

Update zum nicht renalen Lupus erythematoses

Aktuelle Therapieempfehlungen und Neuentwicklungen

Die neuste Version der europäischen Therapieempfehlungen bei nicht renalem systemischem Lupus erythematoses bekräftigt den Stellenwert eines Treat-to-Target-Vorgehens und die Position der beiden verfügbaren Biologika Belimumab und Anifrolumab. Zudem konnte Prof. Dr. Johannes von Kempis, St. Gallen, in seinem Vortrag aktuelle Daten zu mehreren sich in klinischer Entwicklung befindenden Substanzen vorstellen.

«Trotz aller neuen, positiven Entwicklungen ist der Bedarf an neuen Therapien für Patientinnen und Patienten mit einem systemischen Lupus erythematoses nach wie vor gross», eröffnete Prof. Dr. Johannes von Kempis, Klinik für Rheumatologie, Kantonsspital St. Gallen, seinen Vortrag. Am deutlichsten würden dies die Mortalitätsraten der Erkrankung unterstreichen. «In den 1950er-Jahren lag das 4-Jahres-Überleben bei etwa 50 Prozent. Mit einer 15-Jahres-Überlebensrate von 82 Prozent im Jahr 2016 ist dieser Wert zwar bedeutend besser geworden, es versterben aber nach wie vor 18 Prozent dieser meist eher jungen Patientinnen und Patienten innerhalb dieser Zeitspanne an ihrem Lupus», sagte er. Hauptgründe für die erhöhte Mortalität bei systemischem Lupus erythematoses (SLE) stellen vaskuläre Ereignisse, Infektionen, die Krankheitsaktivität, eine terminale Niereninsuffizienz sowie Neoplasien (hämatologisch und Lunge) dar (1, 2). «Eine Untersuchung an der spanischen Lupus-Kohorte über einen Zeitraum von 40 Jahren hat gezeigt, dass bis 1980 die vaskulären Ereignisse die Liste der Todesursachen angeführt haben. Seit 2000 stehen jedoch die Infektionen an erster Stelle, gefolgt von der SLE-Aktivität und den vaskulären Ereignissen», berichtete Prof. von Kempis. Diese Änderung sei vermutlich dadurch bedingt, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren mittlerweile auch bei den jüngeren Erkrankten konsequent beachtet und behandelt würden.

AUF EINEN BLICK

- ▶ Die EULAR-Behandlungsempfehlungen beinhalten ein Treat-to-Target-Prinzip, mit dem Ziel einer Remission bzw. einer niedrigen Krankheitsaktivität.
- ▶ Belimumab und Anifrolumab sind ein etablierter Bestandteil der Therapieempfehlungen.
- ▶ Andere Biologika (Lifilumab, Daratumumab) sowie Kinasehemmer (Deucravacitinib), die gegen verschiedene pathogenetisch relevante Zelltypen und Zytokine gerichtet sind, befinden sich teilweise bereits in einer fortgeschrittenen klinischen Entwicklung.

Update der EULAR-Therapieempfehlungen

Ähnlich wie bei der rheumatoiden Arthritis empfiehlt die European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) seit einigen Jahren auch für die Therapie des nicht renalen SLE ein Treat-to-Target-Vorgehen (3). Zur Verhinderung von Organschäden, die im Laufe der Jahre durch eine zu hohe Krankheitsaktivität entstehen, wird als Behandlungsziel eine Remission (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index [SLEDAI] = 0 unter alleiniger Hydroxychloroquin-Therapie, keine Glukokortikoide) bzw. eine niedrige Krankheitsaktivität (SLEDAI < 4, Prednison < 5 mg/Tag, Hydroxychloroquin, Immunsuppressiva in stabiler, gut verträglicher Dosierung) definiert. «Wer solche Patientinnen und Patienten kennt, weiss, dass ein SLEDAI von null unter Behandlung mit Hydroxychloroquin allein nicht bei vielen dauerhaft gelingen kann», gab Prof. von Kempis zu bedenken. Daher sei auch das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität als Behandlungsziel möglich.

Die Empfehlungen der EULAR zur Therapie des SLE orientieren sich an der Krankheitsaktivität (3). «Die erste Therapielinie beinhaltet dabei für alle Patientinnen und Patienten eine lebenslange Behandlung mit Hydroxychloroquin, sofern sie es vertragen, und zusätzlich dazu, bei Bedarf, Glukokortikoide in verschiedenen Dosierungen», erläuterte der Redner (Tabelle).

Sollte dies nicht genügen, werde in der zweiten Linie ein klassisches synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (DMARD) oder ein Biologikum dazu kombiniert. «Neu gegenüber den EULAR-Empfehlungen von 2019 ist, dass Mycophenolat-Mofetil und die beiden Antikörper Belimumab und Anifrolumab – unter bestimmten Voraussetzungen – bereits bei relativ milder Erkrankung und früh im Krankheitsverlauf gegeben werden können», sagte Prof. von Kempis. «Cyclophosphamid und Rituximab schliesslich sind den Erkrankten mit schweren Organmanifestationen vorbehalten.»

Zu Belimumab wurden am letztjährigen amerikanischen Rheumatologie-Kongress die gepoolten Daten der drei Zulassungsstudien und ihrer Verlängerungen vorgestellt (5). Die Analyse umfasste 1304 Patienten und einen Überwachungszeitraum von mehr als 11 Jahren. Es zeigte sich, dass das Ausmass der Organschäden unter der Therapie über diesen

Tabelle:

Therapie des nicht renalen systemischen Lupus erythematoses gemäss EULAR- und BSR-Empfehlungen (3, 4)

	Krankheitsaktivität		
	Mild SLEDAI < 6 (Allgemeinsymptome, milde Arthritis, Erythem < 9% KOF; Thrombozyten 50–100 × 10 ³ /mm ³)	Moderat SLEDAI 7–12 (Arthritis wie bei RA, Erythem 9–18% KOF; Thrombozyten 20–50 × 10 ³ /mm ³ , Serositis)	Hoch SLEDAI > 12 (starke Organbedrohung, d.h. Nephritis, Cerebritis, Myelitis, Pneumonitis, mesenteriale Vaskulitis, Thrombopenie < 20 × 10 ³ /mm ³)
1. Linie	Hydroxychloroquin < 5 mg/kg GC < 0,5 mg/kg p.o. oder i.m./lokal dauerhaft < 5 mg	GC < 0,5 mg/kg p.o. oder i.v. dauerhaft < 5 mg	Methylprednisolon i.v. 250–1000 mg/Tag, 1–3, dann 0,5–0,7 mg/kg, dann schrittweise Reduktion
2. Linie	MTX 10–25 mg/W Azathioprin 2–3 mg/kg	MTX 10–25 mg/W Azathioprin 2–3 mg/kg Cyclosporin A 1–3 mg/kg Tacrolimus 0,05–0,1 mg/kg	
	Mycophenolat-Mofetil 2–3 g/Tag		
	Belimumab 10 mg/kg i.v. W 0, 2, 4; dann alle 4 Wochen oder s.c. 200 mg/W		
	Anifrolumab 300 mg i.v. alle 4 Wochen		
			Cyclophosphamid 0,75–1 g/m ² KOF / Monat für 6 Monate
			Rituximab 1000 mg Tag 1 und 15, dann alle 6 Monate

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
 RA: rheumatoide Arthritis
 GC: Glukokortikoide
 W: Woche
 KOF: Körperoberfläche
 EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology
 BSR: British Society for Rheumatology

Zeitraum kaum zunahm. «Zudem sank der Bedarf an Steroiden über die Jahre kontinuierlich», ergänzte Prof. von Kempis. Zu Anifrolumab wurden am gleichen Kongress Daten aus der Verlängerungsphase der Zulassungsstudien TULIP-1 und -2 vorgestellt (6). Die Behandlung mit Anifrolumab, zusätzlich zur Standardtherapie, führte im Vergleich zu Placebo zu einer über den insgesamt vierjährigen Beobachtungszeitraum ansteigenden Ansprechrates. «Zudem war die Wahrscheinlichkeit, länger in Remission zu bleiben, mit Anifrolumab höher als mit Placebo», sagte der Redner. Die beiden Biologika gehören mittlerweile denn auch zu den etablierten Bestandteilen der SLE-Therapie.

Therapeutische Weiterentwicklungen

In der Pathogenese des SLE spielen sowohl die Komponenten des angeborenen als auch des erworbenen Immunsystems eine Rolle (7). Damit existiert eine grosse Zahl an potenziellen therapeutischen Angriffspunkten. «Insgesamt sind aktuell denn auch weit über 100 Substanzen in den Phasen I bis III der klinischen Prüfung und noch sehr viele mehr in der vorklinischen Phase», führte Prof. von Kempis aus. Zu den Neuentwicklungen gehört unter anderem der monoklonale Antikörper Litifilimab. Er bindet an den Rezeptor

BDC2 (Blood Dendritic Cell Antigen 2), der ausschliesslich von plasmazytoiden dendritischen Zellen exprimiert wird, und unterdrückt damit die Freisetzung von Interferon alpha. Im Rahmen der Phase-II-Studie LILAC wurden 102 Patienten mit SLE mit 450 mg Litifilimab (subkutan in den Wochen 0, 2, 4, 8, 12, 16 und 20, zusätzlich zur Standardtherapie) oder Placebo behandelt (8). Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung der Gesamtzahl der aktiven Gelenke (definiert als die Summe der geschwollenen und der druckschmerzhaften Gelenke) in Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert. Bei Studienbeginn betrug die durchschnittliche Anzahl aktiver Gelenke in der Litifilimab-Gruppe 19,0 ± 8,4 und 21,6 ± 8,5 in der Placebo-Gruppe. Die mittlere Veränderung der Gesamtzahl der aktiven Gelenke bis Woche 24 lag schliesslich bei -15,0 ± 1,2 in der Litifilimab-Gruppe und -11,6 ± 1,3 in der Placebo-Gruppe (mittlerer Unterschied -3,4; 95%-Konfidenzintervall -6,7 bis -0,2; p = 0,04). Zudem erreichte ein grösserer Anteil der Studienteilnehmenden in der Litifilimab-Gruppe einen SRI-4 (Systemic Lupus Erythematosus Responder Index Score > 4). «Hinsichtlich Sicherheit zeigten sich keine Auffälligkeiten, und Litifilimab wird denn auch in einer laufenden Phase-III-Studie weiter untersucht», berichtete Prof. von Kempis.

Als Hemmer der Tyrosinkinase 2 (TYK2) setzt Deucravacitinib an der intrazellulären Signaltransduktion von Zytokinen an. Die Phase-II-Studie PAISLEY verglich, zusätzlich zur Standardtherapie, zweimal täglich 3 oder 6 mg bzw. einmal täglich 12 mg Deucravacitinib mit Placebo bei 363 SLE-Erkrankten über einen Zeitraum von 48 Wochen (9). Ein höherer Anteil der Patienten unter Deucravacitinib erreichte schliesslich den primären Endpunkt, einen SRI-4 in Woche 32, mit einer signifikanten Differenz zu Placebo in den Dosierungen von 3 mg bzw. 6 mg zweimal täglich. «Ein höherer Anteil an Studienteilnehmenden unter Deucravacitinib erreichte zudem in Woche 48 eine ganze Palette an sekundären Endpunkten, ohne dass es bei der Sicherheit irgendwelche negativen Signale gab», fügte Prof. von Kempis an.

Eine weitere Substanz in klinischer Prüfung stellt das rekombinante Fusionsprotein Telitacept dar. Telitacept ist gegen die beiden Zytokine BlyS (B Lymphocyte Stimulator) und APRIL (A Proliferation-Inducing Ligand) gerichtet und neutralisiert deren Aktivität. Dadurch werden die Entwicklung und das Überleben von Plasmazellen und reifen B-Zellen unterdrückt. Eine 52-wöchige Phase-III-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Telitacept 160 mg gegenüber Placebo in Kombination mit der Standardtherapie bei SLE-Patienten (10). In Woche 52 hatte ein signifikant grösserer Anteil der Patienten in der Telitacept-Gruppe verglichen zur Placebo-Gruppe einen SRI-4 erreicht (82,6% vs. 38,1%, $p < 0,001$). Die SRI-4-Ansprechrates war in der Telitacept-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe bereits in Woche 4 signifikant höher, und der signifikante Unterschied blieb bis Woche 52 erhalten ($p < 0,01$ für alle Zeitpunkte). Bei 91,6 Prozent der Probanden in der Telitacept-Gruppe und 84,5 Prozent in der Placebo-Gruppe traten behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse auf. Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) waren Infektionen der oberen Atemwege, ein reduzierter IgG- und IgM-Spiegel im Blut, Reaktionen an der Injektionsstelle und Harnwegsinfektionen.

Anti-CD38-Antikörper beim refraktären SLE

Ebenfalls einen neuen Ansatz, insbesondere bei einem therapierefraktären SLE, stellt Daratumumab dar. Der monoklonale Antikörper ist gegen CD38 auf der Oberfläche von Plasmazellen gerichtet und reduziert die Produktion der Autoantikörper. Daratumumab (16 mg/kg Körpergewicht, 1 × pro Woche für 4 Wochen) wurde bei zwei Patientinnen mit einem schweren, lebensbedrohlichen SLE zusätzlich zur Standardtherapie eingesetzt (11). Vier Monate nach Start der Daratumumab-Therapie wurde eine Erhaltungstherapie mit Belimumab begonnen. In beiden Fällen erwies sich die Therapie als erfolgreich, mit einem bisher über drei Jahre anhaltenden Ansprechen (12). In einer laufenden monozentrischen, offenen Studie werden nun die Sicherheit und Wirksamkeit von Daratumumab in Kombination mit einer Standardtherapie bei Personen mit moderatem bis schwerem SLE untersucht.

Ein weiterer Anti-CD38-Antikörper, Mezagitamab, zeigte in einer Phase-Ib-Studie bei Patienten mit moderatem bis schwerem SLE ein günstiges Sicherheitsprofil und löste eine pharmakodynamische Wirkung aus, die mit einer Depletion der CD38+-Zellen übereinstimmte (13). Mezagitamab wird bei verschiedenen Autoimmunkrankheiten weiter untersucht. ▲

Therese Schwender

Quelle: RheumaTop – Symposium für die Praxis, 22. August 2024, Pfäffikon/SZ und online.

Referenzen:

- Bernatsky S et al.: Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2550-7. DOI: 10.1002/art.21955.
- Symmons DP, Gabriel SE.: Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:399-408. DOI: 10.1038/nrrheum.2011.75.
- Fanouriakis A et al.: EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83:15-29. DOI: 10.1136/ard-2023-224762.
- Gordon C et al.: The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(1):e1-e45. DOI: 10.1093/rheumatology/kex286.
- Touma Z et al.: SLE medication usage and organ damage among adult SLE patients with SLE treated with belimumab (BEL): pooled data from three open-label extension studies over 11+ Years. *Arthritis Rheumatol.* 2023; 75 (suppl 9): Abstract 2346. <https://acrabstracts.org/abstract/sle-medication-usage-and-organ-damage-among-adult-sle-patients-with-sle-treated-with-belimumab-bel-pooled-data-from-three-open-label-extension-studies-over-11-years/>.
- van Vollenhofen R et al.: Remission attainment in patients with systemic lupus erythematosus treated with anifrolumab compared with placebo over a 4-year period [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2023; 75 (suppl 9): Abstract 2334. <https://acrabstracts.org/abstract/remission-attainment-in-patients-with-systemic-lupus-erythematosus-treated-with-anifrolumab-compared-with-placebo-over-a-4-year-period/>.
- Hoi A et al.: Systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2024;403:2326-2338. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01044-4.
- Furie RA et al.: Trial of anti-BDCA2 antibody litiflimab for systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2022;387:894-904. DOI: 10.1056/NEJMoa2118025.
- 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. DOI: 10.1002/art.42391.
- Wu D et al.: Telitacept, a human recombinant fusion protein targeting B lymphocyte stimulator (BlyS) and a proliferation-inducing ligand (APRIL), in systemic lupus erythematosus (SLE): results of a phase 3 study. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74(suppl 9): Abstract L07. <https://acrabstracts.org/abstract/telitacept-a-human-recombinant-fusion-protein-targeting-b-lymphocyte-stimulator-blys-and-a-proliferation-inducing-ligand-april-in-systemic-lupus-erythematosus-sle-results-of-a-phase-3-study/>.
- Ostendorf L et al.: Targeting CD38 with daratumumab in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;383:1149-1155. DOI: 10.1056/NEJMoa2023325.
- Alexander T et al.: Sustained responses after anti-CD38 treatment with daratumumab in two patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:1497-1499. DOI: 10.1136/ard-2023-224152.
- McDonnell SRP et al.: Mezagitamab in systemic lupus erythematosus: clinical and mechanistic findings of CD38 inhibition in an autoimmune disease. *Lupus Sci Med.* 2024;11:e001112. DOI: 10.1136/lupus-2023-001112.