

## Neue Erkenntnisse zum multifaktoriellen Charakter des systemischen Lupus erythematoses

Zusammenfassung der Session „The diversity of SLE presentation“, präsentiert am virtuellen 12<sup>th</sup> International Congress on Autoimmunity 2021

Systemischer Lupus erythematoses (SLE) präsentiert sich in unterschiedlichen Bereichen als höchst heterogene Autoimmunerkrankung. Variable prädisponierende genetische, epigenetische, hormonelle und umweltbedingte Faktoren kombiniert mit einer Vielzahl an möglichen Organmanifestationen führen zu individuellen Verläufen, Prognosen und therapeutischem Erfolg. Am diesjährigen virtuellen International Congress on Autoimmunity diskutierten Experten über neue Einblicke in prädisponierende Faktoren, neue Klassifizierungskriterien der European League Against Rheumatism in Zusammenarbeit mit dem American College of Rheumatology (EULAR/ACR Update 2019<sup>1,2</sup>) sowie neue Therapieansätze für SLE-Patienten.

### Armut und geringer sozialökonomischer Status als negative prognostische Marker für SLE Patienten

Obwohl die Inzidenz von SLE kontinuierlich ansteigt<sup>3</sup>, ist die Bewusstseinsbildung für diese Erkrankung weltweit noch deutlich zu gering. Neuen Studien zufolge spielt die ethnische Zugehörigkeit im Sinne der Genetik eine eher untergeordnete Rolle im Vergleich zum sozialökonomischen Status der unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen (z. B. GLADEL Studie).<sup>4</sup> Durch den niedrigeren sozialökonomischen Status und der daraus resultierenden Armut fehlt gewissen Bevölkerungsgruppen weltweit der Zugang zu adäquater Ausbildung und Wissen, wie auch zu medizinischer Versorgung. Dadurch stehen geringer sozioökonomischer Status und Armut in direktem Zusammenhang mit einem negativen Krankheitsverlauf hinsichtlich Mortalität, Progression und Aktivität der Erkrankung.<sup>5</sup>

Die Experten waren sich einig, dass der erste Schritt zur Veränderung dieser dramatischen Situation eine verstärkte Bewusstseinsbildung in der Bevölkerung für SLE sein muss. Die Einbindung prominenter Persönlichkeiten, die selbst an SLE erkrankt sind (z. B. Selena Gomez und Lady Gaga), wurde von den Experten als sinnvolle Möglichkeit präsentiert, um auch junge Menschen, die in sozialökonomisch schlechter gestellten Bevölkerungsgruppen signifikant früher an SLE erkranken (25 vs. 32 Jahre,  $p=0,007$ )<sup>4</sup> und sterben (29 vs. 35 Jahre,  $p=0,008$ )<sup>4</sup>, zu erreichen.

### Ein Update zur EULAR/ACR Klassifizierung für SLE

Durch das Update der EULAR/ACR Klassifikationskriterien 2019 konnte eine Sensitivität von 95–98 %, vergleichbar der Klassifizierung der Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)-Gruppe aus 2012 (Sensitivität 95–98 % und Spezifität 80–87 %), erreicht werden, wobei die Spezifität der EULAR/ACR Kriterien (91–95 %) deutlich verbessert wurde. Dadurch werden die realen klinischen Verhältnisse besser abgebildet.<sup>2</sup> Durch die Einführung neuer Kriterien sowie einer modifizierten Gewichtung und besseren Integration immunologischer Parameter bieten die neue SLE-Klassifikationskriterien im Vergleich zu den ACR- und SLICC-Kriterien einen deutlichen Vorteil.<sup>2</sup>

Eine wichtige Neuerung stellt die Festlegung eines ANA-Titers von  $\geq 1:80$  auf Hep2-Zellen als ein Eingangskriterium für die Diagnostik dar.<sup>2</sup> Hier diskutierten die Experten, dass die Bestimmung des ANA-Titers stark von den jeweils verwendeten Testsystemen abhängt. Dasselbe gilt auch für anti-dsDNA Antikörper, weshalb in den neuen EULAR/ACR Kriterien auch eine Spezifität der Antikörper von  $\geq 90$  % gegen relevante Krankheitskontrollen (nicht gesunder Kontrollgruppen) gefordert wird.

Speziell in der Abgrenzung von frühen Formen des SLE gegen ähnliche Krankheitsbilder wurde Fieber unbekanntem Ursprungs (> 38,3°C) mit einer Spezifität von 95,4 % als wichtiges Kriterium identifiziert (Tabelle 1).<sup>2,6</sup>

**Tabelle 1: International Early SLE Cohort**

	SLE (n=389)	Kontrollpatienten (n=227)	p-value
Arthritis	224 (57,5 %)	60 (26,4 %)	< 0,001
Schmetterlingserythem	193 (49,6 %)	14 (6,2 %)	< 0,001
Fieber	134 (34,5 %)	31 (13,7 %)	< 0,001
Alopecia	119 (30,6 %)	27 (11,9 %)	< 0,001
Erschöpfung	110 (28,3 %)	84 (37,0 %)	< 0,024
Pleuritis	87 (22,4 %)	6 (5,3 %)	< 0,001
Raynaud-Syndrom	86 (22,1 %)	110 (48,5 %)	< 0,001
Orale Aphthen	84 (21,6 %)	12 (5,3 %)	< 0,001
Nephritis	51 (13,1 %)	0	< 0,001
Epileptische Anfälle	11 (2,8 %)	0	< 0,009

Die Experten diskutierten jedoch die geringe Sensitivität (14,8 %) dieses Kriteriums und geben zu bedenken, dass Fieber nur dann als relevantes Kriterium herangezogen werden kann, wenn eine andere Entzündungsursache eindeutig ausgeschlossen werden kann. Eine aktuelle Studie zeigt, dass die Bestimmung von High-Mobility-Group-Protein B1 (HMGB1) und anti-HMGB1-Antikörpern aus Serum und das Verhältnis von HMGB1 zu anti-HMGB1 bei Patienten mit Fieber unbekanntem Ursprungs (n=94) zur Differentialdiagnose herangezogen werden kann. Mit einer Sensitivität von 66,67 % und einer Spezifität von 87,32 % zeigte sich die Bestimmung des HMGB1:anti-HMGB1 Verhältnisses als grundsätzlich geeignet, zwischen gesunden Personen und autoimmun-erkrankten Patienten zu unterscheiden.<sup>7</sup>

Zusätzlich kann, laut Experten, der Nachweis von erhöhtem Serum HMGB1 bei reduziertem sRAGE (soluble Receptor of Advanced Glycation End Products) als Marker für das Entzündungsgeschehen und somit auch die Aktivität der Erkrankung herangezogen werden.<sup>8</sup> Als Herausforderung für die Zukunft sehen die Experten eine spezifischere Abgrenzung des kutanen Lupus erythematodes (CLE) vom SLE mit kutaner Ausprägung, wobei auch hier die Einführung der neuen EULAR/ACR Kriterien eine Verbesserung gegenüber der 1997 festgelegten ACR Kriterien darstellt.<sup>9</sup>

## Neue Therapieansätze für SLE-Patienten

Die Experten waren sich einig, dass aktuell Hydroxychloroquin die erste Wahl bei der SLE-Therapie darstellt und dass Glukokortikoide, Immunmodulatoren und Immunsuppressiva nur bei aktiven, behandlungsbedürftigen Organmanifestationen zum Einsatz kommen sollten. Einen sehr positiven Anklang in der Expertenrunde fand auch die Glukokortikoidreduktion auf ≤5 mg Prednisolon, die auch in die aktuellen EULAR-Empfehlungen aufgenommen wurde.<sup>10</sup>

Generell wird aber der Ruf nach einem Austausch von unspezifischen Immunsuppressionstherapeutika durch personalisierte SLE-Therapieformen immer lauter. Dieser Trend zeigt sich auch in der SLE-Forschungslandschaft. Aktuell werden 74 neue Substanzen in präklinischen und klinischen Studien untersucht. Eine Auswahl der aktuell vielversprechendsten Kandidaten ist in Tabelle 2 aufgelistet.

**Tabelle 2: SLE-Therapieansätze in der klinischen Erprobung**

Therapie	Krankheitsaktivität / Organbeteiligung	Verfügbare Therapie	Laufende Studien
Blys/APRIL	SLE ohne Nierenbeteiligung	Belimumab	zugelassen
	Moderater SLE	Tabalumab	Phase III
	Schwerer SLE	Blisibimod	Phase III
	Moderater bis schwerer SLE	Atacicept	Phase II
Anti-CD20	Lupus Nephritis	Rituximab	off label treatment
Anti-IFNR 1	Moderater bis schwerer SLE	Anifrolumab	Phase III
IFNα Kinoid	Milder bis moderater SLE	IFN-K	Fast track Phase III
JAK1/JAK2 inhibitor	Arthritis und Erythem	Baricitinib	Fast track Phase III

Blys = Lymphocyte stimulator, APRIL = A proliferation-inducing ligand, IFNR 1 = Interferon receptor 1, JAK = Janus kinase

Der aktuell in Phase-III-Studien befindliche Interferon (IFN) Typ-1-Rezeptorinhibitor Anifrolumab (TULIP-1 und -2 Studien)<sup>11</sup> zeigte sich hinsichtlich des primären Endpunkt BILAG-based Combined Lupus Assessment (BICLA)-Ansprechen gegenüber der Placebo-Kontrollgruppe (47,8 vs. 31,5 %; p<0,001) als signifikant überlegen und stellt laut Experten in naher Zukunft eine alternative

Therapiemöglichkeit dar. Auch die sequenzielle Therapie mit dem anti-CD20-Antikörper Rituximab und dem humanen monoklonalen IgG1 $\lambda$ -Antikörper Belimumab wurde als vielversprechender Therapieansatz von den Experten diskutiert.<sup>12</sup> In diesem Therapieschema konnte ein nach der Verabreichung von Rituximab beobachteter Anstieg des B-Lymphozyten Stimulators (BLyS) im Serum der Patienten durch den Einsatz von Belimumab deutlich reduziert werden. Alle Patienten in diesem sequenziellen Therapieansatz erreichten eine langanhaltende Remission und konnten die initial eingesetzten Kortikosteroide reduzieren oder völlig absetzen.<sup>12</sup>

## Fazit

Die neuen EULAR/ACR Klassifizierungskriterien geben wertvolle Hinweise auch für die Diagnosestellung in der klinischen Rheumatologie, wodurch vor allem SLE-Patienten in frühen Stadien in Zukunft besser identifiziert werden könnten. Sensitive Serumtests mit einer hohen Spezifität leisten sowohl in der Früherkennung (anti-dsDNA, ANAs) als auch in der Differentialdiagnose (HMGB1) sowie in der Aktivitätsbestimmung der Erkrankung (sRAGE) einen wichtigen Beitrag.

Die neuen Therapieansätze geben Hoffnung, bald auch SLE-Patienten eine individuellere Therapie anbieten zu können. Hierzu zählt jedoch auch, den sozialökonomischen Status des Patienten zu berücksichtigen, da dieser einen besonderen Stellenwert sowohl hinsichtlich des Krankheitsverlaufs als auch des Therapieerfolgs einnimmt.

## Literatur

1. Assan F et al. Ann Rheum Dis. 2019 Sep 9;annrheumdis-2019-216222.
2. Aringer M et al. Ann Rheum Dis. 2019 Sep;78(9):1151-1159.
3. Fatoye F et al. Rheumatol Int. 2018;38(9):1721-1726.
4. Pons-Estel BA et al. Medicine (Baltimore). 2004 Jan;83(1):1-17.
5. Carter EE et al. Nat Rev Rheumatol. 2016 Oct;12(10):605-20.
6. Mosca M et al. Arthritis Rheumatol. 2019 Jan;71(1):91-98.
7. Chen M et al. Sci Rep. 2021 Mar 3;11(1):5059.
8. Abou-Raya A et al. Alexandria Journal of Medicine 2016;52:2.
9. Stec-Polak M et al. Clin Exp Rheumatol. 2020 Sep 16. Epub ahead of print. PMID: 32940207.
10. Fanouriakis A et al. Ann Rheum Dis. 2019 Jun;78(6):736-745.
11. Tummala R et al. Lupus Sci Med. 2021 Feb;8(1):e000464.
12. Gualtierotti R et al. Clin Exp Rheumatol. 2018 Jul-Aug;36(4):643-647.

Jetzt mehr erfahren unter [thermofisher.com/elia](https://thermofisher.com/elia)

© 2021 Thermo Fisher Scientific Inc. Alle Rechte vorbehalten. Alle Warenzeichen sind das Eigentum von Thermo Fisher Scientific und seiner Tochtergesellschaften, falls nicht anders angegeben. Rechtmäßiger Hersteller: Phadia AB, Uppsala, Schweden 185158.AI.EU2.DE.v1.21

Thermo Fisher Diagnostics GmbH, Munzinger Str. 7, D-79111 Freiburg, Tel. +49 761 47 8050, Fax +49 761 47 805338

Thermo Fisher Diagnostics Austria GmbH, Dresdner Str. 89, A-1200 Wien, Tel. +43 1 270 20 20, Fax +43 1 270 20 20 20

Thermo Fisher Diagnostics AG, Sennweidstr. 46, CH-6312 Steinhausen, Tel. +41 43 343 40 50, Fax +41 43 343 40 51

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC