

Systemischer Lupus erythematoses

Hoffnung dank neuer Therapieansätze

Hauptpfeiler der Behandlung des systemischen Lupus erythematoses stellen seit Langem Glukokortikoide und Hydroxychloroquin dar. Im Rahmen der Eröffnungssitzung des Jahreskongresses der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie (SGR) berichtete Prof. Dr. med. Johannes von Kempis, St. Gallen, über neue therapeutische Ansätze und erinnerte daran, dass auch bei dieser Erkrankung ein Treat-to-target-Vorgehen wichtig ist.

Zu Beginn seines Vortrags erinnerte Prof. Dr. med. Johannes von Kempis, Kantonsspital St. Gallen, daran, dass der systemische Lupus erythematoses (SLE) zuletzt vor 5 Jahren Thema in einer der Hauptsitzungen des Jahreskongresses war. «Seither hat sich auf der Basis der Grundlagenforschung doch einiges ergeben, das sich auch auf die Therapie auswirkt», betonte er.

Treat-to-target auch beim SLE

Zu den neueren Prinzipien in der Behandlung des SLE gehört ein Treat-to-target-Ansatz, in Analogie zu dem bei chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen bereits seit längerem üblichen Vorgehen. «Mittlerweile gibt es auch zum Lupus sehr viele, sehr gute Daten, die zeigen, dass eine lang andauernde, hohe Krankheitsaktivität über die Jahre zu einem höheren Mass an Organschäden führt», berichtete von Kempis. Deshalb sei es wichtig, frühzeitig und mit einem möglichst konkreten Ziel zu behandeln. Die European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) hat als konkrete Behandlungsziele bereits 2019 eine Remission beziehungsweise eine niedrige Krankheitsaktivität definiert (1). «Wer selbst solche Patientinnen und Patienten behandelt, weiss aller-

dings, dass eine Remission – definiert als ein SLEDAI von 0 – mit Hydroxychloroquin allein, also ohne Glukokortikoide, in den meisten Fällen kaum realistisch ist», so der Experte. Eine niedrige Krankheitsaktivität, das heisst ein Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) von < 4 mit einer Prednisondosis von < 7,5 mg/Tag und einer stabilen Dosis eines gut verträglichen Immunsuppressivums, sei dagegen für viele Patienten ein erreichbares Ziel.

Bevor von Kempis spezifisch auf einzelne medikamentöse Neuentwicklungen einging, erinnerte er daran, dass SLE-Studien bei Patienten durchgeführt werden, die bereits mit einer Standardtherapie – bestehend aus Steroiden mit oder ohne ein konventionelles synthetisches, krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (csDMARD) – gut behandelt werden. «Beim Vergleich von Placebo plus Standardtherapie versus einer neuen Substanz plus Standardtherapie sind dadurch nur relativ geringe Unterschiede zu erwarten», betonte er und erläuterte weiter, dass zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit in den Studien neben dem SLEDAI, einem einfachen, auch in der Praxis gut anwendbaren Score, der BILAG (British Isles Lupus Assessment Group)-Index verwendet wird, der spezifisch für die Forschung entwickelt wurde und komplex aufgebaut ist. Diese beiden Hauptindizes flössen auch in die klinischen Endpunkte SRI-4 und BILCA (British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment) ein, so der Experte. «Ein SRI-4 beinhaltet eine Verbesserung des SLEDAI um mindestens 4 Punkte, keine Verschlechterung des BILAG und maximal eine leichte Verschlechterung im Physician's Global Assessment, dem PGA. BILCA ist sozusagen das Gegenteil, das heisst eine Verbesserung des BILAG, keine Verschlechterung des SLEDAI sowie maximal eine leichte Verschlechterung des PGA», sagte von Kempis. Ein weiterer häufig in Studien verwendeter Score ist der Lupus Skin Activity Index (CLASI).

Anifrolumab, drittes Biologikum zur SLE-Therapie

Zu den therapeutischen Neuentwicklungen der letzten Jahre gehört Anifrolumab, ein monoklonaler Antikörper, der an die Untereinheit 1 des Typ-I-Interferon-Rezeptors (IFNAR1)

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Beim systemischen Lupus erythematoses ist ein Treat-to-target-Vorgehen angezeigt.
- ▶ Neben Rituximab und Belimumab steht mit Anifrolumab nun ein drittes Biologikum zur Verfügung.
- ▶ Weitere Optionen wie etwa der Anti-BDCA2-Antikörper Litiflimab, der TYK2-Hemmer Deucravacitinib und der Anti-CD38-Antikörper Daratumumab werden in klinischen Studien untersucht.
- ▶ Die Anti-CD19-CAR-T-Zell-Therapie könnte für Betroffene mit einer therapierefraktären Erkrankung eine vielversprechende Behandlungsoption darstellen.

bindet. Damit steht neben Rituximab und Belimumab nun ein drittes Biologikum zur Behandlung von Personen mit SLE zur Verfügung. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Anifrolumab wurden in 2 multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Phase-III-Studien mit einer 52-wöchigen Behandlungsphase (TULIP 1 und TULIP 2) untersucht. In TULIP 2 erhielten 362 Personen mit SLE zusätzlich zur Standardtherapie 1:1 randomisiert entweder Anifrolumab (300 mg i.v. alle 4 Wochen) oder Plazebo (2). Primärer Endpunkt war die Verbesserung der Krankheitsaktivität nach 52 Wochen, gemessen mittels BICLA (British Isles Lupus Assessment Group [BILAG]-based Composite Lupus Assessment). Mit einem BICLA-Ansprechen von 47,8 Prozent in der Verumgruppe im Vergleich zu 31,5 Prozent in der Plazebogruppe ergab sich hier ein signifikanter Unterschied ($p = 0,001$). «Die Differenz von 16,3 Prozent mag für viele nicht beeindruckend klingen, ist es aber im individuellen Fall durchaus», kommentierte von Kempis dieses Resultat. In TULIP 2 wurde zudem eine Reihe von sekundären Endpunkten erreicht. So konnte bei 51,5 Prozent in der Anifrolumabgruppe gegenüber 30,2 Prozent in der Plazebogruppe die Prednisondosierung dauerhaft auf $< 7,5$ mg pro Tag reduziert werden ($p = 0,01$). Insgesamt 49 Prozent der Patienten unter Anifrolumab erreichten in Woche 12 eine mehr als 50-prozentige Reduktion im CLASI im Vergleich zu 25 Prozent der Patienten unter Plazebo ($p = 0,04$). «Und das bei insgesamt guter Sicherheit. Herpes-zoster-Infektionen traten in der Verumgruppe allerdings etwas häufiger auf als unter Plazebo», so der Referent.

Substanzen in klinischer Prüfung

Zu den Substanzen, die sich aktuell in klinischer Prüfung zur Behandlung des SLE befinden, gehört Litiflimab. Dieser Antikörper bindet an den Rezeptor BDCA2 (blood dendritic cell antigen 2), der ausschliesslich von plasmazytoiden dendritischen Zellen exprimiert wird, und unterdrückt damit die Freisetzung von Typ-I-Interferon. 4 unterschiedliche Dosierungen von Litiflimab (subkutan) wurden in der Phase-II-Studie LILAC im Vergleich zu Plazebo bei 120 Patienten mit SLE untersucht (3). Der primäre Endpunkt der Studie war die Anzahl geschwollener und schmerzhafter (d. h. aktiver) Gelenke. Über einen Zeitraum von 24 Wochen nahm diese unter Litiflimab signifikant stärker ab als unter Plazebo. «Zudem erreichte ein grösserer Anteil der Teilnehmer in der Litiflimabgruppe ein SRI-4», ergänzte der Experte, «also ein interessanter neuer Antikörper, der aktuell in einer Phase-III-Studie weiter untersucht wird.»

Mit Deucravacitinib wird auch ein Hemmer der Tyrosinkinase 2 (TYK2) in der Behandlung des SLE untersucht. In der Phase-II-Studie PAISLEY wurde bei 363 SLE-Erkrankten zusätzlich zur Standardtherapie die Gabe von 2-mal täglich 3 oder 6 mg beziehungsweise 1-mal täglich 12 mg Deucravacitinib mit Plazebo über einen Zeitraum von 48 Wochen mit Plazebo verglichen (4). Ein höherer Anteil der mit Deucravacitinib behandelten Patienten erreichte schliesslich den primären Endpunkt (SRI-4 in Woche 32) – mit einer signifikanten Differenz zu Plazebo in den Dosierungen von 3 beziehungsweise 6 mg 2-mal täglich. Ein höherer Anteil habe zudem in Woche 48 verschiedene sekundäre Endpunkte (BICLA- oder CLASI-50-Ansprechen) erreicht,

und dies bei einem guten Sicherheitsprofil, wie der Experte anmerkte.

Hoffnung für therapierefraktäre Patienten

Als neuer Ansatz beim therapierefraktären SLE könnte sich Daratumumab erweisen. Der Antikörper richtet sich gegen CD38 auf der Oberfläche von Plasmazellen und reduziert dadurch die Produktion von Autoantikörpern. Bisher erhielten 2 Patientinnen mit schwerem, lebensbedrohlichem SLE zusätzlich zur Standardtherapie eine Behandlung mit Daratumumab (1-mal pro Woche über 4 Wochen), gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Belimumab (5). In beiden Fällen erwies sich die Therapie als erfolgreich; das Ansprechen hielt bisher über 3 Jahre an (6). In einer monozentrischen, offenen Studie sollen nun die Sicherheit und Wirksamkeit von Daratumumab in Kombination mit einer Standardtherapie bei 10 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem SLE untersucht werden (DARALUP) (7).

Zum Schluss seines Vortrags ging von Kempis auf die Anti-CD19-CAR(chimeric antigen receptor)-T-Zell-Therapie, einen weiteren neuen und vielversprechenden Ansatz, ein. Bisher liegen Daten zu 7 Patienten vor, die eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten haben (8, 9). Bei allen war die klinische Aktivität nach 12 Monaten vollständig verschwunden (SLEDAI = 0), für 3 Patienten konnte dies auch nach 15, 21 und 25 Monaten gezeigt werden. «Dies lässt nach und nach auch diejenigen Kritiker verstummen, welche die anfangs beobachteten Verbesserungen nicht den CAR-T-Zellen, sondern der Lymphoablation zugeschrieben hatten, die im Rahmen der Behandlung notwendig ist», sagte er und fasste zusammen: «Aktuell sieht die Situation in Bezug auf die Therapie des SLE relativ rosig aus. Dies war vor 5 Jahren noch nicht der Fall.» ▲

Therese Schwender

Quelle: Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie (SGR), 31. August und 1. September 2023, Interlaken.

Referenzen:

1. Fanouriakis A et al.: 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:736-745.
2. Morand EF et al.: Trial of Anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382:211-221.
3. Furie RA et al.: Trial of anti-BDCA2 antibody Litiflimab for systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2022;387:894-904.
4. Morand EF et al.: Deucravacitinib, a tyrosine kinase 2 inhibitor, in systemic lupus erythematosus: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75:242-252.
5. Ostendorf L et al.: Targeting CD38 with Daratumumab in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;383:1149-1155.
6. Alexander T et al.: Sustained responses after anti-CD38 treatment with daratumumab in two patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(11):1497-1499.
7. An open label study to evaluate Daratumumab in participants with moderate to severe systemic lupus erythematosus (DARALUP). *ClinicalTrials.gov*, NCT04810754.
8. Mackensen A et al.: Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med.* 2022;28:2124-2132.
9. Taubmann J et al.: Long term safety and efficacy of CAR-T cell treatment in refractory systemic lupus erythematosus - data from the first seven patients. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:93-94 (OP0141).