

# Der Silberstreif am Horizont der SLE-Therapie

## Immunologischer Ansatz bei systemischem Lupus erythematodes

**Seit fünf Jahren steht für Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) ein immunologischer Therapieansatz zur Verfügung: Mit dem Antikörper Belimumab, der zusätzlich zur Standardtherapie i.v. verabreicht wird, geht die Krankheitsaktivität zurück. Jetzt arbeiten die Forscher an einer einfacheren Applikation: Auch subkutan injiziert führt Belimumab zur Abnahme der Krankheitsschübe.**

Nachdem in den letzten Jahrzehnten bei SLE-Patienten die Mortalität zurückgegangen ist, steht jetzt ein anderes Problem im Fokus: die Organschäden, die sich bei anhaltender Krankheitsaktivität trotz der eingesetzten Standardtherapeutika zusammen mit hohen Glukokortikoid-dosen akkumulieren können. Professor Andrea Doria von der Universität Padua ist der Ansicht, dass durch langfristiges Zurückdrängen der Krankheitsaktivität und geringere Steroiddosen auch diese Schäden geringer werden. Hinweise, dass dies tatsächlich funktioniert, geben die Daten aus den Open-label-Verlängerungen der Zulassungsstudien von Belimumab (Benlysta®) BLISS-52/-76 mit 998 Patienten. Trotz erheblicher Krankheitsaktivität bei Studieneintritt und fast unabhängig vom Vorliegen einer initialen Organschädigung im SLICC Damage Index (SDI) zeigte sich nach 5 Jahren Behandlung mit dem Antikörper nur ein äusserst geringer Anstieg im SDI. Bei 85,1 Prozent der Patienten ohne und 81,5 Prozent jener mit einem vorexistierenden Schaden kam es zu überhaupt keinem Anstieg im SDI (1).

### Wirkt auch im Praxisalltag

Dass sich mit Belimumab eine anhaltende Krankheitskontrolle erreichen lässt, belegen aktuelle US-amerikanische Versicherungsdaten von 1835 neu auf Belimumab eingestellten SLE-Patienten. Über 3 Jahre hinweg zeigte sich im Vergleich zu dem 6-monatigen Behandlungszeitraum vor Beginn der I.v.-Belimumab-Therapie eine anhaltende und signifikante Reduktion mässiger und schwerer Schübe ( $p < 0,001$ ). Schon nach 12 Monaten belief sich die Schubreduktion auf rund 30 Prozent (2).

Dies bestätigen auch die Daten der kürzlich publizierten US-Studie OBSERVE mit 501 Belimumabpatienten, so Doria. Nach nur 6 Monaten wurde bei 48,7 Prozent der Teilnehmer eine Verbesserung des klinischen Gesamtansprechens um  $\geq 50$  Prozent beobachtet. Der Anteil von Patienten mit schwerer Krankheitsaktivität nahm von 20,2 Prozent auf 1,9 Prozent nach 2 Jahren ab. Die durchschnittliche Steroiddosis konnte bei Prednisonanwendern von initial 19,9 mg auf 6,1 mg/Tag gesenkt werden (3).

### Subkutan funktioniert ebenfalls

Die Erfolge dieser immunologischen Therapieform lassen darüber nachdenken, wie die Behandlung gerade für die langfristige Anwendung vereinfacht werden könnte. Hier sind die Forscher fündig geworden: Auch mit einer subkutanen Applikation funktioniert die immunologische Behandlung mit Belimumab. Doria berichtete von der BLISS-SC-Studie: Dabei erhielten die Patienten zusätzlich

zur Standardtherapie entweder Belimumab (200 mg s.c., 1 × wöchentlich) oder Placebo. Im Unterschied zu den Zulassungsstudien BLISS-52/-76 wurde als Eingangskriterium ein SELENA-SLEDAI-Score  $\geq 8$  gefordert, es wurden also schwerer kranke SLE-Patienten eingeschlossen. Die Krankheitsaktivität wurde anhand des SLE Responder Index (SRI-4) nach 52 Wochen erfasst. Diesen primären Endpunkt – er umfasst unter anderem ein Zurückgehen des SELENA-SLEDAI-Score um mindestens 4 Punkte – erreichten mit 61,4 versus 48,4 Prozent ( $p = 0,0006$ ) signifikant mehr mit Belimumab s.c. ( $n = 556$ ) als mit Placebo ( $n = 280$ ) behandelte Patienten (4). Ausserdem ging die Rate schwerer Schübe um 49 Prozent (10,6 vs. 18,2%;  $p = 0,0004$ ) zurück. Bei Patienten mit einer initialen Prednisondosis von mehr als 7,5 mg/Tag liess sich unter Belimumab eine Reduktion um  $\geq 25$  Prozent auf  $\leq 7,5$  mg/Tag (18,2 vs. 11,9%;  $p = 0,0732$ ) erzielen. Im Hinblick auf Sicherheit und Verträglichkeit zeigte sich kein Unterschied zwischen der I.v.- und der S.c.-Applikation (5). Doria präsentierte auch eine noch unveröffentlichte Subgruppenanalyse der Bliss-SC-Studie. Darin wurden die Daten jener 356 Teilnehmer ausgewertet, die neben einer hohen klinischen Krankheitsaktivität zu Studienbeginn auch serologisch aktiv waren. Nach 52 Wochen erreichten in der Belimumabgruppe ( $n = 248$ ) im Vergleich zur Kontrolle mit 64,6 versus 47,2 Prozent ( $p = 0,0014$ ) signifikant mehr Patienten den primären Endpunkt. Auch hier reduzierte sich die Schubrate, und zwar um 62 Prozent. Ebenso liess sich bei den mit Belimumab Behandelten eine – wenn auch nicht signifikante – Reduktion der Steroiddosis erzielen.

**Angelika Ramm-Fischer**

### Referenzen:

1. Bruce IN et al.: Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. *Lupus* 2016; doi: 10.1177/0961203315625119.
2. Stott-Miller M et al.: Impact of belimumab use on flares among patients diagnosed with systemic lupus erythematosus in a U.S. commercially insured database: 2010–2014. *EULAR* 2016; Abstract OP0039.
3. Collins CE et al.: Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSERVE study in the USA. *Lupus Sci Med* 2016; 3(1): e000118.
4. Stohl W et al.: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Week Study of the Efficacy and Safety of Belimumab Administered Subcutaneously Plus Standard Care to Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Arthritis Rheumatol* 2015; 67 (S10): Abstr. 3218.
5. Doria A et al.: Efficacy and safety of subcutaneous belimumab plus standard care in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) with low complement and positive anti-dsDNA. *EULAR* 2016, LB0001.

Quelle: GSK-Symposium «Optimising patient care in SLE» auf dem Kongress der European League Against Rheumatism (EULAR) 2016, 27. Juni 2016 in London.