



PRESSEMELDUNG

29. September 2020

Neue Therapieoptionen bei Lupus-Nephritis

Die Lupus-Nephritis ist eine Nierenentzündung im Rahmen des systemischen Lupus erythematodes (SLE), einer Autoimmunerkrankung. Sie bedingt oft lebensbedrohliche Verläufe des SLE, für welche nur wenige etablierte immunsuppressive Therapieoptionen im Vergleich zu anderen SLE-Manifestationen existieren. Verschiedene Biologicals befinden sich hier in klinischen Studien – ein spezifischer monoklonaler Antikörper (Belimumab) ist bereits für die Add-on-Behandlung des SLE ohne Nephritis zugelassen. Nun erschien eine Phase-III-Studie zur Therapie der Lupus-Nephritis mit vielversprechenden Ergebnissen [1].

Der systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine chronisch-entzündliche, meistens schubförmig verlaufende Autoimmunerkrankung. Man findet sehr unterschiedliche klinische Manifestationen an verschiedenen Organen (Haut, Lunge, Herz, ZNS, Muskeln/Gelenke, Nieren), sodass es insgesamt kein einheitliches Krankheitsbild gibt. In Deutschland leben ca. 30.000 Menschen mit einem diagnostizierten SLE (Erhebung von 2002 [2]); betroffen sind meist junge Frauen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren.

Die Ursachen der Erkrankung sind multifaktoriell (z. B. genetische Veranlagung, hormonelle und umweltbedingte Trigger); die Pathomechanismen komplex – praktisch alle Arten von Immunzellen sind beteiligt [3] und es kommt zur Bildung verschiedener Autoantikörper und Immunkomplexablagerungen. Eine Beteiligung der Nieren („Lupus-Nephritis“) wird ungefähr bei der Hälfte der Patienten beobachtet, sie gehört zu den schwersten Lupus-Formen mit häufig lebensbedrohlichen Verläufen.

In den letzten Jahrzehnten führte das zunehmende Verständnis der immunologischen Pathomechanismen zu Fortschritten in der Therapie, wodurch sich die Lebenserwartung bei SLE-Patienten deutlich verbessert hat (5-Jahres-Überlebensrate 1950 <50 % und heute: >95 %) [4]. Die medikamentöse Therapie besteht aus einer Basistherapie (Hydroxychloroquin plus ACE-Hemmer/AT1-Antagonist) sowie einer anti-entzündlichen und immunsuppressiven Induktions- und Erhaltungstherapie. Dazu werden verschiedene Substanzen kombiniert (Prednisolon, Azathioprin/Mycophenolat-Mofetil, Cyclosporin A/Tacrolimus). Dennoch spricht die Lupus-Nephritis oftmals schlecht auf die Therapie an, sodass bis zu 30 % der Betroffenen dialysepflichtig werden [1].

In den letzten Jahren wurden verschiedene immunsuppressive/immunmodulatorische Substanzen bzw. Biologicals in klinischen Studien zur SLE-Therapie geprüft. Der monoklonale, rekombinante, humanisierte IgG-1 λ -Antikörper Belimumab ist als Alternative zusätzlich zur Standardtherapie zugelassen und wurde 2019 auch im Update der EULAR-Empfehlungen aufgenommen [5] – bisher jedoch nur für SLE-Patienten ohne Lupus-Nephritis (in den Zulassungsstudien waren Patienten mit Nierenbeteiligung ausgeschlossen). Die Substanz hemmt die Aktivität langlebiger B-Zellen bzw. antikörperproduzierender Plasmazellen. Im September erschien nun eine Phase-III-Studie zur Therapie der Lupus-Nephritis mit

Belimumab. Die Studie wurde über 104 Wochen in insgesamt 21 Ländern (107 Zentren) durchgeführt. 448 erwachsene Patienten mit Biopsie-gesicherter, aktiver Lupus-Nephritis wurden zu gleichen Teilen doppelblind randomisiert und erhielten zusätzlich zur Standard-SLE-Therapie entweder i. v. Belimumab (10 mg/kg) oder Placebo (jeweils n = 224). Der primäre Endpunkt war ein effektives renales Ansprechen; definiert anhand der Besserung der Urin-Protein-Ausscheidung und der renalen Filterleistung (glomeruläre Filtrationsrate/GFR \geq 60 ml/min/1,73 m² oder Abnahme der GFR um weniger als 20 % der GFR vor der Nephritis). Sekundärer Endpunkt war eine komplette renale Remission.

Nach 104 Wochen hatten signifikant mehr Patienten in der Verum-Gruppe als in der Placebo-Gruppe den primären Endpunkt erreicht (43 % versus 32 %; OR 1,6; p = 0,03), eine komplette renale Remission zeigten 30 % versus 20 % (OR 1,7; p = 0,02). Das Risiko für renale unerwünschte Ereignisse oder zu versterben war in der Verum-Gruppe ebenfalls niedriger (HR 0,51; p = 0,001). Das Sicherheitsprofil von Belimumab entsprach insgesamt dem aus bisherigen Studien.

„Bei der Lupus-Nephritis ist dies die erste positive Studie, die einen klaren Benefit der Add-on-Therapie mit einem Biological zur Standardbehandlung zeigen konnte – ohne zusätzliche Nebenwirkungen“, kommentiert Prof. Dr. Julia Weinmann-Menke, Pressesprecherin der DGfN. „Nachdem Belimumab letztes Jahr bereits in die Empfehlungen zur SLE-Therapie Einzug gehalten hat, hoffen wir, es nun bald auch bei einer Nierenbeteiligung offiziell einsetzen zu können.“

Auch der monoklonale Antikörper Daratumumab richtet sich gegen langlebige Plasmazellen und ist seit 2016 zur Behandlung des multiplen Myeloms (eine maligne Erkrankung des Knochenmarks) zugelassen. Eine aktuelle Veröffentlichung von Medizinern der Charité berichtet von zwei Patienten mit lebensbedrohlicher und auf die Standard-Immunsuppression refraktärer Lupus-Nephritis, die erfolgreich mit Daratumumab behandelt wurden [6].

„Diese Publikationen machen wirklich Hoffnung, dass wir bald weitere Studien mit positiven Ergebnissen haben werden. Es gibt zurzeit mehrere vielversprechende Therapieansätze mit Angriffspunkten an unterschiedlichen Zellen bzw. Punkten des Immunsystems“, so Prof. Weinmann-Menke. „In den nächsten zwei bis drei Jahren erwarten wir insbesondere Daten zu neuen Therapieoptionen mit monoklonalen Antikörpern gegen spezifische Immunzellen, z. B. Iscalimab und BI655064, die sich gegen Anti-CD40+ richten, und zur Unterbrechung der T-Zell-Ko-Stimulation bzw. immunologischer Signalwege, wie z. B. Secukinumab, welches das Zytokin Interleukin-17A inaktiviert.“

Literatur

[1] Furie R, Rovin BH, Houssiau F et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. N Engl J Med 2020; 383 (12): 1117-1128

[2] Brinks R, Fischer-Betz R, Sander O et al. Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. Lupus 2014; 23 (13): 1407-11

[3] Arazi A, Rao DA, Berthier CC et al. The immune cell landscape in kidneys of patients with lupus nephritis. Nat Immunol 2019; 20 (7): 902-914

[4] Hanly JG, O'Keefe AG, Su L et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. Rheumatology (Oxford) 2016; 55 (2): 252-62

[5] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Annals of the Rheumatic Diseases 2019; 78: 736-745

[6] Ostendorf L, Burns M, Durek P et al. Targeting CD38 with Daratumumab in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med 2020; 383 (12): 1149-1155

Veranstaltungshinweis „Nephrologie 2020“

- Sitzung „Lupus-Nephritis“ am 04.10.2020, ECC Saal A, 08:15–09:30
<https://www.nephrologie2020.de/index/programm/sitzung/lupus-nephritis.html>

Akkreditierungshinweis

Der Kongress Nephrologie 2020 ist ein Hybridkongress. Journalisten werden gebeten, den Onlinestrang zu nutzen. Zugangsdaten erhalten Sie gegen Kopie/Scan Ihres Presseausweises von der DGfN-Pressestelle. Bitte melden Sie sich per Mail unter presse@dgn.eu an.

Pressekontakt

Pressestelle der DGfN

Dr. Bettina Albers

presse@dgn.eu

Tel. 03643/776423 / Mobil 0174/2165629