydroxychloroquine is associated with impaired interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha production by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy*. 2012;14(3):155.
43. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386-94.

44. Pakchotanon R, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. More consistent antimalarial intake in first 5 years of disease is associated with better prognosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*. 2018;45(1):90-4.
45. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martinez-Berriotxo A, Egurbide MV, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy*. 2009;11(4):109.
46. Siso A, Ramos-Casals M, Bove A, Brito-Zeron P, Soria N, Munoz S, Testi A, Plaza J, Sentis J, Coca A. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus*. 2008;17(4):281-8.
47. Fessler BJ, Alarcon GS, McGwin G, Jr., Roseman J, Bastian HM, Friedman AW, Baethge BA, Vila L, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis & Rheumatology*. 2005;52(5):1473-80.
48. Akhavan PS, Su J, Lou W, Gladman DD, Urowitz MB, Fortin PR. The early protective effect of hydroxychloroquine on the risk of cumulative damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*. 2013;40(6):831-41.
49. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, Martinez-Berriotxo A, Erdozain JG, Aguirre C. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(9):577-83.
50. Shinjo SK, Bonfa E, Wojdyla D, Borba EF, Ramirez LA, Scherbarth HR, Brenol JC, Chacon-Diaz R, Neira OJ, Berbotto GA, De La Torre IG, Acevedo-Vazquez EM, Massardo L, Barile-Fabris LA, Caeiro F, Silveira LH, Sato EI, Bulibasich S, Alarcon GS, Pons-Estel BA. Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis & Rheumatology*. 2010;62(3):855-62.
51. Alarcon GS, McGwin G, Bertoli AM, Fessler BJ, Calvo-Alen J, Bastian HM, Vila LM, Reveille JD. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007;66(9):1168-72.
52. Rua-Figueroa I, Lopez-Longo J, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alen J, Del Campo V, Olive-Marques A, Perez-Vicente S, Fernandez-Nebro A, Andres M, Erasquin C, Tomero E, Horcada L, Uriarte E, Freire M, Montilla C, Sanchez-Atrio A, Santos G, Boteanu A, Diez-Alvarez E, Narvaez J, Martinez-Taboada V, Silva-Fernandez L, Ruiz-Lucea E, Andreu JL, Hernandez-Berriain JA, Gantes M, Hernandez-Cruz B, Perez-Venegas J, Pecondon-Espanol A, Marras C, Ibanez-Barcelo M, Bonilla G, Torrente V, Castellvi I, Alegre JJ, Calvet J, Marengo JL, Raya E, Vazquez T, Quevedo V, Munoz-Fernandez S, Rodriguez-Gomez M, Ibanez J, Pego-Reigosa JM. Incidence, associated factors and clinical impact of severe infections in a large, multicentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2017;47(1):38-45.
53. Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodriguez I, Medina JA, Moran MA, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2014;53(8):1470-6.
54. Mok CC, Tse SM, Chan KL, Ho LY. Effect of immunosuppressive therapies on survival of systemic lupus erythematosus: a propensity score analysis of a longitudinal cohort. *Lupus*. 2018;27(5):722-7.
55. Ugarte A, Danza A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Current Opinion in Rheumatology*. 2018;30(5):482-9.
56. Aringer M, Schneider M. Systemic lupus erythematosus. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2016;141(8):537-43.
57. Adams DA, Gordon A, Maxwell MH. Azathioprine treatment of immunological renal disease. *Journal of the American Medical Association*. 1967;199(7):459-63.

58. Ginzler E, Sharon E, Diamond H, Kaplan D. Long-term maintenance therapy with azathioprine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 1975;18(1):27-34.
59. Lennard L. Implementation of TPMT testing. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;77(4):704-14.
60. Tam LS, Li EK, Wong CK, Lam CW, Szeto CC. Double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of leflunomide in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(8):601-4.
61. Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, Lacaille D, Smith CD, Zummer M. Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatology*. 2008;59(12):1796-804.
62. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li L-S, Mysler E, Sánchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;20(5):1103-12.
63. Ginzler EM, Wofsy D, Isenberg D, Gordon C, Lisk L, Dooley MA. Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial. *Arthritis & Rheumatology*. 2010;62(1):211-21.
64. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, Eitner F, Appel GB, Contreras G, Lisk L, Solomons N. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(20):1886-95.
65. Rostas S, Kim M, Gabardi S. Risk evaluation and mitigation strategies: a focus on the mycophenolic acid preparations. *Progress in Transplantation*. 2014;24(1):33-6.
66. Griffiths B, Emery P, Ryan V, Isenberg D, Akil M, Thompson R, Maddison P, Griffiths ID, Lorenzi A, Miles S, Situnayake D, Teh LS, Plant M, Hallengren C, Nived O, Sturfelt G, Chakravarty K, Tait T, Gordon C. The BILAG multi-centre open randomized controlled trial comparing ciclosporin vs azathioprine in patients with severe SLE. *Rheumatology*. 2010;49(4):723-32.
67. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Cauli A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gul A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(1):61-4.
68. Tanaka Y. State-of-the-art treatment of systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2020;23(4):465-471.
69. Gross JA, Johnston J, Mudri S, Enselman R, Dillon SR, Madden K, Xu W, Parrish-Novak J, Foster D, Lofton-Day C, Moore M, Littau A, Grossman A, Haugen H, Foley K, Blumberg H, Harrison K, Kindsvogel W, Clegg CH. TACI and BCMA are receptors for a TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease. *Nature*. 2000;404(6781):995-9.
70. Cheema GS, Roschke V, Hilbert DM, Stohl W. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *Arthritis & Rheumatology*. 2001;44(6):1313-9.
71. Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, Ambrose C, Baetscher M, Schneider P, Tschopp J, Browning JL. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *Journal of Experimental Medicine*. 1999;190(11):1697-710.
72. Groom J, Kalled SL, Cutler AH, Olson C, Woodcock SA, Schneider P, Tschopp J, Cachero TG, Batten M, Wheway J, Mauri D, Cavill D, Gordon TP, Mackay CR, Mackay F. Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjogren's syndrome. *Journal of Clinical Investigation*. 2002;109(1):59-68.
73. Halpern WG, Lappin P, Zanardi T, Cai W, Corcoran M, Zhong J, Baker KP. Chronic administration of Belimumab, a BlyS antagonist, decreases tissue and peripheral blood B-

- lymphocyte populations in cynomolgus monkeys: pharmacokinetic, pharmacodynamic, and toxicologic effects. *Toxicological Sciences*. 2006;91(2):586-99.
74. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, Li EK, Thomas M, Kim HY, Leon MG, Tanasescu C, Nasonov E, Lan JL, Pineda L, Zhong ZJ, Freimuth W, Petri MA. Efficacy and safety of Belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2011;377(9767):721-31.
75. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova D, Sanchez-Guerrero J, Schwarting A, Merrill JT, Chatham WW, Stohl W, Ginzler EM, Hough DR, Zhong ZJ, Freimuth W, van Vollenhoven RF. A phase III, randomized, placebo-controlled study of Belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2011;63(12):3918-30.
76. Zhang F, Bae SC, Bass D, Chu M, Egginton S, Gordon D, Roth DA, Zheng J, Tanaka Y. A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of Belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(3):355-63.
77. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, Petri MA, Ginzler EM, Chatham WW, McCune WJ, Fernandez V, Chevrier MR, Zhong ZJ, Freimuth WW. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*. 2009;61(9):1168-78.
78. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Stohl W, Chatham WW, Strand V, Weinstein A, Chevrier MR, Zhong ZJ, Freimuth WW. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis & Rheumatology*. 2009;61(9):1143-51.
79. Fischer-Betz R, Schneider M. Recommendation for use of belimumab for systemic lupus erythematosus. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2013;72(5):462-7.
80. Doria A, Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, van Vollenhoven R, Hammer AE, Groark J, Bass D, Fox NL, Roth D, Gordon D. Efficacy and safety of subcutaneous Belimumab in anti-double-stranded DNA-positive, hypocomplementemic patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2018;70(8):1256-64.
81. Bengtsson AA, Rönnblom L. Role of interferons in SLE. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2017;31(3):415-28.
82. Crow MK. Advances in understanding the role of type I interferons in systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology*. 2014;26(5):467-74.
83. Rönnblom L. The importance of the type I interferon system in autoimmunity. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2016;34(4):21-4.
84. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, Bae S-C, Brohawn PZ, Pineda L, Berglind A, Tummala R. Trial of Anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine*. 2019;382(3):211-21.
85. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian KC, Vital EM, Lawrence Ford T, Gupta R, Hiepe F, Santiago M, Brohawn PZ, Berglind A, Tummala R. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Rheumatology*. 2019;1(4):208-19.
86. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciuga R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Appel G. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis & Rheumatology*. 2012;64(4):1215-26.
87. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, Utset TO, Gordon C, Isenberg DA, Hsieh HJ, Zhang D, Brunetta PG. 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 & Rheumatology*. 2010;62(1):222-33.
88. Merrill JT, Wallace DJ, Wax S, Kao A, Fraser PA, Chang P, Isenberg D, Investigators AI. Efficacy and safety of Atacicept in patients with systemic lupus erythematosus: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-arm, phase IIb study. *Arthritis & Rheumatology*. 2018;70(2):266-76.
89. Alexander T, Thiel A, Rosen O, Massenkeil G, Sattler A, Kohler S, Mei H, Radtke H, Gromnica-Ihle E, Burmester GR, Arnold R, Radbruch A, Hiepe F. Depletion of autoreactive immunologic memory followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory SLE induces long-term remission through de novo generation of a juvenile and tolerant immune system. *Blood*. 2009;113(1):214-23.
90. Cole S, Walsh A, Yin X, Wechalekar MD, Smith MD, Proudman SM, Veale DJ, Fearon U, Pitzalis C, Humby F, Bombardieri M, Axel A, Adams H, 3rd, Chiu C, Sharp M, Alvarez J, Anderson I, Madakamutil L, Nagpal S, Guo Y. Integrative analysis reveals CD38 as a therapeutic target for plasma cell-rich pre-disease and established rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy*. 2018;20(1):85.
91. Arriens C, Polyakova S, Adzerikho I, Randhawa S, Solomons N. Aurora phase 3 study demonstrates Voclosporin statistical superiority over standard of care in lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79:172.
92. Weltgesundheitsorganisation. Verfassung der Weltgesundheitsorganisation [Internet]. 1946 [zitiert am 12.2.2021]. [https://fedlex.data.admin.ch/filestore/fedlex.data.admin.ch/eli/cc/1948/1015\\_1002\\_976/20140508/de/pdf-a/fedlex-data-admin-ch-eli-cc-1948-1015\\_1002\\_976-20140508-de-pdf-a.pdf](https://fedlex.data.admin.ch/filestore/fedlex.data.admin.ch/eli/cc/1948/1015_1002_976/20140508/de/pdf-a/fedlex-data-admin-ch-eli-cc-1948-1015_1002_976-20140508-de-pdf-a.pdf).
93. Radoschewski M. Gesundheitsbezogene Lebensqualität Konzepte und Maße. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2000;43:165-89.
94. Bullinger M. Das Konzept der Lebensqualität in der Medizin – Entwicklung und heutiger Stellenwert. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2014;108(2):97-103.
95. Otto C, Ravens-Sieberer U. Gesundheitsbezogene Lebensqualität [Internet]. 2020 [zitiert am 2.3.2021]. <https://www.leitbegriffe.bzga.de/alphabetisches-verzeichnis/gesundheitsbezogene-lebensqualitaet/>.
96. Tarlov AR. Shattuck lecture-the increasing supply of physicians, the changing structure of the health-services system, and the future practice of medicine. *The New England Journal of Medicine*. 1983;308(20):1235-44.
97. Bullinger M, Kirchberger I, Ware J. Der deutsche SF-36 Health Survey Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften*. 1995;3(1):21.
98. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS, Zhong ZJ, Freimuth W. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(8):1343-9.
99. Iaccarino L, Andreoli L, Bocci EB, Bortoluzzi A, Ceccarelli F, Conti F, De Angelis R, De Marchi G, De Vita S, Di Matteo A, Emmi G, Emmi L, Gatto M, Gerli R, Gerosa M, Govoni M, Larosa M, Meroni PL, Mosca M, Pazzola G, Reggia R, Saccon F, Salvarani C, Tani C, Zen M, Frigo AC, Tincani A, Doria A. Clinical predictors of response and discontinuation of Belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *Journal of Autoimmunity*. 2018;86:1-8.
100. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, Ginzler EM, D'Cruz DP, Doria A, Cooper S, Zhong ZJ, Hough D, Freimuth W, Petri MA. Effects of Belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple

- organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(11):1833-8.
101. Fanouriakis A, Adamichou C, Koutsoviti S, Panopoulos S, Staveri C, Klagou A, Tsalapaki C, Pantazi L, Konsta S, Mavragani CP, Dimopoulou D, Ntali S, Katsikas G, Boki KA, Vassilopoulos D, Konstantopoulou P, Liossis SN, Elezoglou A, Tektonidou M, Sidiropoulos P, Erden A, Sfikakis PP, Bertias G, Boumpas DT. Low disease activity-irrespective of serologic status at baseline-associated with reduction of corticosteroid dose and number of flares in patients with systemic lupus erythematosus treated with Belimumab: A real-life observational study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2018;48(3):467-74.
102. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *Journal of Rheumatology*. 2002;29(2):288-91.
103. Mosca M, Merrill JT, Bombardieri S. Assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. In: Tsokos GC, Gordon C, Smolen JS, Hrsg. *Systemic Lupus Erythematosus*. Philadelphia: Mosby; 2007:19-23.
104. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care*. 1992;30(6):473-83.
105. Bullinger M, Kirchberger I. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Göttingen: Hogrefe; 1998.
106. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, Amoura Z, Yu X, Mok C-C, Santiago MB, Saxena A, Green Y, Ji B, Kleoudis C, Burriss SW, Barnett C, Roth DA. Two-year, randomized, controlled trial of Belimumab in lupus nephritis. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(12):1117-28.
107. McMurray RW, May W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: Review and meta-analysis. *Arthritis & Rheumatology*. 2003;48(8):2100-10.
108. Schwarting A, Schroeder JO, Alexander T, Schmalzing M, Fiehn C, Specker C, Perna A, Cholmakow-Bodechtel C, Koscielny VB, Carnarius H. First real-world insights into Belimumab use and outcomes in routine clinical care of systemic lupus erythematosus in Germany: results from the OBServe Germany study. *Rheumatology and Therapy*. 2016;3(2):271-90.
109. Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A, Hallett D. Accurately describing changes in disease activity in systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*. 2000;27(2):377-9.
110. Furie RA, Wallace DJ, Aranow C, Fettiplace J, Wilson B, Mistry P, Roth DA, Gordon D. Long-term safety and efficacy of Belimumab in patients with systemic lupus erythematosus: a continuation of a seventy-six-week phase III parent study in the United States. *Arthritis & Rheumatology*. 2018;70(6):868-77.
111. Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Furie RA, Stohl W, Chatham WW, Weinstein A, McKay JD, McCune WJ, Petri M, Fettiplace J, Roth DA, Ji B, Heath A. Safety and efficacy of Belimumab plus standard therapy for up to thirteen years in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71(7):1125-34.
112. Bruce IN, Urowitz M, van Vollenhoven R, Aranow C, Fettiplace J, Oldham M, Wilson B, Molta C, Roth D, Gordon D. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with Belimumab plus standard of care. *Lupus*. 2016;25(7):699-709.
113. Urowitz MB, Ohsfeldt RL, Wielage RC, Kelton KA, Asukai Y, Ramachandran S. Organ damage in patients treated with Belimumab versus standard of care: a propensity score-matched comparative analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(3):372-9.
114. van Vollenhoven RF, Navarra SV, Levy RA, Thomas M, Heath A, Lustine T, Adamkovic A, Fettiplace J, Wang ML, Ji B, Roth D. Long-term safety and limited organ damage in patients with systemic lupus erythematosus treated with Belimumab: A Phase III study extension. *Rheumatology*. 2020;59(2):281-91.
115. Golder V, Kandane-Rathnayake R, Huq M, Nim HT, Louthrenoo W, Luo SF, Wu Y-JJ, Lateef A, Sockalingam S, Navarra SV, Zamora L, Hamijoyo L, Katsumata Y, Harigai M, Chan



- M, O'Neill S, Goldblatt F, Lau CS, Li ZG, Hoi A, Nikpour M, Morand EF. Lupus low disease activity state as a treatment endpoint for systemic lupus erythematosus: a prospective validation study. *The Lancet Rheumatology*. 2019;1(2):e95-e102.
116. Wei LQ, Liang YG, Zhao Y, Liang HT, Qin DC, She MC. Efficacy and safety of Belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Clinical Therapeutics*. 2016;38(5):1134-40.
117. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Research & Therapy*. 2015;17(1):183.
118. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, Font J, Gilboe IM, Houssiau F, Huizinga T, Isenberg D, Kallenberg CGM, Khamashta M, Piette JC, Schneider M, Smolen J, Sturfelt G, Tincani A, van Vollenhoven R, Gordon C, Boumpas DT. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67(2):195-205.
119. Isenberg DA, Manson JJ, Ehrenstein MR, Rahman A. Fifty years of anti-ds DNA antibodies: are we approaching journey's end? *Rheumatology*. 2007;46(7):1052-6.
120. Hahn BH. Antibodies to DNA. *The New England Journal of Medicine*. 1998;338(19):1359-68.
121. Kavanaugh AF, Solomon DH. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis & Rheumatology*. 2002;47(5):546-55.
122. Thompson JS, Schneider P, Kalled SL, Wang L, Lefevre EA, Cachero TG, MacKay F, Bixler SA, Zafari M, Liu ZY, Woodcock SA, Qian F, Batten M, Madry C, Richard Y, Benjamin CD, Browning JL, Tsapis A, Tschopp J, Ambrose C. BAFF binds to the tumor necrosis factor receptor-like molecule B cell maturation antigen and is important for maintaining the peripheral B cell population. *Journal of Experimental Medicine*. 2000;192(1):129-35.
123. Do RK, Hatada E, Lee H, Tourigny MR, Hilbert D, Chen-Kiang S. Attenuation of apoptosis underlies B lymphocyte stimulator enhancement of humoral immune response. *Journal of Experimental Medicine*. 2000;192(7):953-64.
124. Rolink AG, Tschopp J, Schneider P, Melchers F. BAFF is a survival and maturation factor for mouse B cells. *European Journal of Immunology*. 2002;32(7):2004-10.
125. Litinskiy MB, Nardelli B, Hilbert DM, He B, Schaffer A, Casali P, Cerutti A. DCs induce CD40-independent immunoglobulin class switching through BLyS and APRIL. *Nature Immunology*. 2002;3(9):822-9.
126. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, Thomas M, Scheinberg MA, Clarke A, Aranow C, Wellborne FR, Abud-Mendoza C, Hough DR, Pineda L, Migone TS, Zhong ZJ, Freimuth WW, Chatham WW. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2012;64(7):2328-37.
127. Urowitz MB, Ohsfeldt RL, Wielage RC, Dever JJ, Zakerifar M, Asukai Y, Ramachandran S, Joshi AV. Comparative analysis of long-term organ damage in patients with systemic lupus erythematosus using Belimumab versus standard therapy: a post hoc longitudinal study. *Lupus Science & Medicine*. 2020;7(1):402.
128. Manz RA, Thiel A, Radbruch A. Lifetime of plasma cells in the bone marrow. *Nature*. 1997;388(6638):133-4.
129. Martin J, Cheng Q, Laurent SA, Thaler FS, Meinel E, Radbruch A, Hiepe F. Effects of Belimumab treatment on B cell hyperactivity and type-I interferon expression in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Science & Medicine*. 2018;5:A37.
130. Batten M, Groom J, Cachero TG, Qian F, Schneider P, Tschopp J, Browning JL, Mackay F. BAFF mediates survival of peripheral immature B lymphocytes. *Journal of Experimental Medicine*. 2000;192(10):1453-66.

131. Jacobi AM, Huang W, Wang T, Freimuth W, Sanz I, Furie R, Mackay M, Aranow C, Diamond B, Davidson A. Effect of long-term Belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis & Rheumatology*. 2010;62(1):201-10.
132. Ramsköld D, Parodis I, Lakshmikanth T, Sippl N, Khademi M, Chen Y, Zickert A, Mikeš J, Achour A, Amara K, Piehl F, Brodin P, Gunnarsson I, Malmström V. B cell alterations during BAFF inhibition with Belimumab in SLE. *EBioMedicine*. 2019;40:517-27.
133. Stohl W, Yu N, Chalmers S, Putterman C, Jacob CO. Development of murine systemic lupus erythematosus in the absence of BAFF. *Arthritis & Rheumatology*. 2020;72(2):292-302.
134. McElhone K, Abbott J, Teh LS. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(10):633-43.
135. Thumboo J, Strand V. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: an update. *Annals of the Academy of Medicine of Singapore*. 2007;36(2):115-22.
136. Strand V, Berry P, Lin X, Asukai Y, Punwaney R, Ramachandran S. Long-term impact of Belimumab on health-related quality of life and fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: six years of treatment. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(6):829-38.
137. Furie R, Petri MA, Strand V, Gladman DD, Zhong ZJ, Freimuth WW. Clinical, laboratory and health-related quality of life correlates of Systemic Lupus Erythematosus Responder Index response: a post hoc analysis of the phase 3 Belimumab trials. *Lupus Science & Medicine*. 2014;1(1):e000031.
138. Jolly M. How does quality of life of patients with systemic lupus erythematosus compare with that of other common chronic illnesses? *Journal of Rheumatology*. 2005;32(9):1706-8.
139. Strand V, Levy RA, Cervera R, Petri MA, Birch H, Freimuth WW, Zhong ZJ, Clarke AE. Improvements in health-related quality of life with Belimumab, a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor, in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomised controlled BLISS trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(5):838-44.
140. Schmeding A, Schneider M. Fatigue, health-related quality of life and other patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2013;27(3):363-75.
141. Schwarting A, Möckel T, Lütgendorf F, Triantafyllias K, Grella S, Boedecker S, Weinmann A, Meineck M, Sommer C, Schermuly I, Fellgiebel A, Luessi F, Weinmann-Menke J. Fatigue in SLE: diagnostic and pathogenic impact of anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) autoantibodies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(9):1226-34.
142. Choi ST, Kang JI, Park IH, Lee YW, Song JS, Park YB, Lee SK. Subscale analysis of quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: association with depression, fatigue, disease activity and damage. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2012;30(5):665-72.
143. Schramm MA, Venhoff N. NMDAR-Autoantikörper als Biomarker für Fatigue bei SLE. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2020;79(1):83-4.
144. DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nature Medicine*. 2001;7(11):1189-93.
145. Lüthi H. Lebensqualität transparent machen: Assessment: SF-36. *Physiopraxis*. 2007;5:34-5.
146. Olesińska M, Saletra A. Quality of life in systemic lupus erythematosus and its measurement. *Reumatologia*. 2018;56(1):45-54.
147. Mosca M, Bombardieri S. Assessing remission in systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2005;24:99.

148. Sander O, Wessel E, Richter J, Fischer-Betz R, Beer S, Winkler-Rohlfing B, Schneider M. Disability in lupus erythematosus. *Versicherungsmedizin*. 2006;58(3):120-5.
149. Mau W, Listing J, Huscher D, Zeidler H, Zink A. Employment across chronic inflammatory rheumatic diseases and comparison with the general population. *Journal of Rheumatology*. 2005;32(4):721-8.
150. Nöthen M, Böhm K. Krankheitskosten. Themenheft „Gesundheitsberichterstattung des Bundes“. 2010;48:34.
151. Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016;12(10):605-20.
152. Panopalis P, Yazdany J, Gillis JZ, Julian L, Trupin L, Hersh AO, Criswell LA, Katz P, Yelin E. Health care costs and costs associated with changes in work productivity among persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2008;59(12):1788-95.
153. Jordan N, D’Cruz DP. Belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2015;11(2):195-204.
154. Parodis I, Sjöwall C, Jönsen A, Ramsköld D, Zickert A, Frodlund M, Sohrabian A, Arnaud L, Rönnelid J, Malmström V, Bengtsson AA, Gunnarsson I. Smoking and pre-existing organ damage reduce the efficacy of Belimumab in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2017;16(4):343-51.
155. Parodis I, Johansson P, Gomez A, Soukka S, Emamikia S, Chatzidionysiou K. Predictors of low disease activity and clinical remission following Belimumab treatment in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2019;58(12):2170-6.
156. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrom K, Aringer M, Bootsma H, Boumpas D, Bruce IN, Cervera R, Clarke A, Costedoat-Chalumeau N, Czirjak L, Derksen R, Dorner T, Gordon C, Graninger W, Houssiau F, Inanc M, Jacobsen S, Jayne D, Jedryka-Goral A, Levitsky A, Levy R, Mariette X, Morand E, Navarra S, Neumann I, Rahman A, Rovensky J, Smolen J, Vasconcelos C, Voskuyl A, Voss A, Zakharova H, Zoma A, Schneider M. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(6):958-67.
157. Aringer M, Leuchten N, Schneider M. Treat to target in systemic lupus erythematosus. *rheumatic disease clinics of north america*. 2019;45(4):537-48.
158. Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, Doria A, Hammer AE, Kleoudis C, Groark J, Bass D, Fox NL, Roth D, Gordon D. Efficacy and safety of subcutaneous Belimumab in systemic lupus erythematosus: A fifty-two-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(5):1016-27.
159. Bondio MG, Michl S. Individualisierte Medizin: Die neue Medizin und ihre Versprechen. *Deutsches Ärzteblatt Internationaal*. 2010;107(21):1062.



## 6.2. Short Form-36 Fragebogen

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ausgezeichnet..... 1  
Sehr gut..... 2  
Gut..... 3  
Weniger gut..... 4  
Schlecht..... 5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Derzeit viel besser als vor einem Jahr..... 1  
Derzeit etwas besser als vor einem Jahr..... 2  
Etwa so wie vor einem Jahr..... 3  
Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr..... 4  
Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr..... 5

3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt ? Wenn ja, wie stark ?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an )

TÄTIGKEITEN	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a. anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b. mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c. Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e. einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f. sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g. mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h. mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i. eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j. sich baden oder anziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause ?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich mußte mich besonders anstrengen)	1	2

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten) ?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht..... 1  
 Etwas..... 2  
 Mäßig..... 3  
 Ziemlich..... 4  
 Sehr..... 5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ich hatte keine Schmerzen..... 1  
 Sehr leicht ..... 2  
 Leicht..... 3  
 Mäßig..... 4  
 Stark..... 5  
 Sehr stark..... 6



8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagsaktivitäten zu Hause und im Beruf behindert ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht..... 1  
 Ein bißchen..... 2  
 Mäßig..... 3  
 Ziemlich.....4  
 Sehr..... 5

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

BEFINDEN	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manch-Mal	Selten	Nie
a. ...voller Schwung	1	2	3	4	5	6
b. ...sehr nervös	1	2	3	4	5	6
c. ...so niedergeschlagen, daß Sie nichts aufheitern konnte ?	1	2	3	4	5	6
d. ...ruhig und gelassen	1	2	3	4	5	6
e. ...voller Energie?	1	2	3	4	5	6
f. ...entmutigt und traurig	1	2	3	4	5	6
g. ...erschöpft	1	2	3	4	5	6
h. ... glücklich	1	2	3	4	5	6
i. ...müde	1	2	3	4	5	6



9. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Immer..... 1  
 Meistens..... 2  
 Manchmal..... 3  
 Selten..... 4  
 Nie..... 5

10. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu ?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

AUSSAGEN	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a. Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b. Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c. Ich erwarte, daß meine Gesundheit nachläßt	1	2	3	4	5
d. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

11. Wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben ?

sehr gut o gut o mittelmäßig o schlecht o sehr schlecht o

12. Im Folgenden finden Sie eine Reihe von Aussagen. Bitte Kreuzen (X) Sie in jeder Reihe an, ob diese für Sie zutrifft oder nicht.

	JA	NEIN
Ich bin andauernd müde.....	0	0
Ich habe nachts Schmerzen.....	0	0
Ich fühle mich niedergeschlagen.....	0	0
Ich habe unerträgliche Schmerzen.....	0	0
Ich nehme Tabletten, um schlafen zu können.....	0	0
Ich habe vergessen, wie es ist Freude zu empfinden.....	0	0
Ich fühle mich gereizt.....	0	0
Ich finde es schmerzhaft, meine Körperposition zu verändern.....	0	0
Ich fühle mich einsam .....	0	0
Ich kann mich nur innerhalb des Hauses bewegen.....	0	0
Es fällt mir schwer mich zu bücken .....	0	0
Alles strengt mich an.....	0	0
Ich wache in den frühen Morgenstunden auf.....	0	0
Ich kann überhaupt nicht gehen .....	0	0
Es fällt mir schwer, zu anderen Menschen Kontakt aufzunehmen.....	0	0
Die Tage ziehen sich.....	0	0
Ich habe Schwierigkeiten Treppen hinauf- und hinunterzugehen.....	0	0
Es fällt mir schwer nach Gegenständen zu greifen.....	0	0
Ich habe Schmerzen beim Gehen.....	0	0
Mir reißt derzeit oft der Geduldsfaden.....	0	0
Ich fühle, daß ich niemanden nahestehe.....	0	0
Ich liege nachts die meiste Zeit wach.....	0	0
Ich habe das Gefühl, die Kontrolle zu verlieren.....	0	0
Ich habe Schmerzen, wenn ich stehe .....	0	0
Es fällt mir schwer mich selbst anzuziehen.....	0	0
Meine Energie läßt schnell nach.....	0	0
Es fällt mir schwer lange zu stehen (z.B. am Spülbecken, an der Bushaltestelle)	0	0
Ich habe andauernd Schmerzen.....	0	0
Ich brauche lange zum Einschlafen.....	0	0
Ich habe das Gefühl für andere Menschen eine Last zu sein.....	0	0
Sorgen halten mich nachts wach.....	0	0
Ich fühle, daß das Leben nicht lebenswert ist.....	0	0
Ich schlafe nachts schlecht.....	0	0
Es fällt mir schwer mit anderen Menschen auszukommen.....	0	0
Ich brauche Hilfe, wenn ich mich außer Haus bewegen will (Stock oder jemand, der mich stützt).....	0	0
Ich habe Schmerzen, wenn ich Treppen hinauf- und hinuntergehe.....	0	0
Ich wache deprimiert auf.....	0	0
Ich habe Schmerzen, wenn ich sitze.....	0	0

### 6.3. Ergebnisse der „deutschen Normstichprobe“

#### 1.) Gesamtstichprobe

	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
n	2886	2856	2905	2859	2876	2911	2855	2871
Arithmetisches Mittel	85,71	83,70	79,08	68,05	63,27	88,76	90,35	73,88
Standardabweichung	22,10	31,73	27,38	20,15	18,47	18,40	25,62	16,38
25. Perzentil	75,00	75,00	52,00	52,00	50,00	87,50	100,00	64,00
50. Perzentil (Median)	95,00	100,00	100,00	72,00	65,00	100,00	100,00	76,00
75. Perzentil	100,00	100,00	100,00	82,00	75,00	100,00	100,00	84,00
Minimum/Maximum	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	4/100

#### 2.) Frauen

	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
n	1605	1581	1614	1589	1597	1619	1585	1594
Arithmetisches Mittel	82,71	80,41	75,99	66,64	60,62	87,02	88,77	71,44
Standardabweichung	23,17	33,02	27,68	19,67	18,47	18,92	26,34	16,29
25. Perzentil	70,00	75,00	51,00	52,00	45,00	75,00	100,00	60,00
50. Perzentil (Median)	95,00	100,00	84,00	67,00	60,00	100,00	100,00	72,00
75. Perzentil	100,00	100,00	100,00	82,00	75,00	100,00	100,00	84,00
Minimum/Maximum	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	4/100

#### 3.) Männer

	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
n	1282	1275	1291	1270	1279	1292	1270	1277
Arithmetisches Mittel	89,00	87,30	82,47	69,59	66,17	90,67	92,06	76,55
Standardabweichung	20,15	29,62	26,56	20,63	18,01	17,51	24,58	16,06
25. Perzentil	85,00	100,00	62,00	55,00	55,00	87,50	100,00	68,00
50. Perzentil (Median)	95,00	100,00	100,00	72,00	70,00	100,00	100,00	80,00
75. Perzentil	100,00	100,00	100,00	82,00	80,00	100,00	100,00	88,00
Minimum/Maximum	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	12/100

#### 4.) 14-20 Jahre

	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
n	122,00	121,00	123,00	123,00	123,00	123,00	122,00	123,00
Arithmetisches Mittel	95,32	95,73	89,55	81,11	72,48	93,25	94,63	75,96
Standardabweichung	19,37	20,10	31,12	18,96	21,05	18,99	24,48	18,80
25. Perzentil	95,00	100,00	100,00	72,00	60,00	87,50	100,00	68,00
50. Perzentil (Median)	100,00	100,00	100,00	82,00	75,00	100,00	100,00	76,00
75. Perzentil	100,00	100,00	100,00	92,00	80,00	100,00	100,00	84,00
Minimum/Maximum	10/100	0/100	0/100	25/100	10/100	12/100	0/100	12/100

#### 5.) 21-30 Jahre

	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	VITA	SOFU	EMRO	PSYC
n	484	477	483	482	484	484	478	484
Arithmetisches Mittel	95,11	91,86	86,50	75,84	64,93	91,18	92,92	74,18
Standardabweichung	11,79	24,55	24,56	18,00	18,55	17,87	21,21	16,93
25. Perzentil	95,00	100,00	74,00	67,00	55,00	87,50	100,00	64,00
50. Perzentil (Median)	100,00	100,00	100,00	78,50	65,00	100,00	100,00	76,00
75. Perzentil	100,00	100,00	100,00	87,00	75,00	100,00	100,00	84,00
Minimum/Maximum	0/100	0/100	0/100	0/100	5/100	0/100	0/100	20/100



## 6.) 31-40 Jahre

	<b>KÖFU</b>	<b>KÖRO</b>	<b>SCHM</b>	<b>AGES</b>	<b>VITA</b>	<b>SOFU</b>	<b>EMRO</b>	<b>PSYC</b>
n	552	547	557	551	552	557	547	552
Arithmetisches Mittel	93,60	90,16	86,84	74,23	65,66	89,54	91,33	74,31
Standardabweichung	14,69	24,09	21,05	15,82	15,69	17,12	23,65	15,26
25. Perzentil	95,00	100,00	74,00	62,00	55,00	87,50	100,00	68,00
50. Perzentil (Median)	100,00	100,00	100,00	77,00	70,00	100,00	100,00	76,00
75. Perzentil	100,00	100,00	100,00	87,00	75,00	100,00	100,00	84,00
Minimum/Maximum	0/100	0/100	0/100	5/100	0/100	0/100	0/100	4/100

## 7.) 41-50 Jahre

	<b>KÖFU</b>	<b>KÖRO</b>	<b>SCHM</b>	<b>AGES</b>	<b>VITA</b>	<b>SOFU</b>	<b>EMRO</b>	<b>PSYC</b>
n	423	422	426	417	422	428	418	421
Arithmetisches Mittel	88,95	87,49	78,90	68,00	64,13	89,36	91,51	73,66
Standardabweichung	17,61	27,69	28,05	18,88	16,47	17,34	22,76	15,55
25. Perzentil	90,00	100,00	62,00	57,00	55,00	87,50	100,00	64,00
50. Perzentil (Median)	95,00	100,00	100,00	72,00	65,00	100,00	100,00	76,00
75. Perzentil	100,00	100,00	100,00	82,00	75,00	100,00	100,00	84,00
Minimum/Maximum	0/100	0/100	0/100	0/100	5/100	0/100	0/100	12/100

## 8.) 51-60 Jahre

	<b>KÖFU</b>	<b>KÖRO</b>	<b>SCHM</b>	<b>AGES</b>	<b>VITA</b>	<b>SOFU</b>	<b>EMRO</b>	<b>PSYC</b>
n	535	532	541	529	536	543	529	533
Arithmetisches Mittel	83,71	80,59	72,73	61,03	61,21	86,81	88,89	72,44
Standardabweichung	19,53	31,89	27,33	19,12	17,33	18,07	26,92	16,11
25. Perzentil	75,00	75,00	51,00	45,00	50,00	75,00	100,00	60,00
50. Perzentil (Median)	90,00	100,00	80,00	62,00	65,00	100,00	100,00	76,00
75. Perzentil	100,00	100,00	100,00	77,00	75,00	100,00	100,00	84,00
Minimum/Maximum	0/100	0/100	0/100	5/100	0/100	0/100	0/100	8/100

## 9.) 61-70 Jahre

	<b>KÖFU</b>	<b>KÖRO</b>	<b>SCHM</b>	<b>AGES</b>	<b>VITA</b>	<b>SOFU</b>	<b>EMRO</b>	<b>PSYC</b>
n	444	440	448	433	435	448	441	434
Arithmetisches Mittel	75,95	72,54	71,20	58,69	61,12	87,07	88,89	75,73
Standardabweichung	22,59	35,23	27,00	18,13	18,45	18,43	25,77	16,64
25. Perzentil	55,00	50,00	42,00	42,00	45,00	75,00	100,00	64,00
50. Perzentil (Median)	80,00	100,00	74,00	60,00	60,00	100,00	100,00	76,00
75. Perzentil	95,00	100,00	100,00	72,00	75,00	100,00	100,00	88,00
Minimum/Maximum	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	0/100	

## 7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anne von Bülow, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Retrospektive Analyse zur Wirksamkeit der Therapie mit dem monoklonalen Anti-BLyS/BAFF-Antikörper Belimumab beim systemischen Lupus erythematoses unter Berücksichtigung immunologischer Biomarker und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ / „Retrospective analysis of the efficacy of therapy with the anti-BLyS/BAFF monoclonal antibody Belimumab in systemic lupus erythematosus, taking into account immunological biomarkers and health-related quality of life“ 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](http://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. Lebenslauf**

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

## 9. Publikationsliste

von Bülow A, Cheng Q, Alexander T, Schneider U, Burmeister GR, Hiepe F. Veränderungen von immunologischen Biomarkern unter Berücksichtigung des Therapieansprechens von Belimumab. Poster präsentiert beim: 46. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie; 2018 Sep 19-22; Mannheim.

## 10. Danksagung

Ein herzlicher Dank richtet sich an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Falk Hiepe für die Überlassung des spannenden Themas und die intensive und freundliche Betreuung sowie seine hilfreichen, kritischen und schnellen Anmerkungen.

Ich danke der Arbeitsgruppe um Dr. Qingyu Cheng und dem Team der rheumatologischen Ambulanz, für Überlassen der Daten der Durchflusszytometrie und die freundliche Unterstützung und Begleitung. Dem Institut für Biometrie und Statistik danke ich für die statistische Beratung.

Meiner Familie und Freund:innen gilt ein besonderer Dank für die Unterstützung und ihr Interesse. Vielen Dank Dr. Marion von Bülow, Dr. Klaus von Bülow, Konrad von Bülow, Dr. Gerda Sommer-von Bülow, Marie Fuchs, Dr. Juliane Dörfler, Dr. Anna-Christina Kunze, Dr. Lina Fryszer, Johannah Cramer, Pepe Nitz, Lennart Beckebanze und Frank Bauer.