

Systemischer Lupus erythematoses

Therapeutische Optionen werden besser

Die Entwicklungen im Management des systemischen Lupus erythematoses sind von kleinen Schritten in Richtung einer verbesserten Prognose geprägt. Sowohl beim extrarenalen Lupus als auch bei der Lupusnephritis werden die Behandlungsergebnisse besser, wobei besonders Langzeitdaten mit dem gegen das lösliche humane B-Lymphozyten-Stimulator-Protein (BLyS) gerichteten monoklonalen Antikörper Belimumab Hoffnung machen. Dennoch gibt es reichlich Raum für Verbesserungen, und bei Weitem nicht alle Patienten sprechen ausreichend auf die heute verfügbaren Therapien an.

Ungeachtet aller Bemühungen und positiven Entwicklungen werde das Ziel, durch die Kontrolle des Lupus erythematoses (SLE) Schaden zu verhindern und damit das Eintreten von Behinderung sowie den Tod zu verzögern, nach wie vor nur in bescheidenem Mass erreicht, so Prof. Thomas Dörner von der Charité Universitätsmedizin in Berlin. Denn epidemiologische Daten zeigen, dass der SLE nach wie vor die Lebenserwartung um rund 20 Jahre verkürzt (1). Bei jungen Frauen zählt Lupus zu den häufigsten Todesursachen (2). Die erhöhte Mortalität steht in direktem Zusammenhang mit mangelnder Krankheitskontrolle. Vor Kurzem publizierte Daten zeigen, dass es nach wie vor und trotz des Einsatzes systemischer Glukokortikoide bei rund einem Viertel der Patienten zu keinem Zeitpunkt gelingt, eine niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen. Wurde das Ziel der niedrigen Krankheitsaktivität nicht erreicht, führte das zu einem um den Faktor 5 erhöhten Mortalitätsrisiko (3). Die Mortalität ist insbesondere in den ersten Jahren der Erkrankung und bei jungen Patienten stark erhöht (1). Doch auch die Therapie kann zum Problem werden, da eine hohe Exposition gegenüber systemischen Kortikosteroiden das Risiko ebenso erhöht und die Mortalität sich als signifikant assoziiert mit der kumulativen Steroiddosis erwies. Neben der Krankheitskontrolle stellt deshalb die Reduktion des Steroidbedarfs ein wichtiges Ziel im SLE-Management dar.

Sowohl angeborenes als auch adaptives Immunsystem betroffen

Aktuelle Einsichten in die Pathophysiologie erlauben nun auch für den SLE die Entwicklung von Medikamenten, die gezielt in den Krankheitsprozess eingreifen. Damit besteht die Hoffnung, in Zukunft mit niedrigeren Kortikosteroiddosen auskommen zu können. Charakteristisch für die Erkrankung sei, so Dörner, eine selbstverstärkende Aktivierung sowohl des angeborenen als auch des adaptiven Immunsystems (positive feed forward loop), die einerseits einer Typ-1-Interferon-Signatur und andererseits einer B-Zell-/Plasmazellsignatur entspreche. Das ist nicht nur mit Autoimmunität, sondern ebenso mit einer reduzierten Immunabwehr assoziiert. So erwies sich im Laufe der COVID-19-Pan-

demie der SLE als ausgeprägter Risikofaktor für ungünstige COVID-19-Verläufe und erhöhte bei hospitalisierten Patienten das Mortalitätsrisiko um mehr als den Faktor 2. In einer komplett adjustierten Analyse war SLE damit der mächtigste Risikofaktor für einen tödlichen COVID-19-Verlauf (4). Eine immunsuppressive Therapie verstärkte das Risiko zusätzlich, wobei nur Azathioprin und Belimumab nicht mit erhöhter COVID-19-Mortalität assoziiert waren (5).

In den vergangenen Jahren wurden weltweit von zahlreichen Fachgesellschaften Updates ihrer Leitlinien zur Therapie des SLE publiziert, die, so Dörner, eine Reihe von Gemeinsamkeiten gezeigt hätten. Generell wird empfohlen, systemische Glukokortikoide so kurz und so niedrig dosiert wie möglich einzusetzen. Malariamittel werden empfohlen. DMARD (disease modifying antirheumatic drug) inklusive Biologika sollen bei Patienten mit persistierender Krankheitsaktivität und/oder lebensbedrohlicher Erkrankung zum Einsatz kommen. Nicht zuletzt ist auch das Management der Komorbiditäten zu beachten (6). Niedrige Krankheitsaktivität und Remission wurden kürzlich neu und strenger definiert (7).

Antikörper Belimumab reduziert langfristig Schäden

Erfreulicherweise besteht mittlerweile die Möglichkeit, mit gezielten Therapien auf beide Seiten der SLE-Pathologie einzuwirken. So zeigen Langzeitdaten für den gegen BLyS gerichteten monoklonalen Antikörper Belimumab gute und vor allem über die Jahre besser werdende Therapieerfolge. Der Anteil der Patienten, die unter Therapie mit Belimumab eine niedrige Krankheitsaktivität erreichen, steigt mit den Jahren kontinuierlich und erreicht schliesslich nach mehr als 10 Jahren über 60 Prozent. Simultan kommt es zu einer Abnahme der Flares und zu einer Reduktion der erforderlichen Kortikosteroiddosen (8). Mittlerweile ist es auch gelungen, ein Responder-Profil zu definieren. Patienten mit aktiver Erkrankung, Anti-DNA-Antikörpern, reduziertem C3/C4 und hohem Steroidbedarf haben die besten Chancen auf ein gutes Ansprechen (9). Insbesondere die langfristige Reduktion von Schäden durch Belimumab kann als eindrucksvoll bezeichnet werden. Langzeitdaten zeigen für Belimumab im Vergleich

zur Standardtherapie über 10 Jahre eine Reduktion des Risikos für bleibende Schäden um 61 Prozent (10).

Anifrolumab, ein in der Schweiz noch nicht zugelassener monoklonaler Antikörper gegen verschiedene Interferon-1-Rezeptoren, deckt einen weiteren Aspekt der SLE-Pathologie ab. Die Zulassung in der EU beruht auf den Phase-III-Studien TULIP 1 und TULIP 2 sowie der Phase-II-Studie MUSE, in denen die primären und sekundären Endpunkte, inklusive der Krankheitsaktivität, gemessen mit dem British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment (BICLA), weitgehend und zum Teil sehr deutlich erreicht wurden. Über 1 Jahr erreichten 30 Prozent der Verum- und 19 Prozent der Placebogruppe eine niedrige Krankheitsaktivität (11). Der Unterschied zwischen den Gruppen wurde zwischen den Wochen 12 und 16 signifikant. Subgruppenanalysen zeigen, dass das Ansprechen in der Gesamtpopulation auf Patienten mit hoher Expression von mRNA für Interferon 1 zurückzuführen ist. Wünschenswert wären in Zukunft, so Dörner, Biomarker, die ein Ansprechen auf Anifrolumab oder Belimumab vorhersagen könnten. Einige Studien mit anderen DMARD sind gescheitert. So wurde eine Phase-III-Studie mit Ustekinumab wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen. Auch eine sequenzielle Therapie mit Belimumab und Rituximab erwies sich als nicht ausreichend wirksam. Zum JAK-Inhibitor Baricitinib lieferten die Studien BRAVE 1 und BRAVE 2 widersprüchliche Ergebnisse. Während in der Studie BRAVE 1 mit Baricitinib 4 mg der primäre Endpunkt eines SLE-Responder-Index-4-(SRI-4-)Ansprechens nach 52 Wochen erreicht wurde, war das in der identisch designten Studie BRAVE 2 nicht der Fall. Die Autoren vertreten die Ansicht, dass mit diesem Ergebnis nur schwerlich ein Benefit durch Baricitinib argumentiert werden könne, und wollen nun durch weitere Analysen die Hintergründe dieser Diskrepanz aufdecken (12).

Renale Komplikationen nach wie vor gefürchtet

Zu den gefürchtetsten Komplikationen des SLE zählt die Lupusnephritis, die bei rund 40 Prozent aller SLE-Patienten auftritt und in manchen Fällen innerhalb kurzer Zeit zum Nierenversagen führen kann. Gemäss den 2020 publizierten, aktuellen europäischen Empfehlungen für das Management der Lupusnephritis ist das Therapieziel ein komplettes Ansprechen, definiert durch eine Ausscheidung von Protein mit dem Harn innerhalb von 24 Stunden von weniger als 0,5 bis 0,7 g, kombiniert mit einer annähernd normalen glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach 12 Monaten. Dabei betonen die Autoren jedoch, dass bis zu 50 Prozent der Patienten, die diese Ziele nicht erreichten, dennoch eine langfristig stabile Nierenfunktion zeigen könnten.

Die Diagnose Lupusnephritis muss immer mittels Biopsie gestellt werden, da diese wichtige Informationen hinsichtlich Prognose und zu wählender Therapie liefert. Die Standardtherapie einer Lupusnephritis vom Grad III oder IV (fokale Lupusnephritis bzw. diffuse Lupusnephritis) besteht aus einer Immunsuppression, wobei Mycophenolat-Mofetil (MMF) oder Cyclophosphamid (CY), jeweils in Verbindung mit Kortikosteroiden, zum Einsatz kommen können (13). Vergleichsdaten zeigen für diese beiden Substanzen bei kaukasischer oder asiatischer Abstammung der Patienten gleiche Wirksamkeit, in allen anderen Populationen jedoch eine

Überlegenheit von MMF (14). Bei Lupusnephritis Klasse I oder II (minimale mesangiale Lupusnephritis oder mesangio-proliferative Lupusnephritis) besteht keine unmittelbare Indikation für eine immunsuppressive Therapie, sehr wohl wird jedoch Beobachtung empfohlen. Für die Klasse-V-Lupusnephritis (diffuse membranöse Glomerulonephritis) ist die Datenlage dünn. Eine Immunsuppression wird bei ausgeprägter Proteinurie (3–3,5 g/24 h) empfohlen. Als weiteres Therapieziel führt die Leitlinie eine Reduktion der systemischen Kortikosteroiddosis an.

Diese Therapien brächten leider nicht immer den gewünschten Erfolg, wie Prof. Gabriella Moroni von der Universität Tor Vergata in Rom betont. Insgesamt sei damit zu rechnen, dass rund 40 Prozent der Behandelten nach 1 Jahr die vorgegebenen Therapieziele erreichten. Risikofaktoren für eine ungünstige Prognose sind Nichtansprechen auf die Therapie, männliches Geschlecht, junges Patientenalter, nicht kaukasische Ethnizität sowie ausgeprägte Proteinurie oder eine bereits bestehende Niereninsuffizienz. Hinzu kommen eine Reihe prädiktiver histologischer Marker aus der Nierenbiopsie. Therapieziel ist in solchen komplizierten Fällen die Optimierung der Nierenfunktion, was sowohl eine Verbesserung als auch nur eine Erhaltung bedeuten kann.

Therapieziel: Reduktion der kumulativen Steroiddosis

Auch in diesen Fällen ist auf die Exposition gegenüber Kortikosteroiden zu achten. Moroni weist in diesem Zusammenhang auf erfreuliche Daten zu Belimumab hin, dessen Effekte auf die Lupusnephritis in der Phase-III-Studie BLISS-LN untersucht wurden. Im Rahmen der internationalen, multizentrischen Studie wurden 448 Patienten vor dem Hintergrund einer Standardtherapie (MMF oder CY) über 2 Jahre entweder mit Belimumab (10 mg/kg Körpergewicht) oder mit Placebo behandelt. Primärer Endpunkt waren ein renales Ansprechen zu Woche 104, definiert durch ein Protein-Kreatinin-Verhältnis $\leq 0,7$ im Urin, eine geschätzte GFR (eGFR), die um maximal 20 Prozent unter dem Wert vor dem Nephritis-Flare oder über 60 ml/min/1,73 m² lag, sowie die fehlende Notwendigkeit für eine Rescue-Therapie. Zu Woche 104 hatten signifikant mehr Patienten in der Belimumabgruppe den primären Endpunkt erreicht (43 vs. 32%; Odds Ratio [OR]: 1,6; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,0–2,3; $p = 0,03$). Ein komplettes renales Ansprechen (Protein-Kreatinin-Verhältnis $< 0,5$ im Urin, eine eGFR, die um maximal 10% unter dem Wert vor dem Nephritis-Flare oder über 90 ml/min/1,73 m² lag, sowie die fehlende Notwendigkeit für eine Rescue-Therapie) trat bei 30 Prozent der Patienten in der Belimumab- und bei 20 Prozent in der Placebogruppe ein. Auch renale Ereignisse und Todesfälle traten unter Belimumab signifikant seltener auf (Hazard Ratio [HR]: 0,51; 95%-KI: 0,34–0,77; $p = 0,001$). Weitere Auswertungen der Studie zeigen, dass Belimumab die jährliche Abnahme der eGFR ebenso reduzierte wie den Anteil der Patienten mit einem eGFR-Verlust von 30 oder 40 Prozent. Subgruppenanalysen zeigen, dass der Therapieeffekt bei proliferativer Lupusnephritis und einem Protein-Kreatinin-Verhältnis < 3 am ausgeprägtesten war. Im Gegensatz dazu profitierten Patienten mit Lupusnephritis und subendothelialen Depots sowie einem Protein-Kreatinin-Verhältnis von mindestens 3

nicht von Belimumab (15, 16). Moroni unterstreicht, dass es darüber hinaus gelungen sei, im Belimumab-Arm den Kortikosteroidgebrauch signifikant zu senken. Der Anteil der Patienten, die mit maximal 5 mg Prednison am Tag auskamen, lag am Ende der Studie unter Belimumab bei 36,8 Prozent im Vergleich zu 27,8 Prozent unter Placebo (17). Für Anifrolumab liegen zu renalen Endpunkten 1-Jahres-Daten aus der Phase II vor. Dabei wurde der primäre Endpunkt verfehlt (18). Moroni weist allerdings auf eine deutliche Reduktion des Kortikosteroidgebrauchs sowie auf numerische Vorteile hinsichtlich des renalen Ansprechens hin. Man warte also auf mehr Daten aus der Phase III.

Bei sehr ausgeprägter Proteinurie empfehlen die Leitlinien eine Multitargettherapie, die MMF mit einem Calcineurin-inhibitor kombiniert. Dabei handelt es sich um eine schwache Empfehlung, da zum Zeitpunkt der Erstellung Evidenz nur aus einer chinesischen Studie mit einer zu 100 Prozent chinesischen Studienpopulation verfügbar war. In dieser Arbeit erwies sich die Kombination von Tacrolimus und MMF im Vergleich zu intravenösem CY als Induktionstherapie als vorteilhaft. In der Erhaltungsphase wurde die Kombination aus Tacrolimus und MMF weitergegeben, während die CY-Gruppe auf Azathioprin umgestellt wurde. Diese Regime zeigten über 18 Monate vergleichbare Wirksamkeit, wobei Tacrolimus/MMF besser vertragen wurde (19, 20).

Kürzlich konnte in der Phase-III-Studie AURORA 1 für eine Multitargettherapie mit dem neuen Immunsuppressivum Voclosporin in Kombination mit MMF Wirksamkeit bei Lupusnephritis demonstriert werden. Im Vergleich zu Placebo plus MMF wurde mit Voclosporin plus MMF signifikant häufiger ein komplettes oder partielles renales Ansprechen erreicht. Zusätzlich gelang es, die orale Kortikosteroiddosis innerhalb von 2 Wochen von 25–30 mg am Tag auf weniger als 2,5 mg zu reduzieren (21). Aus nephrologischer Sicht liegt ein Nachteil der Studie jedoch darin, dass Patienten mit einer eGFR unter 45 ml/min/1,73 m² ausgeschlossen waren, was, so Moroni, eine Beurteilung der Verträglichkeit erschwere. Da es unter Voclosporin zu keiner Veränderung der Antikörperprofile kam, ist die Wirkung vermutlich gänzlich auf die Reduktion der Proteinurie zurückzuführen. Um die Wirksamkeit in Relation setzen zu können, müssten in Zukunft Vergleichsstudien mit Cyclosporin und Tacrolimus durchgeführt werden. Auch müsste ein eGFR-Grenzwert definiert werden, unter dem eine Kontraindikation besteht.

Aggressive Immunsuppression bei Hochrisikopatienten

Nicht vergessen werden darf die Gruppe von Patienten, die sich mit einem rapiden Verfall der Nierenfunktion oder einem akuten nephritischen Syndrom präsentieren. Diese Gruppe sei, so Moroni, glücklicherweise über die vergangenen Jahrzehnte kleiner geworden und mache aktuell in Italien rund 15 Prozent der Lupusnephritispopulation aus, während es in den 1970er-Jahren noch rund 40 Prozent gewesen seien (22). In solchen Fällen empfiehlt die europäische Guideline entweder MMF oder CY, wobei Letzteres entweder nach einem in der Euro-Lupus-Studie definierten Schema mit 6 i.v. Stößen von jeweils 500 mg in Abständen von 14 Tagen oder höher dosiert (NIH-Schema) verabreicht werden kann. Die Euro-Lupus-Studie hat für die kumulative

Dosis von 3 g ähnliche Wirksamkeit gezeigt wie für eine kumulative Dosis von 8,5 g (23). Moroni hält die Anwendbarkeit dieser Daten auf prognostisch sehr ungünstige Fälle allerdings für zweifelhaft, zumal das höher dosierte NIH-Regime mit monatlichen Stößen von 0,5 bis 0,75 g pro m² Körperoberfläche über 6 Monate in einer schwerer erkrankten Population ermittelt wurde. Entscheide man sich für die niedrigere Dosis, sollte der Erfolg nach 3 Monaten sorgfältig evaluiert und allenfalls die Dosis erhöht werden (24). MMF ist auch bei schwerer Lupusnephritis eine Option und hinsichtlich der Induktion von Remission etwa gleich wirksam wie CY. Allerdings muss nach Therapie mit MMF mit höheren Rezidivraten und einem höheren Risiko für Nierenversagen gerechnet werden (25). Deshalb sollte MMF, so Moroni, bei schwerer, prognostisch ungünstiger Lupusnephritis nicht als Induktionstherapie der Wahl betrachtet werden. Vielmehr sollte die Entscheidung im klinischen Alltag anhand patientenbezogener Faktoren individualisiert getroffen werden. Leider sind die Chancen auf ein zufriedenstellendes Ansprechen in prognostisch ungünstigen Fällen insgesamt relativ schlecht mit einem hohen Risiko, eine chronische Nierenerkrankung zu entwickeln. Moroni weist auf mehrere Fallberichte hin, in denen mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab und CY gute Ergebnisse erzielt wurden. Studienergebnisse mit Obinutuzumab, einem weiteren Anti-CD20-Antikörper, werden erwartet. ▲

Reno Barth

Quelle: How to Treat (HOT) Session «Lupus Nephritis» und What is New (WIN) Session «Systemic lupus erythematosus», hybride Jahrestagung der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), 4. Juni 2022 in Kopenhagen.

Referenzen:

1. Tselios K et al.: All-cause, cause-specific and age-specific standardised mortality ratios of patients with systemic lupus erythematosus in Ontario, Canada over 43 years (1971–2013). *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):802–806.
2. Yen EY, Singh RR: Brief Report: Lupus – an unrecognized leading cause of death in young females: a population-based study using nationwide death certificates, 2000–2015. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(8):1251–1255.
3. Kandane-Rathnayake R et al.: Not at target: prevalence and consequences of inadequate disease control in systemic lupus erythematosus – a multinational observational cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):70.
4. Bertoglio IM et al.: Poor prognosis of COVID-19 acute respiratory distress syndrome in lupus erythematosus: nationwide cross-sectional population study of 252 119 patients. *ACR Open Rheumatol.* 2021;3(11):804–811.
5. Ugarte-Gil MF et al.: Characteristics associated with poor COVID-19 outcomes in individuals with systemic lupus erythematosus: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(7):970–978.
6. Fanouriakis A et al.: Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):14–25.
7. Van Vollenhoven RF et al.: 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med.* 2021;8(1):e000538.
8. Wallace DJ et al.: Safety and efficacy of belimumab plus standard therapy for up to thirteen years in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(7):1125–1134.
9. van Vollenhoven RF et al.: Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1343–1349.
10. Urowitz MB et al.: Organ damage in patients treated with belimumab versus standard of care: a propensity score-matched comparative analysis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(3):372–379.

11. Morand EF et al.: Comprehensive Efficacy of Anifrolumab Across Organ Domains in Patients with Active SLE: Pooled Data from 2 Phase 3 Trials. ACR Convergence 2021, Abstract 1828.
12. Morand EF et al.: Efficacy and safety of baricitinib in patients with systemic lupus erythematosus: results from two randomised, double-blind, Plazebo-controlled, parallel-group, phase 3 studies. EULAR 2022, POS0190.
13. Fanouriakis A et al.: 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):713-723.
14. Isenberg D et al.: Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology.* 2010;49:128-40.
15. Furie R et al.: Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1117-1128.
16. Rovin BH et al.: A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney Int.* 2022;101(2):403-413.
17. Furie R et al.: BLISS-LN: A randomised, double-blind, Plazebo-controlled phase 3 trial of intravenous belimumab in patients with active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):103, OP0164.
18. Jayne D et al.: Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(4):496-506.
19. Liu Z et al.: Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):18-26.
20. Zhang H et al.: Multitarget Therapy for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(12):3671-3678.
21. Rovin BH et al.: Efficacy and safety of voclosporin versus Plazebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, Plazebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10289):2070-2080.
22. Moroni G et al.: Changing patterns in clinical-histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(9):1318-1325.
23. Houssiau FA et al.: The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):61-64.
24. Ward MM. Recent clinical trials in lupus nephritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;40(3):519-35.
25. Rovin BH et al.: Lupus nephritis: induction therapy in severe lupus nephritis – should MMF be considered the drug of choice? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(1):147-53.