

# Rolle systemischer Immunitäts-Biomarker bei Patientinnen und Patienten mit systemischem Lupus erythematoses



Sera Weyer-Fahlbusch<sup>3</sup>, Zenaida Numanovic<sup>2</sup>, Imke Apel<sup>1</sup>, Schapoor Hessam<sup>1</sup>, Laura Susok<sup>1,3</sup>, Xenofon Baraliakos<sup>4</sup>, Philipp Sewerin<sup>4</sup>, Thilo Gambichler<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Dermatologie, Ruhr-Universität Bochum

<sup>2</sup>Klinik für Dermatologie, Christliches Klinikum Unna

<sup>3</sup>Klinik für Dermatologie, Klinikum Dortmund, Universität Witten/Herdecke

<sup>4</sup>Rheumazentrum Ruhrgebiet, Ruhruniversität Bochum



## Einleitung

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine komplexe Autoimmunerkrankung, die durch entzündliche Schübe und eine große Heterogenität der Krankheitsaktivität gekennzeichnet ist. Biomarker wie das C-reaktive Protein (CRP), Komplementfaktoren (C3, C4) und antinukleäre Antikörper (ANA) liefern oft keine ausreichenden Informationen zur Krankheitsaktivität. Neuere Biomarker, die aus dem routinemäßigen Blutbild gewonnen werden, wie das Neutrophil-Lymphozyten-Verhältnis (NLR), der systemische Immun-Entzündungsindex (SII) und der pan-immun-inflammatorische Wert (PIV), haben in verschiedenen Autoimmun- und Entzündungserkrankungen an Bedeutung gewonnen. Diese Marker sind kostengünstig und einfach anzuwenden. Ihre prognostische und diagnostische Relevanz bei SLE ist jedoch unklar.

## Ziel der Studie

Ziel dieser retrospektiven, multizentrischen Studie war es, den Zusammenhang zwischen den neuen systemischen Immun-Entzündungs-Biomarkern (SIIB), insbesondere NLR, SII und PIV, mit der Krankheitsaktivität und den klinischen Ergebnissen bei SLE-Patienten zu untersuchen. Hierbei wurde auch die prädiktive Fähigkeit dieser Marker zur Vorhersage von Schüben und therapeutischem Ansprechen evaluiert.

## Methoden

In dieser Studie wurden die klinischen Daten von 148 SLE-Patienten, die nach den EULAR/ACR 2019-Kriterien diagnostiziert wurden, retrospektiv ausgewertet. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war ein vollständiges Blutbild zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung. Zusätzlich wurden serologische Marker (ANA, Anti-dsDNA, C3, C4) und klinische Parameter (z.B. SLEDAI-2K) erfasst. Die Krankheitsaktivität wurde anhand des SLEDAI-2K-Scores bestimmt. Univariate und multivariable statistische Analysen wurden zur Identifizierung von Prädiktoren für Krankheitsverläufe und Schübe durchgeführt. Die SIIB wurden wie folgt berechnet:

NLR (Neutrophile-Lymphozyten-Verhältnis)\*\*: Neutrophilenanzahl geteilt durch Lymphozytenanzahl

SII (Systemischer Immun-Entzündungsindex)\*\*: Neutrophilenanzahl x Thrombozytenzahl / Lymphozytenanzahl

PIV (Pan-Immun-Inflammationswert)\*\*: Monozytenanzahl x Thrombozytenanzahl x Neutrophilenanzahl / Lymphozytenanzahl

## Ergebnisse

Die Werte der untersuchten Baseline-Biomarker für systemische Immunitätszündungen (SIIB) waren signifikant ( $P < 0,0001$ ) höher als die Werte, die bei gesunden Kontrollpersonen beobachtet wurden. Obwohl sowohl NLR als auch SII im Verlauf einer neuen Behandlung deutlich abnahmen, korrelierte der SIIB nicht mit einer Krankheitsverbesserung. ANA-Titer  $> 1:640$ , CRP  $> 6$  mg/dl und absolute Monozytenzahl  $\leq 390/\mu\text{l}$  waren signifikant mit einem SLE-Schub verbunden. Die multivariable Analyse ergab, dass der ANA-Titer  $> 1:640$  weiterhin der einzige signifikante ( $P < 0,0001$ ) Ausgangsprädiktor für einen SLE-Schub war (Odds Ratio: 7,6, 95 %-KI 3,1 bis 18,8). Eine Verbesserung des SLE nach der Behandlung war mit dem Fehlen von Lymphopenie sowie ANA  $> 1:640$  ( $P = 0,041$ ) verbunden. SLEDAI-2K korrelierte signifikant mit NLR, SII, CRP, Lymphozyten und Monozyten. Allerdings blieben die oben genannten Parameter im logistischen Regressionsmodell statistisch nicht signifikant.

**Tab. 1.** Klinische Eigenschaften von 148 Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (S)

Parameter	Ergebnis
<b>Alter</b> Jahren	46.5 (17-83)
<b>Geschlecht</b> Weiblich/männlich	125/23 (84.5%/15.5%)
<b>Krankheitsdauer</b> (Jahre) Median (range)	5.6 (0.5-34)
<b>Autoimmunerologie</b>	
ANA positiv	141/148 (95.3%)
dsDNA positiv	72/148 (48.6%)
Median (range) Serum C3 (90-180 mg/dl)	84.5 (42.4-152)
Median (range) Serum C4 (10-40 mg/dl)	15.6 (1.7-37.1)
<b>SLEDAI-2K</b> Median (range)	5 (0-19)
<b>Patienten mit SLE Schub</b>	60/148 (40.5%)
<b>Follow-up</b> (Monate) Median (range)	12.5 (1-74)
<b>Behandlungsbeginn/Änderung der Behandlung zu Studienbeginn*</b>	
Antimalariamittel	38/148 (25.7%)
Immunsuppressiva** einschließlich GCS	17/148 (11.4%)
Antikörper***	1/148 (0.7%)
Kombinationen der oben genannten	92/148 (62.2%)

\* Beginn der ersten Therapie zu Studienbeginn oder Änderung der Behandlung

\*\*Azathioprin, Methotrexat, Cyclophosphamid etc.

\*\*\*Belimumab.

**Tab. 2.** Vergleich systemischer Immunitätszündungs-Biomarker zwischen systemischem Lupus erythematoses (SLE, n = 148)

Patienten und altersentsprechende Patienten mit Psoriasis (n = 69) und Hidradenitis suppurativa (HS, n = 48) und gesunde Kontrollpersonen (n = 35)

Parameter Median (range)	SLE (A)	Psoriasis (B)	HS (C)	Kontrollgruppe (D)	p-Wert Kruskal-Wallis ANOVA *Conover post- hoc test (P < 0.05)
Alter (Jahre)	46.5 (17-83)	44 (16-80)	47 (18-72)	45 (22-61)	= 0.65
NLR zu Studienbeginn	3.4 (0.85-29.8)	3.9 (0.71-109.3)	3.4 (0.89-18.9)	1.9 (1.1-4.1)	< 0.0001 *A, B und C vs. D
SII zu Studienbeginn	795 (127.7-7953.4)	737.1 (163.9-32132)	874.9 (164.5-12756)	424.9 (212.6-984)	< 0.0001 *A, B und C vs. D
PIV zu Studienbeginn	361.8 (32.6-7476.2)	494.6 (60.9-22492)	585.2 (82-12653)	222.9 (112.7-1154)	< 0.0001 *A, B und C vs. D

## Ergebnisse

**Tab. 3.** Parameter im Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung zu Studienbeginn, dem Krankheitsausbruch und dem Behandlungsergebnis bei 148 Patienten mit systemischem Lupus Erythematoses (SLE), ermittelt durch univariate und multivariable Statistiken.

Signifikante Variablen	Univariate Statistik	p-Wert	Logistische Regression (multivariabel) Odds Ratio (95 %-Konfidenzintervall)	p-Wert
<b>SLEDAI-2K</b>				
NLR	Spearman-Rangkorrelation	= 0.0018, $r = 0.30$	-	n.s.
SII	Spearman-Rangkorrelation	= 0.0011, $r = 0.25$	-	n.s.
C-reaktives Protein	Spearman-Rangkorrelation	= 0.049, $r = 0.18$	-	n.s.
Lymphozyten	Spearman-Rangkorrelation	= 0.0023, $r = -0.30$	-	n.s.
Monozyten	Spearman-Rangkorrelation	= 0.0007, $r = -0.33$	-	n.s.
<b>Flare of SLE</b>				
ANA > 1:640	Chi <sup>2</sup> test	< 0.0001	7.6 (3.1 to 18.8)	< 0.0001
C-reaktives Protein	ROC-Kurve (AUC 0,61) Kriterium > 6	= 0.041	-	n.s.
Absolute Monozyten	ROC-Kurve (AUC 0,61) Kriterium $\leq 390$	= 0.013	-	n.s.
<b>SLE improvement</b>				
Lymphopenie (< 1000/ $\mu\text{l}$ )	Chi <sup>2</sup>	= 0.0045	-	n.s.
ANA > 1:640	Chi <sup>2</sup>	= 0.041	-	n.s.

NLR = Neutrophile-zu-Lymphozyten Ratio; SII = Systemischer Immun-Entzündungsindex; n.s. = nicht signifikant

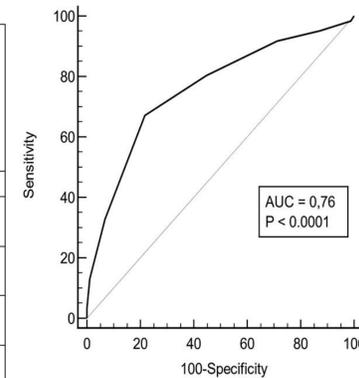


Fig. 1: Receiver-Operating-Curve, die zeigt, dass ANA-Basistiter  $> 1:640$  ein Aufflammen des systemischen Lupus erythematoses vorhersagen (n = 148,  $P < 0,0001$ , Sensitivität 0,67, Spezifität 0,78, Youden-Index 0,45)

## Diskussion

Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen waren die untersuchten CBC-basierten SIIB in einem höheren Maße signifikant erhöht, wie dies auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen beobachtet wurde, was auf eine pathomechanistische Rolle von SIIB bei SLE-Patienten hinweist. Diese SIIB zeigten jedoch kein signifikantes unabhängiges prognostisches oder prädiktives Potenzial in der untersuchten SLE-Patientenpopulation. Dennoch bestätigen wir, dass höhere ANA-Titer SLE-Schübe vorhersagen können.

## Schlussfolgerungen

Die Untersuchung neuer systemischer Immun-Entzündungsmarker zeigt, dass NLR, SII und PIV zwar signifikant erhöht sind, jedoch keine alleinigen prädiktiven oder prognostischen Marker bei SLE darstellen. ANA-Titer  $> 1:640$  bleiben der zuverlässigste Marker für das Auftreten von Schüben. Weitere prospektive Studien sind erforderlich, um die Rolle von SIIB in der Langzeitüberwachung von SLE zu klären.