

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III Bereich Rheumatologie am
Universitätsklinikum Dresden**

Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Bornstein

Bereichsleiter: Prof. Dr. med. Martin Aringer



Unterschiede im Ansprechen verschiedener Organmanifestationen des SLE unter Routinetherapie mit Belimumab

D i s s e r t a t i o n s s c h r i f t

zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin

Doctor medicinae

(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Lorenz Meyer

geboren am 26.10.1994 in Bautzen

Dresden 2022

1. Gutachter: Prof. Dr. Martin Aringer

2. Gutachter: Prof. Dr. Andreas Schwarting

Tag der mündlichen Prüfung: 16.05.2023

stellvertretender Vorsitzender der Promotionskommission: Prof. Dr. Jürgen Gräßler

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1 EINLEITUNG	10
1.1 Systemischer Lupus erythematoses (SLE)	10
1.1.1 Geschichte	10
1.1.2 Epidemiologie	11
1.1.3 Ätiologie und Pathogenese	11
1.1.4 Symptome.....	12
1.1.4.1 Konstitutionell.....	14
1.1.4.2 Hämatologisch	14
1.1.4.3 Neuropsychiatrisch.....	14
1.1.4.4 Mukokutan	14
1.1.4.5 Serositis	15
1.1.4.6 Muskuloskelettal	15
1.1.4.7 Renal	15
1.1.4.8 weitere Symptome	15
1.1.5 Diagnostik	16
1.1.5.1 Anamnese.....	16
1.1.5.2 Klinische Untersuchung.....	16
1.1.5.3 Labordiagnostik.....	16
1.1.6 Aktivitätsmessung	17
1.1.7 Letalität	17
1.1.8 Sozioökonomische Belastung und QOL-Einschränkung.....	18
1.1.9 Klassifikationskriterien.....	19
1.1.10 Aktivitätsscores	20
1.1.11 Therapie.....	20
1.1.11.1 Basismaßnahmen	21
1.1.11.2 Glukokortikoide	21
1.1.11.3 DMARDs (<i>disease-modifying anti-rheumatic drugs</i>).....	21
1.1.11.4 Cyclophosphamid.....	22
1.2 Belimumab	23
1.2.1 Wirkmechanismus	23

1.2.2	Zulassungsstudien	23
1.2.2.1	Studienpopulation	24
1.2.2.2	nachgewiesene Effekte	24
	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) in den Zulassungsstudien.....	25
1.2.2.3	Zulassung	26
1.2.3	Belimumab in der klinischen Anwendung	26
2	FRAGESTELLUNG	27
3	MATERIAL UND METHODEN	28
3.1	Studienkollektiv.....	28
3.2	Ethik	28
3.3	Erhobene Daten.....	28
3.3.1	Charakterisierung des Studienkollektivs	29
3.3.2	Datumsangaben.....	29
3.3.3	Zeitpunkte	29
3.3.4	Zeitpunktabhängige Parameter	30
3.3.5	Erhobene, nicht aussagekräftige Daten.....	32
3.3.6	Organmanifestationen	33
3.4	Quellen.....	33
3.4.1	Patient*innenakte	34
3.4.2	Ärztliche Verlaufsdokumentation	34
3.4.3	Medikamente	35
3.4.4	SLE-Bogen.....	35
3.4.5	Laborwerte	36
3.4.6	Berechnung von klinischen Scores.....	37
3.4.7	Therapieerfolg.....	37
3.4.8	Dokumentationsungenauigkeiten	37
3.5	Statistische Verfahren	38
3.5.1	Normalverteilung	38
3.5.2	Signifikanztests	39
4	ERGEBNISSE	41
4.1	Studienkollektiv.....	41

4.1.1	Allgemeine Zusammensetzung	41
4.1.2	Erfüllung der EULAR/ACR2019-Kriterien	43
4.1.3	Antikörperstatus	44
4.1.4	Charakterisierung der einzelnen Patient*innen.....	45
4.2	Zeitpunktübergreifende Ergebnisse	49
4.2.1	Auswertungszeitraum.....	49
4.2.2	Therapiedauer.....	50
4.2.3	Zeitpunkte und beendete Therapien.....	50
4.2.4	Therapieerfolg.....	51
4.2.5	Krankheitsschübe und Prednisolonstoßtherapien.....	52
4.2.6	weitere Medikamente	53
4.2.7	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	54
4.3	Zeitpunktabhängige Ergebnisse	55
4.3.1	Datumsdifferenzen	55
4.3.2	Prednisolonbasistherapie	56
4.3.3	Symptome.....	56
4.3.4	Paraklinik	58
4.3.5	Scores.....	58
4.3.6	Angaben auf der visuellen Analogskala.....	59
4.4	Auswertung nach Patient*innengruppen	61
4.4.1	Aktive Organbeteiligungen bei Belimumab-Beginn.....	61
4.4.2	Patient*innen mit Arthritis	62
4.4.3	Patient*innen mit Fatigue	64
4.4.4	Patient*innen mit Exanthem	67
4.4.5	Patient*innen mit Raynaud-Symptomatik	68
4.4.6	Patient*innen mit hämatologischer Beteiligung.....	69
4.4.7	Patient*innen mit hohem Prednisolonbedarf.....	73
4.4.8	Patient*innen mit aktiver Lupusnephritis.....	75
5	DISKUSSION	77
5.1	Stärken und Schwächen der Studie.....	77
5.1.1	Anzahl der Patient*innen.....	77
5.1.2	Definition des Therapieerfolgs.....	77
5.1.3	Schubförmiger Verlauf der Erkrankung	78
5.1.4	Systematische Fehler der Scores.....	78

5.1.5	Fortführung der letzten Beobachtung bei Patient*innen mit beendeter Therapie	79
5.1.6	<i>Last visit</i> -Zeitpunkt	79
5.1.7	Auswertung nach Patient*innengruppen.....	80
5.2	Studienkollektiv.....	81
5.2.1	Allgemeine Zusammensetzung	81
5.2.2	Erfüllung der EULAR/ACR2019-Kriterien	83
5.2.3	Antikörperstatus	85
5.3	Zeitpunktübergreifende Ergebnisse	86
5.3.1	Therapieerfolg.....	86
5.3.2	Krankheitsschübe und Prednisolonstoßtherapien.....	86
5.3.3	weitere Medikamente	86
5.3.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	87
5.4	Zeitpunktabhängige Ergebnisse	88
5.4.1	Datumsdifferenzen	88
5.4.2	Prednisolonbasistherapie	88
5.4.3	Symptome.....	88
5.4.4	Paraklinik	88
5.4.5	Scores.....	89
5.4.6	Angaben auf der visuellen Analogskala.....	90
5.5	Auswertung nach Patient*innengruppen	91
5.5.1	Aktive Organbeteiligungen bei Belimumab-Beginn.....	91
5.5.2	Patient*innen mit Arthritis	92
5.5.3	Patient*innen mit Fatigue	92
5.5.4	Patient*innen mit Exanthem	92
5.5.5	Patient*innen mit Raynaud-Symptomatik	93
5.5.6	Patient*innen mit hämatologischer Beteiligung.....	93
5.5.7	Patient*innen mit hohem Prednisolonbedarf.....	93
5.5.8	Patient*innen mit aktiver Lupusnephritis.....	94
5.6	Relevanteste Ergebnisse.....	95
5.7	Ausblick.....	96
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	97

7 SUMMARY	98
LITERATURVERZEICHNIS	104
ANHANG.....	117
DANKSAGUNG	118

Abkürzungsverzeichnis

ACLE	<i>akut kutaner Lupus erythematoses</i>
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ANA	<i>Antinukleäre Antikörper</i>
BILAG	<i>British Isles Lupus Assesment Group, meist verwendet für den gleichnamigen Index in seiner Version BILAG-2004</i>
BLISS ...	<i>A Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (Akronym, das für mehrere Zulassungsstudien für Belimumab verwendet wurde)</i>
BLyS	<i>B-Lymphozyten-Stimulator</i>
CCLE	<i>chronisch kutaner Lupus erythematoses</i>
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
CHLE	<i>Chilblain Lupus erythematoses</i>
CMV	<i>Cytomegalie-Virus</i>
CRP	<i>C-reaktives Protein</i>
DIP	<i>distale(s) Interphalangealgelenk(e)</i>
DLE	<i>diskoider Lupus erythematoses</i>
dsDNA	<i>doppelsträngige DNA</i>
EBV	<i>Epstein-Barr-Virus</i>
ECLAM	<i>European Consensus Lupus Activity Measure</i>
EULAR...	<i>European Alliance of Associations for Rheumatology (ehemals European League against Rheumatology)</i>
FACIT-F	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue</i>
GBA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GFR	<i>Glomeruläre Filtrationsrate</i>
HRQoL	<i>health-related Quality of Life</i>
i. v.	<i>intravenös</i>
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
La/SS-B	<i>La-Protein/Sjögren-Syndrom B</i>
LE	<i>Lupus erythematoses (teilweise auf Hautmanifestationen bezogen, als Abgrenzung zum „systemischen“ Lupus erythematoses; historisch aber nicht klar getrennt)</i>
LEP	<i>Lupus erythematoses profundus/Lupus-Panniculitis</i>
LOCF	<i>last observation carried forward</i>
LVB	<i>Last visit Belimumab</i>
MCP	<i>Metakarpophalangealgelenk(e)</i>
MMF	<i>Mycophenolat-Mofetil</i>
MTX	<i>Methotrexat</i>
PO	<i>Zeitpunkt der Erstinfusion („Plus 0“)</i>

P12	Zeitpunkt 12 Monate nach Erstinfusion („Plus 12“)
P3	Zeitpunkt 3 Monate nach Erstinfusion („Plus 3“)
P6	Zeitpunkt 6 Monate nach Erstinfusion („Plus 6“)
PIP	proximale(s) Interphalangealgelenk(e)
Ro/SS-A	Ro60/Sjögren-Syndrom A
s. c.	subkutan
SCLE	subakut kutaner Lupus erythematoses
SD	Standardabweichung, Standardabweichung
SELENA	safety of estrogens in lupus erythematosus national assessment
SIS	SLE Index Score
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
Sm	Smith
SRI	SLE Responder Index
β2-GP1	β2-Glykoprotein 1
U1-RNP	U1-Ribonukleoprotein
UAW	unerwünschter Arzneimittelwirkungen, Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

1 Einleitung

„It's not Lupus“ (Shore, 2006)

ist wohl einer der meistgefallenen Sätze in der US-amerikanischen Medizinserie „House, M.D.“ und vermutlich einer der wenigen Bezüge, den Menschen ohne medizinischen Hintergrund oder Betroffene im näheren Umfeld zu der Erkrankung „systemischer Lupus erythematodes“ herstellen werden. Nicht zu Unrecht wird in der Fernsehserie, in der schwierige diagnostische Fälle inszeniert werden, diese Erkrankung oft in Betracht gezogen. Und auch kaum ein Medizinstudent wird ohne den Satz „Könnte es nicht Lupus sein?“ durch seine klinische Ausbildung gegangen sein, wenn auch oft als Zeichen von Ratlosigkeit. Der Grund dafür ist das mannigfaltige Spektrum an Symptomen, in denen sich diese Erkrankung äußern kann. Nicht umsonst wird sie vom Lupus-Experten Prof. Dr. Josef Smolen in einem Zeitungsinterview die „komplizierteste Krankheit der Welt“ (Mauritz, 2015) genannt.

Und nicht nur die Diagnostik der Erkrankung, auch ihre Entstehung und vor allem auch Therapie sind komplex. In den letzten Jahren konnten mithilfe neuer Technologien große Fortschritte in der Behandlung erzielt werden. Mit einem dieser Fortschritte, dem monoklonalen Antikörper Belimumab, beschäftigt sich diese Arbeit.

1.1 Systemischer Lupus erythematodes (SLE)

Systemischer Lupus erythematodes ist eine komplexe, chronische Autoimmunerkrankung, die vor allem junge Frauen betrifft. Eine eindeutige, auslösende Ursache ist nicht bekannt, verantwortlich für die Vielzahl der Symptome sind allerdings immunologische Veränderungen. Die Erkrankung tritt schubförmig auf, eine langfristig kurative Therapie existiert bisher nicht.

1.1.1 Geschichte

Die Bezeichnung „lupus“, vom lateinischen Wort für Wolf, wurde zunächst im Mittelalter als bildliche Beschreibung entstellender Hautveränderungen verschiedenster Erkrankungen genutzt. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass Narben, die infolge dieser Erkrankungen zurückbleiben, denen von Wolfsbissen geähnelt haben. Historisch begann die Charakterisierung der Systemerkrankung mit der Beschreibung der Hauterscheinungen durch Bielt 1833 und der Benennung dieser 1851 durch seinen Schüler Cazenave als

„lupus érythémateux“ in Abgrenzung zu tuberkulösen Hautveränderungen. 1846 wurde von Hebra der Vergleich des Gesichtserythems mit einem Schmetterling gezogen. Die Unterscheidung in diskoide und systemische Manifestationen und somit das Konzept einer eigenständigen Systemerkrankung führte Kaposi 1872 ein. (nach Smith & Cyr, 1988)

1.1.2 Epidemiologie

Der systemische Lupus erythematoses ist mit einer Prävalenz von 51-60 pro 100000 bei Frauen beziehungsweise 13-18 pro 100000 bei Männern in Deutschland (Brinks et al., 2014) eine der häufigsten potenziell tödlich verlaufenden Autoimmunerkrankungen. Das durchschnittliche Alter bei Krankheitsbeginn beträgt 29 Jahre (Cervera et al., 1993). Einige ethnische Gruppen, wie etwa Afroamerikaner, sind stärker betroffen als andere (Fernández et al., 2007) und auch der sozioökonomische Status spielt eine Rolle bezüglich der Mortalität (Alarcón et al., 2001).

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Systemischer Lupus erythematoses ist eine Autoimmunerkrankung mit Beteiligung verschiedener Organsysteme. Sowohl Ätiologie als auch Pathogenese sind vielschichtig und Gegenstand intensiver Forschung. Ätiologisch spielt die genetische Prädisposition eine zentrale Rolle (Kwon et al., 2019). Ein gängiges Konzept zur Krankheitsentstehung ist das „*threshold liability*“-Konzept. Hier wird vordergründig von Allelvariationen ausgegangen, die das individuelle Risiko für die Entwicklung einer Autoimmunerkrankung erhöhen („*liabilities*“ bzw. Belastungen). Überschreitet die Summe dieser „*liabilities*“ einen Grenzwert (engl. „*threshold*“), gibt es eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Erkrankung. Nun kommen stochastische und Umweltfaktoren hinzu, auf deren Grundlage es zum Ausbruch der Erkrankung kommt (Wanstrat & Wakeland, 2001). Zu diesen Umweltfaktoren zählen etwa UV-Strahlung und der Lebensstil. Auch Infektionen, etwa mit EBV oder CMV, könnten eine weitere Rolle spielen (Draborg et al., 2012; Rasmussen et al., 2015).

Oben genannte Allelvariationen können sowohl das unspezifische als auch das spezifische Immunsystem betreffen. Eine zentrale Rolle spielen zum Beispiel Veränderungen der Funktion von Komplementproteinen und Abnormalitäten der T- und B-Zellfunktion. Durch ein Versagen von Prozessen der Aussortierung kommt es zum Überleben autoreaktiver Zellen. Autoreaktive B-Lymphozyten produzieren somit Antikörper gegen körpereigene Strukturen, autoreaktive T-Lymphozyten unterstützen die Reifung und Proliferation autoreaktiver B-Zellen und spielen ebenso eine Rolle als Effektorzellen. Weiterhin relevant sind ein verändertes Zytokinmilieu und hormonelle Faktoren (Krishnan et al., 2006).

Bei praktisch allen Patient*innen können Autoantikörper nachgewiesen werden (s. auch Kapitel 1.1.5.3), allen voran gegen Strukturen des Zellkerns gerichtete Antikörper (antinukleäre Antikörper bzw. ANA). Viele Organmanifestationen entstehen aufgrund der Ablagerung von Immunkomplexen oder als Folge thromboembolischer Komplikationen, deren Auftreten ebenfalls mit dem Vorkommen von Autoantikörpern, zum Beispiel gegen Phospholipide, assoziiert ist. Immunkomplexe aktivieren das Komplementsystem, es kommt zu einem Verbrauch von Komplementfaktoren. Die bereits angesprochenen Pathologien im unspezifischen Immunsystem führen zu einem verlangsamten Abbau von Immunkomplexen und in der Gesamtschau kommt es zu einer chronischen Entzündungsreaktion. Somit sind Autoantikörper maßgeblich an Schädigungsprozessen an vielen Endorganen beteiligt (Tsokos, 2011). Allerdings gibt es nur wenige Antikörper, die bestimmten Organmanifestationen „zugeordnet“ werden können, und viele der Antikörper können auch bei gesunden Menschen vorkommen.

1.1.4 Symptome

Der systemische Lupus erythematodes ist bekannt als Erkrankung mit einem der wohl breitesten Symptomspektren aller Erkrankungen. Nichtsdestotrotz wurden in jahrelanger Arbeit typische Symptome und Symptomkomplexe definiert, die unterschiedlich häufig und unterschiedlich spezifisch auftreten.

Initial häufig sind Fieber, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Arthralgien, Hautveränderungen, aber auch andere Manifestationen in inneren Organen. Der weitere Verlauf ist meist schubförmig (Piper, 2013, S. 748). Im Krankheitsverlauf können weitere Organmanifestationen dazu kommen, aber auch wieder verschwinden.

Einen ersten Überblick über die Vielfalt und Häufigkeit der Symptome soll die folgende Tabelle bieten. Beim Vergleich der Häufigkeiten ist die unterschiedliche Methodik der verschiedenen Studien zu beachten. Die Einteilung in Organsysteme erfolgt modifiziert nach den EULAR/ACR (*European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology*) 2019-Kriterien (Aringer et al., 2019).

Tabelle 1: Häufigkeiten von Symptomen des SLE in verschiedenen Studienpopulationen (%)

Organsystem	Symptom	UKD ¹	RELESSER ²	Euro-Lupus ³	Attikon ⁴
Konstitutionell	Fatigue	89,4			
	Fieber	53,7		16,6	31,0
	Kurzatmigkeit	36,6			
	Sjögren-Syndrom		14,4		
	Lymphadenopathie		10,4		9,2
Hämatologisch	Hämatologische Manifestationen ⁵	48,7			
	Leukopenie				35,3
	Thrombozytopenie			13,4	15,9
	Hämolytische Anämie			4,8	3,4
Neuropsychiatrisch	neurologische oder neuropsychiatrische Beteiligung ⁶		22,2	19,4	17,6
Mukokutan	Hautausschlag	70,5	65,9		
	Photosensitivität	79,4		22,9	53,5
	Schmetterlingserythem			31,1	39,8
	ACLE				70,8
	SCLE			6,7	
	Diskoider Lupus			7,8	
	Alopezie	50,7	35,9		31,5
	Orale Ulcera			12,5	25,8
	Serositis	Serositis			16
	Pleuritis	23,3			
Muskuloskelettal	jegliche osteoartikuläre Manifestation ⁷		80,1		
	Gelenkschmerzen	86,7			
	Arthritis			48,1	85,2
	Raynaud-Phänomen	51,9	33,9	16,3	37,0
	Myalgien	76,1			
Renal	Lupus-Nephritis		30,6		21,3
	Nephropathie			27,9	
weitere Symptome	Thrombose	18,0		9,2	
	Pneumonie	21,8			
	jegliche respiratorische Manifestation ⁸		30,6		
	jegliche kardiale Manifestation ⁹		28,2		
	ophthalmologische Symptome ¹⁰		15,1		

¹nach (Leuchten et al., 2018), n = 339, Deutschland, Symptome vor oder bei Diagnosestellung²nach (Rúa-Figueroa et al., 2015), n = 4024, Spanien, Symptome jemals³nach (Cervera et al., 2009), n = 1000, 7 europäische Länder, Vorhandensein der Symptome innerhalb der 10 Studienjahre⁴nach (Nikolopoulos et al., 2020), n = 555, Griechenland, Symptome kumulativ⁵(u. a. Anämie, Leuko-, Lympho-, Thrombozytopenie)⁶(u. a. Organisches Psychosyndrom, Psychose, Neuropathie)⁷(u. a. Arthritis, Myositis, Sehnenruptur)⁸(u. a. Pleuritis, Pulmonaler Hypertonus, Lungenfibrose, Shrinking Lung)⁹(u. a. Myokarditis, Klappendysfunktion, Libman-Sacks-Endokarditis, Perikarditis)¹⁰(u. a. Einschränkung des Sehvermögens, Retinopathie, Uveitis, Katarakt)

1.1.4.1 Konstitutionell

Typische, die allgemeine körperliche Verfassung betreffende Symptome sind Fieber, Myalgien, Arthralgien und ausgeprägte Fatigue (Leuchten et al., 2018).

1.1.4.2 Hämatologisch

Häufig auftretende hämatologische Veränderungen sind antikörpervermittelte Leuko- (<4 GPt/l) und Thrombopenien (<100 GPt/l) und seltener autoimmunhämolytische Anämien (Piper, 2013, S. 749).

1.1.4.3 Neuropsychiatrisch

Neurologische und neuropsychiatrische Symptome sind unter anderem Depressionen, Psychosen, epileptische Ereignisse und Schlaganfälle (Jennekens & Kater, 2002).

1.1.4.4 Mukokutan

Hautsymptome sind häufig und führen nicht selten zur korrekten Einordnung der Erkrankung. Sie kommen teilweise als einzelnes Symptom vor, bei Patient*innen, denen dann die Diagnose SLE nicht gestellt werden kann. Ob dies eher als eigenständige Erkrankung oder als oligosymptomatische Form eines SLE gewertet werden soll, wird in der Forschung weiterhin diskutiert (Aringer & Kuhn, 2010). Die Einteilung der Hautmanifestationen erfolgt nach der „Düsseldorfer Klassifikation“ (Kuhn & Ruzicka, 2005).

Beim akut kutanen Lupus erythematoses (ACLE) kommt es zu einem schmetterlingsförmigen Erythem im Gesicht unter Aussparung der Nasolabialfalte und der submental Region (Schmetterlingserythem) oder zu einem generalisierten makulourtikariellen bis -papulärem Hautausschlag, der vor allem die UV-exponierten Stellen der Haut betrifft, wie etwa das Dekolleté oder die Streckseiten der Arme (Obermoser et al., 2010).

Beim subakut kutanen LE (SCLE) kommt es zu einem wiederkehrenden, nicht-vernarbenden papulosquamösen („psoriasiformen“) oder annulären Ausschlag, der durch Sonnenlicht ausgelöst bzw. verstärkt wird und somit ebenfalls UV-exponierte Körperpartien betrifft (Obermoser et al., 2010).

Der chronisch kutane LE (CCLE) umfasst drei verschiedene Unterformen. Am häufigsten hiervon ist der diskoide LE (DLE) zu finden, dieser beschreibt erythematöse, münzförmige Plaques mit zentraler Hyperkeratose mit Fokus auf Gesicht, Ohren und Kopfhaut oder seltener auch am Körperstamm. Der DLE führt zur Vernarbung und kann zu vernarbender Alopezie führen. Seltener sind der LE profundus/Lupus-Panniculitis (LEP), mit verhärteten

Knoten im Subkutangewebe und der Chilblain LE (CHLE) mit violetten, schmerzhaften Plaques an kälteexponierten akralen Stellen (Kuhn & Landmann, 2014).

1.1.4.5 Serositis

Pleuritis und Perikarditis bzw. Pleura- und Perikardergüsse sind mögliche Symptome des SLE.

1.1.4.6 Muskuloskelettal

Arthritis ist eine der häufigsten Manifestationen des SLE. Typisch ist eine symmetrische Polyarthritis mit Tendenz zum Befall kleinerer Gelenke. Eine klar tastbare synovitische Gelenkschwellung kann vorkommen, zum Teil sind aber nur schmerzhafte Gelenke ohne klare Schwellung festzustellen. Weiterhin assoziiert sind Rötung im Gelenkbereich, schmerzhafte Bewegung und Morgensteifigkeit. Typischerweise betroffen sind Gelenke der Hand, vor allem Metakarpophalangeal- (MCP), proximale (PIP) und distale Interphalangealgelenke (DIP) (nach Grossman, 2009).

1.1.4.7 Renal

Die renale Beteiligung des SLE, oft als Lupusnephritis bezeichnet, tritt bei etwa einem Drittel der Patient*innen auf und spielt eine wichtige Rolle in Bezug auf Morbidität und Mortalität des SLE. Pathophysiologisch handelt es sich um eine Immunkomplexnephritis, bei der Ablagerungen von Immunkomplexen und die Auslösung einer lokalen Entzündungsreaktion eine zentrale Rolle spielen. Durch diese wird die Basalmembran durchlässiger, es kommt zu Proteinurie. Histologisch werden 5 Typen der Lupusnephritis unterschieden (Lewis & Schwartz, 2005). Die Einteilung ist prognostisch und therapeutisch relevant, weshalb meist eine Nierenbiopsie durchgeführt werden muss.

1.1.4.8 weitere Symptome

Es gibt zahlreiche weitere Symptome, die keiner der EULAR/ACR-Kategorien klar zugeordnet werden können. Hier ist zum einen die Lungenbeteiligung zu nennen, die selten als akute Pneumonitis, als interstitielle Lungenerkrankung oder als pulmonale Hypertonie auftritt. Weiterhin kann es neben der Perikarditis auch in Form der Lupus-Myokarditis eine myokardiale Beteiligung geben. Die charakteristische Libmann-Sacks-Endokarditis kommt eher selten vor bzw. hat nur selten hämodynamische Relevanz. Auch der Gastrointestinaltrakt kann betroffen sein, im Rahmen einer Peritonitis oder auch als Vaskulitis mit Darmischämien. Okuläre Manifestationen lassen sich ebenfalls finden (Piper, 2013, S. 749).

Bei Patient*innen mit SLE sind deutlich früher atherosklerotische Veränderungen zu finden, als bei Nicht-Erkrankten (Asanuma et al., 2003). Außerdem haben Patient*innen mit SLE ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse, vor allem in Verbindung mit dem Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern (Mok et al., 2005).

1.1.5 Diagnostik

Die Diagnostik des systemischen Lupus erythematodes ist vielschichtig. Entscheidungen bei Grenzfällen der Diagnostik benötigen jahrelange Erfahrung und können von verschiedenen Experten auch unterschiedlich eingeschätzt werden.

1.1.5.1 Anamnese

Die Erkrankung beginnt oft schleichend mit unspezifischen Symptomen. In der Anamnese sollte ein Fokus auf mögliche Organbeteiligungen, auch in der Vergangenheit, gelegt werden. Bei Diagnosestellung sollte das kardiovaskuläre Risikoprofil evaluiert werden.

1.1.5.2 Klinische Untersuchung

Bei einer so vielschichtigen Krankheit spielt die umfassende klinische Untersuchung eine große Rolle. Auch hier sollten alle Organsysteme untersucht werden, bei Hinweisen auf eine Beteiligung natürlich ausführlicher.

1.1.5.3 Labordiagnostik

Die Basis der Diagnostik bei Verdacht auf SLE bildet das Vorhandensein von antinukleären Antikörpern (ANA). Sind diese nicht vorhanden, spricht das gegen einen aktiven SLE (Aringer & Schneider, 2016).

ANA lassen sich differenzieren in SLE-spezifische Antikörper, wie etwa gegen doppelsträngige DNA (dsDNA) oder das RNA-bindende Sm-Protein (von der Indexpatientin Smith) und in Antikörper, die auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen auftreten, wie etwa gegen Histone, Nukleosomen, U1-RNP oder Ro-Ribonukleoproteine (Ro/SS-A und La/SS-B). Weiterhin können Antikörper gegen Serum- und Plasmakomponenten, wie z.B. Komplementfaktoren und auch gegen zelluläre Bestandteile des Blutes, wie etwa Leukozyten, auftreten (Aringer, 2014, S. 15–22).

Anti-Phospholipid-Antikörper, vor allem Lupus-Antikoagulans, β 2-Glykoprotein-1-(β 2-GP1)- und Kardiolipin-Antikörper können auftreten und zu Gerinnungsstörungen führen. Bei isoliertem Auftreten sollte aber die Differentialdiagnose eines primären Antiphospholipidsyndroms bedacht werden. (Aringer & Schneider, 2014).

Patient*innen mit SLE haben durch Komplementverbrauch im Rahmen der Immunkomplexerkrankung häufig erniedrigte Komplementspiegel, weshalb die C3- und C4-Werte im Serum bestimmt werden sollten (Mosca et al., 2010).

Aufgrund der Häufigkeit und Morbidität einer Nierenbeteiligung sollte regelmäßig auf eine Proteinurie untersucht werden, die das typische Frühsymptom der Immunkomplex- Glomerulonephritis darstellt.

1.1.6 Aktivitätsmessung

Die Krankheitsaktivität eines Patient*innen mit SLE sollte zumindest alle 6-12 Monate ärztlich evaluiert werden. Die EULAR-Empfehlungen von 2010 (Mosca et al., 2010) geben klare Empfehlungen zum Management.

Es sollte bei jedem Besuch die Krankheitsaktivität mit einem validierten Index (s. Kapitel 1.1.10), die generelle Lebensqualität, Komorbiditäten und Medikamententoxizität beurteilt bzw. abgefragt werden. Labordiagnostisch sollten bei dieser Evaluation ein großes Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein (CRP), Serumalbumin, Serumkreatinin bestimmt und eine Urinanalyse, bei Proteinurie mit Protein/Kreatinin-Ratio, durchgeführt werden. Auch eine Evaluation der aktuellen Medikation inklusive möglicher spezifischer Nebenwirkungen sollte durchgeführt werden. Für einzelne beteiligte Organsysteme gibt es weitere Empfehlungen.

Jährlich sollten Endorganschäden und kardiovaskuläre Risikofaktoren erhoben werden. Weiterhin sollten Osteoporoserisiko (auch therapiebedingt), Vorliegen von Risiko für Infektionskrankheiten (aufgrund von Therapierisiken) evaluiert, Krebsvorsorge durchgeführt und der Impfstatus aktualisiert werden.

1.1.7 Letalität

Während die 10-Jahresüberlebensrate in den 1950er Jahren etwa 63% betrug, konnte sie seit dem auf über 90% gesteigert werden (Mak et al., 2012). Die Mortalität von Patient*innen mit SLE ist gegenüber der Normalbevölkerung mit einer standardisierten Mortalitätsrate von etwa 2-4 nichtsdestotrotz noch immer erhöht (Bernatsky et al., 2006; Thomas et al., 2014). So gehörte der SLE zu den 20 führenden Todesursachen junger Frauen zwischen 2000 und 2015 in den Vereinigten Staaten (Yen & Singh, 2018). Die häufigsten Todesursachen von Patient*innen mit SLE sind kardiovaskuläre, infektiöse und renale Erkrankungen sowie Neoplasmen (Thomas et al., 2014).

1.1.8 Sozioökonomische Belastung und QOL-Einschränkung

Patient*innen mit SLE haben eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related Quality of Life; HRQoL) im Vergleich zur Normalbevölkerung (Gu et al., 2019).

Der SLE ist eine chronische, nicht heilbare Erkrankung, an der vor allem junge Menschen erkranken und sie zeitweise oder auch dauerhaft erwerbsunfähig werden lassen kann. So verloren in einer chinesischen Studie fast 40% der Teilnehmer*innen innerhalb von 10 Jahren ihre Arbeitsfähigkeit aufgrund der Erkrankung (Mok et al., 2008). Der Schaden, den auch die gesamte Gesellschaft hiervon trägt, ist dementsprechend hoch. Direkte und indirekte Kosten in Deutschland wurden 2006 von Huscher et al. auf ca. 15.000€ pro Patient*in pro Jahr berechnet. Somit käme man bei einer Inzidenz von etwa 35/100000 und 80 Millionen in Deutschland lebenden Menschen auf eine grob geschätzte Summe von 420 Millionen Euro an Kosten pro Jahr, allein in Deutschland.

1.1.9 Klassifikationskriterien

Die neuen EULAR/ACR-Kriterien zur Klassifikation des SLE wurden 2019 publiziert.

Tabelle 2: EULAR/ACR-Kriterien 2019 zur Klassifikation des SLE*

Eingangskriterium: Antinukleäre Antikörper (ANA) mit einem Titer von $\geq 1:80$ auf Hep-2-Zellen oder äquivalenter positiver Test (jemals)

Kriterien sind nicht zu werten, wenn es eine wahrscheinlichere Erklärung gibt als den SLE. Der Nachweis eines Kriteriums zu einem einzelnen Zeitpunkt ist ausreichend. Kriterien müssen nicht gleichzeitig auftreten. In jeder Domäne zählt nur das höchstgewichtete zutreffende Kriterium.

Klinische Domänen und Kriterien	Wichtung	Immunologische Domänen und Kriterien	Wichtung
Konstitutionell Fieber	2	Antiphospholipid-Antikörper Anti-Kardiolipin- ODER Anti- β 2GP1-Antikörper ODER Lupus-Antikoagulans	2
Hämatologisch Leukopenie	3	Komplementproteine C3 ODER C4 niedrig	3
Thrombozytopenie	4	C3 UND C4 niedrig	4
Autoimmunhämolyse	4		
Neuropsychiatrisch Delir	2	SLE-spezifische Antikörper Anti-dsDNA-Antikörper	6
Psychose	3	Anti-Smith-Antikörper	6
Krampfanfall	5		
Mukokutan Nicht-vernarbende Alopezie	2		
Orale Ulzera	2		
Subakut kutaner ODER diskoider LE	4		
Akut kutaner LE	6		
Serositis Pleura- oder Perikarderguss	5		
Akute Perikarditis	6		
Muskuloskelettal Gelenkbeteiligung	6		
Renal Proteinurie $>0,5$ g/24 h	4		
Lupusnephritis Klasse II oder V	8		
Lupusnephritis Klasse III oder IV	10		

→ Klassifikation als SLE bei 10 Punkten oder mehr, wenn das Eingangskriterium erfüllt wird.

*modifiziert nach (Aringer et al., 2019); eigene Übersetzung

Die Klassifikationskriterien werden zur Einordnung von Patient*innen in Studien verwendet und sind explizit keine Diagnosekriterien, auch wenn sie teilweise dafür im klinischen Alltag verwendet werden.

1.1.10 Aktivitätsscores

In der rheumatologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Dresden wird bei jedem Ärzt*innenkontakt von SLE- Patient*innen ein Fragebogen (s. Anhang) erhoben, aus dem sich drei klinisch häufig angewandte Scores ableiten lassen. Dies sind zum einen der *SLE Index Score* (SIS), dieser wurde bereits 1987 erstmalig definiert (Smolen, 1987; Aringer & Smolen, 2006) und beschreibt vor allem den aktuellen Aktivitätszustand der Erkrankung. Informationen zum vorherigen Verlauf der Erkrankung werden hier nicht berücksichtigt. Weiterhin ist der *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) zu nennen, hier angewendet in der Form des SLEDAI-2000 (Gladman et al., 2002), teilweise verwendet in der nur leicht unterschiedlichen Version des SELENA-SLEDAI (Petri et al., 2009). Als dritter Score ist der *European Consensus Lupus Activity Measure* (ECLAM) (Mosca et al., 2000; Bencivelli et al., 1992; Vitali et al., 1992) zu nennen, welcher vor allem Veränderungen zum Vorbefund wertet. Alle „diese Indices korrelieren eng miteinander und geben ein relativ genaues Bild der Gesamtaktivität.“ (Aringer & Smolen, 2006)

Weiterhin zu erwähnen ist der *British Isles Lupus Assesment Group-Index* (BILAG-2004) (Hay et al., 1993; Isenberg et al., 2005), der nach 8 Organsystemen und nach Bedarf einer Therapie unterscheidet. BILAG-A (*active*) steht für eine aktive Erkrankung mit Bedarf einer hochdosierten Therapie, zum Beispiel mehr als 20 mg oralem Prednisolon pro Tag. BILAG-B (*beware*) steht für eine moderate Krankheitsaktivität, die ebenfalls eine Therapieänderung aber in niedrigerer Dosierung benötigt, also etwa weniger als 20 mg Prednisolon pro Tag.

Da sich diese, für die klinische Anwendung durchaus geeigneten Scores aber bei alleiniger Anwendung als problematisch in der Verwendung für Wirksamkeitsstudien gezeigt haben, wurde der *SLE Responder Index*, kurz SRI (Furie et al., 2009), entwickelt. Dieser definiert ein Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung als:

1. eine Reduktion des SELENA-SLEDAI um mindestens 4 Punkte
2. keine neue BILAG-A- bzw. nicht mehr als eine BILAG-B-Organbeteiligung und
3. keinen Abfall der globalen ärztlichen Einschätzung in der visuellen Analogskala (0-3) von mehr als 0,3 Punkten.

1.1.11 Therapie

„In 1894 Payne used quinine in the treatment of patients with LE and postulated the presence of a vascular disturbance.“ (Smith & Cyr, 1988)

Realistische Ziele der Therapie haben sich über Jahrzehnte vom kurzfristigen Überleben über das Vermeiden von Therapienebenwirkungen hin zum Erreichen einer vollständigen Remission und Vermeiden von Endorganschäden entwickelt.

Die Krankheit verläuft in Schüben. Ein Schub bezeichnet ein Ansteigen der aktuellen Krankheitsaktivität, was sich sowohl in Allgemeinsymptomen und in Symptomen einzelner Organsysteme als auch in paraklinischen Veränderungen zeigen kann. Krankheitsaktivität kann zu Endorganschäden führen (Schübe bzw. *flares*), welche irreversibel sind. Somit können sich über den Verlauf der Erkrankung Einschränkungen ansammeln. Deshalb ist das Ziel der Therapie Remission oder niedrige Krankheitsaktivität und das Verhindern von Endorganschäden (Fanouriakis et al., 2019).

1.1.11.1 Basismaßnahmen

Bei plausibler Diagnose eines SLE sollten mehrere Basismaßnahmen durchgeführt werden. Antimalariamittel (Hydroxychloroquin bis 5 mg/kg) sind absolute Basistherapie und werden jedem Patient*innen ohne Kontraindikation empfohlen. Sonnenschutz mit Lichtschutzfaktor 50 ist erforderlich, da, wie bereits beschrieben, quasi alle Hautsymptome durch UV-Licht verstärkt werden. Zur Osteoporoseprophylaxe sollten Vitamin D-Spiegel bestimmt und ggf. angeglichen werden. Der Impfstatus sollte aktuell gehalten werden, zusätzlich sind Influenza- und Pneumokokkenimpfung sinnvoll. Außerdem sollten Risikofaktoren für Atherosklerose abgefragt und ggf. bearbeitet werden. Diese Maßnahmen lassen sich unter dem Akronym **SASKIA** zusammenfassen (**S**LE? – **A**ntimalariamittel – **S**onnenschutz – **K**nochen – **I**mpfungen – **A**therosklerose) (Aringer & Schneider, 2014). Bei Lupusnephritis wird weiterhin die Einstellung des Blutdrucks primär mit Gabe von Hemmern des Angiotensin-konvertierenden Enzyms empfohlen (Bertsias et al., 2012).

1.1.11.2 Glukokortikoide

Glukokortikoide, konkret meist Prednisolon, sind das Mittel der Wahl, um Krankheitsaktivität schnell unter Kontrolle zu bringen. Problematisch sind sie allerdings in der Langzeitanwendung, da sie das Risiko für Osteoporose, Infektionen und Atherosklerose erhöhen. Deshalb ist ein Ziel einer erfolgreichen Therapie das Minimieren von Therapienebenwirkungen, was im Allgemeinen durch eine Erhaltungsdosis von maximal 7,5mg Prednisolonäquivalent pro Tag zu erreichen ist (Aringer & Schneider, 2014).

1.1.11.3 DMARDs (*disease-modifying anti-rheumatic drugs*)

Bei nicht ausreichender Kontrolle der Krankheitsaktivität unter Basismaßnahmen und maximal 5 mg/d Prednisolon sollten Azathioprin oder Methotrexat (Winzer & Aringer, 2010), letzteres im *off-label-use*, angewendet werden.

Methotrexat (MTX) ist ein Folsäure-Antagonist und inhibiert die T-Zell-Proliferation (Davis & Reimold, 2017). Es ist besonders bei entzündlichen Manifestationen, wie etwa Arthritis oder Hautbeteiligung, zu empfehlen, aber kontraindiziert bei Kinderwunsch und während der Schwangerschaft (Aringer & Schneider, 2014), was die Anwendung bei der bekannten Epidemiologie in nicht unerheblichem Maße einschränkt. Teilweise häufige Nebenwirkung ist Übelkeit, seltener sind Hepato- und Hämatotoxizität, sehr selten die MTX-Pneumonitis (Wang et al., 2018).

Azathioprin (AZA) ist ein Purinanalogen und inhibiert DNA-, RNA- und Proteinsynthese (Davis & Reimold, 2017). Für das Medikament konnten bereits frühzeitig Glukokortikoid sparende Effekte nachgewiesen werden (Sztejnok et al., 1971) und es gibt ausreichend Hinweise auf eine Wirksamkeit, die eine Therapie rechtfertigen (Aringer, 2014, S. 59). Es konnte inzwischen eine Überlegenheit von Mycophenolat-Mofetil gegenüber Azathioprin gezeigt werden (Ordi-Ros et al., 2017), allerdings kann Azathioprin auch in der Schwangerschaft angewendet werden.

Mycophenolat-Mofetil (MMF), ursprünglich in Form von Mycophenolsäure als Antibiotikum charakterisiert und in seiner veresterten Form in der Transplantationsmedizin ausgiebig genutzt, hemmt ebenfalls die Proliferation von T-Lymphozyten (Davis & Reimold, 2017). MMF ist gemeinsam mit Cyclophosphamid die Standardsubstanz zur Therapie der Lupusnephritis. Eine ausreichende Datenbasis hierfür liegt vor (Appel et al., 2009). Auch wenn eine Zulassung in Deutschland fehlt, kann es nach Expertenmeinung auch für die Therapie von nicht-renaler Krankheitsaktivität in Betracht gezogen werden (Aringer et al., 2012), wofür es inzwischen auch eine solide Datengrundlage gibt (Ordi-Ros et al., 2017).

1.1.11.4 Cyclophosphamid

Cyclophosphamid stellte den ersten großen Durchbruch in der Therapie schwerer SLE-Verläufe, etwa bei Lupusnephritis, schwerer ZNS-Beteiligung oder Pneumonitis, dar. Mit dem dosisreduzierten Eurolupus-Schema steht eine effektive Therapie für die Lupusnephritis zur Verfügung, die bezüglich der Nebenwirkungen und der Cyclophosphamid-Kumulativedosis akzeptabel ist (Houssiau et al., 2004, 2010). Aufgrund beträchtlicher Nebenwirkungen kommt es aber für leichtere, nicht bedrohliche Manifestationen nicht in Frage (Aringer, 2014, S. 35).

1.2 Belimumab

Seit Sommer 2011 ist ein weiteres Medikament zur Behandlung nicht-renaler Organmanifestationen bei therapierefraktärem SLE zugelassen, der Anti-BLyS/BAFF-Antikörper Belimumab, vertrieben von GSK unter dem Markennamen Benlysta®. Im Mai 2021 erfolgte weiterhin die Zulassung bei Lupusnephritis.

1.2.1 Wirkmechanismus

Systemischer Lupus erythematoses ist assoziiert mit erhöhten Konzentrationen von B-Lymphozyten-Stimulator (BLyS, Synonym BAFF) (Elbirt et al., 2014). BLyS wird durch Makrophagen und Monozyten nach Stimulation durch Immunkomplexe und Interferon- γ produziert (Harigai et al., 2008) und wird für das Überleben reifer B-Zellen benötigt (Thompson et al., 2000). Bereits 1999 konnte gezeigt werden, dass eine Überexpression von BLyS im Mausmodell zur Ausprägung SLE-ähnlicher Symptome führt (Mackay et al., 1999). Eine Erklärung dafür ist, dass erhöhte Serumspiegel an BLyS Autoantigenproduzierende B-Zellen vor den Eliminationsmechanismen gegen autoreaktive Zellen schützen und damit für die Entstehung einer Autoimmunkrankheit prädisponieren (Lesley et al., 2004).

Die Entwicklung von Konzepten zur spezifischen Therapie gegen einzelne, bei Krankheiten pathologisch wirkende Moleküle und Botenstoffe stützte sich in den letzten Jahren zunehmend auf die Herstellung monoklonaler Antikörper. Dies sind Antikörper, die biotechnologisch hergestellt werden und gegen ein einzelnes, definiertes Epitop gerichtet sind (Nelson et al., 2000). So können einzelne Signalwege im menschlichen Körper spezifisch unterbrochen werden. Belimumab war das erste Medikament dieser sogenannten „*targeted therapies*“, das eine Zulassung zur Therapie des SLE erhielt.

1.2.2 Zulassungsstudien

In der Phase-II-Zulassungsstudie für Belimumab verfehlte das intravenös (i.v.) zu verabreichende Medikament signifikante Veränderungen in den Endpunkten „relevante Änderung im SELENA-SLEDAI“ und „Zeit bis zum ersten Schub“ vor Woche 24 nach Studienbeginn. Sekundäre Auswertungen wiesen aber auf eine signifikante Verlängerung in der Zeit bis zum ersten Schub in den Wochen 24 bis 52 und eine signifikante Reduktion des SELENA-SLEDAI nach 52 Wochen in der Gruppe serologisch hochaktiver Patient*innen hin. Der Nachweis einer Verringerung der Prednisolondosis verfehlte in mehreren Untergruppen knapp die Signifikanz (Wallace et al., 2009).

Diese Studie zeigt eindrucksvoll ein Problem bei Arzneimittelstudien des SLE: Alle Studienteilnehmer bekommen Standardtherapie und zusätzlich das zu testende Pharmakon bzw. Placebo. Kommt es nun zu einem Schub, wird die Standardtherapie intensiviert, meist durch Erhöhung der Prednisolondosis. Dies ist zur Verhinderung von Endorganschäden bei Studienteilnehmern notwendig, kann aber Therapieerfolge verschleiern.

Aufgrund der oben erwähnten Problematik und aufgrund der vielversprechenden Subgruppenergebnisse konnten trotzdem Phase-III-Studien für Belimumab geplant und durchgeführt werden. Dafür wurde ein neuer Endpunkt, der SRI (s. Kap. 1.1.10) entwickelt. Zudem beschränkten sich die Zulassungsstudien auf serologisch aktive SLE-Patient*innen und reglementierten die Gabe von Prednisolon.

1.2.2.1 Studienpopulation

So konnten die Phase-III-Zulassungsstudien BLISS-52 (Navarra et al., 2011) und BLISS-76 (Furie et al., 2011) erfolgreich durchgeführt werden. Beide Studien kombiniert schlossen etwa 1700 Patient*innen ein, jeweils mit immunologisch nachweisbarer Aktivität (ANA mindestens 1:80 oder Antikörper gegen dsDNA), aktiver Erkrankung (SLEDAI ≥ 6) und unter Ausschluss von Patient*innen mit schwerer aktiver Lupusnephritis und ZNS-Beteiligung.

1.2.2.2 nachgewiesene Effekte

Bei BLISS-52 erreichten 58 % der Patient*innen unter 10 mg/kg Belimumab den primären, über den SRI definierten, Endpunkt, gegenüber 44 % der Patient*innen unter Placebo. Bei BLISS-76 waren es 43 % in der Therapie- gegenüber 34 % in der Placebogruppe. Beide Studien erreichten somit Signifikanz. Auch bei Abwandlung des SRI mit schrittweiser Erhöhung des Schwellenwerts für die SLEDAI-Verbesserung zeigte sich bei BLISS-76 weiterhin eine signifikante Verbesserung in der Therapiegruppe gegenüber Placebo, was die Belastbarkeit des damals neu etablierten Indexes untermauert.

Serologische Veränderungen zeigten sich bereits nach 8 Wochen, eine klinische Verbesserung frühestens ab Woche 16. Besonders wirksam zeigte sich Belimumab in einer Sekundärauswertung beider BLISS-Kohorten in der muskuloskelettalen, der mukokutanen und immunologischen Domäne. Bei niedrigen Patient*innenzahlen fanden sich auch für ZNS- und Nierenbeteiligung Hinweise auf eine Wirksamkeit. In der hämatologischen Domäne zeigten sich, wenn auch ohne Signifikanz, numerisch deutlich weniger SLEDAI-relevante Verbesserungen in der Therapiegruppe im Vergleich zur Placebogruppe, die Autoren (Manzi et al., 2012) begründen dies mit der geringen Stichprobengröße (n = 129; cave: weitere Aufteilung in 3 Studienarme) und einem deutlich erhöhten Anteil an

Patient*innen mit Leukopenie in der Therapiegruppe. Aringer (2014) sieht eine mögliche Begründung hierfür pathophysiologisch, da hämatologische Veränderungen nicht immunkomplexbedingt sind. Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität stieg unter Therapie bei Patient*innen mit aktivem SLE und nachgewiesenen Autoantikörpern (Strand et al., 2014).

Es konnte gezeigt werden, dass eine Verbesserung in Fragebögen, die patient*innenbezogene Ergebnisse darstellen, wie der FACIT-Fatigue (FACIT-F), in den Zulassungsstudien für Belimumab Responder von Non-Respondern unterscheiden konnte (Bangert et al., 2019). Weiterhin konnte eine signifikante Verbesserung des FACIT-F durch Belimumab gezeigt werden (van Vollenhoven et al., 2012). Ein Wirksamkeitsnachweis von Belimumab auf das isolierte Symptom Fatigue als Endpunkt existiert bislang allerdings nicht.

Van Vollenhoven et al. (2012) stellten weiterhin in einer Sekundäranalyse aus den Daten beider Studien fest, dass ein SLEDAI ≥ 10 , Komplementerniedrigung, anti-dsDNA-Positivität und ein hoher Glukokortikoidbedarf prädiktive Faktoren für ein gutes Ansprechen auf Belimumab sind.

Im Verlauf zeigte die BLISS-SC-Studie (Stohl et al., 2017) ein SRI-definiertes Ansprechen auf Belimumab bei subkutaner (s.c.) Verabreichung bei 61% der Patient*innen in der Therapiegruppe gegenüber 48,4% in der Placebogruppe und damit Signifikanz. Dies untermauert weiterhin die Wirksamkeit und ermöglicht die im klinischen Management deutlich unkompliziertere, subkutane Verabreichung des Medikaments.

In der BLISS-LN-Studie (Furie et al., 2020) zeigte sich weiterhin auch die Wirksamkeit für Belimumab zusätzlich zur Standardtherapie bei Lupusnephritis, weshalb diese im Mai 2021 als Indikation für eine Therapie mit Belimumab zugelassen wurde (Europäische Kommission, 2021).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) in den Zulassungsstudien

Die Rate und Präsentation unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) unterschied sich in der Phase-II- und beiden Phase-III-Studien nicht signifikant zwischen dem Placebo- und den Therapiearmen (Wallace et al., 2013). Es gab einige wenige Hypersensitivitätsreaktionen, alle schwerwiegenden im Zeitraum von 2 Stunden nach einer der ersten Infusionen.

1.2.2.3 Zulassung

Auf Basis der BLISS-52- und BLISS-76-Ergebnisse wurde Belimumab von der EMA (European Medicines Agency, 2011) für SLE- Patient*innen mit hoher Krankheitsaktivität trotz Standardtherapie zugelassen.

Trotz zunächst negativer Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde auf dieser Basis im August 2012 für Belimumab ein „Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ für „Patienten, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012) gesehen. Seitdem steht Belimumab in Deutschland für SLE- Patient*innen unkompliziert zur Verfügung.

1.2.3 Belimumab in der klinischen Anwendung

Von 476 Patient*innen in der Phase-II-Zulassungsstudie wurden 298 (63 %) fortgeführt beobachtet. 96 dieser Patient*innen (32,2 %) verblieben bis 2019 in der Studie und wurden somit bis zu 13 Jahre mit Belimumab therapiert. In diesem Beobachtungszeitraum erhöhte sich der Anteil von Patient*innen mit einer positiven SRI-Antwort von 99 aus 298 (33 %) im 1. Jahr auf 68 aus 90 (76 %) im Jahr 12 bzw. einer langfristig positiven Antwort und Therapieadhärenz bei 23 % der fortgeführt beobachteten Patient*innen. Der relativ hohe Anteil an Patient*innen, die nach so vielen Jahren noch Belimumab erhalten, spricht für die positiven Effekte des Medikaments (Wallace et al., 2019). Auch die Nachbeobachtung der BLISS-76-Population brachte grundsätzlich ähnliche Ergebnisse (Furie et al., 2018).

Auch in der Langzeitbeobachtung der Patient*innen der Zulassungsstudie ergaben sich keine Sicherheitssignale (van Vollenhoven et al., 2020).

2 Fragestellung

Der systemische Lupus erythematoses kann sich mit vielfältigen Symptomen manifestieren. Betroffene Patient*innen leiden Tag für Tag; bei vielen vergehen Monate oder Jahre, bis sie eine angemessene und langfristig sinnvolle Therapie erhalten. Diagnose und Therapie stellen praktizierende Ärzt*innen vor einige Herausforderungen. Wissenschaftlich handfeste Studien erfordern weltweite Kooperationen, jahrelange Beobachtungen und benutzen zwangsläufig Vereinfachungen und Kategorisierungen, wie etwa Scoring-Systeme. Nicht selten entfernt man sich dabei vom konkreten Fall und klinischer Praxis.

Belimumab ist das erste zugelassene SLE-Biologikum. Seine Zulassung erfolgte im Jahr 2011 basierend auf BLISS-52 und BLISS-76. Diese Studien zeigen eine klare Überlegenheit des Medikaments im Vergleich zum Placebo (siehe oben), lassen aber viele Fragen unbeantwortet. Besonders die Datenlage in Bezug auf Wirksamkeit bei Beteiligung einzelner Organsysteme ist mäßig.

Diese Arbeit soll sich mit konkreten Effekten der Behandlung mit Belimumab bei einer Patient*innenkohorte des Universitätsklinikums Dresden beschäftigen:

Welche Zielgrößen verbessern sich unter Therapie, welche eher nicht? Gibt es Subgruppen unter den SLE- Patient*innen, die mit höherer Wahrscheinlichkeit profitieren können und gibt es sogar Parameter, die schon vor Behandlungsbeginn Hinweise auf den Nutzen des Medikaments liefern? Traten Nebenwirkungen auf, die bis jetzt nicht ausreichend untersucht wurden?

Damit sollte es möglich sein, die Wirksamkeit des Medikaments in einer Routinepopulation konkret darzustellen. Weiterhin soll diese Arbeit einen weiteren Baustein darstellen, um praktizierenden Ärzt*innen und behandelten Patient*innen eine Entscheidung über den Start eines Therapieversuchs zu erleichtern. Außerdem sollen Auffälligkeiten und Hinweise auf mögliche Korrelationen gesucht werden, die in weiteren Arbeiten und Studien weiter ausgeführt werden können.

Somit soll diese Arbeit einen weiteren Baustein darstellen, um die Behandlungsqualität dieser weltweit präsenten Erkrankung weiter steigern zu können.

3 Material und Methoden

Diese Arbeit ist eine Analyse von routinemäßig erhobenen Patient*innendaten. Somit stellt sie eine retrospektive klinische Arbeit dar.

3.1 Studienkollektiv

In der Rheumaambulanz des Universitätsklinikums Dresden wurden im letzten Jahrzehnt 174 Patient*innen mit systemischen Lupus erythematoses behandelt. Die digitalen Akten dieser Patient*innen wurde im Patient*innenverwaltungsprogramm ORBIS nach den Stichwörtern „Belimumab“ und „Benlysta“ durchsucht, um alle Patient*innen zu finden, die mit Belimumab behandelt wurden.

3.2 Ethik

Auf Basis eines positiven Ethikvotums und eines entsprechenden Aufklärungs- und Einwilligungsbogens (s. Anhang) wurden alle Patient*innen der rheumatologischen Ambulanz gebeten, der wissenschaftlichen Auswertung ihrer in der Routine erhobenen Daten zuzustimmen. Die Einwilligung wurde im positiven Fall schriftlich erklärt. Durch diese Einwilligung waren (datenschutzrechtlich) die Erhebung von Daten aus der Datenverwaltungssoftware ORBIS durch Promovierende und die pseudonymisierte Zusammenfassung und Auswertung der Daten gesetzeskonform.

3.3 Erhobene Daten

Um die Therapieerfolge zu untersuchen, wurden verschiedene Werte zur Charakterisierung des Krankheitsverlaufs definiert. Ein Teil dieser Werte konnte in ausreichender Qualität erhoben werden und wird in der Auswertung dargestellt. Ein weiterer Anteil konnte entweder nicht in ausreichender Qualität erhoben werden oder war so selten auffällig, dass eine Auswertung sich als nicht sinnvoll erwiesen hat.

3.3.1 Charakterisierung des Studienkollektivs

Es wurden folgende, zeitpunktunabhängige Parameter erhoben:

Tabelle 3: Parameter zur Charakterisierung des Studienkollektivs

Parameter	Quellen
Geschlecht	Datenverwaltungssoftware
Alter bei Therapiebeginn	Datenverwaltungssoftware
Erstdiagnose	Erstanamnese, Brief der Erstüberweisung
Beschwerdebeginn	Erstanamnese, Brief der Erstüberweisung
erfüllte ACR-Kriterien	Erstanamnese, Brief der Erstüberweisung, Datenverwaltungssoftware
Therapiebeginn Belimumab	Datenverwaltungssoftware
Therapieende Belimumab	Datenverwaltungssoftware
Krankheitsschübe während der 12 Monate nach Therapiebeginn	Datenverwaltungssoftware
Prednisolon-Stoßtherapien während der 12 Monate nach Therapiebeginn	Datenverwaltungssoftware
letzter dsDNA-Titer vor Therapiebeginn	Laborsoftware „ixserv“
Nachweis von Auto-Antikörpern	Laborsoftware „ixserv“, Briefe behandelnder Ärzt*innen
Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern	Laborsoftware „ixserv“, Briefe behandelnder Ärzt*innen

3.3.2 Datumsangaben

Es wurden Zeitpunkte im festen Abstand zum Therapiebeginn definiert. Zu jedem dieser Zeitpunkte wurde die naheliegendste, möglichst umfassende Visite zur Auswertung herangezogen.

Grundsätzlich wurde das dokumentierte Datum der ärztlichen Kontrolluntersuchung als betrachteter Zeitpunkt gewählt. Auf dieser Untersuchung basieren angegebene Symptome, erhobene Scores und Therapieänderungen. Meist erfolgte eine Blutentnahme, um bei Visite möglichst viele Informationen vorliegen zu haben.

3.3.3 Zeitpunkte

Es wurden pro Patient 4, auf den Behandlungsbeginn bezogene Zeitpunkte betrachtet, der Tag der ersten Verabreichung von Belimumab und 3, 6 und 12 Monate danach. Diese Zeitpunkte werden im Folgenden als *P0*, *P3*, *P6* und *P12* genannt (für „Plus“, also x Monate nach Therapiebeginn).

Zur Erweiterung der Aussagekraft wurde im Oktober 2021 ein weiterer Zeitpunkt erhoben, um den langfristigen Therapieverlauf zu evaluieren. Dieser Zeitpunkt wurde *Last visit Belimumab (LVB)* genannt. Herangezogen wurde der letzte Zeitpunkt, zu dem Belimumab noch Bestandteil der Therapie war. Dies entspricht entweder der letzten Visite vor Ende des Studienzeitraums (bis Oktober 2021), für Patient*innen, die weiterhin Belimumab bekommen ($n=17$) oder der letzten Visite vor Absetzen des Medikamentes nach dem 12-monatigen initialen Auswertungszeitraum ($n=5$).

Bei insgesamt 6 Patient*innen existieren aufgrund von Therapieende und -pause Zeitpunkte, zu denen keine sinnvollen Werte unter Therapie erhoben werden konnten. Für diese Zeitpunkte wurde jeweils der letzte Wert unter aktiver Therapie für folgende Zeitpunkte einbezogen. Dieses Verfahren wird *last observation carried forward (LOCF)* genannt und ermöglicht eine Einbeziehung der Daten von Patient*innen mit vorzeitig beendeter Therapie. Wenn möglich, werden die tatsächlich erhobenen Daten und auch die per *LOCF* berechneten Daten getrennt dargestellt. An Stellen, wo dies nicht möglich ist oder keine Zusatzaussage aus einer Doppeldarstellung gewonnen wird, werden nur per *LOCF* berechnete Daten ausgewertet.

3.3.4 Zeitpunktabhängige Parameter

Es wurden folgende Parameter für bis zu 5 Zeitpunkte erhoben:

Tabelle 4: Zeitpunktabhängige Parameter

Parameter	Quellen
Datum der Befunderhebung	
Zeitlicher Abstand der Befunderhebung zum definierten Zeitpunkt	
Anzahl Swollen Joints	CDAI- Dokumentation, alternativ Ärztliche Verlaufsdokumentation
Anzahl Tender Joints	CDAI- Dokumentation, alternativ Ärztliche Verlaufsdokumentation
Schmerz aus Patient*innensicht	CDAI- Dokumentation (VAS)
Globale Krankheitsaktivität aus Patient*innensicht (VAS)	CDAI- Dokumentation (VAS)
Globale Krankheitsaktivität aus Sicht des Untersuchers	CDAI- Dokumentation (VAS)
quantitative Einschätzung über Fatigue	FACIT-Fatigue- Dokumentation, alternativ CDAI-Dokumentation (VAS)
Medikamentendosen (Prednisolon, MTX, MMF, Hydroxychloroquin, Azathioprin)	Aktueller/letzter Medikamentenplan, Freitexte zu Anamnese und Procedere
Vorhandensein von Fatigue	SLE-Bogen
Vorhandensein eines aktiven Lupus-Exanthems	SLE-Bogen
Vorhandensein einer aktiven Alopezie	SLE-Bogen
Vorhandensein von Schleimhaut-Ulcera	SLE-Bogen
Vorhandensein einer Raynaud-Vaskulitis	SLE-Bogen
Vorhandensein von Arthralgien in mindestens 2 Gelenken	SLE-Bogen
Vorhandensein einer Arthritis mit Erguss	SLE-Bogen
Hämoglobin im Serum mmol/l]	Laborsoftware „ixserv“
Leukozytenzahl im Serum [Gpt/l]	Laborsoftware „ixserv“
Thrombozytenzahl im Serum in Gpt/l]	Laborsoftware „ixserv“
Anzahl Neutrophile Granulozyten im Serum [Gpt/l]	Laborsoftware „ixserv“
Lymphozytenzahl im Serum [Gpt/l]	Laborsoftware „ixserv“
Blutsenkungsgeschwindigkeit [mm/1h]	Laborsoftware „ixserv“
C-Reaktives Protein im Serum [mg/l]	Laborsoftware „ixserv“
Kreatinin im Serum [$\mu\text{mol/l}$]	Laborsoftware „ixserv“
Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) [ml/min/1,73]	Laborsoftware „ixserv“
Komplementprotein C3c im Serum [g/l]	Laborsoftware „ixserv“
Komplementprotein C4 im Serum [g/l]	Laborsoftware „ixserv“
Eiweiß-Kreatinin-Verhältnis im Mittelstrahlurin [mg/g Kreatinin]	Laborsoftware „ixserv“
Gesamtprotein im 24h-Urin	Laborsoftware „ixserv“
Vorhandensein von Hämaturie, Pyurie oder Zylindrurie	Laborsoftware „ixserv“

3.3.5 Erhobene, nicht aussagekräftige Daten

Bei einigen Patient*innen wurden zu Beginn der Recherche Daten erhoben, die aufgrund fehlender Reproduzierbarkeit, fehlender Relevanz oder seltenem Vorkommen (z.B. bei maximal einer Person) entweder bei weiterer Datenerhebung nicht mehr erhoben oder nicht ausgewertet wurden. Dies umfasst drei zusätzliche Zeitpunkte (3 bzw. 6 Monate vor und einen Monat nach Therapiebeginn) und außerdem folgende Parameter:

Tabelle 5: Erhobene, aber nicht ausgewertete Parameter

Parameter	Quellen
Vorhandensein von Fieber über 38°C	SLE-Bogen
Vorhandensein von Blutdruckwerten über 150/90mmHg	SLE-Bogen
Vorhandensein einer bullösen Hauterkrankung	SLE-Bogen
Auftreten eines thrombembolischen Ereignisses	SLE-Bogen
Vorhandensein einer gesicherten aktiven Myositis	SLE-Bogen
Vorhandensein von Muskelschwäche	SLE-Bogen

Falls diese Parameter zur Berechnung von Scores notwendig waren, wurden sie recherchiert und fließen in die genannte Score-Berechnung ein, werden allerdings bei den Ergebnissen nicht einzeln dargestellt.

3.3.6 Organmanifestationen

Zur Unterteilung der Patient*innen in Untergruppen wurden Organmanifestationen definiert.

Tabelle 6: Organmanifestationen

Domäne	Kriterien
Arthritis	Schwellung oder Erguss von ≥ 2 Gelenken
Fatigue	ärztliche Benennung von Symptomen als „Fatigue“ zu mindestens zwei Visiten
Exanthem	durch dermatologisches Konsil oder erfahrenen Rheumatologen bestätigte lupusbezogene Hautveränderung
Raynaud	ärztliche Benennung von Symptomen als „Raynaud“ zu mindestens zwei Visiten
Leukopenie	Leukozyten ≤ 4 GPt/l in Abwesenheit auslösender Faktoren oder ärztliche Zuordnung als krankheitsbezogen
Thrombopenie	Thrombozytenzahl < 100 MPt/l in Abwesenheit auslösender Faktoren oder ärztliche Zuordnung als krankheitsbezogen
hohe Prednisolondosis	Prednisolondosis von $\geq 7,5$ mg/d
Serositis	Pleuritis oder Perikarditis, die als SLE-bedingt dokumentiert wurde
Lupusnephritis	bioptischer Nachweis einer Lupusnephritis

Es wurde untersucht, ob diese bei den jeweiligen Patient*innen jemals nachvollziehbar vorhanden waren (s. 3.4.1). Diese werden im Folgenden als „jemals vorhandene Organmanifestationen“ bezeichnet.

Weiterhin wurde eingeschätzt, ob Aktivität bzgl. dieser Organmanifestationen auch zum Zeitpunkt des Therapiebeginns vorhanden war, und somit als potenziell relevant für die Indikationsstellung von Belimumab angesehen werden konnte. Diese werden im Folgenden als „aktive Organmanifestation“ bezeichnet, anhand dieser erfolgt ebenfalls die Unterteilung in Untergruppen.

3.4 Quellen

Die Grundlage der Datenerhebung stellten im klinischen Alltag erfasste Parameter dar. Zugang zu diesen wurde über das Datenverwaltungsprogramm ORBIS realisiert. Zur zeitpunktübergreifenden Charakterisierung der Patient*innen wurde zunächst die komplette Patient*innenakte standardisiert durchsucht. Bei Unklarheiten oder fehlenden Informationen vor allem zur Vorgeschichte wurden zusätzlich Vorbriefe sowohl vom Universitätsklinikum Dresden als auch von anderen behandelnden Ärzt*innen und Kliniken manuell geöffnet und durchsucht.

Grundlage der zeitpunktabhängigen Daten waren die Dokumentation regelmäßiger Kontrolluntersuchungen erkrankter Patient*innen inklusive dafür erhobener Parameter. Die wichtigsten Dokumente waren dabei die bei jedem Patient*innenbesuch erhobene und dokumentierte ärztliche Verlaufsdokumentation, der klinikintern genutzte „SLE-Bogen“, Medikamentenpläne, langfristig gespeicherte Laborwerte und in der Klinik genutzte digitale Dokumentationen für *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue* - Index (FACIT-F) und den *Clinical Disease Activity Index* (CDAI).

3.4.1 Patient*innenakte

Die digitale Patient*innenakte wurde zur Charakterisierung der Patient*innen durchsucht. Eine erste Übersicht bot dabei die aktuelle Diagnose im Freitext, in der relevante und ärztlich bestätigte Organbeteiligungen meist dokumentiert sind. Unter der Annahme, dass aufgetretene Symptome im Freitext beschrieben werden, wurden mehrere standardisierte Suchanfragen durchgeführt, um aktuell nicht beschriebene Organbeteiligungen in der Vergangenheit nicht zu übersehen. Ergebnisse dieser Suchen wurden manuell auf Plausibilität überprüft. Gängige Rechtsschreibfehler und Synonyme wurden in der Suche berücksichtigt (etwa „Raynauld“ statt „Raynaud“ oder „cutan“ statt „kutan“). Weiterhin wurde auf das Vorhandensein bestimmter digitaler Dokumente durchsucht.

Tabelle 7: standardisierte Feststellung der jemals vorhandenen Organbeteiligungen

Domäne	Suchwörter	digitale Dokumentation
Gelenkbeteiligung	Arthritis, Gelenkbeteiligung, Schwellung, Swollen, Druckschmerz	CDAI
Fatigue	Fatigue, Erschöpfung	FACIT-F
Hautbeteiligung	kutan, Ulcera, Photosensibilität, Schmetterling, Exanthem	Konsil DER
Raynaud	Raynaud, Akren, Kälte	
Leukopenie	leukopen, hämatolog	Leukozytenzahl (ixserv)
Thrombozytopenie	thrombozytopen, hämatolog	Thrombozytenzahl (ixserv)
hohe Prednisolondosis ($\geq 7,5$ mg/d)		Medikamentenplan
Serositis	Pleuritis, Perikarditis, Erguss	
Lupusnephritis	Nephritis, Niere, Biopsie	Histologie

3.4.2 Ärztliche Verlaufsdokumentation

Bei der ärztlichen Verlaufsdokumentation handelt es sich um einen von den behandelnden Ärzt*innen verfassten Freitext. In diesem wird nach dem Schema SOAP (Subjective-

Objective-Assessment-Plan) der Patient*innenkontakt bzw. die Behandlung strukturiert dokumentiert. Zuerst werden subjektive Beschwerden angegeben, dies entspricht der Anamnese („Subjective“). Hier ergaben sich bereits Hinweise auf die spätere Dokumentation im SLE-Bogen, welcher anschließend auf im Freitext angegebene Beschwerden überprüft wurde. Der zweite Unterpunkt dokumentiert objektive Befunde, Laborergebnisse und Untersuchungen („Objective“). Als „Assessment“ wird die Beurteilung des aktuellen Zustandes, auch im Hinblick auf bisherigen Krankheitsverlauf, Vorerkrankungen und möglichen Differentialdiagnosen eingeschätzt. Anschließend werden aus dem Status Quo Konsequenzen gezogen, also etwa weitere Untersuchungen vorgeschlagen, neue Therapieoptionen geplant oder Medikamentendosen und -wirkstoffe verändert („Plan“).

3.4.3 Medikamente

Anhand des letzten Punktes der ärztlichen Verlaufsdokumentation konnte überprüft werden, ob der elektronisch dokumentierte Medikamentenplan mit dem im Freitext definierten Prozedere übereinstimmt. Der Medikamentenplan wird bei jedem Patient*innenbesuch mit einer Medikationsänderung überarbeitet. Bei Diskrepanzen wurde den im Text geschriebenen Dosisanpassungen den Vorrang gegeben, da gedruckte Medikamentenpläne im Zweifelsfall auch noch handschriftlich geändert werden konnten. Anzumerken sei hier, dass kurzzeitige Dosiserhöhungen an Glukokortikoiden, sogenannte „Stöße“, welche maximal 14 Tage auf einer Dosierungsstufe andauerten, gesondert dokumentiert wurden und lediglich die langfristige Grunddosis als Auswertungsgrundlage genommen wurde. Dosiserhöhungen von Glukokortikoiden, die mehr als 14 Tage auf einer Dosisstufe verblieben, wurden als geänderte Grunddosis dokumentiert.

3.4.4 SLE-Bogen

Der klinikinterne „SLE-Bogen“ (s. Anhang) ist ein standardisiertes Instrument, bei dem die behandelnden Ärzt*innen bei jedem Patient*innenbesuch das Vorhandensein definierter Symptome angeben. Vollständig ausgefüllt ist es somit möglich, die wissenschaftlich etablierten Scores SIS, SLEDAI und ECLAM mit geringem Aufwand zu dokumentieren, was eine wichtige Grundlage dieser Arbeit darstellte. Auf das Ausfüllen der zur Auswertung notwendigen Laborparameter wurde bei Visite meist verzichtet, diese wurden deshalb gesondert recherchiert. Ab 2019 wurde die Dokumentation vom manuell ausgefüllten und eingescannten SLE-Bogen auf ein digitales Dokument umgestellt.

Zu 13 von 125 Zeitpunkten wurde kein kompletter SLE-Bogen ausgefüllt. In diesen Fällen wurden Freitexte und Briefe auf die Beschreibung von Symptomen untersucht, im Zweifelsfall wurde ein gleichbleibender Zustand zur Voruntersuchung angenommen.

3.4.5 Laborwerte

In der klinikinternen Laborsoftware ixserv konnten Laborwerte nachvollzogen werden. Die hier verwendeten Methodiken liefern eine über viele Jahre hinweg vergleichbare Dokumentation.

Es wurde ein einzelner Methodenwechsel mit größerer Relevanz dokumentiert. Der Referenzbereich des Komplementproteins C3 im Serum veränderte sich am 02.06.2014 im Zuge der Umstellung auf ein turbodimetrisches Verfahren von 0,66-1,46 auf 0,9-1,8g/l. Aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit beider Verfahren wurden lediglich Patient*innen mit kompletter Bestimmung nach neuer Methode für die Medianberechnung von C3c herangezogen ($n=20$). Bei Bestimmungen von Antikörpern, vor allem dsDNA-Antikörpern gab es mehrfach wechselnde Methodiken. Diese wurden nicht getrennt dokumentiert, weswegen die Auswertung der dsDNA-Titer lediglich qualitativ erfolgte.

Einige der Laborwerte werden als Bereich angegeben. Dies betrifft das CRP („< 0,3 mg/l“) und den Anti-dsDNA-Titer („> 300 IU/ml“). Beim CRP wurden der oberste Teil des angegebenen Bereichs dokumentiert („0,3 mg/l“) und auch für Mittelwertberechnung verwendet, da der hier entstehende Fehler als gering eingeschätzt wurde. Für Anti-dsDNA-Titer entfällt die quantitative Bewertung bereits aus o. g. Gründen.

Grenzwertige Antikörpertiter wurden als negativ gewertet.

In wenigen Fällen erfolgte keine komplette Laboruntersuchung nach ECLAM-Empfehlung. Hier wurden dem jeweiligen Zeitpunkt Laborwerte zugeordnet, die maximal 30 Tage vor oder nach dem dokumentierten Datum erhoben wurden, dies betrifft weniger als 5 % der erhobenen Datenpunkte. Keine Daten ließen sich für 13 von 1170 (1 %) Datenpunkte finden. Da sich 10 dieser Werte auf eine einzelne Patientin beziehen, deren Therapie kurz nach einem akut abgelaufenen Schub begonnen wurde, ohne eine erneute „reguläre“ Labordiagnostik nach EULAR-Empfehlung durchzuführen, wurde diese Person bei der Auswertung der Laborparameter nicht berücksichtigt.

Für die restlichen 3 fehlenden Werte (1xAnzahl der Neutrophilen; 2xBSG) wurde, um Medianberechnungen nicht durch wechselnde Patient*innenzahlen zu beeinträchtigen, für diese Werte der zeitlich unmittelbar nächste Wert kopiert. Es handelt sich hier ausschließlich um nicht-pathologische Werte.

3.4.6 Berechnung von klinischen Scores

Die Berechnung der klinischen Scores (SIS, SLEDAI, ECLAM) erfolgte automatisiert mithilfe einer Excel-Tabelle, die Grundlage der genutzten Formeln stellte der klinikinterne SLE-Bogen dar (s. 3.4.4). Um eine zeitpunktabhängige Auswertung zu ermöglichen, mussten Änderungen vorgenommen werden.

Es wurde nur zu wenigen Visiten der Anti-dsDNA-Titer erhoben, weshalb lediglich der letzte vor Therapiebeginn erhobene Wert in die Berechnung der Scores eingeflossen ist. Eine erneute Bestimmung unter Therapie in einem definierten Zeitabstand wurde nicht systematisch durchgeführt und kann deswegen nicht mit in die Auswertung einfließen.

Weiterhin fehlen zu 5 Zeitpunkten für die Berechnung der Scores einzelne Laborparameter. Hier wurde die Score-Berechnung manuell überprüft. Bei drei der fehlenden Werte (s. o.) wurden nicht-pathologische Werte angenommen, da zu allen zeitnahen Zeitpunkten die Werte des jeweiligen Patient*innen ebenfalls nicht pathologisch waren. Bei einer Patientin fehlen für zwei Zeitpunkte mehrere Werte, hier wurden bei Betrachtung der vor- und nachher gemessenen Werte pathologische Komplement- und normwertige Neutrophilen- und Lymphozytenzahlen angenommen.

3.4.7 Therapieerfolg

Um den Therapieerfolg darstellen zu können, wurde dieser subjektiv eingeschätzt. Eine Therapie wurde als erfolgreich gewertet, wenn sie mindestens 12 Monate durchgeführt wurde und auch im weiteren Verlauf nicht abgesetzt wurde, es sei denn sie wurde aus externen Gründen beendet. Zu diesen externen Gründen gehörten Kinderwunsch, Schwangerschaft und das Auftreten eines Karzinoms.

3.4.8 Dokumentationsungenauigkeiten

Voneinander abweichende, fragliche oder sich widersprechende Dokumentationen mit geringer Relevanz sind im klinischen Alltag kaum zu vermeiden. Auch wenn die behandelnden Ärzt*innen während des Patient*innenkontakts eine klare Entscheidung getroffen und diese dem Patient*innen mitgeteilt haben, kann es bei retrospektiver Betrachtung schwierig sein, den tatsächlichen Zustand nachzuvollziehen. Bei Verdacht auf Dokumentationsfehler wurde versucht, benötigte Informationen aus Freitexten im Rheumastatus oder etwa Briefen zu beziehen bzw. zu überprüfen. Bei Diskrepanzen zwischen Anamnese und SLE-Bogen wurde nach Ausschluss eines Dokumentationsfehlers, etwa durch Übernahme und unzureichende Bearbeitung der

vorherigen Dokumentation („Copy and Paste“), den geschriebenen Freitexten Vorrang bei der Auswertung gegeben, um ein möglichst realitätsnahes und nachvollziehbares Abbild der Krankheitsaktivität zu generieren.

3.5 Statistische Verfahren

Aus den erhobenen Daten konnten klinisch und wissenschaftlich etablierte Scores abgeleitet werden.

Die Auswertung der Daten erfolgte über die Statistiksoftware SPSS Statistics der Firma IBM. Hiermit erfolgte die Erstellung der Diagramme. Der Verlauf der Parameter über verschiedene Zeitpunkte stellt die Grundlage der Auswertung dar. Mithilfe von SPSS wurden Cluster-Variablen definiert, um Patient*innen in Untergruppen zu unterteilen. Dies ermöglichte etwa, Daten von Patient*innen mit und ohne Arthritis gegenüberzustellen. Dies ist für die Fragestellung und das Design dieser Arbeit unerlässlich.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt größtenteils als direkte Darstellung von Einzelergebnissen, prozentualer Anteile und Mittelwerte bzw. Mediane. Einige Sachverhalte wurden mithilfe von Signifikanztests überprüft.

3.5.1 Normalverteilung

Zur Darstellung verschiedener Parameter ist die Unterscheidung in normalverteilte und nicht-normalverteilte Variablen relevant. Für die Einschätzung einer Normalverteilung wurden Werte des Zeitpunktes P0 betrachtet. Anhand dieser wurde entschieden, ob diese Variable für alle Zeitpunkte als normalverteilt gilt. Variablen wurden als normalverteilt angesehen, wenn sie im Shapiro-Wilk-Test Signifikanz mit einem p -Wert oberhalb von 0,05 erreicht haben und somit die gestellte Nullhypothese „Daten sind normalverteilt“ nicht verworfen werden kann. Weiterhin erfolgte eine optische Kontrolle des Histogramms.

Eine Normalverteilung wurde für folgende Werte angenommen:

Tabelle 8: Normalverteilte Parameter

FACIT-Fatigue

Prednisolon [mg/d]

Hämoglobin [mmol/l]

Für diese Werte werden im Folgenden Mittelwerte angegeben, Signifikanztestung erfolgt mithilfe des t-Tests für verbundene Stichproben.

Für folgende Werte wurde keine Normalverteilung angenommen:

Tabelle 9: Nicht-normalverteilte Parameter

SIS
SLEDAI
ECLAM
Anzahl an Swollen Joints
Anzahl an Tender Joints
Schmerz [Visuelle Analogskala 0-100]
Krankheitsaktivität aus Patient*innensicht [Visuelle Analogskala 0-100]
Krankheitsaktivität aus ärztlicher Sicht [Visuelle Analogskala 0-100]
Leukozyten [GPt/l]
Thrombozyten [GPt/l]
Neutrophile Granulozyten [GPt/l]
Lymphozyten [GPt/l]
BSG [mm/1h]
CRP [mg/l]
Kreatinin i. S. [$\mu\text{mol/l}$]
Komplement C3c i. S. [g/l]
Komplement C4 i. S. [g/l]

Für diese Parameter wird im Folgenden der Median angegeben, Signifikanztestung erfolgt mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests.

3.5.2 Signifikanztests

Ein zur Auswertung normalverteilter Stichproben genutztes Verfahren ist der Paardifferenztest bzw. der t-Test für verbundene Stichproben. Hier kann die Nullhypothese „Es besteht kein Unterschied im jeweiligen Parameter 12 Monate nach Therapiebeginn im Vergleich zum Zustand während des Therapiebeginns.“ geprüft werden. Zuerst werden gültige Wertepaare, zum Beispiel eines Laborwerts zum Zeitpunkt P0 und P12, gebildet und hieraus die jeweilige Differenz berechnet. Anschließend wird die Wahrscheinlichkeit berechnet, ob die durchschnittliche Änderung in einem bestimmten Zeitraum in eine bestimmte Richtung zufällig geschehen ist. Ist diese Wahrscheinlichkeit gering genug, hier mit unter 5% bzw. $p < 0,05$ definiert, ist von einer signifikanten Änderung des Wertes im untersuchten Zeitraum auszugehen.

Zur Testung nicht-normalverteilter Parameter wird der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests bzw. Wilcoxon-Test genutzt. Bei diesem werden zuerst gültige Wertepaare, zum Beispiel eines Laborwerts zum Zeitpunkt P0 und P12, gebildet. Nun werden Ränge gebildet, das

heißt die jeweiligen Differenzen der Werte werden dem absoluten Betrag nach sortiert, das Vorzeichen wird extra kodiert, Beobachtungen ohne Änderung werden gestrichen. Nun kann die Verteilung dieser Rangwerte auf die Wahrscheinlichkeit einer zufälligen Entstehung getestet werden. Äquivalent zum Paardifferenztest wird bei einer Wahrscheinlichkeit von unter 5% bzw. $p < 0,05$ von einer signifikanten Änderung des Wertes im untersuchten Zeitraum ausgegangen.

4 Ergebnisse

Es erfolgt eine Unterteilung der Ergebnisse in vier Betrachtungsstufen. Zuerst werden Ergebnisse dargestellt, die das Studienkollektiv näher beschreiben. Anschließend werden zeitpunktübergreifende Ergebnisse ausgewertet. Danach erfolgt die Darstellung der zeitpunktabhängigen Ergebnisse, in der das gesamte Studienkollektiv über den Therapieverlauf hinweg ausgewertet wird. Im vierten Teil erfolgte eine Auswertung, in der Patient*innen nach ihren jeweiligen Organmanifestationen gruppiert werden.

4.1 Studienkollektiv

Im ersten Teil der Auswertung werden Ergebnisse zur allgemeinen Charakterisierung des Studienkollektivs dargestellt.

4.1.1 Allgemeine Zusammensetzung

Es wurden 32 Patient*innen am Universitätsklinikum Dresden mit Belimumab behandelt. Davon mussten drei Personen aufgrund des Behandlungsbeginns vor weniger als 12 Monaten vor Ende der Datenerhebung, eine Person aufgrund im Zeitverlauf geänderter Diagnose und eine Person aufgrund lediglich anamnestischer Behandlung in einem anderen Klinikum ausgeschlossen werden. Somit qualifizierten sich 27 Patient*innen für eine Auswertung. Diese Gruppe bildet im Folgenden das untersuchte Studienkollektiv.

Das untersuchte Studienkollektiv setzt sich zusammen aus 25 weiblichen (92%) und 2 männlichen (8%) Personen.

Tabelle 10: Charakterisierung des Studienkollektivs zu Therapiebeginn

	Anzahl (%)	$M \pm SD^1$	Median	Minimum	Maximum
weibliches Geschlecht	25 (93 %)				
Alter bei Erstdiagnose [a]		32 ± 14	29	12	64
Alter bei Therapiebeginn [a]		41 ± 14	40	17	82
Alter bei Beschwerdebeginn [a] ²		30 ± 11	27	12	46
EULAR/ACR2019-Punktzahl		21 ± 6	20	10	36
SLEDAI		7 ± 5	6	2	22
SLEDAI ≥ 4	22 (81 %)				
SLEDAI ≥ 8	11 (41 %)				
SLEDAI ≥ 10	4 (15 %)				
Prednisolonbasistherapie [mg/d] ³		6 ± 2	5	2,5	12
Prednisolonbasistherapie ≥ 7,5 mg/d [n]	10 (37 %)				
Medikation mit Hydroxychloroquin [n]	23 (85 %)				
Medikation mit DMARD [n]	24 (89 %)				
Azathioprin [n]	10 (37 %)				
MTX [n]	11 (41 %)				
MMF [n]	3 (11 %)				
C3c [g/l] ^{4,5}		0,66 ± 0,15	0,68	0,43	0,94
erniedrigtes C3c [n] ⁵	21 (81 %)				
C4 [g/l] ⁵		0,10 ± 0,05	0,09	0,03	0,20
erniedrigtes C4 [n] ⁵	15 (58 %)				
Komplementerniedrigung ⁵	23 (88 %)				
letzte Bestimmung von dsDNA-Antikörpern vor oder kurz nach Therapiebeginn positiv	17 (63 %)				

¹Mittelwert (M) ± Standardabweichung (SD)

²basierend auf 16 gültigen Angaben

³eine Person wurde ausgeschlossen bei Stoßtherapie zu P0 ohne Basistherapie

⁴basierend auf gültigen Werten, die nach einem Methodenwechsel 2014 bestimmt wurden (n = 19)

⁵basierend auf 26 gültigen Angaben

4.1.2 Erfüllung der EULAR/ACR2019-Kriterien

Die Patient*innen wurden zum Studieneinschluss auf Erfüllung der EULAR/ACR2019-Kriterien überprüft (s. 1.1.9). Sämtliche Personen erfüllten das Eingangskriterium positiver ANA, es konnten alle Patient*innen mit Punktwerten von 10-36 in die Studie eingeschlossen werden.

Tabelle 11: Anzahl an Patient*innen, die jeweiliges ACR-2019-Kriterium erfüllen, geordnet nach Krankheitsdomänen¹

Krankheitsdomäne	Symptom	Anzahl
konstitutionell	Fieber > 38,3°C	2 (7 %)
hämatologisch	Leukopenie	12 (44 %)
	Thrombozytopenie	10 (37 %)
	autoimmune Hämolyse	1 (4 %)
neuropsychiatrisch	neuropsychiatrische Beteiligung	1 (4 %)
mukokutan	nicht-vernarbende Alopezie	3 (11 %)
	Orale Ulzera	5 (19 %)
	SCLE/DCLE	7 (26 %)
	ACLE	6 (22 %)
serös	pleurale oder perikardiale Beteiligung	6 (22 %)
	akute Perikarditis	2 (7 %)
muskuloskelettal	Gelenkbeteiligung	16 (59 %)
renal	Proteinurie > 0,5 g/24 h	9 (33 %)
	bioptisch nachgewiesene Lupusnephritis Kl. II oder V	3 (11 %) ²
	bioptisch nachgewiesene Lupusnephritis Kl. III oder IV	7 (26 %) ²
Antiphospholipidantikörper	nachgewiesene Antiphospholipidantikörper	7 (26 %)
Komplementproteine	erniedrigte C3c- oder C4-Level	27 (100 %)
	erniedrigte C3c- und C4-Level	22 (81 %)
SLE-spezifische Antikörper	positive dsDNA- und/oder Sm-AAK	18 (67 %)

¹Einteilung nach (Aringer et al., 2019)

²bei einer Person wurden beide Kategorien einer Lupusnephritis festgestellt

4.1.3 Antikörperstatus

Bei 24 der 27 (89%) Personen wurden im gesamten Behandlungszeitraum im UKD spezifische Autoantikörper nachgewiesen. Einzelne, seltene und nicht SLE-spezifische Autoantikörper, wie etwa Antikörper gegen RA33-, Jo1- oder C1q wurden nicht dokumentiert.

*Tabelle 12: Anzahl von Patient*innen mit nachgewiesenen Autoantikörpern*

	Anzahl
dsDNA-Antikörper	18 (67 %)
SS-A/Ro-Antikörper	10 (37 %)
Sm-Antikörper	4 (15 %)
Histon-Antikörper	6 (22 %)
Nukleosom-Antikörper	9 (33 %)
U1-RNP-Antikörper	8 (30 %)

4.1.4 Charakterisierung der einzelnen Patient*innen

Die folgende Tabelle bietet einen Überblick zu jemals vorhandenen Organbeteiligungen nach Domänen (s. 3.3.6) bei den einzelnen Patient*innen. Eine Komplementerniedrigung war zu irgendeinem Krankheitszeitpunkt bei jeder Person des Studienkollektivs vorhanden. Am häufigsten fanden sich SLE-spezifische Antikörper, weitere häufig beteiligte Domänen sind Gelenke, Haut und Hämatologie.

Tabelle 13: Jemals vorhandene Organbeteiligungen nach Domänen (1=ja; 0=nein)

ID	hämatologisch	mukokutan	serös	muskuloskelettal	renal	Antiphospholipidantikörper	Komplementproteine	SLE-spezifische Antikörper	Punktzahl nach EULAR/ACR2019
101	0	1	0	1	0	1	1	1	24
102	0	0	1	1	1	0	1	0	24
103	0	1	0	1	0	0	1	0	16
104	1	1	0	1	0	0	1	1	20
105	1	0	1	0	0	0	1	1	19
106	0	0	0	0	1	0	1	1	20
107	1	1	0	1	0	0	1	1	25
108	1	0	1	1	0	0	1	1	26
109	1	0	0	1	0	0	1	1	20
110	1	1	0	1	0	0	1	0	17
111	1	1	0	0	1	1	1	1	28
112	0	0	0	1	1	0	1	1	26
113	1	1	1	1	0	0	1	1	20
114	1	1	0	0	0	0	1	0	11

ID	hämatologisch	mukokutan	serös	muskuloskelettal	renal	Antiphospholipid-antikörper	Komplementproteine	SLE-spezifische Antikörper	Punktzahl nach EULAR/ACR2019
115	0	0	1	0	1	0	1	1	24
116	1	1	0	0	1	1	1	1	29
117	1	0	0	0	0	0	1	0	13
118	0	0	0	1	0	1	1	0	12
119	0	1	0	1	0	0	1	0	11
120	0	1	0	1	0	1	1	0	20
121	1	0	1	0	0	0	1	1	23
122	1	0	0	0	0	1	1	0	10
123	1	1	0	0	1	0	1	1	26
124	1	1	0	0	0	0	1	1	18
125	0	1	0	1	0	0	1	1	22
126	0	1	0	1	1	1	1	1	36
127	1	0	0	1	1	0	1	1	30
Anzahl	16 (59%)	15 (56%)	6 (22%)	16 (59%)	9 (33%)	7 (26%)	27 (100%)	18 (67%)	

In der nun folgenden Tabelle sind aktive Organbeteiligungen der Patient*innen bei Belimumab-Beginn und ihr individuelles Therapieergebnis aufgelistet. So soll ein Überblick über den Krankheitsverlauf der einzelnen Patient*innen gewonnen werden. Es zeigt sich, dass bei einigen Patient*innen eine Restaktivität einer Organbeteiligung bei Therapiebeginn vorhanden war, diese im Studienverlauf nicht in der jeweiligen Untergruppe mit ausgewertet werden konnte, da sie bei Therapiebeginn beispielsweise durch Prednisolontherapie oder dem natürlichen Rückgang eines Schubes nicht mehr objektiv vorhanden war. Dies könnte zum Beispiel das Vorhandensein von Arthralgien bei vorher eindeutiger Arthritis sein.

Tabelle 14: Charakterisierung der bei Belimumab-Beginn aktiven Organbeteiligungen und der individuellen Therapieergebnisse

ID	aktive Organbeteiligungen ¹	Behandlungsdauer [m]	SLE-DAI P0	SLE-DAI LVB	Prednison P0 [mg]	Prednison LVB [mg]	Basistherapie P0	Basistherapie LVB	Therapieerfolg	subjektiv	Kommentar
101	GK ² [bei Restaktivität Arthritis] ³ , Raynaud	91	2	0	12	0	HCQ, MTX	HCQ	ja	„gute Kontrolle unter BEL“	Therapieende 07/19 bei Kinderwunsch, danach weiter Remission
102	Serositis, GK ² , LN ⁴	85	2	2	7,5	0	HCQ, AZA	HCQ, AZA↓	ja	„gute Kontrolle“	Therapieende 03/19 bei Gravidität, danach weiter Remission
103	ACLE, Fatigue	103	4	0	5	5	HCQ	HCQ↑	ja	„unter BEL stabil“	
104	Arthritis, GK ²	99	4	0	7,5	0	HCQ, MMF	HCQ, MTX	ja	„Remission unter BEL“	
105	„massive“ Fatigue, Raynaud, Leukopenie	21	2	2	5	5	HCQ	HCQ	nein	„Infusionen würden Pat. belasten“ und keine Besserung erzielen	Therapieende 01/15
106	GK ² , Fatigue, LN ⁴	84 (+8 Monate Pause)	6	2	7,5	5	HCQ, AZA	HCQ	ja	Belimumab wirke „auf Fatigue, Raynaud“	Therapiepause 01/17-09/17 bei Schwangerschaft
107	Fatigue, [ACLE vor Therapiebeginn] ³	83	2	2	5	5	HCQ, AZA	HCQ↓, AZA	ja	„unter BEL Stabilisierung, Fatigue viel besser“	
108	Arthritis, GK ² , Fatigue, Raynaud	14	6	2	7,5	7,5	MTX	MTX	ja	„gutes Ansprechen auf Arthritis“	Therapieabbruch wegen Diagnose eines Rektumkarzinoms („Zusammenhang mit Therapie unwahrscheinlich, trotzdem gemeldet“)
109	Fatigue, Raynaud, Leukopenie	50	4	1	5	0	HCQ	HCQ	ja	„Fatigue deutlich besser und Puffy Hands besser“	Therapieende 04/19 bei Kinderwunsch; danach Symptome wieder schlechter
110	SCLE, Fatigue	72	6	4	5	5	HCQ, AZA	HCQ, AZA↓	ja	„Besserung Gelenk- und Fatigue-Symptomatik“	i. v. bei Aversion gegen s. c.
111	Leukopenie, Thrombopenie, Fatigue, Raynaud	16 (initial 5; 11 seit Wiederbeginn)	4	2	5	6	HCQ, AZA	HCQ, AZA	ja	bei zweitem Beginn: „gut vertragen, Müdigkeit verbessert“	Therapieabbruch wegen massiver Urtikaria, erfolgreicher Wiederbeginn s. c. 08/20
112	Arthritis, GK ² , LN ⁴	7	6	-	10	-	HCQ, MTX	-	nein	„Wirkversagen“	Therapieabbruch
113	Arthritis, SCLE, Raynaud, Fatigue, Leukopenie	61	9	4	5	5	HCQ, AZA	HCQ, AZA↓	ja	„BEL mit subjektiv guter Wirkung und Stabilisierung der Haut- und Gelenksymptomatik“	
114	Haut, Leukopenie, SCLE/CDLE	42	5	0	10	5	(HCQ), AZA	HCQ, AZA	ja	„Teilansprechen“	Wiederauftreten von Hautveränderungen, aber Prednisonreduktion

ID	aktive Organbeteiligungen ¹	Behandlungsdauer [m]	SLE-DAI P0	SLE-DAI LVB	Prednisolon P0 [mg]	Prednisolon LVB [mg]	Basistherapie P0	Basistherapie LVB	Therapieerfolg	subjektiv	Kommentar
115	Serositis, Fatigue, Raynaud	51	2	2	7,5	0	HCQ, AZA	HCQ, MMF	ja	„mit Ansprechen“; „Pat. hat Gefühl, dass BEL hilft“	
116	Raynaud, Fatigue, LN ⁴ , [Vaskulitis] ³	9	16	-	5	-	HCQ, MTX	-	nein	„Incompliance/Therapieversagen“	Therapieabbruch
117	Fatigue, Raynaud, Thrombopenie	50	2	2	5	1	HCQ, MTX	HCQ, MTX↓	ja	„Besserung unter Belimumab“ (keine Fatigue mehr, deutlich gebesserte Arthralgien, Gewicht zugenommen)	
118	Fatigue, [Restaktivität Arthritis] ³	46	2	0	2,5	0	HCQ, MTX	HCQ, MTX↓	ja	„Teilansprechen (Arthritis und Fatigue)“	
119	Arthritis, Fatigue	35	6	2	7,5	3	HCQ, MTX	HCQ, MTX↓	ja	„insgesamt Besserung nach Beginn mit Benlysta (Fatigue, Gelenke)“	
120	Fatigue, [Restaktivität Arthritis]	36	2	2	5	5	HCQ, MTX	HCQ, MTX↓	ja	„mit Ansprechen“	
121	GK ² , Fatigue, Thrombopenie	36	2	2	7,5	3	MMF	MMF↑	ja	SLE unter Belimumab „a. e. kontrolliert und gut vertragen“	
122	Thrombopenie	3	6	-	2,5	-	HCQ, MTX	-	nein	kein direkter Kommentar, mutmaßlich zu früh beendet für belastbare Aussage	Therapieabbruch bei lebensbedrohlicher Thrombopenie (a. e. Schub) nach 4 Monaten; Behandlung mit Rituximab
123	SCLE, GK ² , LN ⁴	20	8	0	0	0	HCQ, MMF	HCQ, MMF	ja	kein direkter Kommentar, aber Therapie beibehalten	
124	SCLE, Thrombopenie	15	6	2	5	0	MTX	MTX	ja	„seit Beginn Benlysta keine Beschwerden mehr“	
125	Arthritis	5	6	-	5	-	HCQ, MTX	-	nein	„Benlysta durch Pat. wegen Muskelbeschwerden pausiert“	Therapieabbruch bei Muskelschmerzen
126	LN, Fatigue, Raynaud	13	6	6	2,5	2,5	HCQ, AZA	HCQ, MMF	ja	kein direkter Kommentar, aber Therapie beibehalten	
127	LN ⁴	11	6	0	2,5	-	HCQ, AZA	-	nein	„Therapie durch Pat beendet, merke keinen Unterschied“	Therapie selbständig pausiert, ärztliches Anraten eher für Wiederaufnahme

¹zusätzlich zu Hypokomplementämie bei 25 von 27 Patient*innen // ²hohe Glukokortikoiddosis ($\geq 7,5$ mg Prednisolon/d) //

³[potenziell indikationsrelevant, nicht mit untersucht] // ⁴Lupusnephritis // ↓Dosisreduktion // ↑Dosiserhöhung

4.2 Zeitpunktübergreifende Ergebnisse

Nun folgt die Auswertung von Therapiedauer, Therapieerfolgen und -abbrüchen und Änderungen der medikamentösen Therapie und Krankheitsschüben im Therapiezeitraum.

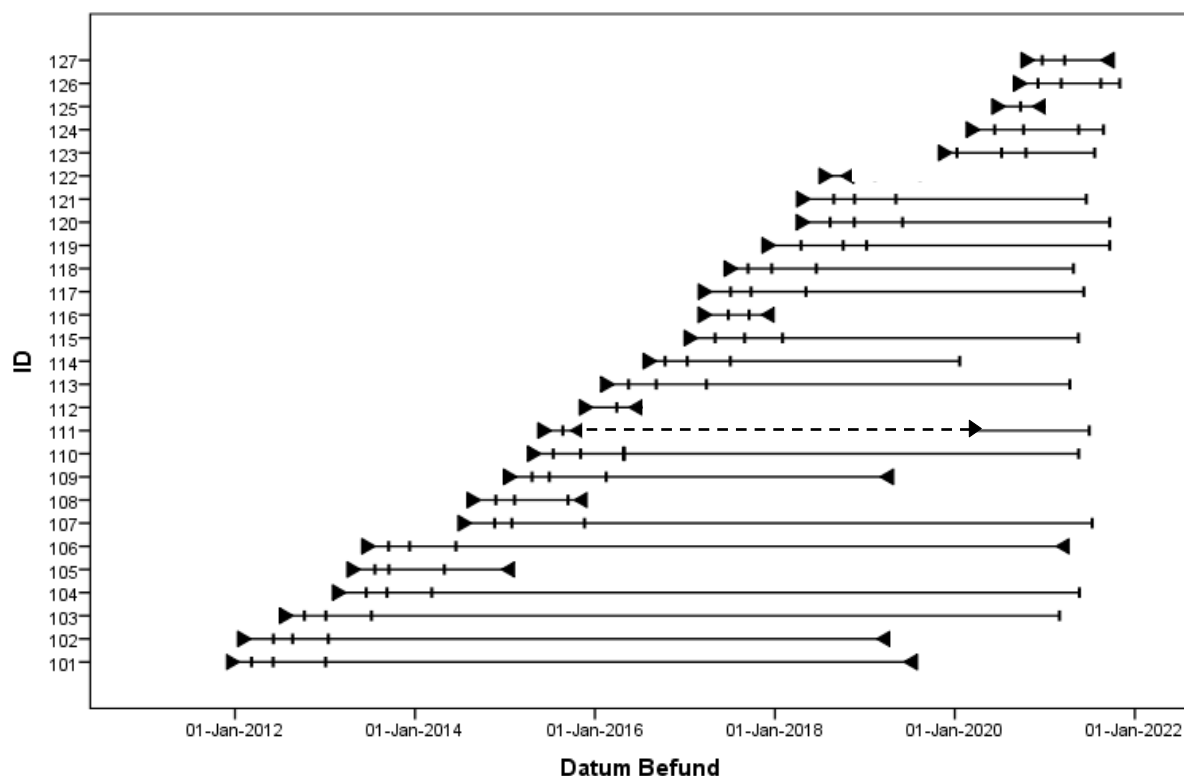
4.2.1 Auswertungszeitraum

Der Auswertungszeitraum erstreckt sich von Dezember 2011 bis Oktober 2021.

Ausgewertet wurden Patient*innen mit einem Beginn der Belimumab-Therapie zwischen Dezember 2011 und Oktober 2020. Bis zum Ende des Auswertungszeitraums wurde die Therapie bei 11 Patient*innen beendet, das Therapieende erfolgte zwischen Januar 2015 und August 2021.

4.2.2 Therapiedauer

Die folgende Darstellung dient zur Übersicht der individuellen Therapiedauer:



Symbol	Bedeutung
—	Zeitraum mit Belimumab-Therapie
- - - -	pausierte Belimumab-Therapie
	untersuchter Zeitpunkt
▶	Neubeginn der Therapie mit Belimumab*
◀	Ende der Therapie mit Belimumab*

Abbildung 1: Darstellung der Therapiedauer und beobachteten Zeitpunkte inkl. Legende

*teilweise ebenfalls untersuchter Zeitpunkt

Der betrachtete Zeitraum unter Therapie mit Belimumab erstreckt sich über kumulativ 97,2 Jahre bzw. durchschnittlich 3,6 Jahre pro Patient*in (Minimum 0,3 Jahre; Maximum 8,6 Jahre).

4.2.3 Zeitpunkte und beendete Therapien

Die Therapie mit Belimumab wurde bei 6 Patient*innen vor Ablauf von 12 Monaten beendet. Es wurde für eine Person der Zustand zum Zeitpunkt *P3*, für zwei Personen der Zustand zu *P6* und für zwei Personen der Zustand zu *P12* für die darauffolgenden Zeitpunkte übernommen (*last observation carried forward* bzw. *LOCF*). Nachdem bei einer Person die Therapie nach 6 Monaten beendet wurde, konnte sie Jahre später erfolgreich neu begonnen werden. Für diese Person wurde der Zustand zu *P6* für *P12* übernommen, für *LVB* existiert aber wieder eine gültige Visite.

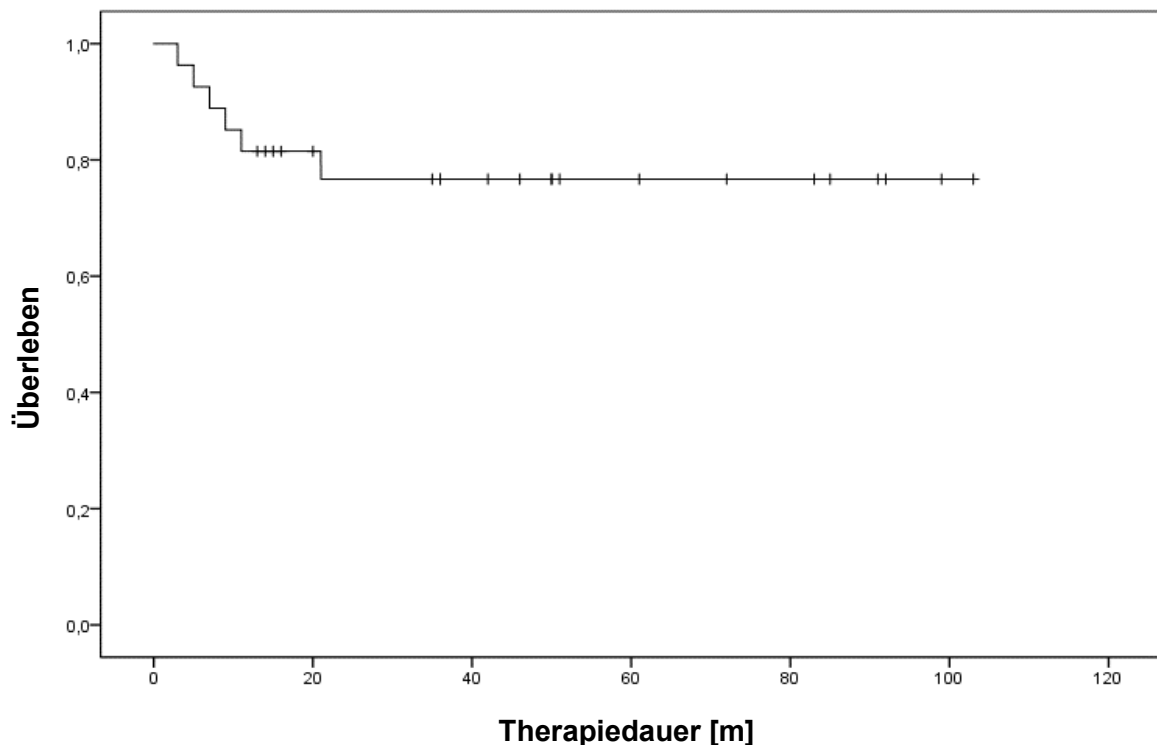
Somit sind hiervon 10 von 135 (7 %) Zeitpunkten betroffen, beim Zeitpunkt *P12* sind es 4 von 27 (15 %) Zeitpunkten. Aufgrund der Größenordnung dieses Wertes, werden die per LOCF ermittelten Werte im Folgenden gesondert dargestellt.

Insgesamt wurden 22 (81 %) der Patient*innen länger als 12 Monate behandelt. Für diese konnte ein Zeitpunkt *LVB* erhoben werden. Der Abstand zwischen *P12* und *LVB* betrug 41 ± 29 Monate (Minimum 1 Monat; Maximum 91 Monate; ID 111 bei langer Therapiepause hier ausgeschlossen,).

4.2.4 Therapieerfolg

Insgesamt wurde eine Therapie mit Belimumab bei 27 Patient*innen begonnen. Bei 5 (19 %) Patient*innen wurde die Therapie aufgrund fehlender Wirksamkeit ($n=3$), möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen ($n=1$) oder Incompliance ($n=1$) nach weniger als 12 Monaten beendet. Bei einer weiteren Person wurde die Therapie nach 21 Monaten bei fehlender Wirksamkeit beendet. Diese 6 Fälle wurden als Therapieversagen definiert.

Bei einer Person wurde die Therapie nach 6 Monaten zunächst wegen einer Hautreaktion auf die intravenöse Gabe beendet, konnte aber Jahre später erfolgreich subkutan erneut begonnen werden. Bei einer Person wurde nach 14 Monaten ein Rektumkarzinom diagnostiziert, weshalb die Therapie beendet wurde. Ein Zusammenhang zur Therapie wurde hier von den behandelnden Ärzt*innen als „unwahrscheinlich“ angesehen. Weiterhin wurde die Therapie bei 3 Patient*innen nach mehreren Jahren aufgrund von Schwangerschaft oder Kinderwunsch pausiert. Da es sich bei den 5 zuletzt angesprochenen Kasuistiken grundsätzlich um Therapieerfolge (s. Kapitel 3.4.7) handelt, wurden die Zeitpunkte dieser Ereignisse statistisch nicht als Ende der Überlebens- sondern als Ende der Beobachtungszeit, und somit als Zensierung, eingestuft.





Symbol	Bedeutung
	Überlebenskurve
	Zensierung (Ende des Auswertungszeitraum mit aktiver Therapie bzw. Therapieende aufgrund externer Faktoren)

Abbildung 2: Therapieüberleben (n = 27)

Somit wurden 21 (78 %) der begonnenen Therapien von den behandelnden Ärzt*innen als grundsätzlich erfolgreich eingeschätzt.

Weiterhin aktiv sind zu Studienende 16 von 27 (56 %) Therapien; die durchschnittliche Behandlungsdauer dieser Belimumab-Therapien beträgt 4 ± 2 Jahre.

4.2.5 Krankheitsschübe und Prednisolonstoßtherapien

Bei einer Person wurde ein BILAG-A-Schub dokumentiert, hier wurde die Therapie mit Belimumab nach 3 Monaten aufgrund einer potenziell lebensbedrohlichen Exazerbation einer vorbestehenden Thrombopenie abgebrochen und es erfolgte eine immunsuppressive Therapie mit Rituximab.

Bei 6 (22 %) Patient*innen wurde im Zeitraum zwischen 0 und 12 Monaten eine Glukokortikoid-Stoßtherapie durchgeführt, definiert als temporäre Erhöhung der Prednisolondosis mit Reduktion der Dosis maximal aller 14 Tage bis hin zum Erreichen der Grunddosierung. Alle Stoßtherapien wurden zwischen dem 1. und dem 7. Monat nach

Therapiebeginn durchgeführt. Die zugrunde liegende Krankheitsaktivität entspricht in allen 6 Fällen den Kriterien eines BILAG-B-Schubes. Es wurden keine Stoßtherapien mit mehr als 20 mg Prednisolon pro Tag durchgeführt.

4.2.6 weitere Medikamente

Alle Patient*innen erhielten dauerhaft mindestens ein weiteres Medikament zusätzlich zur Therapie mit Belimumab und Prednisolon. Es handelte sich hier um die Medikamente Hydroxychloroquin, Methotrexat, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil. Die folgende Tabelle zeigt die Anzahl der (jemals im Beobachtungszeitraum) mit dem jeweiligen Medikament behandelten Patient*innen.

*Tabelle 15: Komedikation. Anzahl der Patient*innen, die (jemals im Beobachtungszeitraum) mit dem jeweiligen Medikament behandelt wurden (n = 27; Zeitpunkte P0 bis P12)*

Medikament	HCQ	MTX	AZA	MMF
Anzahl	24 (89 %)	15 (56 %)	10 (37 %)	6 (33 %)

Im Vergleich der Zeitpunkte *P0* und *P12* erfolgte bei etwa der Hälfte der 27 Patient*innen eine Änderung der immunmodulierenden Therapie, dies ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

*Tabelle 16: Anzahl an Patient*innen mit jeweiliger Medikationsänderung zwischen P0 und P12 (n = 27)*

konstante Medikation	Dosisreduktion ¹	Dosiserhöhung	Präparatwechsel	Zusatztherapie
14 (52 %)	3 (11 %)	4 (15 %)	3 (11 %)	3 (11 %)

¹einschließlich Absetzen eines Präparates

Nun erfolgte die Darstellung der Medikationsänderungen bis zum Zeitpunkt *LVB* isoliert für die 21 Patient*innen, bei denen ein Therapieerfolg festgestellt wurde.

*Tabelle 17: Anzahl an Patient*innen mit Therapieerfolg mit jeweiliger Medikationsänderung zwischen P0 und LVB (n = 21)*

konstante Medikation	Dosisreduktion ¹	Dosiserhöhung	Präparatwechsel	Zusatztherapie
5 (24 %)	10 (48 %)	2 (10 %)	4 (19 %)	0 (0 %)

¹einschließlich Absetzen eines Präparates

Bis zum *Last visit* blieb somit lediglich bei einem Viertel der 21 Patient*innen mit Therapieerfolg die komplette immunmodulierende Therapie unverändert.

4.2.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Symptome, die als mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) eingeschätzt und an GlaxoSmithKline gemeldet wurden, traten bei 7 (26 %) Patient*innen auf.

Tabelle 18: Mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkung	Präparat	Erstauftreten innerhalb von	Konsequenz	Kommentar
Gesichtsrotung und Schweregefühl der Extremitäten	i. v.	Minuten	antiallergische Abschirmung	
juckendes Erythem mit Quaddelbildung am Unterarm	i. v.	Tagen	antiallergische Abschirmung	
starker Hautausschlag peri-orbital, an Hals und Dekolleté	i. v.	Monaten	Therapieende	erfolgreicher Wiederbeginn s. c. nach Jahren
Diagnose eines Rektumkarzinoms	i. v.	Monaten	Therapieende	kausaler Zusammenhang zur Therapie durch behandelnde Ärzt*innen als „unwahrscheinlich“ eingeschätzt
starker Mundgeruch nach Umstellung von i. v. auf s. c.	s. c.	Tagen	Gabe wieder i. v.	
mehrmalig Erythem an Einstichstelle	s. c.	Tagen	keine	über Wochen reproduzierbar, danach kein erneutes Auftreten
Muskelbeschwerden	s. c.	Stunden	Therapieende	Therapie durch behandelnde Ärzt*innen weiterhin empfohlen aufgrund unklarer Kausalität der Beschwerden

Ein aus den Zulassungsstudien nachvollziehbarer Zusammenhang zur Therapie besteht bei Patient*innen mit Hypersensitivitätsreaktionen, im Sinne von Hautreaktionen nach den ersten Infusionen. Dies trifft hier auf 3 Patient*innen zu.

4.3 Zeitpunktabhängige Ergebnisse

Nun erfolgt die Darstellung der Ergebnisse in Abhängigkeit von den Zeitpunkten $P0$ bis $P12$ und LVB , die das gesamte Studienkollektiv betreffen.

4.3.1 Datumsdifferenzen

Das Datum der Erstgabe von Belimumab definiert den Therapiebeginn. Der zeitliche Abstand zwischen geplantem, also exakt 0, 3, 6 oder 12 Monaten nach Therapiebeginn, und tatsächlichem Datum der Untersuchung ist in Abbildung 3 dargestellt.

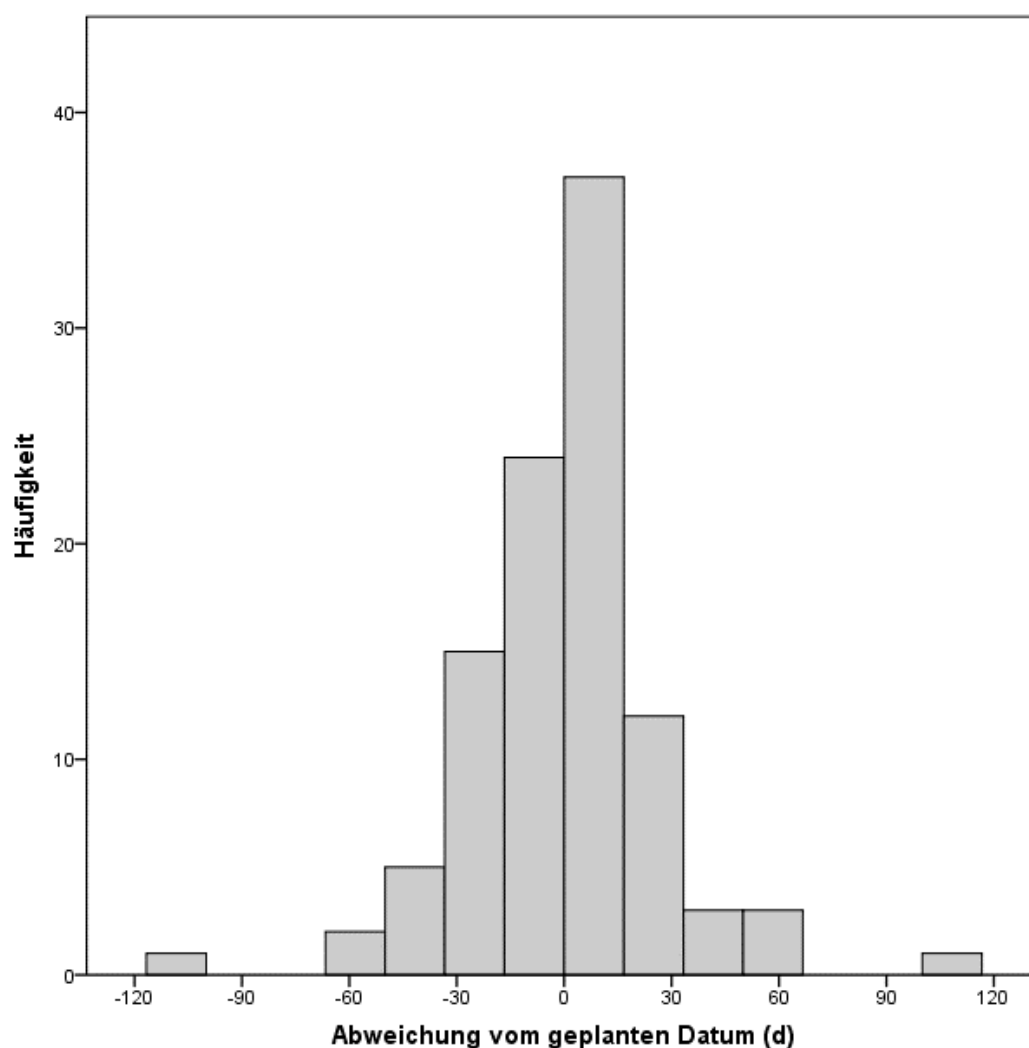


Abbildung 3: Abweichung des Untersuchungsdatums vom geplanten Datum ($n=103$, $M=0,1$, $SD=28,9$)

Von 103 gültigen betrachteten Zeitpunkten $P0$ - $P12$ liegen 86 (83%) innerhalb von ± 30 Tagen und 100 (97%) innerhalb von ± 60 Tagen.

4.3.2 Prednisolonbasistherapie

Im 12-monatigen Auswertungszeitraum erhielten 25 (93 %) Personen dauerhaft Prednisolon mit Dosierungen zwischen 2 und 12 mg pro Tag. Nach 12 Monaten Therapie mit Belimumab hatten 4 (15 %) Personen eine höhere, 10 (37 %) Personen die gleiche, aber 13 (48 %) Personen eine verringerte Prednisolondosis im Vergleich zum Therapiebeginn.

Die durchschnittlichen Dosierungen können Tabelle 19 entnommen werden.

Tabelle 19: Prednisolonbasistherapie im Zeitverlauf ($n = 27$; Mittelwerte; ohne Stoßtherapien)*

Zeitpunkt	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	27	27	26 (+1)	23 (+3)	22 (+5)
Prednisolon [mg/d]	5,8	5,6	5,7 (5,6)	4,7 (5,0)	2,8 (3,3)

*Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

Die Senkung der Prednisolondosierung um 0,7 mg/d innerhalb von 12 Monaten erreichte keine Signifikanz ($p = 0,09$ bei zweiseitiger Testung). Die Senkung bis zum Zeitpunkt LVB um 2,5 mg/d erreichte Signifikanz ($p = 0,001$).

Tabelle 20: Anzahl an Patient*innen mit niedriger Prednisolondosis im Zeitverlauf ($n = 27$)*

Zeitpunkt	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	27	27	26 (+1)	23 (+3)	22 (+5)
$\leq 7,5$ mg/d	24	24	22 (+1)	21 (+3)	22 (+4)
≤ 5 mg/d	16	18	15 (+1)	16 (+2)	20 (+3)

*Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

Zum Zeitpunkt LVB erhielten 14 von 27 (52 %) weiterhin Prednisolon, bei 7 Personen wurde Prednisolon im Zeitraum nach Therapiebeginn mit Belimumab bis zum *Last visit* komplett abgesetzt. Eine Person erhielt dauerhaft kein Prednisolon.

4.3.3 Symptome

Nun sollen die dokumentierten Symptome näher betrachtet werden. Es werden nur Symptome ausgewertet, die mindestens dreimalig genannt wurden.

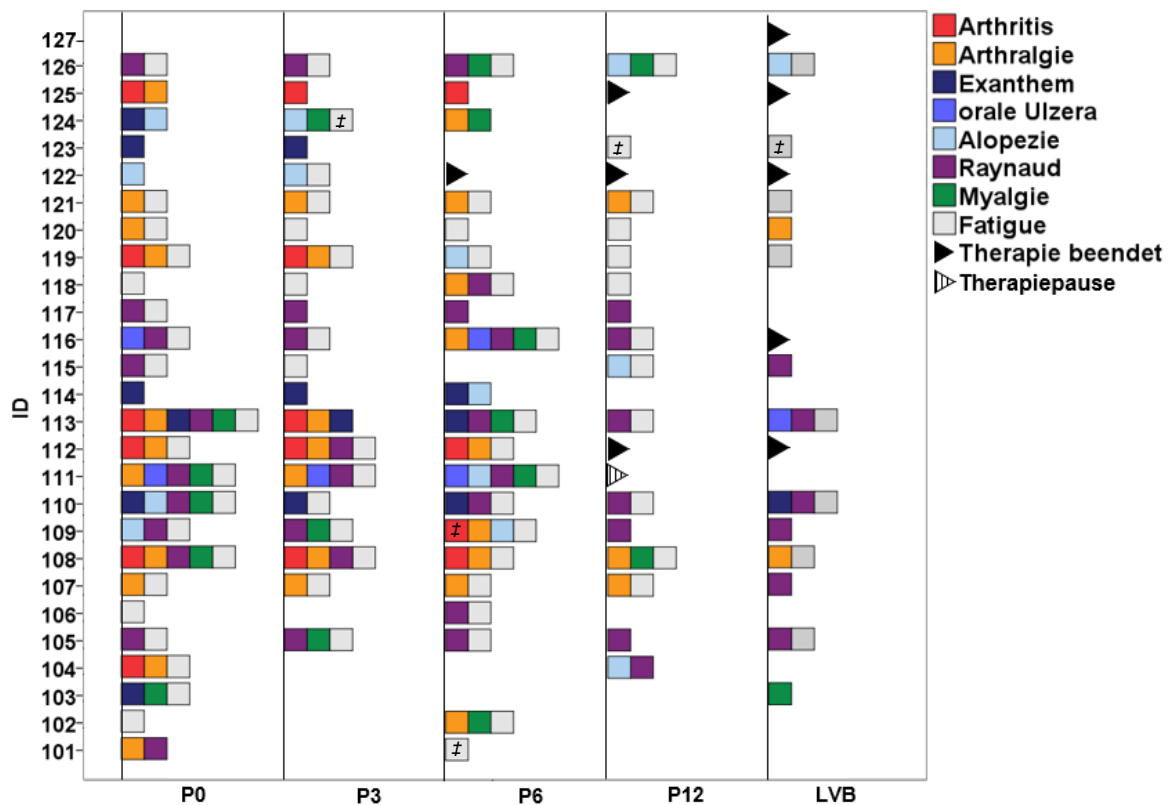


Abbildung 4: Dokumentierte Symptome der einzelnen Patient*innen zu verschiedenen Zeitpunkten (n=27; kein Auftreten von ausgewerteten Symptomen bei ID 127)†

†cave: Symptom nur vereinzelt vorhanden, insbesondere nicht bei Therapiebeginn, deshalb keine Betrachtung des Falls in jeweiliger Untergruppe

Zu Therapiebeginn wurden bei 10 (27%) Patient*innen mindestens 3 der ausgewerteten klinischen Symptome dokumentiert. Innerhalb von 12 Monaten verringerte sich diese Anzahl auf 4 (15%) Personen. Während zum Therapiebeginn bei einer einzelnen (4%) Person keines der ausgewerteten klinischen Symptome dokumentiert wurde, erhöhte sich die Anzahl symptomfreier Personen auf 7 (26%). Zum Zeitpunkt LVB gab es 4 (15%) Personen mit mindestens 3 Symptomen und 10 (37%) Personen ohne Symptome.

Tabelle 21: Häufigkeit dokumentierter Symptome im Zeitverlauf (n=27)*

Zeitpunkt	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	27	27	26 (+1)	23 (+4)	22 (+5)
Fatigue	20	16	17 (+1)	12 (+3)	8 (+3)
Aktives Lupus-Exanthem	6	4	3	0	1
Aktive Alopezie	4	2	4 (+1)	3 (+2)	1 (+1)
Schleimhaut-Ulcera	2	1	2	0 (+1)	1
Raynaud, Vasculitis leicht	11	8	9	7 (+1)	6 (+1)
Arthralgien (min. 2 Gelenke)	11	7	9	3 (+1)	2 (+1)
Arthritis	6	5	4	0 (+2)	0 (+2)
Myalgie	5	3	6	2 (+1)	1

*Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

Sämtliche betrachtete Symptome wurden somit zum Zeitpunkt *P0* häufiger angegeben als zum Zeitpunkt *P12*. Die prozentual größte Abnahme der Symptommhäufigkeit findet sich für das aktive Lupus-Exanthem und die Angabe von Arthralgien und Arthritis.

4.3.4 Paraklinik

Im Folgenden werden die Mittelwerte der Laborparameter im Zeitverlauf tabellarisch dargestellt. Anschließend werden die Mediane der Zeitpunkte *P0* und *P12* mithilfe des Wilcoxon-Tests auf signifikante Unterschiede getestet.

Tabelle 22: Laborwerte im Zeitverlauf ($n = 26$, Median/Mittelwert[†])

	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	26	26	25 (+ 1)	22 (+ 4)	22 (+ 4)
Hämoglobin [†] [mmol/l]	7,8	7,8	7,8 (7,9)	7,7 (7,8)	8,2 (8,2)
Leukozyten [Gpt/l]	6,58	5,16	5,00 (5,02)	5,09 (5,09)	4,96 (5,02)
Thrombozyten [Gpt/l]	232	240	229 (224)	238 (224)	233 (230)
Neutrophile Granulozyten [Gpt/l]	4,50	3,99	3,70 (3,86)	3,68 (3,68)	3,54 (3,63)
Lymphozyten [Gpt/l]	0,84	0,96	0,62 (0,64)	0,77 (0,77)	0,90 (0,90)
BSG [mm/1 h]	12	9	11 (11)	8 (8)	6 (7)
CRP i. S. [mg/l]	1,4	1,6	1,3 (1,2)	1,3 (1,3)	0,9 (1,2)
Komplementprotein C3c i. S. [g/l] [†]	0,65	0,70	0,70 (0,70)	0,78 (0,73)	0,86 (0,86)
Komplementprotein C4 i. S. [g/l]	0,09	0,10	0,11 (0,11)	0,11 (0,10)	0,16 (0,15)

*Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

[†]Patient*innen, deren Werte teilweise auf alter Methodik beruhen ($n = 7$), wurden ausgeschlossen

Für die Parameter des Blutbildes (Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Neutrophile Granulozyten und Lymphozyten), der BSG und des CRP ergeben sich keine signifikanten Veränderungen im Vergleich von *P0* und *P12*.

Die Komplementproteine C4 ($p < 0,001$) und C3c ($p = 0,001$) stiegen signifikant.

4.3.5 Scores

Nun erfolgt in gleicher Methodik (4.3.4) die Darstellung der Ergebnisse für die Aktivitätsscores.

Tabelle 23: Aktivitätsscores im Zeitverlauf (n = 27; Median)

	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	27	27	26 (+1)	24 (+3)	23 (+4)
SIS	6	5	6 (5)	5	4
SLEDAI	6	6	5 (6)	4	4
ECLAM	2,5	1,5	2,0	1,5	1,0 (1,5)

*Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

Die Senkung von SIS ($p=0,004$), SLEDAI ($p=0,012$) und ECLAM ($p<0,001$) zeigten alle statistische Signifikanz.

Eine detailliertere Übersicht bietet folgende Tabelle:

Tabelle 24: Anzahl an Patient*innen mit jeweiliger Veränderung des Aktivitätsscores zwischen P0 und P12 (n = 27; Anzahl)*

	Anstieg	keine Veränderung	leichte Senkung[†]	starke Senkung[‡]
SIS	6	4	13	4
SLEDAI	4	9	8	6
ECLAM	1	7	17	2

*für Patient*innen mit beendeter Therapie werden Werte der letzten Beobachtung eingerechnet

[†]SIS/SLEDAI 1 - 3 Punkte; ECLAM 0,5 - 1,5 Punkte

[‡]SIS/SLEDAI ≥ 4 Punkte; ECLAM $\geq 2,0$ Punkte

Somit zeigt sich eine Absenkung des SLEDAI um mindestens 4 Punkte und somit im Sinne des SRI bei 6 von 27 (22%) Patient*innen.

4.3.6 Angaben auf der visuellen Analogskala

Die Dokumentation der, auf der visuellen Analogskala erhobenen Daten für Schmerz, Krankheitsaktivität aus Patient*innensicht und Krankheitsaktivität aus ärztlicher Sicht war vor allem zu Beginn der Studie wenig etabliert, weshalb hier viele Angaben fehlen. Aus diesem Grund erfolgt keine Auswertung in den Untergruppen.

Tabelle 25: Angaben auf der visuellen Analogskala (n = gültige Werte, Median)*

	P0	P3	P6	P12	LVB
gültige Werte	6 - 8	10 - 11	7 - 8	7 (+1)	18-19 (+2)
Schmerz [VAS 0 - 100]	26	32	24	6 (14)	8
Krankheitsaktivität aus Patient*innensicht [VAS 0 - 100]	50	30	4	14 (15)	15 (16)
Krankheitsaktivität aus ärztlicher Sicht [VAS 0 - 100]	23	10	3	0 (8)	0

*Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

Der Vergleich der gültigen Paare ($n = 5 - 6$) zeigt innerhalb von 12 Monaten für die Abnahme des Medians der Krankheitsaktivität aus ärztlicher Sicht ($p = 0,046$) Signifikanz.

4.4 Auswertung nach Patient*innengruppen

Nun erfolgt die Auswertung der Ergebnisse in verschiedenen Patient*innengruppen. In Anlehnung an die klinische Situation einer zukünftigen Verordnung von Belimumab („Patient*in hat aktuell einen Schub mit Beteiligung der Organsysteme X und Y und braucht eine neue Medikation“) erfolgt die Einteilung nach aktiven Organbeteiligungen bei Belimumab-Beginn.

Innerhalb der Patient*innengruppen erfolgt zuerst eine Zusammenfassung der allgemeinen Therapieergebnisse, dann folgt eine Auflistung der Veränderungen von Aktivitätsscores, Laborwerten und Symptommhäufigkeiten, anschließend werden signifikante Veränderungen beschrieben und zuletzt patient*innengruppenspezifische Scores oder Parameter analysiert.

4.4.1 Aktive Organbeteiligungen bei Belimumab-Beginn

Zur Betrachtung verschiedener Manifestationsformen des SLE wurden die Patient*innen je nach Vorhandensein bestimmter Symptome, die zum Zeitpunkt *P0* vorhanden waren und somit potenziell in die Indikationsstellung einbezogen wurden, in Gruppen eingeteilt.

*Tabelle 26: Anzahl an Patient*innen mit jeweiliger aktiver Organbeteiligung bei Belimumab-Beginn (n = 27)*

Organbeteiligung	Anzahl
Arthritis	6
Fatigue	18
Exanthem	6
Raynaud	11
hämatologische Beteiligung	9
Leukopenie	5
Thrombozytopenie	5
Prednisolonbedarf langfristig $\geq 7,5$ mg/d	9
Lupusnephritis	6
Serositis	2

Im Folgenden werden alle Untergruppen mit mindestens 5 Patient*innen ausgewertet.

4.4.2 Patient*innen mit Arthritis

Bei 6 von 27 (22 %) Patient*innen ließ sich zu Therapiebeginn eine Gelenkbeteiligung im Sinne einer klinisch relevanten Arthritis feststellen. Bei 4 dieser 6 (67 %) Patient*innen kann rückblickend ein Therapieerfolg festgestellt werden.

Tabelle 27: Aktivitätsscores im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Arthritis (n = 6; Median)*

	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	6	6	6	4 (+2)	4 (+2)
SIS	7	6	5	6	5
SLEDAI	8	7	7	5	5 (3)
ECLAM	2,5	2,8	2,0	2,0	2,0

*Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

Tabelle 28: Laborwerte im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Arthritis (n = 6; Median/ †Mittelwert)*

	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	6	6	6	4 (+2)	4 (+2)
BSG [mm/1 h]	9	9	9	7 (7)	7 (8)
CRP i. S. [mg/l]	3,0	3,2	2,8	1,8 (2,4)	2,0 (2,6)
Komplement C3c i. S. [g/l]	0,58	0,62	0,65	0,63 (0,65)	0,70 (0,70)
Komplement C4 i. S. [g/l]	0,08	0,11	0,12	0,14 (0,12)	0,16 (0,13)

*Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

Tabelle 29: Häufigkeit angegebener Symptome im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Arthritis (n = 6; Mittelwerte)*

	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	6	6	6	4 (+2)	4 (+2)
Arthralgien (min. 2 Gelenke)	6	4	2	1 (+1)	1 (+1)
Arthritis	6	5	3	0 (+2)	0 (+2)
Myalgie	2	0	1	1	0

*Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

Die Verringerung des SLEDAI (p=0,042), des ECLAM (p=0,039), der Leukozyten (p=0,046), und der der Anstieg des Komplementprotein C4 (p=0,026) zeigten sich statistisch signifikant. Die Verringerung des SIS (p=0,056) erreichte formal keine Signifikanz, eine zufällige Verteilung erscheint aber unwahrscheinlich.

Nun folgt die Auswertung der dokumentierten Swollen und Tender Joints bei Patient*innen mit Gelenkbeteiligung.

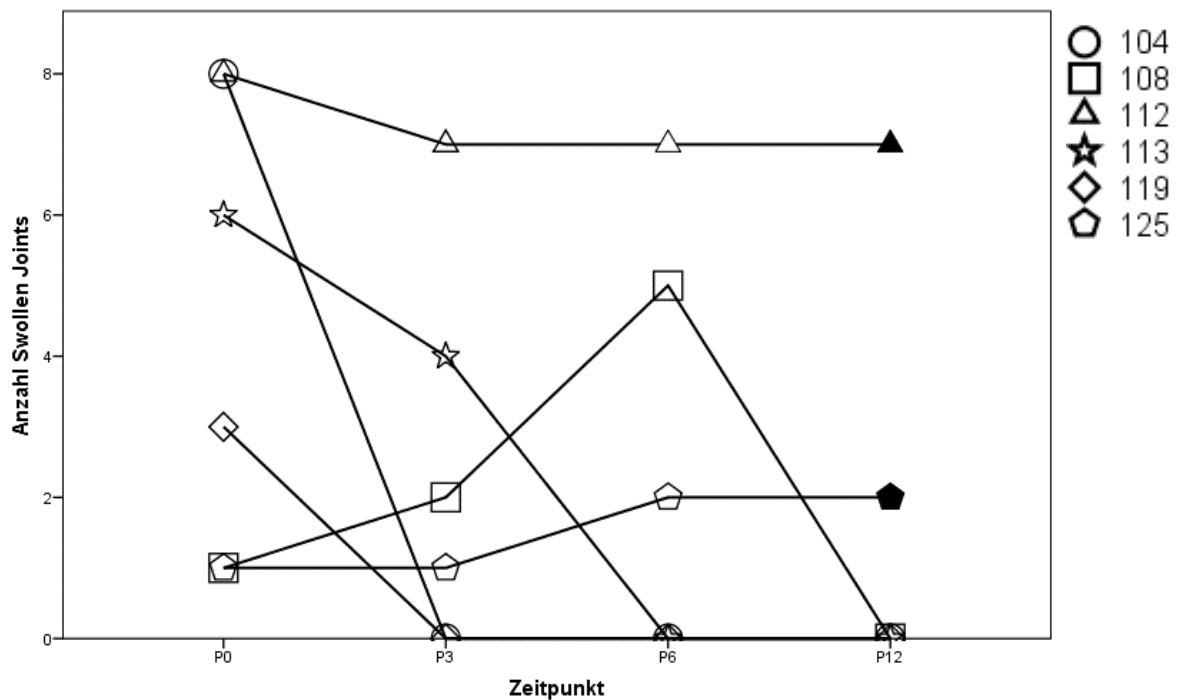


Abbildung 5: Anzahl an Swollen Joints im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Arthritis ($n=6$); gefüllte Symbole entsprechen fortgeführter letzter Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

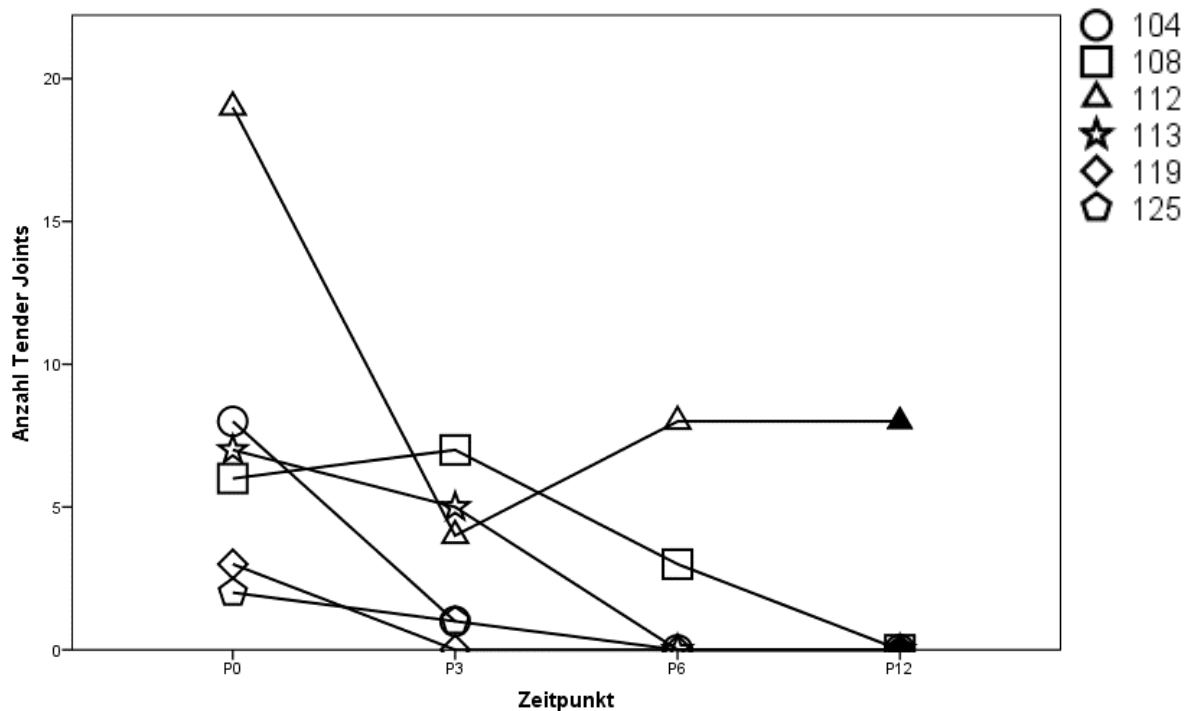


Abbildung 6: Anzahl an Tender Joints im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Arthritis ($n=6$); gefüllte Symbole entsprechen fortgeführter letzter Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

Die Abnahme der Swollen Joints ($p=0,072$) erreichte formal keine, die Abnahme der Tender Joints ($p=0,043$) erreichte Signifikanz. Zu den Zeitpunkten P12 und LVB zeigte keiner der 4 Patient*innen, deren Therapie fortgeführt wurde, Tender oder Swollen Joints.

4.4.3 Patient*innen mit Fatigue

Bei 18 von 27 (67 %) Patient*innen ließ sich zu Therapiebeginn Fatigue feststellen. Bei 15 dieser 18 Patient*innen (83 %) kann rückblickend ein Therapieerfolg festgestellt werden.

Tabelle 30: *Aktivitätsscores im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Fatigue (n = 18; Median)**

	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	18	18	18	16 (+2)	16 (+2)
SIS	7	6	6	5 (6)	5
SLEDAI	6	4	4	3 (4)	4
ECLAM	2,5	2,3	2,5	1,8 (2,0)	1,5

*Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

Tabelle 31: *Laborwerte im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Fatigue (n = 18; Median/ †Mittelwert)**

	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	18	18	18	16 (+2)	16 (+2)
Hämoglobin† [mmol/l]	7,9	7,8	7,9	7,7 (7,8)	8,3 (8,2)
BSG [mm/1 h]	6	7	7	7 (7)	6 (7)
CRP i. S. [mg/l]	1,2	1,3	1,0	1,0 (1,0)	,8 (0,9)
Komplement C3c i. S. [g/l]	0,68	0,69	0,67	0,82 (0,76)	0,84 (0,84)
Komplement C4 i. S. [g/l]	0,09	0,10	0,11	0,11 (0,10)	0,15 (0,15)

*Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

Tabelle 32: *Häufigkeit angegebener Symptome im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Fatigue (n = 18)**

	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	18	18	18	16 (+2)	16 (+2)
Fatigue	18	14	15	11 (+2)	7 (+2)
Aktives Lupus-Exanthem	3	2	2	0	1
Arthralgien (min. 2 Gelenke)	8	7	7	3 (+1)	2 (+1)
Arthritis	4	4	3	0 (+1)	0 (+1)
Myalgie	5	2	4	2 (+1)	1

*Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie; CAVE: einmalig erneuter Therapiebeginn nach P12

Es zeigte sich innerhalb von 12 Monaten eine signifikante Verringerung des SIS ($p = 0,047$) und des ECLAM ($p = 0,005$), die Verringerung des SLEDAI ($p = 0,104$) erreichte formal keine Signifikanz. Die Komplementproteine C3c ($p = 0,003$) und C4 ($p = 0,001$) stiegen signifikant.

Nun folgt die Auswertung der dokumentierten Werte des FACIT-Fatigue-Scores.

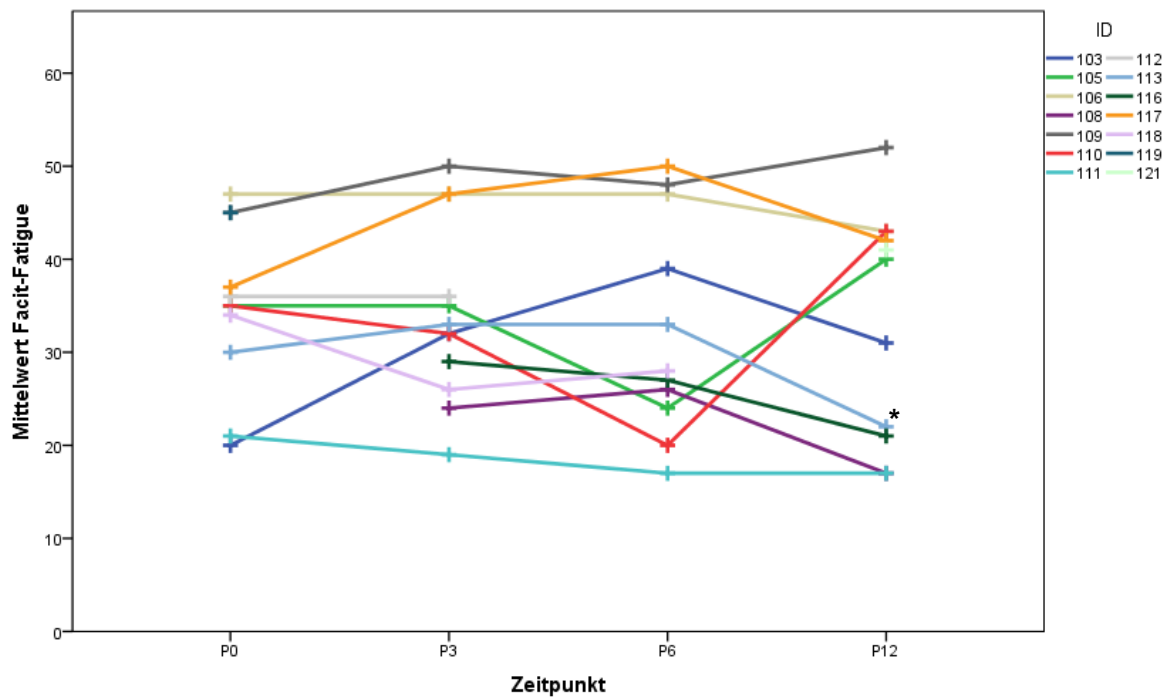


Abbildung 7: FACIT-Fatigue einzelner Patient*innen im Zeitverlauf (n=14); *Confounding-Ereignis (Unfall) bei ID 113 Zeitpunkt P12

Eine klare Tendenz bezüglich der Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores bei Betrachtung der Einzelwerte der Patient*innen zeigte sich nicht.

Tabelle 33: FACIT-Fatigue im Zeitverlauf (11 - 12 Werte je nach Zeitpunkt von insgesamt n = 14 Patient*innen mit min. einem Wert; Mittelwerte)

	P0	P3	P6	P12
FACIT-Fatigue	35	34	33	34

Ebenso zeigte sich keine Änderung des Mittelwertes des FACIT-Fatigue-Scores.

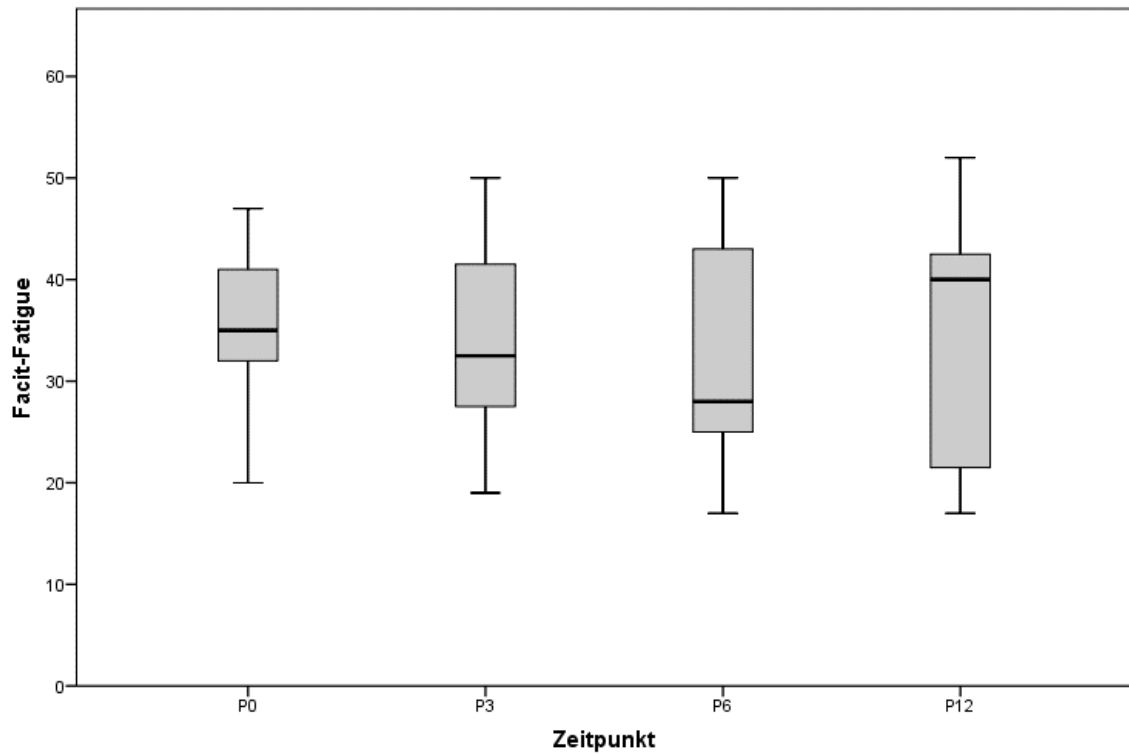


Abbildung 8: Darstellung des FACIT-Fatigue im Zeitverlauf ($n = 11 - 12$ pro Zeitpunkt von insgesamt 14 Patient*innen)

Eine Betrachtung aller Werte zeigte keine Änderung der Konfidenzintervalle.

Betrachtet man lediglich gültig gepaarte FACIT-Werte ($n = 8$ für die Zeitpunkte $P0$ und $P12$) ergibt sich ein numerischer Anstieg des Mittelwertes um 3 Punkte ($p = 0,206$).

4.4.4 Patient*innen mit Exanthem

Bei 6 von 27 (22%) Patient*innen ließ sich zu Therapiebeginn eine Hautbeteiligung im Sinne eines aktiven Lupus-Exanthems feststellen. Bei allen 6 dieser Patient*innen kann rückblickend ein Therapieerfolg festgestellt werden.

*Tabelle 34: Aktivitätsscores im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Hautbeteiligung (n=6; Median/[†]Mittelwert)*

	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	6	6	6	6	6
SIS	7	6	7	4	5
SLEDAI	7	5	5	4	4
ECLAM	2,0	1,5	1,5	1,5	,8

*Tabelle 35: Laborwerte im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Hautbeteiligung (n=6; Median)*

	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	6	6	6	6	6
BSG [mm/1 h]	13	14	14	13	12
CRP i. S. [mg/l]	0,7	2,2	1,3	1,0	0,8
Komplement C3c i. S. [g/l]	0,54	0,62	0,72	0,65	0,93
Komplement C4 i. S. [g/l]	0,05	0,09	0,09	0,09	0,14

*Tabelle 36: Häufigkeit angegebener Symptome im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Hautbeteiligung (n=6)*

	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	6	6	6	6	6
Aktives Lupus-Exanthem	6	4	3	0	1
Aktive Alopezie	2	1	1	0	0
Schleimhaut-Ulcera	0	0	0	0	1

Innerhalb von 12 Monaten fielen SLEDAI ($p=0,027$) und ECLAM ($p=0,042$) signifikant, die Abnahme des SIS ($p=0,058$) verfehlte formal die Signifikanz. Die Zunahme von C3c ($p=0,078$) und C4 ($p=0,104$) verfehlte knapp die Signifikanz.

4.4.5 Patient*innen mit Raynaud-Symptomatik

Bei 11 von 27 (41 %) Patient*innen ließ sich zu Therapiebeginn eine Raynaud-Symptomatik feststellen. Bei 9 dieser 11 (82 %) Patient*innen kann rückblickend ein Therapieerfolg festgestellt werden.

Tabelle 37: Aktivitätsscores im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Raynaud-Symptomatik (n = 11; Median)*

	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	11	11	11	10 (+1)	10 (+1)
SIS	8	8	7	6	5
SLEDAI	6	4	8	4	4
ECLAM	2,5	2,0	2,0	2,0	1,5

*Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

Tabelle 38: Laborwerte im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Raynaud-Symptomatik (n = 10; Median)*

	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	11	11	11	10 (+1)	10 (+1)
BSG [mm/1 h]	13	16	12	8 (7)	7 (8)
CRP i. S. [mg/l]	1,0	1,3	1,0	1,0 (2,4)	,7 (2,6)
Komplement C3c i. S. [g/l]	0,71	0,76	0,72	0,89 (0,65)	0,89 (0,70)
Komplement C4 i. S. [g/l]	0,09	0,10	0,11	0,11 (0,12)	0,15 (0,13)

*Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

Tabelle 39: Häufigkeit angegebener Symptome im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Raynaud-Symptomatik (n = 10)*

	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	11	11	11	10 (+1)	10 (+1)
Fatigue	10	8	9	6 (+1)	5 (+1)
Aktives Lupus-Exanthem	2	2	2	0	1
Aktive Alopezie	2	0	2	2 (+1)	1
Schleimhaut-Ulcera	2	1	2	0 (+1)	1 (+1)
Raynaud, Vasculitis leicht	11	7	7	6 (+1)	5 (+1)
Arthralgien (min. 2 Gelenke)	4	3	3	1	1
Arthritis	2	2	2	0	0
Myalgie	4	2	4	2 (+1)	0

*Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie; CAVE: einmalig erneuter Therapiebeginn nach P12

Es zeigte sich innerhalb von 12 Monaten eine signifikante Verringerung des SIS ($p=0,023$) und des ECLAM ($p=0,019$), die Verringerung des SLEDAI verfehlte knapp die Signifikanz ($p=0,056$). Die Komplementproteine C3c ($p=0,011$) und C4 ($p=0,007$) stiegen signifikant.

4.4.6 Patient*innen mit hämatologischer Beteiligung

Bei 9 von 27 (33%) Patient*innen ließ sich zu Therapiebeginn eine hämatologische Beteiligung im Sinne einer Leukopenie (<4 GPt/l) und/oder einer Thrombopenie (<150 GPt/l) feststellen. Bei 8 dieser 9 (89%) Patient*innen kann rückblickend ein Therapieerfolg festgestellt werden.

Tabelle 40: Aktivitätsscores im Zeitverlauf bei Patient*innen mit hämatologischer Beteiligung (n=9; Median)*

	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	9	9	8 (+1)	7 (+2)	8 (+1)
SIS	6	8	8	5 (5)	4
SLEDAI	6	4	6	3 (4)	4
ECLAM	2,5	2,0	2,3 (2,5)	2,0	1,3 (1,5)

*Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

Tabelle 41: Laborwerte im Zeitverlauf bei Patient*innen mit hämatologischer Beteiligung (n=9; Median/ †Mittelwert)*

	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	9	9	8 (+1)	7 (+2)	8 (+1)
Hämoglobin† [mmol/l]	7,7	7,9	7,7 (7,9)	7,3 (7,6)	8,2 (8,3)
Leukozyten [GPt/l]	3,89	4,28	3,30 (3,49)	2,99 (3,54)	4,17 (4,57)
Thrombozyten [GPt/l]	134	129	178 (158)	203 (197)	182 (178)
Neutrophile Granulozyten [GPt/l]	3,15	2,86	2,46 (2,76)	2,17 (2,41)	3,29 (4,00)
Lymphozyten [GPt/l]	0,53	0,69	0,57 (0,57)	0,59 (0,59)	0,64 (0,65)
BSG [mm/1 h]	13	9	12 (11)	9 (9)	9 (6)
CRP i. S. [mg/l]	1,0	2,5	1,4 (1,0)	1,0 (1,0)	0,7 (0,6)
Komplement C3c i. S. [g/l]	0,57	0,62	0,64 (0,67)	0,65 (0,65)	0,81 (0,81)
Komplement C4 i. S. [g/l]	0,06	0,08	0,09 (0,07)	0,10 (0,08)	0,13 (0,11)

*Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

Tabelle 42: Häufigkeit angegebener Symptome im Zeitverlauf bei Patient*innen mit hämatologischer Beteiligung (n=9)*

	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	9	9	8 (+1)	7 (+2)	8 (+1)
Fatigue	6	6	5 (+1)	2 (+2)	3 (+1)

*Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

Es zeigte sich innerhalb von 12 Monaten eine signifikante Verringerung des ECLAM (p=0,031), die Verringerung von SIS (p=0,120) und SLEDAI (p=0,089) verfehlten knapp die Signifikanz. Die Komplementproteine C3c (p=0,017) und C4 (p=0,048) stiegen signifikant.

Nun folgt die Auswertung der Leukozytenzahlen für Patient*innen mit Leukopenie zu Therapiebeginn. Als maßgeblich beeinflussender Faktor wurde die Prednisolondosis mit dargestellt.

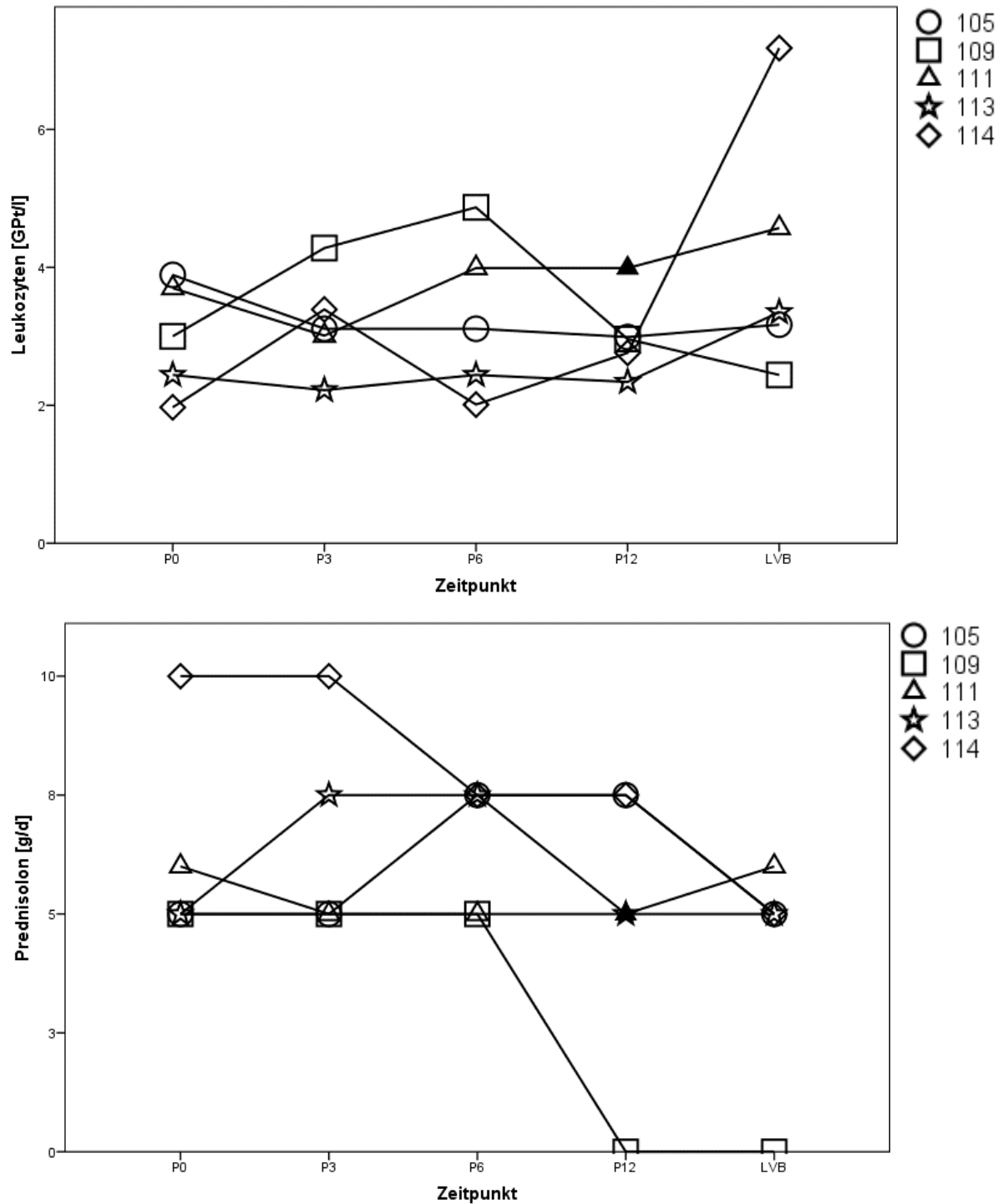


Abbildung 9: Leukozytenzahl und Prednisolondosis im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Leukopenie zu Therapiebeginn (n=5); gefüllte Symbole entsprechen fortgeführter letzter Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

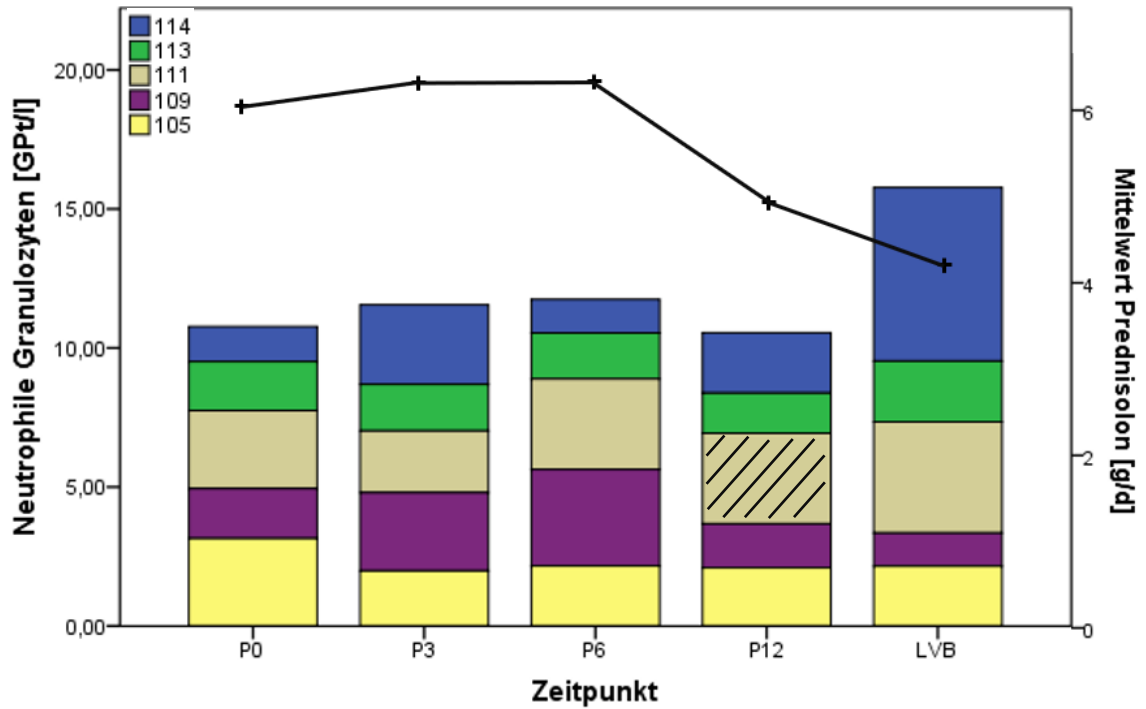


Abbildung 10: Leukozytenzahl im Vergleich zur durchschnittlichen Prednisolondosis im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Leukopenie zu Therapiebeginn (n=5); schraffierte Fläche entspricht fortgeführter letzter Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

Nun erfolgt die Darstellung der Thrombozytenzahlen bei Patient*innen mit Thrombozytopenie bei Therapiebeginn.

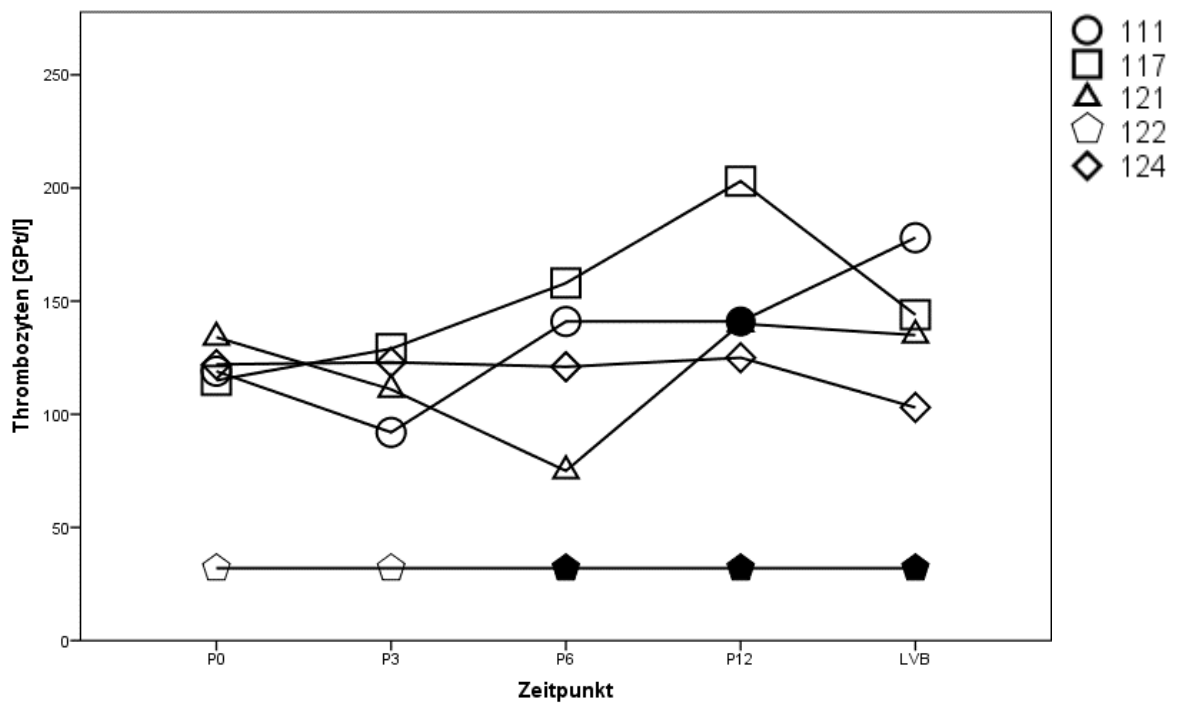


Abbildung 11: Thrombozytenzahl im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Thrombopenie zu Therapiebeginn (n=5); gefüllte Symbole entsprechen fortgeführter letzter Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

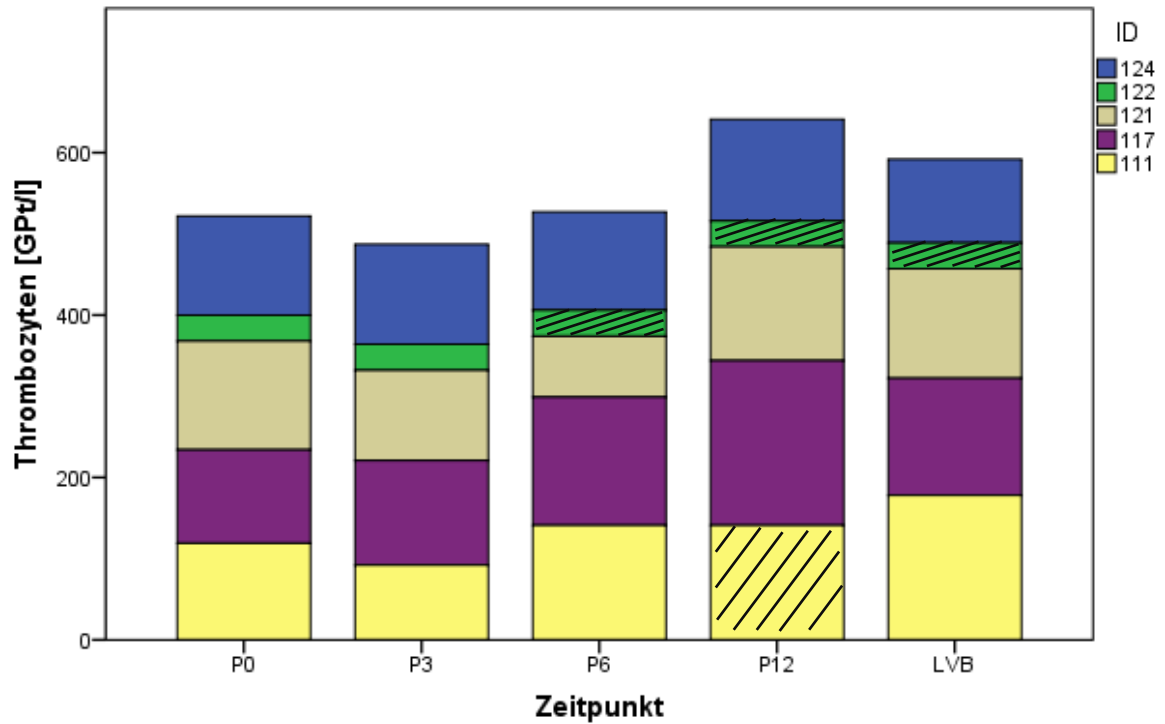


Abbildung 12: Thrombozytenzahl im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Thrombopenie zu Therapiebeginn ($n=5$); schraffierte Flächen entsprechen fortgeführter letzter Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

Weder die Zahl der Leukozyten noch die Zahl der Thrombozyten veränderte sich in den jeweiligen Untergruppen signifikant.

4.4.7 Patient*innen mit hohem Prednisolonbedarf

Bei 10 von 27 (37%) Patient*innen ließ sich zu Therapiebeginn ein hoher Prednisolonbedarf ($\geq 7,5\text{mg/d}$) feststellen. Bei 9 dieser 10 (90%) Patient*innen kann rückblickend ein Therapieerfolg festgestellt werden.

Tabelle 43: Aktivitätsscores im Zeitverlauf bei Patient*innen mit hohem Prednisolonbedarf (n = 10; Median/ †Mittelwert)*

	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	10	10	10	9 (+1)	9 (+1)
SIS	7	4	6	6	3 (4)
SLEDAI	6	5	6	4	3
ECLAM	2,5	1,5	2,0	1,5	1,0 (1,3)

*Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

Tabelle 44: Laborwerte im Zeitverlauf bei Patient*innen mit hohem Prednisolonbedarf (n = 10; Median/ †Mittelwert)*

	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	10	10	10	9 (+1)	9 (+1)
Hämoglobin† [mmol/l]	8,1	8,1	8,2	8,0 (8,1)	8,5 (8,5)
Leukozyten [Gpt/l]	6,70	4,96	5,31	5,85 (5,50)	5,71 (5,51)
Neutrophile Granulozyten [Gpt/l]	4,99	3,71	4,21	5,17 (4,44)	3,90 (3,79)
BSG [mm/1 h]	16	9	12	7 (7)	6 (7)
CRP i. S. [mg/l]	2,5	3,8	2,3	4,2 (3,5)	4,5 (3,6)
Komplement C3c i. S. [g/l]	0,57	0,61	0,66	0,65 (0,65)	0,80 (0,75)
Komplement C4 i. S. [g/l]	0,10	0,13	0,12	0,16 (0,14)	0,17 (0,17)

*Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

Tabelle 45: Häufigkeit angegebener Symptome im Zeitverlauf bei Patient*innen mit hohem Prednisolonbedarf (n = 10)*

	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	10	10	10	9 (+1)	9 (+1)
Fatigue	8	5	7	4 (+1)	3 (+1)
Aktives Lupus-Exanthem	1	1	1	0	0
Arthralgien (min. 2 Gelenke)	6	4	4	2 (+1)	1 (+1)
Arthritis	4	3	2	0 (+2)	0 (+2)
Myalgie	1	0	1	1	0

*Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

Innerhalb von 12 Monaten verringerte sich der ECLAM ($p=0,011$) signifikant, SIS ($p=0,176$) und SLEDAI ($p=0,242$) zeigten keine Signifikanz. Die Zunahme des Komplementproteins C4 ($p=0,007$) zeigte Signifikanz, der Anstieg von C3c ($p=0,093$) verfehlte die Signifikanz.

Tabelle 46: Prednisolonbedarf im Zeitverlauf bei Patient*innen mit hohem Prednisolonbedarf zu Therapiebeginn (n = 10; Mittelwerte)*

	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	10	10	10	9 (+1)	9 (+1)
Prednisolon [mg/d]	8,5	7,6	7,8	6,3 (6,8)	2,4 (3,2)

*Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

Der durchschnittliche Prednisolonbedarf bei Patient*innen mit hoher Prednisolondosis sank innerhalb von 12 Monaten um 1,7 mg/d ($p=0,007$) und im weiteren Therapieverlauf um insgesamt 5,3 mg/d ($p=0,002$).

Von 10 Patient*innen mit einer initialen Prednisolondosierung von mindestens 7,5 mg/d konnten 6 (60%) ihre Dosis innerhalb von 12 Monaten um mindestens 25% senken, bis zum Zeitpunkt LVB sogar 8 (80%) Patient*innen.

Die Prednisolonbasistherapie konnte innerhalb von 12 Monaten bei 2 Patient*innen unter 7,5 mg gesenkt werden, demgegenüber stehen 2 Patient*innen, deren Prednisolonbasistherapie nach 12 Monaten auf über 7,5 mg gesteigert wurde. Bei 2 weiteren (20%) Patient*innen konnte bis zum Zeitpunkt LVB die Prednisolondosis unter 7,5 mg/d gesenkt werden.

4.4.8 Patient*innen mit aktiver Lupusnephritis

Bei 6 von 27 (26 %) Patient*innen ließ sich zu Therapiebeginn eine Lupusnephritis feststellen. Bei Therapiebeginn von 3 dieser Patient*innen war die Lupusnephritis mutmaßlich nicht indikationsrelevant, da Belimumab zu diesem Zeitpunkt nicht für die Therapie der Lupusnephritis zugelassen war. Da aber eine Lupusnephritis trotzdem aktiv vorhanden war, werden sie an dieser Stelle mit ausgewertet. Bei 4 dieser 6 (67 %) Patient*innen kann rückblickend ein Therapieerfolg festgestellt werden.

Tabelle 47: Aktivitätsscores im Zeitverlauf bei Patient*innen mit aktiver Lupusnephritis (n = 6; Median/ †Mittelwert)*

	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	6	6	6	6	4 (+2)
SIS	8	8	8	7	5 (6)
SLEDAI	10	10	8	11	8 (8)
ECLAM	2,3	1,5	2,0	1,5	1,0

*Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

Tabelle 48: Laborwerte im Zeitverlauf bei Patient*innen mit aktiver Lupusnephritis (n = 6; Median/ †Mittelwert)*

	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	6	6	6	6	4 (+2)
Hämoglobin† [mmol/l]	6,8	6,9	7,5	7,1	7,0 (7,2)
BSG [mm/1 h]	23	36	19	14	17 (18)
CRP i. S. [mg/l]	3,3	5,7	2,0	1,5	1,3 (1,9)
Komplement C3c i. S. [g/l]	0,71	0,77	0,81	0,86	1,15 (0,92)
Komplement C4 i. S. [g/l]	0,11	0,18	0,15	0,18	0,18 (0,18)

*Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

Tabelle 49: Häufigkeit angegebener Symptome im Zeitverlauf bei Patient*innen mit aktiver Lupusnephritis (n = 7)*

	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	6	6	6	6	4 (+2)
Fatigue	4	2	4	3	2 (+1)
Aktives Lupus-Exanthem	1	1	0	0	0
Aktive Alopezie	0	0	0	1	1
Schleimhaut-Ulcera	1	0	1	0	0
Raynaud, Vasculitis leicht	2	2	3	1	0 (+1)
Arthralgien (min. 2 Gelenke)	0	0	2	0	0
Arthritis	0	0	0	0	0
Myalgie	0	0	3	1	0

*Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie

Keiner der betrachteten Parameter SIS ($p=0,581$), SLEDAI ($p=0,854$), ECLAM ($p=0,063$), C3c ($p=0,109$) und C4 ($p=0,066$) zeigte Signifikanz.

Das mediane Kreatinin im Serum und die mediane GFR zeigten keine relevanten Veränderungen. Das mediane Eiweiß/Kreatinin-Verhältnis sank innerhalb von 12 Monaten von 1,2g/g Kreatinin auf 0,7g/g Kreatinin, das mediane Gesamtprotein im 24-Stunden-Sammelurin von 0,74 g auf 0,67 g, bei 3-4 gültigen Paaren jeweils ohne Signifikanz.

Es wurde ausgewertet, zu welchen Zeitpunkten die Endpunkte der Zulassungsstudie von Belimumab für Lupusnephritis, BLISS-LN (Furie et al., 2020), von wie vielen Patient*innen erfüllt wurden. Im Vergleich zu BLISS-LN wurde die GFR vor einem Nephritis-Schub nicht mit einbezogen, außerdem wurde das Einschlusskriterium einer Eiweiß-Kreatinin-Ratio von mehr als 1,0 zu Therapiebeginn nicht angewendet.

*Tabelle 50: Anzahl an Patient*innen, die die Endpunkte der Zulassungsstudien zu verschiedenen Zeitpunkten erfüllen ($n=5$, Ausschluss einer Person aufgrund von Nierenersatzverfahren)**

	P0	P3	P6	P12	LVB
verbleibende Patient*innen	5	5	5	5	4 (+1)
Erfüllung des primären Endpunktes [†]	4	4	2	3	3 (+0)
Erfüllung des sekundären Endpunktes [‡]	2	2	2	3	1 (+0)

**Werte in Klammern entspr. Einberechnung der letzten Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie*

†Eiweiß-Kreatinin-Ratio i. U. $\leq 0,7$ [alternativ $\leq 0,7$ g Gesamtprotein im 24 h-Urin], GFR ≥ 90 ml/min/1,73, keine Rescue Therapie

‡Eiweiß-Kreatinin-Ratio i. U. $\leq 0,5$ [alternativ $\leq 0,5$ g Gesamtprotein im 24 h-Urin], GFR ≥ 90 ml/min/1,73, keine Rescue Therapie

5 Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie diskutiert und im Vergleich zu Daten der Literatur gesetzt. Zuerst erfolgt eine Einordnung der Stärken und Schwächen der Studie. Anschließend erfolgt die Diskussion der Ergebnisse nach der Struktur des Ergebnisteils. Im Anschluss daran zeigt die Zusammenfassung die relevantesten Ergebnisse. Zuletzt wird ein Ausblick auf weitere, möglicherweise in folgenden Studien zu untersuchende Aspekte gegeben.

5.1 Stärken und Schwächen der Studie

Zuerst sollen systematische Stärken und Schwächen der Studie besprochen und eingeordnet werden, da die Auswertung der weiteren Ergebnisse hinter diesem Hintergrund zu sehen ist.

5.1.1 Anzahl der Patient*innen

Bei einer insgesamt seltenen, chronischen Erkrankung wie SLE sind Studien mit hohen Fallzahlen rar. Sie erfordern multizentrische und -nationale Zusammenarbeit. In diese monozentrische Analyse konnten 27 SLE-Patient*innen eingeschlossen werden. Zum Vergleich waren an der Phase 3-Zulassungsstudie BLISS-76 146 Zentren aus 19 Ländern beteiligt (Human Genome Sciences Inc., 2016), die klinische Prüfung schloss insgesamt 819 Patient*innen ein, von denen 273 mit 10 mg/kg Belimumab behandelt wurden. In der Nachbeobachtung verblieben 140 Patient*innen für bis zu 8 Jahre. Die hier vorliegende Studie liegt somit, mit 27 eingeschlossenen Patient*innen und 16 weiter mit Belimumab behandelten Patient*innen nach durchschnittlich 3,6 Jahren Therapie, in einem für eine monozentrische Studie durchaus akzeptablen Bereich.

Nichtsdestotrotz ergibt sich aus dieser insgesamt eher niedrigen Zahl besonders bei Teilung in einzelne Untergruppen die Grenze zur statistischen Verwertbarkeit.

5.1.2 Definition des Therapieerfolgs

Der Therapieerfolg wird in dieser Studie in erster Linie durch das Beibehalten der Therapie über einen längeren Zeitraum und das fehlende Absetzen aufgrund von Nichtwirksamkeit oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen definiert. Es basiert somit auf einer letztlich subjektiven Einschätzung des Therapieerfolgs durch Patient*innen und Ärzt*innen. Diese

Einschätzung ist durch eine ganze Reihe möglicher Fehler belastet. Hier wäre zuvorderst der Bestätigungsfehler (*confirmation bias*) zu nennen, den eine „schicke, neue Therapie“ bei beiden Parteien hervorrufen kann. Weiterhin wäre ein Effekt durch irreversible Ausgaben (*sunk costs*) vorstellbar, besonders bei Patient*innen, die vor 2018 die Therapie begonnen haben, aller 4 Wochen zur intravenösen Therapie in die Klinik gefahren sind und einen Effekt dieser intensiven Nutzung eigener und fremder Ressourcen erwarten. Auch der Placeboeffekt muss in diesem Studiendesign berücksichtigt werden. Somit ist diese Studie nicht mit placebokontrollierten, doppelt-verblindeten Studien vergleichbar.

Allerdings liegt in dieser Schwäche der Studie auch ihre Stärke. Die Zulassung von Belimumab erfolgte aufgrund klinischer Studien, die die oben genannten Probleme in ausreichender Qualität umgehen. Fernab von Scores und Paraklinik, die immer eine Momentaufnahme darstellen, kann die Effektivität eines Medikaments kaum besser eingeschätzt werden, als durch Patient*innen und Ärzt*innen, die entweder täglich oder zumindest über Jahre regelmäßig, im konkreten Fall entscheiden.

Auf eine Einschätzung des Therapieerfolgs primär über den SRI wurde verzichtet aufgrund der Tatsache, dass eine Wirksamkeit auf Basis dieses synthetischen Index bereits mit den Zulassungsstudien erfolgt ist. Weiterhin spielten praktische Gründe eine Rolle, da für eine vollständige Berechnung des SLEDAI nicht alle Werte erhoben wurden (s. 5.1.4), keine standardisierte Einschätzung von Schüben im BILAG-System erfolgte und auch die globale Ärzt*inneneinschätzung nicht zuverlässig bei jeder Visite dokumentiert wurde. Somit ist das Ziel dieser Studie weniger eine binäre Einschätzung zwischen „Medikament wirkt/wirkt nicht“, sondern eine detaillierte Beschreibung einer Sammlung konkreter Fälle und der Versuch, daraus Schlüsse zu ziehen.

5.1.3 Schubförmiger Verlauf der Erkrankung

Ein bekanntes Problem in SLE-Studien und -Behandlung ist der schubförmige Verlauf der Erkrankung. Während eines Schubs wird die Medikation angepasst. Kommt es nun zum Abfall der Symptome, kann dies an der Therapieänderung oder am natürlichen Krankheitsverlauf liegen. Diese Tatsache lässt sich letztlich nur in placebokontrollierten Interventionsstudien umgehen, weshalb dieser Effekt bei der Auswertung zu beachten ist.

5.1.4 Systematische Fehler der Scores

Anti-dsDNA-Titer wurden bei den meisten Patient*innen vor Therapiebeginn und dann nach einer nicht definierten Therapiedauer erneut bestimmt. Um einen Einfluss dieses unregelmäßig erhobenen Parameters auf die nach Monaten getrennte Auswertung und den

daraus entstehenden, zufälligen Fehler zu vermeiden, wurden Verlaufs-Anti-dsDNA-Titer nicht mit in die Berechnung klinischer Scores einbezogen. Somit könnte der Einfluss der Therapie unterschätzt werden, da Belimumab bekanntermaßen Anti-dsDNA-Titer schnell und effektiv senkt (Furie et al., 2011). Dies wird im SLEDAI erst relevant, wenn der Titer von „nachweisbar“ zu „nicht-nachweisbar“ fällt. Dies war in der vorliegenden Studie bei 5 Patient*innen belegbar. Bei diesen 5 Patient*innen wäre der SLEDAI zu einem unbestimmten Zeitpunkt um 2 Punkte gefallen, bei 27 Patient*innen in der Grundgesamtheit liegt der SLEDAI in der vorliegenden Auswertung somit im arithmetischen Mittel bis zum Ende des Beobachtungszeitraums etwa 0,4 Punkte zu hoch.

5.1.5 Fortführung der letzten Beobachtung bei Patient*innen mit beendeter Therapie

Das Verwenden der *LOCF*-Methode ermöglicht, die Daten von Patient*innen mit vorzeitig beendeter Therapie systematisch einzubeziehen und einen *survivorship bias* zu minimieren. Durch die getrennte Darstellung beider Methoden kann verhindert werden, den Einfluss des Medikaments auf die gesamte Kohorte zu unter- oder überschätzen. In der Signifikanztestung werden durch dieses Verfahren teilweise Werte von vorherigen Zeitpunkten einberechnet. Bei Patient*innen, bei denen das Medikament mutmaßlich nicht wirkt, ist der Zeitpunkt des Absetzens von Belimumab annehmbar mit weiterhin zu hoher Krankheitsaktivität assoziiert. Durch die Replikation dieser Zeitpunkte ist davon auszugehen, dass durch diese Methode die Krankheitsaktivität der Patient*innen eher überschätzt, die Wirksamkeit des Medikamentes damit eher unterschätzt wird. Alternativ wäre es möglich gewesen, Daten der Patient*innen trotzdem zu den gesetzten Zeitpunkten zu recherchieren. Da hier aber in der Regel die Therapie eskaliert wurde, hätte dies möglicherweise die Wirksamkeit von Belimumab überschätzt.

Durch ausschließliche Testung auf signifikante Unterschiede zwischen *P0* und *P12* wird eine doppelte Einbeziehung übernommener Werte, und die damit verbundene Unterschätzung des Standardfehlers, verhindert.

5.1.6 *Last visit*-Zeitpunkt

Die Erhebung eines *Last visit*-Zeitpunktes diene vor allem der Evaluation der Therapiedauer und des Langzeiterfolgs des Medikamentes. Ergebnis für diesen Zeitpunkt ist somit eine isolierte Darstellung von Patient*innen mit länger als 12 Monate andauernder Therapie. Die Therapie von diesen 21 dieser 22 (95%) Patient*innen wurde als erfolgreich gewertet. Da dieser Zeitpunkt somit per Definition einem deutlichen *survivorship bias*

unterliegt, wurde trotz Anwendung des *LOCF*-Verfahrens auf systematische Signifikanztestung mit diesem Zeitpunkt verzichtet. Nominale p-Werte wurden nur vereinzelt in der Diskussion angegeben.

5.1.7 Auswertung nach Patient*innengruppen

Die Unterteilung der Patient*innen in Gruppen erfolgt nach aktiver Organbeteiligung bei Belimumab-Beginn. Eine so differenzierte Unterteilung ist bis jetzt in keiner veröffentlichten Studie erfolgt.

Diese Organbeteiligung wurde über das Vorhandensein von Symptomen zum Zeitpunkt *P0* definiert. Um zu vermeiden, dass Patient*innen eingeschlossen werden, für die ausschließlich und zufällig zum Zeitpunkt *P0* ein bestimmtes Symptom dokumentiert wurde, wurde die jeweilige Relevanz einer Organbeteiligung zur Indikation manuell in der ärztlichen Verlaufsbeurteilung in der Planungsphase vor Therapiestart validiert. Allerdings ist es theoretisch möglich, dass Patient*innen, deren Organbeteiligung lediglich zu *P0* nicht symptomatisch war, hier nicht mit in den Untergruppen betrachtet werden. Eine Betrachtung von Abbildung 4 zeigt allerdings, dass lediglich eine einzelne Person ein für die Gruppierung relevantes Symptom nicht zu *P0* aber mehrfach nachher zeigt, dies betrifft hier ID 123 mit Fatigue zu *P12* und *LVB*. Insgesamt ist dieser Effekt somit als vernachlässigbar zu betrachten.

5.2 Studienkollektiv

Zuerst soll die Zusammensetzung des Studienkollektivs und dessen Repräsentativität diskutiert werden.

5.2.1 Allgemeine Zusammensetzung

Die folgende Tabelle zeigt eine grundsätzlich sehr ähnliche Zusammensetzung des Studienkollektivs im Vergleich zum 10mg/kg Behandlungsarm der Belimumab-Zulassungsstudie BLISS-76 (Furie et al., 2011).

Tabelle 51: Daten des Studienkollektivs im Vergleich zu BLISS-76

	Studie (n = 27)	BLISS-76 (n = 273)
weibliches Geschlecht	93 %	95 %
Alter bei Erstdiagnose; M ± SD ¹ [a]	32 ± 14	
Alter bei Therapiebeginn; M ± SD ¹ [a]	41 ± 14	41 ± 11
Alter bei Beschwerdebeginn; M ± SD ^{1,2} [a]	30 ± 11	
EULAR/ACR2019-Punktzahl; M ± SD	21 ± 6	
SLEDAI; M ± SD	7 ± 5	10 ± 4
SLEDAI ≥ 4	81 %	
SLEDAI ≥ 8	41 %	
SLEDAI ≥ 10	15 %	50 %
Prednisolonbasistherapie ³ [mg/d] ; M ± SD ¹	6 ± 2	8 ± 8
Prednisolonbasistherapie ≥ 7,5 mg/d	37 %	
Prednisolonbasistherapie > 7,5 mg/d	11 %	44 %
Medikation mit Hydroxychloroquin	85 %	62 %
Medikation mit DMARD	89 %	54 %
Azathioprin	37 %	21 %
MTX	41 %	14 %
MMF	11 %	18 %
C3c [g/l] ^{4,5} ; M ± SD ¹	0,66 ± 0,15	0,97 ± 0,33
C4 ⁵ [g/l]; M ± SD ¹	0,10 ± 0,05	0,16 ± 0,01
erniedrigtes C3c ⁵ [n]	81 %	42 %
erniedrigtes C4 ⁵ [n]	58 %	54 %
letzte Bestimmung der Anti-dsDNA-Antikörper vor (oder kurz nach) Therapiebeginn positiv	63 %	66 %

¹Mittelwert (M) ± Standardabweichung (SD)

²basierend auf 16 gültigen Angaben

³eine Person wurde ausgeschlossen bei Stoßtherapie zu P0 ohne Basistherapie

⁴basierend auf gültigen Werten, die nach einem Methodenwechsel 2014 bestimmt wurden (n = 19)

⁵basierend auf 26 gültigen Angaben

Sowohl der Anteil weiblicher Personen und auch das Alter sind sehr gut vergleichbar. Auffällig ist ein deutlich niedrigerer durchschnittlicher SLEDAI in der Dresdner Kohorte. Auch die niedrigere durchschnittliche Dosierung von Prednisolon und die Tatsache, dass bei BLISS-76 deutlich mehr Patient*innen über 7,5 mg/d Prednisolon als Basistherapie erhielten (44 % vs. 11 %) sind Hinweise auf eine niedrigere Krankheitsaktivität in unserem Studienkollektiv. Es ist somit von einer deutlich höheren durchschnittlichen

Krankheitsaktivität bei BLISS-76 und einem deutlich höheren Anteil an Patient*innen mit stark erhöhter Krankheitsaktivität, auszugehen.

Interessant ist zudem die höhere Anzahl an Patient*innen mit Komplementerniedrigung. Die wahrscheinliche Begründung dafür sind unterschiedliche Eingangskriterien der Studien. Die BLISS-76-Studie forderte einen SLEDAI von mindestens 6 Punkten, die Zulassung für Belimumab in Deutschland, welche man als „Eingangskriterium“ für unsere Studie werten könnte, gilt aber für „Patient*innen, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z. B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012). Somit ist eine Übernahme der Therapie durch die Krankenkassen nicht nur über den SLEDAI, sondern z.B. auch über Aktivität bei erniedrigten Komplementproteinen zu rechtfertigen. Zudem ergaben Sekundäranalysen der Belimumab-Studien ein besseres Ansprechen bei Patient*innen mit erniedrigtem Serum-Komplement (van Vollenhoven et al., 2012). Diese Studien waren den behandelnden Dresdner Rheumatolog*innen bekannt. Ein weiterer möglicher Grund könnte die stärkere Medikation mit DMARDs sein, da diese zuverlässig auf den SLEDAI wirken, die Wirkung auf C3c und C4 zumindest für MTX bislang aber nicht eindeutig geklärt werden konnte (Sakthiswary & Suresh, 2014).

5.2.2 Erfüllung der EULAR/ACR2019-Kriterien

Zur Einschätzung der SLE-Kriterien wird die kombinierte Derivations- und Validationskohorte der EULAR/ACR2019-Kriterien herangezogen (Aringer et al., 2021).

Kranheitsdomäne	Symptom	Anzahl	Vergleich ¹
konstitutionell	Fieber > 38,3 °C	7 %	15 %
hämatologisch	Leukopenie	44 %	48 %
	Thrombozytopenie	37 %	16 %
	Autoimmun-Hämolyse	4 %	4 %
neuropsychiatrisch	Neuropsychiatrische Beteiligung	4 %	7 %
mukokutan	nicht-vernarbende Alopezie	11 %	36 %
	Orale Ulzera	19 %	27 %
	SCLE/DCLE	26 %	11 %
	ACLE	22 %	43 %
serös	pleurale oder perikardiale Beteiligung	22 %	16 %
	akute Perikarditis	7 %	5 %
muskuloskelettal	Gelenkbeteiligung	59 %	72 %
renal	Proteinurie > 0,5 g/24 h	33 %	33 %
	bioptisch nachgewiesene LN Kl. II oder V	11 %	11 %
	bioptisch nachgewiesene LN Kl. III oder IV	26 %	22 %
Antiphospholipidantikörper	nachgewiesene Antiphospholipidantikörper	26 %	26 %
Komplementproteine	erniedrigte C3c- oder C4-Level	100 %	72 %
	erniedrigte C3c- und C4-Level	81 %	46 %
SLE-spezifische Antikörper	positive dsDNA ⁺ - und/oder Sm-AAK [‡]	67 %	[†] 76/ [‡] 24 %

¹kombinierte Derivations- und Validationskohorte EULAR/ACR2019; n = 1197; (Aringer et al., 2021); prozentuale Anteile entsprechen Sensitivität in der Kohorte

Es zeigt sich eine grundsätzlich sehr gute Vergleichbarkeit zur genannten Kohorte. Erwähnenswert sind ein gehäuftes Vorkommen von Thrombozytopenie und etwas seltenere Haut- und Gelenkbeteiligung in unserer Kohorte. Ein auffällig gehäuftes Auftreten von Komplementerniedrigung ist bereits in Kapitel 5.2.1 begründet.

5.2.3 Antikörperstatus

Nun erfolgt der Vergleich des Antikörperstatus der Patient*innen mit Literaturdaten.

Tabelle 52: Autoantikörper des Studienkollektivs im Vergleich zur Literatur

	Anzahl	Vergleich ³
dsDNA-Antikörper	67 %	78 % ¹
SS-A/Ro-Antikörper	37 %	25 % ¹
Sm-Antikörper	15 %	10 % ¹
Histon-Antikörper	22 %	33 % ²
Nukleosom-Antikörper	33 %	48 % ²
U1-RNP-Antikörper	30 %	13 % ¹

¹(Cervera et al., 1993)

²(Chabre et al., 1995)

³Werte weichen je nach Quelle teilweise deutlich ab

Grundsätzlich entspricht das Autoantikörperprofil den angegebenen Literaturwerten. Die vorhandenen Abweichungen können durch geänderte Klassifikationskriterien des SLE, durch unterschiedliche Testmethoden und durch die grundsätzlich voneinander abweichende Prävalenz der Autoantikörper in verschiedenen Studien erklärt werden, ein Hinweis auf eine mögliche Selektion unserer Kohorte ergibt sich daraus nicht.

5.3 Zeitpunktübergreifende Ergebnisse

Zuerst erfolgt die Diskussion des Therapieerfolgs, der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, der Krankheitsschübe, Prednisolonstoßtherapien und weiteren Änderungen der medikamentösen Therapie.

5.3.1 Therapieerfolg

Mit 78% als erfolgreich eingeschätzten und 56 % weiterhin aktiven Therapien lässt sich die Therapie mit Belimumab am UKD für viele Patient*innen mit teilweise jahrelanger Leidensgeschichte und therapierefraktärer Erkrankung als Erfolg einschätzen. Zu den Grenzen bei Interpretation dieser Zahlen siehe Kapitel 5.1.2.

5.3.2 Krankheitsschübe und Prednisolonstoßtherapien

Im Vergleich zur BLISS-56-Kohorte (Navarra et al., 2011), die hier aufgrund des ähnlichen langen Beobachtungszeitraumes zum Vergleich herangezogen wurde, ergibt sich eine niedrigere Rate an BILAG-Schüben. Während in der Therapiegruppe von BLISS-56 nach ca. 1 Jahr ca. 15 % der Patient*innen einen BILAG-A oder zwei BILAG-B-Schübe erlitten, betrifft dies in unserer Kohorte lediglich 1 Person (4 %). Hierbei ist allerdings die oben diskutierte fehlende standardisierte Dokumentation der Schübe in dieser Routinekohorte zu beachten.

Bei BLISS-76 gab es in der Therapiegruppe in 8 % der Fälle Verstöße gegen das Protokoll im Sinne der Erhöhung von Prednisolon um mehr als 5 mg/d nach 24 Wochen. Von 6 Prednisolon-Stoßtherapien in unserer Kohorte wurden 2 (somit bei 8 % der Patient*innen) nach der 24. Woche durchgeführt und waren damit ähnlich häufig notwendig. Somit kann der Einfluss dieses *Confounders* als ähnlich schwerwiegend wie in den Zulassungsstudien betrachtet werden.

5.3.3 weitere Medikamente

Es zeigt sich, dass im Beobachtungszeitraum beim Großteil der Patient*innen keine Veränderung der konventionellen Immunmodulation erfolgte. Bei 3 Patient*innen erfolgte eine Dosisreduktion, was ein Zeichen des Belimumab-Erfolgs ist, aber potenziell zu einem Unterschätzen der Therapieeffektivität führen könnte. Bei 10 Patient*innen (37 %) erfolgte eine potenziell wirkungssteigernde Änderung der medikamentösen Standardtherapie. Hier ist aber zu beachten, dass auch mäßige Dosiserhöhungen einbezogen wurden und 4 dieser 10 Ereignisse bei Personen auftraten, deren Therapie als nicht erfolgreich eingeschätzt

wurde. So wurden bis zum *Last visit* bei etwa der Hälfte der Patient*innen mit Therapieerfolg Medikamente in ihrer Dosis reduziert oder ersatzlos beendet, während lediglich bei einem Drittel der Patient*innen mit Therapieerfolg eine potenziell wirkungsfördernde Änderung der Standardtherapie erfolgte. Insgesamt ist der Effekt dieses *Confounders* somit als mäßig einzuschätzen.

5.3.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Bei insgesamt 4 (15 %) der 27 Patient*innen traten Hautreaktionen auf, die möglicherweise auf die Therapie zurückzuführen waren, im zeitlichen Zusammenhang von Minuten oder Tagen nach den ersten Infusionen lagen 3 davon. Von 7 Patient*innen mit primär subkutaner Therapie berichtete eine Person von Hautveränderungen. Dies entspricht etwa den Zulassungsstudien, so traten bei BLISS-76 bei 16 % der Patient*innen in der 10 mg/kg-Therapiegruppe Hypersensitivitätsreaktionen auf (Furie et al., 2011), bei subkutaner Gabe bei 6 % (Stohl et al., 2017).

5.4 Zeitpunktabhängige Ergebnisse

Nun erfolgt die Diskussion der Ergebnisse in Abhängigkeit der Zeitpunkte *P0* bis *P12* und *LVB*, die sich auf das gesamte Studienkollektiv beziehen.

5.4.1 Datumsdifferenzen

Trotz retrospektiver Datenanalyse zeigt sich wenig Abweichung der tatsächlichen Untersuchung vom geforderten Datum. Dies ist unter anderem durch eine standardisierte Nachbeobachtung im UKD bei Therapiebeginn mit Belimumab und die Beachtung der EULAR-Empfehlungen zur routinemäßigen Untersuchung von SLE- Patient*innen (Mosca et al., 2010) zu erklären.

5.4.2 Prednisolonbasistherapie

Innerhalb von 12 Monaten sank die durchschnittliche Prednisolondosis signifikant von 5,8 mg/d auf 5,0 mg/d, bis zum Zeitpunkt *LVB* sank die durchschnittliche Prednisolondosis weiter auf 3,3 mg/d. Langfristig benötigten 7 Patient*innen keine dauerhafte Prednisolontherapie mehr. Beide Feststellungen sprechen deutlich für eine langfristig gute Kontrolle der Krankheitsaktivität bei diesen Patient*innen.

Weiterhin konnte bei 2 von 3 Patient*innen mit einer Prednisolondosis von mehr als 7,5 mg/d ein langfristiger Therapieerfolg erzielt und die Prednisolonbasistherapie auf unter 7,5 mg/d gesenkt werden.

5.4.3 Symptome

Es zeigt sich eine deutliche Abnahme der Symptome innerhalb von 12 Monaten unter Therapie. Während Fatigue deutlich seltener vorkam, bei einigen Patient*innen aber weiterhin vorhanden war, waren ein aktives Lupus-Exanthem und Arthritis bei fast keiner Person mit aktiver Therapie mehr vorhanden. Hier ist zu beachten, dass beide zuletzt genannte Symptome auch klassische Symptome eines SLE-Schubes sind, dessen Beendigung auch spontan möglich ist, während Fatigue eher ein chronisches, nicht grundsätzlich immunologisch mediiertes Symptom darstellt.

5.4.4 Paraklinik

Es zeigen sich signifikante Anstiege der Komplementproteine. Bei BLISS-76 (Furie et al., 2011) ist ein medianer Anstieg des C4 um 52 % bei Patient*innen mit pathologischem C4

zum Startzeitpunkt beschrieben. Wertet man diese auch in unserer Kohorte getrennt aus, beträgt der Median der prozentualen Anstiege des C4-Werts innerhalb von 12 Monaten 29 %, bis zum Zeitpunkt *LVB* 63 %.

Der Anstieg in der Untergruppe mit pathologischem C3c zu Therapiebeginn (n=12; Patient*innen mit wechselnder Methode zur Bestimmung von C3c nicht berücksichtigt) beträgt 16 % innerhalb von 12 Monaten und 21 % Prozent bis zum Zeitpunkt *LVB* im Vergleich zu 21 % bei BLISS-76. Somit zeigen sich grundsätzlich mit der Literatur sehr gut vergleichbare Änderungen der Komplementproteine.

Ein numerischer Rückgang von Leukozyten und neutrophilen Granulozyten lässt sich mit der Senkung der Prednisolonbasistherapie erklären. Die Abnahme der Lymphozyten, die bei isolierter Betrachtung einer Prednisolonsenkung kontraintuitiv wäre, lässt sich möglicherweise zum Teil mit dem Wirkungsmechanismus von Belimumab, der Inhibition von B_{Ly}S, erklären.

5.4.5 Scores

Es zeigt sich eine Reduktion des medianen SLEDAI um 2 Punkte bei Betrachtung der gesamten Kohorte; der Mittelwert sank um 1,5 Punkte.

Zur klinischen Einordnung dieses Wertes ist zu sagen, dass der SRI eine Reduktion um mindestens 4 Punkte, Gladman et al. im Jahr 2000 eine Reduktion um mindestens 3 Punkte (zitiert nach Choi et al., 2016) als klinisch signifikante Änderung (bzw. *minimally clinical important change* oder *MCID*) definieren.

Eine Verbesserung des SLEDAI von mindestens 4 Punkten erreichten 6 (22 %), eine Verbesserung von mindestens 3 Punkten 7 (27 %) und von mindestens 2 Punkten 14 (54 %) Patient*innen. Somit konnte ein knappes Drittel eine klinisch signifikante Verbesserung innerhalb von 12 Monaten erreichen.

Betrachtet man die Patient*innen, die länger als 12 Monate behandelt wurden, erreichten 9 (33 %) eine Besserung um mindestens 4 Punkte, 16 (59 %) eine Besserung um mindestens 2 Punkte und somit ähnliche Werte.

Dies liegt unter der Rate an Personen mit SLEDAI-Reduktion von sowohl Therapie- (41 %) als auch Placebogruppe (34 %) in der BLISS-76-Kohorte, die Werte bei BLISS-52 liegen sogar noch höher (58 % bzw. 46 %).

Mögliche Gründe sind die deutlich höhere Krankheitsaktivität der Patient*innen in den Zulassungsstudien (s. 5.2.1) und die fehlende Verlaufsbestimmung von Anti-dsDNA-Antikörpern (5.1.4).

Weiterhin ist zu beachten, dass bei 5 Patient*innen der SLEDAI zu Beginn der Belimumab-Therapie weniger als 4 Punkte betrug, womit eine Verringerung um 4 Punkte nicht möglich war. Aufgrund der fehlenden Verlaufsbestimmung von Anti-dsDNA-Antikörpern war dies auch bei Patient*innen mit einem SLEDAI von 4 oder 5 Punkten und positiven Anti-dsDNA-Antikörpern zu Therapiebeginn nicht möglich; dies betrifft weitere 3 Patient*innen.

5.4.6 Angaben auf der visuellen Analogskala

Es wurden lediglich in 6 Fällen gültige Angaben für die Krankheitsaktivität aus ärztlicher Sicht sowohl zum Zeitpunkt P0 als auch P12 gemacht. In keinem dieser Fälle wurde eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Sinne des SRI dokumentiert. Aufgrund der unzureichenden Datenqualität wird auf die Berechnung des gesamten SRI verzichtet.

5.5 Auswertung nach Patient*innengruppen

Es folgt die Diskussion der Ergebnisse einzelner Patient*innengruppen.

5.5.1 Aktive Organbeteiligungen bei Belimumab-Beginn

Zuerst soll verglichen werden, wie häufig eine jemals vorhandene Organbeteiligung auch bei Belimumab-Beginn aktiv war und somit potenziell in die Indikationsstellung einbezogen wurde.

*Tabelle 53: Vergleich der Anzahl an Patient*innen mit jemals vorhandener und bei Belimumab-Beginn aktiver Organbeteiligung (n = 27)*

Organbeteiligung	jemals vorhanden	bei Belimumab-Beginn aktiv
Arthritis	16	6
Fatigue	n. e. ¹	18
ACLE/SCLE	10	5
Raynaud	n. e. ¹	10
Leukopenie	12	5
Thrombozytopenie	10	5
langfristig hoher Prednisolonbedarf	n. e. ¹	9
Serositis	6	2
jegliche Nierenbeteiligung	9	6

¹nicht erhoben, da kein EULAR/ACR2019-Kriterium

Es zeigt sich für alle Parameter eine deutliche Differenz zwischen jemals vorhandener und bei Belimumab-Beginn aktiver Organbeteiligung. Dies ist damit zu erklären, dass Symptome, die bei Erstdiagnose oder vorherigen Schüben aufgetreten sind, nicht zwingend im weiteren Krankheitsverlauf bzw. auch bei weiteren Krankheitsschüben vorhanden sein müssen. Dies kann mit einer begonnenen Standardtherapie, mit dem natürlichen Krankheitsverlauf, aber auch der damals vorhandenen Einschränkung der Indikation auf den nicht-renalen SLE erklärt werden.

5.5.2 Patient*innen mit Arthritis

Bei 4 von 6 (67 %) Patient*innen konnten arthritische Beschwerden durch Belimumab nachhaltig reduziert werden. Es zeigten sich signifikante Veränderungen von klinischen Scores und Komplementproteinen in dieser Untergruppe. Sowohl Swollen als auch Tender Joints konnten effektiv reduziert werden. Im Vergleich zu den Zulassungsstudien zeigen sich somit ähnliche Effekte, hier zeigten sich bei 57 % der Patient*innen in der Therapiegruppe im Vergleich zu 49 % in der Placebogruppe Verbesserung der Arthritis (Manzi et al., 2012). Insgesamt sprechen diese Daten für eine gute Wirksamkeit von Belimumab gegen arthritische Beschwerden, eine Verallgemeinerung ist bei Beachtung der eher niedrigen Fallzahl aber nur begrenzt möglich.

5.5.3 Patient*innen mit Fatigue

Das Symptom Fatigue wurde bei 5 von 18 (28 %) Patient*innen innerhalb von 12 Monaten nach Therapiebeginn nicht mehr dokumentiert. Im weiteren Therapieverlauf stieg diese Zahl sogar auf 9 von 18 (50 %) Patient*innen. Es zeigten sich signifikante Veränderungen von klinischen Scores und Komplementproteinen in dieser Untergruppe. Das Symptom Fatigue wurde zum Zeitpunkt *P12* deutlich seltener angegeben. Der Mittelwert des FACIT-Fatigue änderte sich hingegen kaum. Der Median sank bis *P6* und liegt zu *P12* um 6 Punkte höher als zum Therapiebeginn, wobei eine höhere Punktzahl weniger Fatigue bedeutet. Bei gleichbleibenden Konfidenzintervallen kann dieser Effekt aber nicht statistisch gezeigt werden.

Es ist zu beachten, dass die Korrelation zwischen FACIT-Fatigue und krankheitsbezogener Lebensqualität in den Belimumab-Zulassungsstudien allenfalls als moderat eingeschätzt wird, der Score aber trotzdem als geeignet zur Differenzierung von Respondern angesehen wird (Rendas-Baum et al., 2021). Weiterhin zeigt sich bei Betrachtung gültiger Paare ein numerischer Anstieg von 3 Punkte, was dem unteren Grenzbereich der *MCID* des FACIT-Fatigue entspricht (Lai et al., 2011). Im Endeffekt sind die nicht regelmäßige Erhebung des Scores und die niedrige Fallzahl in dieser Studie als größte Störfaktoren anzunehmen.

5.5.4 Patient*innen mit Exanthem

Es zeigt sich ein Rückgang des Lupus-Exanthems bei allen 6 von 6 (100 %) Patient*innen innerhalb von 12 Monaten. Allerdings zeigt sich, dass es im weiteren Therapieverlauf weiterhin Patient*innen mit erneut auftretender Hautsymptomatik gab. Es zeigten sich signifikante Veränderungen von klinischen Scores und nur knapp nicht signifikante

Anstiege der Komplementproteine in dieser Untergruppe. Somit sind die Ergebnisse dieser Studie mit der beschriebenen guten Wirksamkeit auf ein aktives Lupus-Exanthem vereinbar. Im Vergleich zu den Zulassungsstudien, in denen 45% der Therapiegruppe im Vergleich zu 33% der Placebogruppe Verbesserungen in der mukokutanen Domäne aufwiesen, liegt diese Zahl hier formal höher. Hier könnten bei niedriger Fallzahl Zufallseffekte eine Rolle spielen; aber auch Regionen mit höherer UV-Einstrahlung in den Zulassungsstudien könnte auf die stark UV-beeinflusste Hautentzündung Einfluss haben.

5.5.5 Patient*innen mit Raynaud-Symptomatik

Es zeigt sich ein Rückgang der Raynaud-Symptomatik bei 4 von 11 (36%) Patient*innen innerhalb von 12 Monaten und 5 (45%) Patient*innen im weiteren Therapieverlauf. Es zeigten sich signifikante Veränderungen von klinischen Scores und Komplementproteinen in dieser Untergruppe.

Bisher gibt es keine Arbeit, die sich explizit mit der Effektivität von Belimumab auf dieses häufige Symptom auseinandersetzt, womit diese Arbeit ein Hinweis auf eine mögliche Wirksamkeit sein könnte. Der Unterschied in der Raynaud-Symptomatik ist aber formal nicht signifikant.

5.5.6 Patient*innen mit hämatologischer Beteiligung

Es zeigt sich kein signifikanter Einfluss auf Leuko- oder Thrombopenie. Insgesamt zeigten sich bei den Patient*innen mit hämatologischer Beteiligung aber eine Tendenz zur Verbesserung der klinischen Scores und signifikant angestiegene Komplementproteine.

Auch wenn bei 8 von 9 dieser Patient*innen insgesamt ein Therapieerfolg festgestellt werden kann, gibt es keine Hinweise darauf, dass die hämatologische Beteiligung der Patient*innen hier relevant gebessert wurde. Dies deckt sich mit Analysen aus den Zulassungsstudien (Manzi et al., 2012), in denen numerisch sogar weniger Patient*innen der Therapiegruppe (45%) eine SLEDAI-wirksame Veränderung der hämatologischen Beteiligung hatten als in der Placebogruppe (26%), s. dazu 1.2.2.2.

5.5.7 Patient*innen mit hohem Prednisolonbedarf

Es zeigte sich eine deutliche, signifikante Senkung der durchschnittlichen Prednisolondosis bei Patient*innen mit initial hohem Prednisolonbedarf. Dieser Effekt konnte innerhalb von 12 Monaten deutlich beobachtet werden, bis zum Zeitpunkt *LVB* zeigt sich eine insgesamt glukokortikoidarme Therapiekontrolle bei diesen Patient*innen.

Die Abnahme klinischer Scores zeigte sich hier weniger signifikant als in anderen Untergruppen. Dies könnte durch die Senkung der Prednisolondosen mitbedingt sein. Es gab einen signifikanten Anstieg der C4-Konzentration im Serum der Patient*innen.

Ein direkter Vergleich zu den Zulassungsstudien ist hier nicht möglich, da diese lediglich Patient*innen mit mehr als 7,5 mg/d Prednisolon pro Tag getrennt betrachten.

5.5.8 Patient*innen mit aktiver Lupusnephritis

In dieser Untergruppe zeigte sich lediglich eine knapp nicht-signifikante Änderung des Komplementproteins C4 und des ECLAM, wobei dieser Score als einziger keine renalen Parameter einbezieht. Insgesamt ist von einem, mit den hier angewandten Mitteln, weniger greifbaren Therapieeffekt als bei Untergruppen ähnlicher Personenzahl (Arthritis, Exanthem) auszugehen. Weiterhin ist innerhalb von 12 Monaten kein gleichgerichteter numerischer Unterschied in den Scores zu beobachten. Auch durch synthetische Anwendung der Endpunkte aus den Zulassungsstudien auf die verschiedenen Zeitpunkte ergibt sich kein Hinweis für oder gegen die Wirksamkeit von Belimumab auf Patient*innen mit Lupusnephritis. Es ist zu beachten, dass die Indikationsstellung für Belimumab lediglich bei einer Person vordergründig auf dem Vorhandensein einer Lupusnephritis gründete.

5.6 Relevanteste Ergebnisse

Es zeigt sich trotz retrospektiver Datenanalyse durch Umsetzung der EULAR-Empfehlungen eine gute Datenqualität. Die Aussagekraft der Studie ist allerdings im Vergleich zur randomisierten Interventionsstudie begrenzt, insbesondere in Hinblick auf den schubförmigen Charakter der Erkrankung.

Es erfolgt die Betrachtung eines aussagekräftigen Studienkollektivs mit guter Vergleichbarkeit zu den Zulassungsstudien. Insgesamt besteht im Vergleich eine niedrigere Krankheitsaktivität bei leicht höherem Komplementverbrauch.

Fast 80 % der begonnenen Therapien mit Belimumab am UKD wurden durch die behandelnden Ärzt*innen und die Patient*innen als erfolgreich eingeschätzt. Der Effekt von Stoßtherapien und sonstigen Medikamentenanpassungen war als geringfügig.

Bei Betrachtung des gesamten Studienkollektivs zeigt sich ein deutlicher Rückgang von Arthritis und Hauterscheinungen. Auch ein Rückgang des sonst oft therapieresistenten Symptoms Fatigue kann beobachtet werden. Paraklinisch zeigt sich ein deutlicher Anstieg von Komplementproteinen. Klinische Scores wurden sichtbar reduziert, trotz der durchschnittlich niedrigeren Krankheitsaktivität konnten überzeugende Ergebnisse erreicht werden. Besonders langfristig wurde eine deutliche Senkung der Prednisolonbasistherapie erreicht.

Überzeugende Wirksamkeit erreichte die Therapie bei Patient*innen mit Arthritis, Patient*innen mit Exanthem und Patient*innen mit einem hohen Prednisolonbedarf. Es zeigten sich Hinweise auf eine Wirksamkeit bei Patient*innen mit Fatigue und Patient*innen mit Raynaud. Keine Hinweise auf Wirksamkeit bzw. Hinweise, die eher gegen eine Wirksamkeit sprechen, zeigten sich bezüglich einer hämatologischen Beteiligung. Für Patient*innen mit Lupusnephritis lässt sich bei erst 2021 erteilter Zulassung für diese Indikation anhand der vorhandenen Daten naturgemäß keine fundierte Aussage ableiten.

5.7 Ausblick

Es zeigen sich auch anhand dieser Arbeit zahlreiche interessante Fragestellungen für weitere Untersuchungen auf.

Für die Anwendung von Belimumab bei Lupusnephritis liegen bislang kaum Real-World-Daten abseits der Zulassungsstudie vor, dies wäre sicherlich eine der dringendsten zu klärenden Fragen in nächster Zeit.

Zur Wirksamkeit von Belimumab auf die häufige Raynaud-Symptomatik liegen bis dato kaum Untersuchungen vor, ein Wirksamkeitsnachweis diesbezüglich könnte für viele Patient*innen einen Zugewinn an Lebensqualität bedeuten.

Auch die Wirksamkeit bei Patient*innen mit niedriger Krankheitsaktivität könnte weiter untersucht werden.

Zuletzt sollte auch die Wirksamkeit bei hämatologischer Beteiligung näher beleuchtet werden, um auf eine eindeutige Datenbasis bezüglich einer möglichen (Nicht-)Wirksamkeit zurückgreifen zu können.

6 Zusammenfassung

Diese Arbeit untersucht die Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers Belimumab bei Patient*innen mit systemischem Lupus erythematodes in einer monozentrischen Routinekohorte. Besonderes Augenmerk lag auf der Betrachtung des Ansprechens einzelner Organmanifestationen. Es sollten Subgruppen mit hoher oder niedriger Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen identifiziert werden.

Es erfolgte eine retrospektive Auswertung von regelmäßig und standardisiert erhobenen Patient*innendaten. Betrachtet wurden dokumentierte Symptome, Laborparameter und daraus abgeleitete klinische Scores. Betrachtet wurden 4 Zeitpunkte in den ersten 12 Monaten der Therapie und ein weiterer *Last visit*-Zeitpunkt zur Evaluation des Langzeiterfolges. Bei Patient*innen, deren Therapie vorzeitig beendet wurde, wurden die Werte der letzten Beobachtung unter Therapie übernommen. Es erfolgte eine Auswertung in Untergruppen, abhängig vom Nachweis von Organmanifestationen zu Therapiebeginn.

Untersucht wurde ein aussagekräftiges Studienkollektiv mit eher niedriger Krankheitsaktivität. Die Therapie mit Belimumab am UKD wurde für die meisten Patient*innen als erfolgreich bewertet; von 27 Therapien wurden 21 (78 %) von den behandelnden Ärzt*innen als erfolgreich eingeschätzt, was auf eine gute Wirksamkeit in der Population hinweist. Die Zahl symptomfreier Personen stieg innerhalb von 12 Monaten von 1 auf 7 und im weiteren Therapieverlauf auf 10. Es zeigten sich signifikante Änderungen von klinischen Scores und Komplementproteinen; so fiel der mediane SLEDAI von 6 auf 4 Punkte und das mediane C4 stieg von 0,09g/l innerhalb von 12 Monaten auf normwertige 0,10g/l sowie im weiteren Verlauf auf 0,16g/l. Die mittlere Prednisolondosierung wurde innerhalb von 12 Monaten von 5,8mg/d auf 5,0mg/d und langfristig auf 3,3mg/d gesenkt.

Belimumab zeigte sich bei 6 von 6 Patient*innen mit Exanthem und 4 von 6 Patient*innen mit Arthritis mit fast vollständigem Symptommrückgang sehr gut wirksam. Von 10 Patient*innen mit einem initialem Prednisolonbedarf von $\geq 7,5$ mg/d konnten 6 ihre Prednisolondosis um mindestens 25 % senken. Das Symptom Fatigue wurde bei 6 von 18 Patient*innen nach 12 Monaten nicht mehr dokumentiert. Von 11 Patient*innen mit Raynaud-Symptomatik wurde ebendiese nach 12 Monaten nur noch von 7 dokumentiert. Es zeigten sich keine Hinweise auf eine Wirksamkeit auf Leuko- oder Thrombopenie.

In weiteren Studien könnte die Wirksamkeit von Belimumab bei Patient*innen mit Lupusnephritis, Raynaud-Symptomatik, Fatigue, hämatologischer Beteiligung und niedriger Krankheitsaktivität weiter untersucht werden.

7 Summary

This monocentric real-life study focuses on the efficacy of Belimumab, a monoclonal antibody inhibiting B-lymphocyte stimulator (BLyS), on disease activity in several organ domains of patients suffering from systemic lupus erythematosus. The aim of this study was to segregate subgroups with higher probability of response from those of lower probability.

We performed a retrospective analysis of routinely collected patient data, which was managed according to EULAR recommendations. Collected data include symptoms, laboratory findings, clinical scores, and co-medication of 5 visits per patient, including 4 visits during 12 months after initiation of Belimumab treatment and a single *last visit* before end of treatment respectively end of the data collection period. For data of patients who discontinued treatment we applied the *last observation carried forward* method. We identified subgroups depending on active organ involvement at therapy initiation.

The patient population consists of 27 patients suffering from SLE with good comparability to the phase III trials, albeit with lower disease activity. Therapy including Belimumab was rated successful by treating physicians and patients in 21 out of 27 (78 %) cases, which suggests good efficacy in this population. Patients not suffering from any of the examined symptoms rose from 1 to 7 within 12 months and further on to 10 in the long-term observation. There was a significant decline in clinical scores, with the median SLEDAI dropping from 6 to 4 points and a significant rise in hypocomplementemia, with a median C4 increase from 0,09g/L to 0,10g/L within 12 months and to 0,15g/L by last visit. Mean prednisone doses decreased from 5.8mg/d to 5.0mg/d within 12 months and further to 3.3mg/d in the long-term observation.

A clear decline in activity within 12 months was seen for patients suffering from rash (6 out of 6 therapies successful) and arthritis (4 out of 6 therapies successful) with good long-term efficacy. Out of 10 patients with high prednisone usage ($\geq 7,5$ mg/d) at baseline, 6 could reduce their prednisone dose by $\geq 25\%$ within 12 months, and 8 out of 10 in the long-term observation. Out 18 patients suffering from fatigue, 6 patients negated this symptom after 12 months of therapy. Out of 11 patients who reported Raynaud's phenomenon at baseline, only 7 still reported Raynaud's after 12 months. There was no evidence for benefits regarding leuko- or thrombocytopenia.

Further studies are needed to evaluate efficacy regarding lupus nephritis, Raynaud's phenomenon, fatigue, haematological involvement, and patients with low disease activity.

A Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Therapiedauer und beobachteten Zeitpunkte inkl. Legende	50
Abbildung 2: Therapieüberleben (n = 27).....	52
Abbildung 3: Abweichung des Untersuchungsdatums vom geplanten Datum (n = 103, M = 0,1, SD = 28,9)	55
Abbildung 4: Dokumentierte Symptome der einzelnen Patient*innen zu verschiedenen Zeitpunkten (n = 27; kein Auftreten von ausgewerteten Symptomen bei ID 127) [†]	57
Abbildung 5: Anzahl an Swollen Joints im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Arthritis (n = 6); gefüllte Symbole entsprechen fortgeführter letzter Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie	63
Abbildung 6: Anzahl an Tender Joints im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Arthritis (n = 6); gefüllte Symbole entsprechen fortgeführter letzter Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie	63
Abbildung 7: FACIT-Fatigue einzelner Patient*innen im Zeitverlauf (n = 14); *Confounding-Ereignis (Unfall) bei ID 113 Zeitpunkt P12.....	65
Abbildung 8: Darstellung des FACIT-Fatigue im Zeitverlauf (n = 11 - 12 pro Zeitpunkt von insgesamt 14 Patient*innen)	66
Abbildung 9: Leukozytenzahl und Prednisolondosis im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Leukopenie zu Therapiebeginn (n = 5); gefüllte Symbole entsprechen fortgeführter letzter Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie	70
Abbildung 10: Leukozytenzahl im Vergleich zur durchschnittlichen Prednisolondosis im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Leukopenie zu Therapiebeginn (n = 5); schraffierte Fläche entspricht fortgeführter letzter Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie	71
Abbildung 11: Thrombozytenzahl im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Thrombopenie zu Therapiebeginn (n = 5); gefüllte Symbole entsprechen fortgeführter letzter Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie	71
Abbildung 12: Thrombozytenzahl im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Thrombopenie zu Therapiebeginn (n = 5); schraffierte Flächen entsprechen fortgeführter letzter Beobachtung bei Pat. mit beendeter Therapie	72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeiten von Symptomen des SLE in verschiedenen Studienpopulationen (%).....	13
Tabelle 2: EULAR/ACR-Kriterien 2019 zur Klassifikation des SLE*	19
Tabelle 3: Parameter zur Charakterisierung des Studienkollektivs	29
Tabelle 4: Zeitpunktabhängige Parameter.....	31
Tabelle 5: Erhobene, aber nicht ausgewertete Parameter.....	32
Tabelle 6: Organmanifestationen	33
Tabelle 7: standardisierte Feststellung der jemals vorhandenen Organbeteiligungen	34
Tabelle 8: Normalverteilte Parameter	38
Tabelle 9: Nicht-normalverteilte Parameter	39
Tabelle 10: Charakterisierung des Studienkollektivs zu Therapiebeginn	42
Tabelle 11: Anzahl an Patient*innen, die jeweiliges ACR-2019-Kriterium erfüllen, geordnet nach Krankheitsdomänen ¹	43
Tabelle 12: Anzahl von Patient*innen mit nachgewiesenen Autoantikörpern.....	44
Tabelle 13: Jemals vorhandene Organbeteiligungen nach Domänen (1 = ja; 0 = nein)	45
Tabelle 14: Charakterisierung der bei Belimumab-Beginn aktiven Organbeteiligungen und der individuellen Therapieergebnisse	47
Tabelle 15: Komedikation. Anzahl der Patient*innen, die (jemals im Beobachtungszeitraum) mit dem jeweiligen Medikament behandelt wurden (n = 27; Zeitpunkte P0 bis P12)	53
Tabelle 16: Anzahl an Patient*innen mit jeweiliger Medikationsänderung zwischen P0 und P12 (n = 27).....	53
Tabelle 17: Anzahl an Patient*innen mit Therapieerfolg mit jeweiliger Medikationsänderung zwischen P0 und LVB (n = 21).....	53

Tabelle 18: Mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	54
Tabelle 19: Prednisolonbasistherapie im Zeitverlauf (n = 27; Mittelwerte; ohne Stoßtherapien)*	56
Tabelle 20: Anzahl an Patient*innen mit niedriger Prednisolondosis im Zeitverlauf (n = 27)*	56
Tabelle 21: Häufigkeit dokumentierter Symptome im Zeitverlauf (n = 27)*	57
Tabelle 22: Laborwerte im Zeitverlauf (n = 26, Median/ †Mittelwert)	58
Tabelle 23: Aktivitätsscores im Zeitverlauf (n = 27; Median).....	59
Tabelle 24: Anzahl an Patient*innen mit jeweiliger Veränderung des Aktivitätsscores zwischen P0 und P12 (n = 27; Anzahl)*	59
Tabelle 25: Angaben auf der visuellen Analogskala (n = gültige Werte, Median)*	60
Tabelle 26: Anzahl an Patient*innen mit jeweiliger aktiver Organbeteiligung bei Belimumab-Beginn (n = 27)	61
Tabelle 27: Aktivitätsscores im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Arthritis (n = 6; Median)*	62
Tabelle 28: Laborwerte im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Arthritis (n = 6; Median/ †Mittelwert)*	62
Tabelle 29: Häufigkeit angegebener Symptome im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Arthritis (n = 6; Mittelwerte)*	62
Tabelle 30: Aktivitätsscores im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Fatigue (n = 18; Median)*	64
Tabelle 31: Laborwerte im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Fatigue (n = 18; Median/ †Mittelwert)*	64
Tabelle 32: Häufigkeit angegebener Symptome im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Fatigue (n = 18)*	64
Tabelle 33: FACIT-Fatigue im Zeitverlauf (11 - 12 Werte je nach Zeitpunkt von insgesamt n = 14 Patient*innen mit min. einem Wert; Mittelwerte).....	65

Tabelle 34: Aktivitätsscores im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Hautbeteiligung (n = 6; Median/ †Mittelwert)	67
Tabelle 35: Laborwerte im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Hautbeteiligung (n = 6; Median)	67
Tabelle 36: Häufigkeit angegebener Symptome im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Hautbeteiligung (n = 6)	67
Tabelle 37: Aktivitätsscores im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Raynaud-Symptomatik (n = 11; Median)*	68
Tabelle 38: Laborwerte im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Raynaud-Symptomatik (n = 10; Median)*	68
Tabelle 39: Häufigkeit angegebener Symptome im Zeitverlauf bei Patient*innen mit Raynaud-Symptomatik (n = 10)*	68
Tabelle 40: Aktivitätsscores im Zeitverlauf bei Patient*innen mit hämatologischer Beteiligung (n = 9; Median)*	69
Tabelle 41: Laborwerte im Zeitverlauf bei Patient*innen mit hämatologischer Beteiligung (n = 9; Median/ †Mittelwert)*	69
Tabelle 42: Häufigkeit angegebener Symptome im Zeitverlauf bei Patient*innen mit hämatologischer Beteiligung (n = 9)*	69
Tabelle 43: Aktivitätsscores im Zeitverlauf bei Patient*innen mit hohem Prednisolonbedarf (n = 10; Median/ †Mittelwert)*	73
Tabelle 44: Laborwerte im Zeitverlauf bei Patient*innen mit hohem Prednisolonbedarf (n = 10; Median/ †Mittelwert)*	73
Tabelle 45: Häufigkeit angegebener Symptome im Zeitverlauf bei Patient*innen mit hohem Prednisolonbedarf (n = 10)*	73
Tabelle 46: Prednisolonbedarf im Zeitverlauf bei Patient*innen mit hohem Prednisolonbedarf zu Therapiebeginn (n = 10; Mittelwerte)*	74
Tabelle 47: Aktivitätsscores im Zeitverlauf bei Patient*innen mit aktiver Lupusnephritis (n = 6; Median/ †Mittelwert)*	75

Tabelle 48: Laborwerte im Zeitverlauf bei Patient*innen mit aktiver Lupusnephritis (n = 6; Median/ †Mittelwert)*	75
Tabelle 49: Häufigkeit angegebener Symptome im Zeitverlauf bei Patient*innen mit aktiver Lupusnephritis (n = 7)*	75
Tabelle 50: Anzahl an Patient*innen, die die Endpunkte der Zulassungsstudien zu verschiedenen Zeitpunkten erfüllen (n = 5, Ausschluss einer Person aufgrund von Nierenersatzverfahren)*	76
Tabelle 51: Daten des Studienkollektivs im Vergleich zu BLISS-76.....	82
Tabelle 52: Autoantikörper des Studienkollektivs im Vergleich zur Literatur	85
Tabelle 53: Vergleich der Anzahl an Patient*innen mit jemals vorhandener und bei Belimumab-Beginn aktiver Organbeteiligung (n = 27).....	91

Literaturverzeichnis

- Alarcón, G. S., Jr, G. M., Bastian, H. M., Roseman, J., Lisse, J., Fessler, B. J., Friedman, A. W., & Reveille, J. D. (2001). Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VIII. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. *Arthritis Care & Research*, 45(2), 191–202. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200104\)45:2<191::AID-ANR173>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200104)45:2<191::AID-ANR173>3.0.CO;2-2)
- Appel, G. B., Contreras, G., Dooley, M. A., Ginzler, E. M., Isenberg, D., Jayne, D., Li, L.-S., Mysler, E., Sánchez-Guerrero, J., Solomons, N., & Wofsy, D. (2009). Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 20(5), 1103–1112. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008101028>
- Aringer, M. (2014). *Aktuelle Therapieoptionen beim systemischen Lupus erythematoses / Martin Aringer* (3., neubearb. Auflage). UNI-MED Verlag AG. <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:101:1-2021091022280278628306>
- Aringer, M., Brinks, R., Dörner, T., Daikh, D., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R., Smolen, J. S., Wofsy, D., Boumpas, D. T., Kamen, D. L., Jayne, D., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., Diamond, B., Gladman, D. D., Hahn, B., Hiepe, F., Jacobsen, S., Khanna, D., ... Johnson, S. R. (2021). European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) SLE classification criteria item performance. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(6), 775–781. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219373>
- Aringer, M., Burkhardt, H., Burmester, G., Fischer-Betz, R., Fleck, M., Graninger, W., Hiepe, F., Jacobi, A., Kötter, I., Lakomek, H., Lorenz, H., Manger, B., Schett, G., Schmidt, R., Schneider, M., Schulze-Koops, H., Smolen, J., Specker, C., Stoll, T., ... Dörner, T. (2012). Current state of evidence on ‘off-label’ therapeutic options for systemic lupus erythematosus, including biological immunosuppressive agents, in Germany, Austria and Switzerland – a consensus report. *Lupus*, 21(4), 386–401. <https://doi.org/10.1177/0961203311426569>

- Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R., Smolen, J. S., Wofsy, D., Boumpas, D. T., Kamen, D. L., Jayne, D., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., Diamond, B., Gladman, D. D., Hahn, B., Hiepe, F., Jacobsen, S., Khanna, D., ... Johnson, S. R. (2019). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(9), 1151–1159. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214819>
- Aringer, M., & Kuhn, A. (2010). [Does cutaneous lupus erythematoses really exist?]. *Zeitschrift Fur Rheumatologie*, 69(5), 389–392. <https://doi.org/10.1007/s00393-010-0628-y>
- Aringer, M., & Schneider, M. (2014). Kochrezepte Systemischer Lupus erythematoses. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 73(6), 496–500. <https://doi.org/10.1007/s00393-013-1324-5>
- Aringer, M., & Schneider, M. (2016). Management des systemischen Lupus erythematoses. *Der Internist*, 57(11), 1052–1059. <https://doi.org/10.1007/s00108-016-0135-6>
- Aringer, M., & Smolen, J. S. (2006). Systemischer Lupus erythematoses: Aktivität und Outcome. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 65(2), 103–109. <https://doi.org/10.1007/s00393-006-0040-9>
- Asanuma, Y., Oeser, A., Shintani, A. K., Turner, E., Olsen, N., Fazio, S., Linton, M. F., Raggi, P., & Stein, C. M. (2003). Premature Coronary-Artery Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine*, 349(25), 2407–2415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035611>
- Bangert, E., Wakani, L., Merchant, M., Strand, V., & Touma, Z. (2019). Impact of belimumab on patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus: Review of clinical studies. *Patient Related Outcome Measures*, 10, 1–7. <https://doi.org/10.2147/PROM.S134326>
- Bencivelli, W., Vitali, C., Isenberg, D. A., Smolen, J. S., Snaith, M. L., Sciuto, M., & Bombardieri, S. (1992). Disease activity in systemic lupus erythematosus: Report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. III. Development of a computerised clinical chart and its application to the comparison of different indices of disease activity. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 10(5), 549–554.

- Bernatsky, S., Boivin, J.-F., Joseph, L., Manzi, S., Ginzler, E., Gladman, D. D., Urowitz, M., Fortin, P. R., Petri, M., Barr, S., Gordon, C., Bae, S.-C., Isenberg, D., Zoma, A., Aranow, C., Dooley, M.-A., Nived, O., Sturfelt, G., Steinsson, K., ... Ramsey-Goldman, R. (2006). Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, *54*(8), 2550–2557. <https://doi.org/10.1002/art.21955>
- Bertsias, G. K., Tektonidou, M., Amoura, Z., Aringer, M., Bajema, I., Berden, J. H. M., Boletis, J., Cervera, R., Dörner, T., Doria, A., Ferrario, F., Floege, J., Houssiau, F. A., Ioannidis, J. P. A., Isenberg, D. A., Kallenberg, C. G. M., Lightstone, L., Marks, S. D., Martini, A., ... Boumpas, D. T. (2012). Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *71*(11), 1771–1782. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201940>
- Brinks, R., Fischer-Betz, R., Sander, O., Richter, J. G., Chehab, G., & Schneider, M. (2014). Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus*, *23*(13), 1407–1411. <https://doi.org/10.1177/0961203314540352>
- Cervera, R., Khamashta, M. A., Font, J., Sebastiani, G. D., Gil, A., Lavilla, P., Doménech, I., Aydintug, A. O., Jedryka-Góral, A., & de Ramón, E. (1993). Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine*, *72*(2), 113–124.
- Cervera, R., Khamashta, M. A., & Hughes, G. R. V. (2009). The Euro-lupus project: Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus*, *18*(10), 869–874. <https://doi.org/10.1177/0961203309106831>
- Chabre, H., Amoura, Z., Piette, J.-C., Godeau, P., Bach, J.-F., & Koutouzov, S. (1995). Presence of nucleosome-restricted antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, *38*(10), 1485–1491. <https://doi.org/10.1002/art.1780381015>
- Choi, C.-B., Liang, M. H., & Bae, S.-C. (2016). Progress in defining clinically meaningful changes for clinical trials in nonrenal manifestations of SLE disease activity. *Arthritis Research & Therapy*, *18*. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0906-9>

- Davis, L. S., & Reimold, A. M. (2017). Research and therapeutics-traditional and emerging therapies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford, England)*, 56(suppl_1), i100–i113. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew417>
- Draborg, A. H., Duus, K., & Houen, G. (2012). Epstein-Barr Virus and Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012, e370516. <https://doi.org/10.1155/2012/370516>
- Elbirt, D., Asher, I., Mahlab-Guri, K., Bezalel-Rosenberg, S., Edelstein, V., & Stoeber, Z. (2014). *Blys Levels in Sera of Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and Serological Correlation*. 16, 6.
- Europäische Kommission. (2021, April 30). *Public Health—European Commission*. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 30.4.2021 über die Änderung der mit dem Beschluss K(2011)5195(endg.) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „Benlysta - belimumab“. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210430151660/dec_151660_de.pdf
- European Medicines Agency. (2011). *Summary of opinion (initial authorisation): Benlysta*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-benlysta_en.pdf
- Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Alunno, A., Aringer, M., Bajema, I., Boletis, J. N., Cervera, R., Doria, A., Gordon, C., Govoni, M., Houssiau, F., Jayne, D., Kouloumas, M., Kuhn, A., Larsen, J. L., Lerstrøm, K., Moroni, G., Mosca, M., Schneider, M., ... Boumpas, D. T. (2019). 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(6), 736–745. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>
- Fernández, M., Alarcón, G. S., Calvo-alén, J., Andrade, R., McGwin, G., Vilá, L. M., & Reveille, J. D. (2007). A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE. *Arthritis Care & Research*, 57(4), 576–584. <https://doi.org/10.1002/art.22672>
- Furie, R. A., Petri, M. A., Wallace, D. J., Ginzler, E. M., Merrill, J. T., Stohl, W., Chatham, W. W., Strand, V., Weinstein, A., Chevrier, M. R., Zhong, J., & Freimuth, W. W. (2009). Novel Evidence-Based Systemic Lupus Erythematosus Responder Index. *Arthritis and rheumatism*, 61(9), 1143–1151. <https://doi.org/10.1002/art.24698>

- Furie, R. A., Wallace, D. J., Aranow, C., Fettiplace, J., Wilson, B., Mistry, P., Roth, D. A., & Gordon, D. (2018). Long-Term Safety and Efficacy of Belimumab in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.j.)*, 70(6), 868–877. <https://doi.org/10.1002/art.40439>
- Furie, R., Petri, M., Zamani, O., Cervera, R., Wallace, D. J., Tegzová, D., Sanchez-Guerrero, J., Schwarting, A., Merrill, J. T., Chatham, W. W., Stohl, W., Ginzler, E. M., Hough, D. R., Zhong, Z. J., Freimuth, W., & van Vollenhoven, R. F. (2011). A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Study of Belimumab, a Monoclonal Antibody That Inhibits BLYS, in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 63(12), 3918–3930. <https://doi.org/10.1002/art.30613>
- Furie, R., Rovin, B. H., Houssiau, F., Malvar, A., Teng, Y. K. O., Contreras, G., Amoura, Z., Yu, X., Mok, C.-C., Santiago, M. B., Saxena, A., Green, Y., Ji, B., Kleoudis, C., Burriss, S. W., Barnett, C., & Roth, D. A. (2020). Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *New England Journal of Medicine*, 383(12), 1117–1128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001180>
- Gemeinsamer Bundesausschuss. (2012). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Belimumab. *Bundesanzeiger*, B3. <https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/vqIHbLeIFxKoOazKPfH/content/vqIHbLeIFxKoOazKPfH/BAanz%20AT%2019.09.2012%20B3.pdf?inline>
- Gladman, D. D., Ibañez, D., & Urowitz, M. B. (2002). Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *The Journal of Rheumatology*, 29(2), 288–291.
- Grossman, J. M. (2009). Lupus arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 23(4), 495–506. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2009.04.003>
- Gu, M., Cheng, Q., Wang, X., Yuan, F., Sam, N., Pan, H., Li, B., & Ye, D. (2019). *The impact of SLE on health-related quality of life assessed with SF-36: A systemic review and meta-analysis*. 12.
- Harigai, M., Kawamoto, M., Hara, M., Kubota, T., Kamatani, N., & Miyasaka, N. (2008). Excessive Production of IFN- γ in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Its Contribution to Induction of B Lymphocyte Stimulator/B Cell-Activating Factor/TNF Ligand Superfamily-13B. *The Journal of Immunology*, 181(3), 2211–2219. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.3.2211>

- Hay, E. M., Bacon, P. A., Gordon, C., Isenberg, D. A., Maddison, P., Snaith, M. L., Symmons, D. P., Viner, N., & Zoma, A. (1993). The BILAG index: A reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *The Quarterly Journal of Medicine*, *86*(7), 447–458.
- Houssiau, F. A., Vasconcelos, C., D’Cruz, D., Sebastiani, G. D., de Ramon Garrido, E., Danieli, M. G., Abramovicz, D., Blockmans, D., Mathieu, A., Direskeneli, H., Galeazzi, M., Gül, A., Levy, Y., Petera, P., Popovic, R., Petrovic, R., Sinico, R. A., Cattaneo, R., Font, J., ... Cervera, R. (2004). Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: Lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis & Rheumatism*, *50*(12), 3934–3940. <https://doi.org/10.1002/art.20666>
- Houssiau, F. A., Vasconcelos, C., D’Cruz, D., Sebastiani, G. D., Garrido, E. de R., Danieli, M. G., Abramovicz, D., Blockmans, D., Cauli, A., Direskeneli, H., Galeazzi, M., Gül, A., Levy, Y., Petera, P., Popovic, R., Petrovic, R., Sinico, R. A., Cattaneo, R., Font, J., ... Cervera, R. (2010). 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*, *69*(01), 61–64. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.102533>
- Human Genome Sciences Inc. (2016). *A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 76-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)* (Clinical trial registration Nr. NCT00410384). clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00410384>
- Huscher, D., Merkesdal, S., Thiele, K., Zeidler, H., Schneider, M., & Zink, A. (2006). Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *65*(9), 1175–1183. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.046367>
- Isenberg, D. A., Rahman, A., Allen, E., Farewell, V., Akil, M., Bruce, I. N., D’Cruz, D., Griffiths, B., Khamashta, M., Maddison, P., McHugh, N., Snaith, M., Teh, L. S., Yee, C. S., Zoma, A., & Gordon, C. (2005). BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group’s disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, *44*(7), 902–906. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh624>

- Jennekens, F. G. I., & Kater, L. (2002). The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: A literature investigation. *Rheumatology*, *41*(6), 605–618. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.6.605>
- Krishnan, S., Chowdhury, B., & Tsokos, G. C. (2006). Autoimmunity in systemic lupus erythematosus: Integrating genes and biology. *Seminars in Immunology*, *18*(4), 230–243. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2006.03.011>
- Kuhn, A., & Landmann, A. (2014). The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity*, *48–49*, 14–19. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.021>
- Kuhn, A., & Ruzicka, T. (2005). Classification of Cutaneous Lupus Erythematosus. In A. Kuhn, P. Lehmann, & T. Ruzicka (Hrsg.), *Cutaneous Lupus Erythematosus* (S. 53–57). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/3-540-26581-3_5
- Kwon, Y.-C., Chun, S., Kim, K., & Mak, A. (2019). Update on the Genetics of Systemic Lupus Erythematosus: Genome-Wide Association Studies and Beyond. *Cells*, *8*(10), 1180. <https://doi.org/10.3390/cells8101180>
- Lai, J.-S., Beaumont, J. L., Ogale, S., Brunetta, P., & Cella, D. (2011). Validation of the functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale in patients with moderately to severely active systemic lupus erythematosus, participating in a clinical trial. *The Journal of Rheumatology*, *38*(4), 672–679. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100799>
- Lesley, R., Xu, Y., Kalled, S. L., Hess, D. M., Schwab, S. R., Shu, H.-B., & Cyster, J. G. (2004). Reduced Competitiveness of Autoantigen-Engaged B Cells due to Increased Dependence on BAFF. *Immunity*, *20*(4), 441–453. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(04\)00079-2](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(04)00079-2)
- Leuchten, N., Milke, B., Winkler-Rohlfing, B., Daikh, D., Dörner, T., Johnson, S. R., Aringer, M., & ; on behalf of the SLE Classification Criteria Steering Committee. (2018). Early symptoms of systemic lupus erythematosus (SLE) recalled by 339 SLE patients. *Lupus*, *27*(9), 1431–1436. <https://doi.org/10.1177/0961203318776093>
- Lewis, E. J., & Schwartz, M. M. (2005). Pathology of lupus nephritis. *Lupus*, *14*(1), 31–38. <https://doi.org/10.1191/0961203305lu2056oa>

- Mackay, F., Woodcock, S. A., Lawton, P., Ambrose, C., Baetscher, M., Schneider, P., Tschopp, J., & Browning, J. L. (1999). Mice Transgenic for Baff Develop Lymphocytic Disorders along with Autoimmune Manifestations. *The Journal of Experimental Medicine*, *190*(11), 1697–1710.
- Mak, A., Cheung, M. W.-L., Chiew, H. J., Liu, Y., & Ho, R. C. (2012). Global Trend of Survival and Damage of Systemic Lupus Erythematosus: Meta-Analysis and Meta-Regression of Observational Studies from the 1950s to 2000s. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *41*(6), 830–839. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.11.002>
- Manzi, S., Sánchez-Guerrero, J., Merrill, J. T., Furie, R., Gladman, D., Navarra, S. V., Ginzler, E. M., D’Cruz, D. P., Doria, A., Cooper, S., Zhong, Z. J., Hough, D., Freimuth, W., & Petri, M. A. (2012). 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*, *71*(11), 1833–1838. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200831>
- Mauritz, E. (2015, September 2). *Ein Fall für Dr. House: Die komplizierteste Krankheit der Welt*. <https://kurier.at/wissen/ein-fall-fuer-dr-house-die-komplizierteste-krankheit-der-welt/150.287.006>
- Mok, C. C., Tang, S. S. K., To, C. H., & Petri, M. (2005). Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: A comparison of three ethnic groups. *Arthritis & Rheumatism*, *52*(9), 2774–2782. <https://doi.org/10.1002/art.21224>
- Mok, C., Cheung, M., Ho, L., Yu, K., & To, C. (2008). Risk and predictors of work disability in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, *17*(12), 1103–1107. <https://doi.org/10.1177/0961203308094280>
- Mosca, M., Bencivelli, W., Vitali, C., Carrai, P., Neri, R., & Bombardieri, S. (2000). The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, *9*(6), 445–450. <https://doi.org/10.1191/096120300678828640>

- Mosca, M., Tani, C., Aringer, M., Bombardieri, S., Boumpas, D., Brey, R., Cervera, R., Doria, A., Jayne, D., Khamashta, M. A., Kuhn, A., Gordon, C., Petri, M., Rekvig, O. P., Schneider, M., Sherer, Y., Shoenfeld, Y., Smolen, J. S., Talarico, R., ... Carmona, L. (2010). European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *69*(7), 1269–1274. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.117200>
- Navarra, S. V., Guzmán, R. M., Gallacher, A. E., Hall, S., Levy, R. A., Jimenez, R. E., Li, E. K.-M., Thomas, M., Kim, H.-Y., León, M. G., Tanasescu, C., Nasonov, E., Lan, J.-L., Pineda, L., Zhong, Z. J., Freimuth, W., Petri, M. A., & BLISS-52 Study Group. (2011). Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, *377*(9767), 721–731. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61354-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61354-2)
- Nelson, P. N., Reynolds, G. M., Waldron, E. E., Ward, E., Giannopoulos, K., & Murray, P. G. (2000). Monoclonal antibodies. *Molecular Pathology: MP*, *53*(3), 111–117. <https://doi.org/10.1136/mp.53.3.111>
- Nikolopoulos, D., Kostopoulou, M., Pieta, A., Karageorgas, T., Tseronis, D., Chavatza, K., Flouda, S., Rapsomaniki, P., Banos, A., Kremasmenou, E., Tzavara, V., Katsimbri, P., Fanouriakis, A., & Boumpas, D. T. (2020). Evolving phenotype of systemic lupus erythematosus in Caucasians: Low incidence of lupus nephritis, high burden of neuropsychiatric disease and increased rates of late-onset lupus in the ‘Attikon’ cohort. *Lupus*, *29*(5), 514–522. <https://doi.org/10.1177/0961203320908932>
- Obermoser, G., Sontheimer, R., & Zelger, B. (2010). Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates. *Lupus*, *19*(9), 1050–1070. <https://doi.org/10.1177/0961203310370048>
- Ordi-Ros, J., Sáez-Comet, L., Pérez-Conesa, M., Vidal, X., Mitjavila, F., Salomó, A. C., Pedragosa, J. C., Ortiz-Santamaria, V., Plana, M. M., & Cortés-Hernández, J. (2017). Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised clinical trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *76*(9), 1575–1582. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210882>

- Petri, M., Kim, M. Y., Kalunian, K. C., Grossman, J., Hahn, B. H., Sammaritano, L. R., Lockshin, M., Merrill, J. T., Belmont, H. M., Askanase, A. D., McCune, W. J., Hearsh-Holmes, M., Dooley, M. A., Von Feldt, J., Friedman, A., Tan, M., Davis, J., Cronin, M., Diamond, B., ... Buyon, J. P. (2009, Oktober 8). *Combined Oral Contraceptives in Women with Systemic Lupus Erythematosus* (world) [Research-article]. [Http://Dx.Doi.Org/10.1056/NEJMoa051135](http://Dx.Doi.Org/10.1056/NEJMoa051135); Massachusetts Medical Society. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051135>
- Piper, W. (2013). Krankheiten des Immunsystems. In W. Piper, *Innere Medizin* (S. 721–777). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-33108-4_8
- Rasmussen, N., Draborg, A., Nielsen, C., Jacobsen, S., & Houen, G. (2015). Antibodies to early EBV, CMV, and HHV6 antigens in systemic lupus erythematosus patients. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, *44*(2), 143–149. <https://doi.org/10.3109/03009742.2014.973061>
- Rendas-Baum, R., Baranwal, N., Joshi, A. V., Park, J., & Kosinski, M. (2021). Psychometric properties of FACIT-Fatigue in systemic lupus erythematosus: A pooled analysis of three phase 3 randomised, double-blind, parallel-group controlled studies (BLISS-SC, BLISS-52, BLISS-76). *Journal of Patient-Reported Outcomes*, *5*(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s41687-021-00298-x>
- Rúa-Figueroa, Í., Richi, P., López-Longo, F. J., Galindo, M., Calvo-Alén, J., Olivé-Marqués, A., Loza-Santamaría, E., Vicente, S. P., Erausquin, C., Tomero, E., Horcada, L., Uriarte, E., Sánchez-Atrio, A., Rosas, J., Montilla, C., Fernández-Nebro, A., Rodríguez-Gómez, M., Vela, P., Blanco, R., ... Pego-Reigosa, J. M. (2015). Comprehensive Description of Clinical Characteristics of a Large Systemic Lupus Erythematosus Cohort from the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) With Emphasis on Complete Versus Incomplete Lupus Differences. *Medicine*, *94*(1), e267. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000267>
- Sakthiswary, R., & Suresh, E. (2014). Methotrexate in systemic lupus erythematosus: A systematic review of its efficacy. *Lupus*, *23*(3), 225–235. <https://doi.org/10.1177/0961203313519159>
- Shore, D. (Produzent). (2004-2012). *House M.D.* Heel & Toe Films, Shore Z Productions, Bad Hat Harry Productions; Fox Broadcasting Company.

- Smith, C. D., & Cyr, M. (1988). The History of Lupus Erythematosus: From Hippocrates to Osler. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, *14*(1), 1–14.
[https://doi.org/10.1016/S0889-857X\(21\)00942-X](https://doi.org/10.1016/S0889-857X(21)00942-X)
- Smolen, J. S. (1987). Clinical and Serologic Features: Incidence and Diagnostic Approach. In J. S. Smolen & C. C. Zielinski (Hrsg.), *Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and Experimental Aspects* (S. 170–196). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-71642-3_11
- Stohl, W., Schwarting, A., Okada, M., Scheinberg, M., Doria, A., Hammer, A. E., Kleoudis, C., Groark, J., Bass, D., Fox, N. L., Roth, D., & Gordon, D. (2017). Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.j.)*, *69*(5), 1016–1027.
<https://doi.org/10.1002/art.40049>
- Strand, V., Levy, R. A., Cervera, R., Petri, M. A., Birch, H., Freimuth, W. W., Zhong, Z. J., & Clarke, A. E. (2014). 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*, *73*(5), 838–844.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202865>
- Sztejn bok, M., Stewart, A., Diamond, H., & Kaplan, D. (1971). Azathioprine in the treatment of systemic lupus erythematosus. A controlled study. *Arthritis & Rheumatism*, *14*(5), 639–645. <https://doi.org/10.1002/art.1780140511>
- Thomas, G., Mancini, J., Jourde-Chiche, N., Sarlon, G., Amoura, Z., Harlé, J.-R., Jouglu, E., & Chiche, L. (2014). Mortality Associated With Systemic Lupus Erythematosus in France Assessed by Multiple-Cause-of-Death Analysis. *Arthritis & Rheumatology*, *66*(9), 2503–2511. <https://doi.org/10.1002/art.38731>
- Thompson, J. S., Schneider, P., Kalled, S. L., Wang, L., Lefevre, E. A., Cachero, T. G., MacKay, F., Bixler, S. A., Zafari, M., Liu, Z.-Y., Woodcock, S. A., Qian, F., Batten, M., Madry, C., Richard, Y., Benjamin, C. D., Browning, J. L., Tsapis, A., Tschopp, J., & Ambrose, C. (2000). Baff Binds to the Tumor Necrosis Factor Receptor-Like Molecule B Cell Maturation Antigen and Is Important for Maintaining the Peripheral B Cell Population. *The Journal of Experimental Medicine*, *192*(1), 129–136.

- Tsokos, G. C. (2011). Systemic Lupus Erythematosus. *The New England Journal of Medicine*, 12.
- van Vollenhoven, R. F., Navarra, S. V., Levy, R. A., Thomas, M., Heath, A., Lustine, T., Adamkovic, A., Fettiplace, J., Wang, M.-L., Ji, B., & Roth, D. (2020). Long-term safety and limited organ damage in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: A Phase III study extension. *Rheumatology*, 59(2), 281–291. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez279>
- van Vollenhoven, R. F., Petri, M. A., Cervera, R., Roth, D. A., Ji, B. N., Kleoudis, C. S., Zhong, Z. J., & Freimuth, W. (2012). Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: High disease activity predictors of response. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71(8), 1343–1349. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200937>
- Vitali, C., Bencivelli, W., Isenberg, D. A., Smolen, J. S., Snaith, M. L., Sciuto, M., Neri, R., & Bombardieri, S. (1992). Disease activity in systemic lupus erythematosus: Report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 10(5), 541–547.
- Wallace, D. J., Ginzler, E. M., Merrill, J. T., Furie, R. A., Stohl, W., Chatham, W. W., Weinstein, A., McKay, J. D., McCune, W. J., Petri, M., Fettiplace, J., Roth, D. A., Ji, B., & Heath, A. (2019). Safety and Efficacy of Belimumab Plus Standard Therapy for Up to Thirteen Years in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.j.)*, 71(7), 1125–1134. <https://doi.org/10.1002/art.40861>
- Wallace, D. J., Navarra, S., Petri, M., Gallacher, A., Thomas, M., Furie, R., Levy, R., van Vollenhoven, R., Cooper, S., Zhong, Z., Freimuth, W., & Cervera, R. (2013). Safety profile of belimumab: Pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 22(2), 144–154. <https://doi.org/10.1177/0961203312469259>

- Wallace, D. J., Stohl, W., Furie, R. A., Lisse, J. R., McKay, J. D., Merrill, J. T., Petri, M. A., Ginzler, E. M., Chatham, W. W., McCune, W. J., Fernandez, V., Chevrier, M. R., Zhong, J., & Freimuth, W. W. (2009). A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of Belimumab in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, *61*(9), 1168–1178.
<https://doi.org/10.1002/art.24699>
- Wang, W., Zhou, H., & Liu, L. (2018). Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *158*, 502–516. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.09.027>
- Wanstrat, A., & Wakeland, E. (2001). The genetics of complex autoimmune diseases: Non-MHC susceptibility genes. *Nature Immunology*, *2*(9), 802–809.
<https://doi.org/10.1038/ni0901-802>
- Winzer, M., & Aringer, M. (2010). Use of methotrexate in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *28*(5 Suppl 61), S156-159.
- Yen, E. Y., & Singh, R. R. (2018). Brief Report: Lupus—An Unrecognized Leading Cause of Death in Young Females: A Population-Based Study Using Nationwide Death Certificates, 2000–2015. *Arthritis & Rheumatology*, *70*(8), 1251–1255.
<https://doi.org/10.1002/art.40512>

Anhang

A.1 SLE-Bogen

Patient	Datum:	JA	SIS	SLEDAI	a	stabil	progr.	ECLAM
Allgemeinsymptome						0,5		
1. Fatigue								
2. Fieber >39°C								
3. Lymphadenopathie								
4. RR: >150/90 mm Hg								
Haut/Schleimhaut/Gefäße						0,5	1,5	
5. Aktives Lupus-Exanthem		1	2					
6. Bullöse Hautläsionen		3						
7. Aktive Alopezie		1	2					
8. Schleimhaut-Ulcera		1	2					
9. Raynaud, Vasculitis leicht		1						
10. Vasculitis schwer (Ulcerationen, Mononeuritis)		3	8					
11. Frisches thromboembolisches Ereignis		1						
Gelenke								
12. Arthralgien (mindestens 2 Gelenke)								
13. Arthritis (Erguß)			4					
14. Gesicherte aktive Myositis			4			2		
15. Myalgien		1						
16. Muskelschwäche		2						
Lunge								
17. Pleurische Schmerzen			2					
18. Objektiv nachweisbare Pleuritis								
19. Nichtinfektiöses Effusat								
20. Atemnot bei interstitiellen Befunden								
21. Pericarditis			2			1		
22. Sterile Peritonitis/interstitielle Vasculitis								
ZNS							2	
23. Organisches Psychosyndrom, Depression		2	8					
24. Veränderte Bewußtseinslage, Krampfanfälle		3	8					
25. Hirnnervenlähmung		2	8					
26. Sehstörung			8					
27. Opiatresistente Kopfschmerzen			8					
28. Zerebrovaskuläres Ereignis (NICHT cAVK)			8					
29. BSG erste Stunde >25 mm/h Oder: Verminderte CH50								
30. Anti-dsDNA (RIA) >25 IU Oder: >50 IU		1	2					
31. Komplementverminderung Oder: Verminderte CH50			2					
32. Lupus-Antikoagulans		1						
33. CPK erhöht, Aldolase erhöht		2						
Niere							1	
34. Krea >1,3								
35. Proteinurie >0,5 g/24h Oder: >1,5 g/24h								
36. Pyurie								
37. Hämaturie oder 38. Zylinderurie								
Blutbild							1	
39. Hämolytische Anämie Hb > 8,0 Oder: Hb < 8,0		1	2					
40. Leukopenie < 3.000				1				
41. Neutropenie < 3.000		1						
42. Lymphopenie < 1.000		1						
43. Thrombopenie <100.000 Oder: < 40.000		1	1					
SUMME								

Danksagung

Herzlichen Dank möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Martin Aringer, Leiter der Sektion Rheumatologie am Universitätsklinikum Dresden, für seine sehr engagierte Betreuung, sein ehrliches Feedback und seine fachliche Unterstützung aussprechen.

Weiterhin danke ich den Mitarbeiter*innen der rheumatologischen Ambulanz für ihre unermüdliche Arbeit und besonders PD Dr. med. Nicolai Leuchten für seine Co-Betreuung dieses Projektes.

Ganz besonderer Dank gilt Katharina, die mir immer moralisch und praktisch zur Seite gestanden hat, meinen Eltern, für die unermüdliche Unterstützung auf meinem Lebensweg, und meiner Schwester Klara und ihrer Familie, für Aufheiterung und Abwechslung.

Anlage 1: Erklärungen zur Eröffnung des Promotionsverfahrens

Technische Universität Dresden

Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus

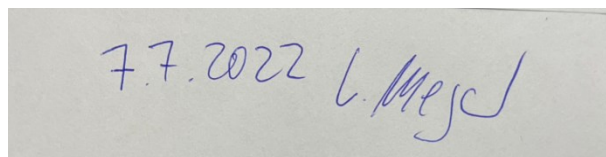
Promotionsordnungen Dr. med. und Dr. med. dent. vom 24.07.2011 bzw. 12.06.2020
Promotionsordnungen Dr. rer. medic. und PhD. vom 24.10.2014

1. Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.
2. Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Erstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:
Prof. Dr. Martin Aringer, Dr. Nicolai Leuchten
3. Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters bzw. einer kommerziellen Promotionsberaterin in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.
4. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.
5. Die Inhalte dieser Dissertation wurden in folgender Form veröffentlicht:
Es erfolgte bisher keine Veröffentlichung. (Stand: Juli 2022)
6. Ich bestätige, dass es keine zurückliegenden erfolglosen Promotionsverfahren gab.
7. Ich bestätige, dass ich die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden anerkenne.
8. Ich habe die Zitierrichtlinien für Dissertationen an der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden zur Kenntnis genommen und befolgt.
9. Ich bin mit den an der Technischen Universität Dresden geltenden „Richtlinien zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis, zur Vermeidung wissenschaftlichen Fehlverhaltens und für den Umgang mit Verstößen“ einverstanden.

Ort, Datum

Dresden

Unterschrift des bzw. der Promovierenden



7.7.2022 L. Mejs

(Anlage 1 und 2 sind an das Ende der Dissertation einzubinden)

Anlage 2: Bestätigung über Einhaltung der aktuellen gesetzlichen Vorgaben

Hiermit bestätige ich die Einhaltung der folgenden aktuellen gesetzlichen Vorgaben im Rahmen meiner Dissertation:

- ✓ das zustimmende Votum der Ethikkommission bei Klinischen Studien, epidemiologischen Untersuchungen mit Personenbezug oder Sachverhalten, die das Medizinproduktegesetz betreffen

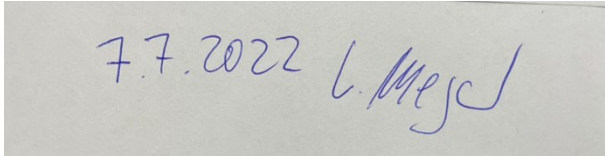
Aktenzeichen der zuständigen Ethikkommission: EK 49022011

- die Einhaltung der Bestimmungen des Tierschutzgesetzes
 - Aktenzeichen der Genehmigungsbehörde:
- die Einhaltung des Gentechnikgesetzes
 - Projektnummer:
- ✓ die Einhaltung von Datenschutzbestimmungen der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus und des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus.

Ort, Datum

Dresden

Unterschrift des bzw. der Promovierenden



7.7.2022 L. Mejsch