Lupus erythematodes

Neue EULAR-Empfehlungen für das Management des SLE

In den neuen EULAR-Empfehlungen wird die Reduktion der Glukokortikoidexposition als zentrales Ziel im Management des systemischen Lupus erythematodes (SLE) formuliert. Dieses Ziel wird unter anderem durch den Einsatz der beiden spezifisch in der Indikation SLE zugelassenen Biologika Belimumab und Anifrolumab erreichbar.

Anhand von mehr als 7000 gescreenten Publikationen in mehr als 400 Journalen hat eine internationale Task Force die EULAR-Leitlinie für die Behandlung des SLE gründlich überarbeitet. Im Rahmen des diesjährigen EULAR-Kongresses präsentierte Prof. Dr. Dimitrios Boumpas, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, die Resultate dieses Projekts. Als wichtigste Hintergründe für die Überarbeitung der Empfehlungen nannte Boumpas mehrere Faktoren. Zum einen wurde in den vergangenen Jahren Evidenz für die Toxizität einer langfristigen Exposition gegenüber Glukokortikoiden generiert, die einen deutlich restriktiveren Umgang mit diesen Substanzen nahelegt. Darüber hinaus sind mehrere neu zugelassene Therapien verfügbar, und es gibt mittlerweile Erfahrungen mit Kombinationstherapien. All diese Faktoren führen dazu, dass mittlerweile ambitioniertere Therapieziele realistischer erscheinen, als dies noch vor wenigen Jahren der Fall war. Insofern könne man sich heute bei der Erstellung einer Lupusleitlinie an der Leitlinie für das Management der rheumatoiden Arthritis (RA) und damit am Treat-to-Target-Konzept orientieren. Dabei solle jedoch nicht vergessen werden, dass man sich bei der Ausarbeitung der neuen Leitlinie auch auf mehr als 20 Jahre Erfahrung mit Lupusleitlinien habe stützen können. Obwohl der Lupus komplexer sei als die RA, sei es dennoch möglich, einfache und übersichtliche Empfehlungen zu geben, betonte Boumpas.

5 übergeordnete Empfehlungen definieren den Rahmen des Lupusmanagements

Wie alle EULAR-Empfehlungen gliedert sich auch jene zum Management des Lupus in übergeordnete Prinzipien und Empfehlungen. Die 5 übergeordneten Prinzipien stecken gewissermassen den Rahmen ab, in dem die Versorgung von Lupuspatienten erfolgen soll. Festgehalten wird:

1. Lupus erfordert eine multidisziplinäre, individualisierte Versorgung mit Edukation der Patienten und gemeinsamer Entscheidungsfindung, die auch die Kosten für Patienten und Gesellschaft einbezieht.
2. Die Krankheitsaktivität sollte bei jeder Visite erhoben werden, wobei die Häufigkeit der Visiten vom individuellen Fall abhängt. Bei jeder Visite, zumindest aber jährlich, sollte bereits entstandener Schaden mithilfe validierter Instrumente evaluiert werden.
3. Nicht pharmakologische Interventionen wie Sonnenschutz, Nikotinstopp, gesunde Ernährung und regelmässige Bewegung sowie Massnahmen zur Verbesserung der Knochengesundheit werden empfohlen.
4. Pharmakologische Interventionen richten sich nach Patientencharakteristika, Typ und Schwere der Organbeteiligung, therapiebedingten Schäden, Komorbiditäten, Risiko für progrediente Organschäden sowie Patientenpräferenzen.
5. Frühe Diagnose, ein regelmässiges Screening auf Organbeteiligung, ein zügiger Therapiebeginn mit dem Ziel der Remission oder, falls dies nicht möglich ist, der minimalen Krankheitsaktivität und strikte Adhärenz sind essenziell, um Flares und Organschäden zu verhindern sowie die Prognose und die Lebensqualität zu verbessern.

Gerade was den letzten Punkt angeht, mahnte Boumpas verstärkte Bemühungen ein, zumal bei rund einem Drittel der Betroffenen der Lupus erst mehr als 24 Monate nach dem Beginn der Symptomatik diagnostiziert wird. Damit ist allerdings nicht das Ende der Verzögerungen erreicht, denn bis zur korrekten Klassifikation vergehen häufig noch zusätzliche Monate. Dies kann insbesondere bei der Lupusnephritis katastrophale Folgen haben. Die Leitlinie empfiehlt eine niederschwellige Indikationsstellung zur Nierenbiopsie. Eine Hämaturie ist ein sicherer Indikator für Krankheitsaktivität in der Niere, nicht jedoch für die Prognose. Eine Proteinurie ist prognostisch aussagekräftig; bei einem Albuminwert unter 0,7 mg/dl ist von einer guten Prognose auszugehen. Die EULAR publizierte 2019 eine Checkliste, mit der die Qualität der Versorgung von Lupuspatienten überprüft werden kann und soll (1). Anhand von 18 Qualitätsindikatoren kann die Qualität am jeweiligen Zentrum getestet werden.

Fokus auf Reduktion der Glukokortikoidexposition

Im Hinblick auf die Empfehlungen wies Boumpas auf eine zentrale Änderung hin: Glukokortikoide sollen längerfristig nur noch in einer Maximaldosis von 5 mg/Tag Prednisonäquivalent statt wie bisher 7 mg/Tag eingesetzt und wenn

möglich reduziert oder abgesetzt werden. Bei moderater bis schwerer Krankheitsaktivität kann eine Pulstherapie mit intravenösem Methylprednisolon in Erwägung gezogen werden. Boumpas betonte, dass diese Empfehlungen sowohl für die Erstdiagnose als auch für das Management von Flares gelten würden. Die Entscheidung sei angesichts der dramatisch verbesserten Behandlungsmöglichkeiten gefallen. Man sei heute in der Situation, auf Glukokortikoide – analog zum Management der RA – hauptsächlich als Bridging-Therapie angewiesen zu sein.

Hydroxychloroquin ist nach wie vor die medikamentöse Therapie der ersten Wahl und soll in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht eingesetzt werden, wobei das individuelle Risiko von Flares sowie die retinale Toxizität Dosisanpassungen in beide Richtungen erforderlich machen können.

Ausgezeichnete Daten zu den beiden zugelassenen Biologika

Erreicht man mit Hydroxychloroquin kein adäquates Ansprechen beziehungsweise gelingt es nicht, die Glukokortikoiddosis auf ein langfristig verträgliches Mass zu reduzieren, wird eine zeitnahe Eskalation der Therapie empfohlen. Hierfür steht mittlerweile eine Reihe von Substanzen und Strategien zur Verfügung. Infrage kommen immunmodulierende/immunsuppressive Substanzen wie Methotrexat, Azathioprin oder Mycophenolat beziehungsweise die Biologika Belimumab oder Anifrolumab. Dabei stellt die konventionelle Immunsuppression nicht mehr zwingend die First-line-Therapie dar. Vielmehr kann bereits initial ein Biologikum verschrieben werden. Diese Empfehlung werde vor dem Hintergrund mehrerer in den vergangenen Jahren publizierter Studien zu Belimumab und Anifrolumab gegeben, so Boumpas. In diesen konnte die Wirksamkeit von Belimumab beim extrarenalen SLE hinsichtlich Flares, Krankheitsaktivität, Organschäden und Glukokortikoidgebrauch gezeigt werden. Der Vorteil ist bei früher Therapie deutlicher. Anifrolumab wurde auf Basis der TULIP-Studien zugelassen. Inklusive der Verlängerungsstudie stehen damit Daten über 3 Jahre zur Verfügung, die eine Steroidreduktion sowie eine langfristig niedrige Krankheitsaktivität ohne neue Sicherheitssignale zeigen (2).

Eine Renaissance des in den letzten Jahren oft verteufelten intravenösen Cyclophosphamids sieht die neue Leitlinie bei akuter Bedrohung eines Zielorgans oder lebensbedrohlicher Erkrankung vor. Bringt auch das keinen Erfolg, handelt es sich also um eine refraktäre Erkrankung, wird der Einsatz von Rituximab empfohlen. In sehr komplexen, seltenen Fällen kann auch ein Plasmatausch indiziert sein. Ebenso kann Cyclophosphamid mit Rituximab kombiniert werden. Auch experimentelle Therapien wie Anti-CD19-CAR-T-Zellen sind eine Option in verzweifelten Fällen. Mit Anti-CD19-CAR-T-Zellen seien bislang nur wenige Patienten behandelt worden (3), dies allerdings mit guten Ergebnissen, so Boumpas.

In der Behandlung von Hautmanifestationen sind topische in Verbindung mit systemischen Therapien angezeigt. Für die topische Therapie kommen Glukokortikoide oder Calcineurininhibitoren, als systemische Optionen praktisch alle beim Lupus eingesetzten Substanzen infrage, wobei Biologika, Methotrexat und Mycophenolat in dieser Indikation zweite Wahl sind.

Neue Empfehlungen für das Management der Lupusnephritis

Deutliche Änderungen gibt es bei den Empfehlungen für die Behandlung der Lupusnephritis. Eine aktive, proliferative Lupusnephritis soll mit niedrig dosiertem, intravenösem Cyclophosphamid oder Mycophenolat in Kombination mit Glukokortikoiden behandelt werden. Letztere sind zunächst intravenös und in der Folge niedriger dosiert oral zu verabreichen. Kombinationen von Belimumab und Immunsuppression können in Erwägung gezogen werden. Boumpas wies in diesem Zusammenhang auf 2 erfolgreiche Phase-III-Studien hin. In einer konnte Belimumab über 2 Jahre als Add-on zu einer Standardtherapie das Outcome bei Patienten mit Lupusnephritis verbessern (4). In der zweiten, der AURORA-1-Studie, führte Voclosporin in Kombination mit Mycophenolat und niedrig dosierten Steroiden im Vergleich zu Mycophenolat mit niedrig dosierten Steroiden zu verbesserten renalen Ansprechraten (5). Boumpas berichtete, dass die Frage, ob und bei welchen Patienten Belimumab beziehungsweise Voclosporin der Vorzug zu geben sei, in der Leitlinienkommission kontrovers diskutiert worden sei. Nach dem Abklingen einer Lupusnephritis soll die Therapie über mindestens 3 Jahre fortgeführt werden, wobei Patienten, die mit Cyclophosphamid behandelt wurden, wegen der besseren Verträglichkeit auf Mycophenolat oder Azathioprin umgestellt werden sollten. Die Verlängerung der Therapie auf 3 Jahre ist eine neue Empfehlung. Ebenfalls in Diskussion befindet sich die bei der chronischen Niereninsuffizienz bewährte Nephroprotektion mit SGLT2- Inhibitoren. Bei der Lupusnephritis gibt es für diese Substanzgruppe in Ermangelung entsprechender Evidenz derzeit noch keine Empfehlung. ▲

Reno Barth

Quelle: EULAR 2023, «EULAR Recommendations Session», 3. Juni in Mailand.

Referenzen:

1. Chavatza K et al.: Quality indicators for systemic lupus erythematosus based on the 2019 EULAR recommendations: development and initial validation in a cohort of 220 patients. Ann Rheum Dis. 2021;80(9):1175-1182.
2. Tanaka Y, Tummala R: Anifrolumab, a monoclonal antibody to the type I interferon receptor subunit 1, for the treatment of systemic lupus erythematosus: an overview from clinical trials. Mod Rheumatol. 2021;31(1):1-12.
3. Mackensen A et al.: Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. Nat Med. 2022;28(10):2124-2132.
4. Furie R et al.: Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. N Engl J Med. 2020;383(12):1117-1128.
5. Rovin BH et al.: Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10289):2070-2080.