



PRESSEMELDUNG

Neue zielgerichtete Therapieansätze für Glomerulonephritiden und Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung

06.10.2023 – Glomerulonephritiden sind schwere Nierenerkrankungen. Sie stellen eine relativ häufige Ursache für eine chronische Dialysetherapie dar. Eine Behandlung kann oft das endgültige Nierenversagen verhindern oder hinauszögern, wenn sie rechtzeitig beginnt und alle verfügbaren Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft werden. Die Erforschung der molekularen und meist immunologischen Pathomechanismen hat in letzter Zeit zur Identifizierung neuer spezifischer Therapieangriffspunkte (wie B-Zelle, T- Zelle, Zytokine, Komplement) und Entwicklung verschiedenster zielgerichteter Immuntherapien geführt, von denen die ersten bereits zugelassen sind oder in klinischen Phase-2- oder -3-Studien untersucht werden.

Eine Glomerulonephritis (GN) ist eine entzündliche Erkrankung der kleinsten Filtereinheiten der Nieren (Nierenkörperchen, Glomeruli), die typischerweise nicht infektiös, sondern immunvermittelt (z. B. autoimmun) bedingt ist. Ca. 1% der Menschen leidet an einer GN [1], in Deutschland ist die GN in 18,7% Ursache von chronischen Nierenkrankheiten [2]. Die GN gehört auch zu den häufigsten Grunderkrankungen, die zur chronischen Nierenersatztherapie (Dialyse oder Transplantation) führen – bei der Diagnoseverteilung der Dialysepatienten entfallen auf die GN ca. 20% [3, 4]. Bei der primären GN sind nur die Glomeruli betroffen (z.B. IgA-Nephropathie), bei einer sekundären GN liegt eine Grunderkrankung vor, die außer den Nieren noch andere Organe betrifft (z.B. Systemerkrankungen wie der systemische Lupus erythematodes (SLE) oder die Vaskulitiden).

Die IgA-Nephropathie (IgAN) ist die weltweit häufigste Form der primären glomerulären Erkrankungen. Bei der IgAN besteht ein relativ hohes Risiko, dass irgendwann eine chronische Dialysebehandlung notwendig wird, besonders, wenn eine Proteinurie von $> 0,5 - 1\text{g/Tag}$ besteht, die nicht adäquat behandelt wird. Histologisch findet man in den Glomeruli Ablagerungen von Immunkomplexen mit Immunglobulin A (IgA), die auch Autoantikörper enthalten.

Die Lupusnephritis (LN) stellt eine sekundäre Nierenbeteiligung bei 40-60% der SLE-Betroffenen dar. Nicht selten ist sie überhaupt die erste Organmanifestation des SLE; häufig tritt sie in den ersten 5-10 Jahren nach der SLE-Diagnose auf. Wie bei allen Systemerkrankungen sind verschiedene Organe/Gewebe von autoimmunen Entzündungsprozessen betroffen (z.B. Bindegewebe/Gelenke, Haut), es kommt ebenfalls zur Ablagerung von Immunkomplexen.

Wenn eine akute GN nicht adäquat behandelt wird, steigt das Risiko für ein Nierenversagen an. Essenziell ist daher eine konsequente Supportivtherapie. Dazu gehören eine Lebensstilanpassung mit gesunder Ernährung, Bewegung, Behandlung von Übergewicht, Nikotinverzicht, Kochsalzreduktion, Therapie eines erhöhten Blutdrucks sowie einer Proteinurie. Um Blutdruck und Proteinurie zu verbessern, sind Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAASi, v. a. ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker) der Goldstandard. Diese Medikamente sind entscheidende Säulen zur Verlangsamung eines chronischen Nierenfunktionsverlustes.

Auch die zusätzliche Gabe eines SGLT-2-Hemmers („Sodium-glucose linked transporter 2-Inhibitoren“, SGLT2i; v. a. Dapagliflozin oder Empagliflozin) wirkt bei chronischen Nierenerkrankungen (CKD) nephroprotektiv, was mit großer Evidenz belegt ist [5, 6, 7, 8] und inzwischen in den aktuellen Leitlinien zur Standardbehandlung vor allem bei diabetischer und proteinurischer CKD gehört. Bei Nierenbeteiligung aufgrund einer Systemerkrankung muss der Stellenwert des zusätzlichen Nutzens noch weiter quantifiziert werden [9].

Zur Unterdrückung der immunologischen Prozesse sind beim SLE und den Vaskulitiden fast immer und oft auch bei primärer GN zusätzlich Immunsuppressiva oder Glukokortikosteroide notwendig. Wenn sich eine Proteinurie ($\geq 0,75$ - $1,0$ g/Tag) trotz dreimonatiger Supportivtherapie incl. RAASi und SGLT2i (sowie ggf. künftig einer Therapie mit dualer Endothelin-Rezeptor- und Angiotensin-Rezeptor-Blockade) nicht bessert oder wenn ein hohes Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung bzw. Nierenversagen besteht und es keine immunsuppressive Standardtherapie gibt bzw. diese versagt, sollte versucht werden, die Betroffenen in einer passenden Studie zu behandeln, um den drohenden Nierenfunktionsverlust aufzuhalten. Die Zahl möglicher Studien ist hier sehr groß – in den letzten 15 Jahren hat das Wissen zur Immunpathogenese schwerwiegender glomerulärer Nierenerkrankungen deutlich zugenommen. Daraus haben sich für fast jede GN neue, molekulare Therapieansätze ergeben, die mit der zunehmenden Zahl verfügbarer immunmodulatorischer Substanzen sowie mit gezielt entwickelten Immuntherapien nun erprobt werden – mit bereits sichtbaren Erfolgen.

Neue IgAN-Therapien

In den letzten Jahren wurden für die IgAN-Therapie Budesonid und Sparsentan (in den USA) zugelassen. Sparsentan, ein dualer Endothelin-Rezeptor- und Angiotensin-Rezeptor-Antagonist senkte in der PROTECT-Studie die Proteinurie (unter maximaler RAASi) signifikant [10], sodass er im beschleunigten Verfahren von der US-amerikanischen FDA eine Zulassung erhielt und sich nun in weiteren Studien bewähren muss.

Eine starke Kortikosteroidtherapie ist bei IgAN mit einem oft inakzeptabel hohen Infektionsrisiko verbunden. Die TESTING-Studie („Therapeutic Effects of Steroids in IgA Nephropathy Global“) zeigte, dass Methylprednisolon die progrediente Abnahme der Nierenfunktion deutlich verlangsamt, allerdings bei signifikant erhöhtem Infektionsrisiko [1]. Hier könnten die Ergebnisse der NeflgArd-Studie einen Wendepunkt bedeuten: NeflgArd untersuchte Budesonid, ein bei anderen Immunerkrankungen bewährtes Kortikosteroid, das gezielt in der Magen-Darm-Schleimhaut freigesetzt wird und somit direkt auf das darmassoziierte lymphatische Gewebe wirkt, aber dabei kaum systemische Nebenwirkungen aufweist. In NeflgArd kam es zu einer im Vergleich zu Placebo signifikanten Besserung der Proteinurie um 48% [11]. Das magensaftresistente Budesonid wurde daraufhin als erstes Medikament sowohl von der FDA als auch von der EMA für die Behandlung der IgAN zugelassen, wenn ein hohes Risiko für eine progressive Verschlechterung der Nierenfunktion besteht. Der Budesonid-Effekt mit Stabilisierung der Nierenfunktion und Proteinurieverbesserung scheint auch nach der Behandlung anzuhalten (Monat 3 bzw. 15 nach Therapieende), allerdings kann über den Langzeiteffekt noch keine Aussage getroffen werden.

Ein weiterer neuer Therapieansatz bei IgAN ist die Beeinflussung des Zytokins BAFF („B cell activating factor“) und/oder des APRIL-Signalwegs „(A Proliferation-Inducing Ligand)“. Untersucht werden hier monoklonale Antikörper, die APRIL-spezifisch (Bion-1301, Sibeprenlimab) gegen BAFF (Belimumab) oder über die Koppelung an einen Teil des TACI-Rezeptors („transmembrane Activator and CAML-Interactor“) wirken (Atacicept, Telitacicept). Erste Phase-2-Studien zeigten, dass zirkulierenden Gd-IgA1-Spiegel und auch die Proteinurie abnehmen. Derzeit läuft eine Phase-3-Studie mit Sibeprenlimab; der Beginn von Phase-3-Studien mit anderen Substanzen zur Hemmung dieses Signalwegs ist geplant.

Darüber hinaus wird ein Angriff an verschiedene Stufen der Komplementkaskade (an Proteine des Komplementwegs) erforscht, darunter C3 (mit Pegcetacoplan), C5 (mit Cemdisiran, Ravulizumab) und der C5a-Rezeptor (mit Avacopan). Erste Daten sind vielversprechend, bezüglich der Reduktion der Proteinurie bei IgAN. Auch wurden Phase-2- und Phase-3-Studien begonnen, die Medikamente mit Angriff am Faktor B (Iptacopan, IONIS-FB-LRx) und Faktor D (ALXN2050) des alternativen Signalwegs sowie an MASP-2 des Lektinwegs (Narsoplimab) testen.

Neue zielgerichtete Therapien bei Lupusnephritis

Bei der Behandlung der aktiven LN ergänzt Belimumab (Wirkung auf B-Zellen) die Therapieoptionen der Leitlinien. Belimumab wurde 2021 auch für die LN zugelassen, es ist ein monoklonaler IgG-1 λ -Antikörper gegen BAFF („B-cell activating factor“). Er verhindert die Bindung des B-Lymphozytenstimulators BAFF und somit das Ausreifen und Überleben autoreaktiver B-Zellen mit der Folge der Reduktion der Antikörperproduktion. Die randomisiert kontrollierte Phase-3-Studie BLISS–LN zeigte die Wirksamkeit von Belimumab als „add on“ zur Standardtherapie (CYC oder MMF) bei LN im Sinne einer „Multi-Target“-Therapie [12], wobei es zum verbesserten Ansprechen der LN innerhalb von zwei Jahren kam (additives Belimumab vs. Standardtherapie nach 104 Wochen 43% vs. 32% renales Ansprechen). Das Risiko für unerwünschte renale Ereignisse war bei Belimumab ebenfalls reduziert – ohne vermehrte Nebenwirkungen [13]. Außerdem steht seit 2021 zur Behandlung der aktiven LN in Kombination mit Immunsuppressiva Voclosporin (Wirkung auf T-Zellen) zur Verfügung, ein Calcineurininhibitor (CNI) mit gegenüber bisherigen CNI günstigerem Nebenwirkungsprofil und fehlender Notwendigkeit von Spiegelkontrollen. Voclosporin wurde in der AURA-LV-Phase-2- und AURORA-Phase-3-Studie untersucht [14].

Es laufen derzeit auch randomisierte Studien mit beispielsweise weiteren Substanzen, die B-Zellen als Therapieziel angreifen, z.B. mit Ianalumab, einem BAFF-Rezeptor-Antikörper, der als „add on“ zur Standardtherapie gegeben wird. Auch der humanisierte monoklonale Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab ist im Bereich der B-Zell Depletion vielversprechend. In der randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-2-Studie NOBILITY wurde Obinutuzumab in Kombination mit der Standardtherapie gegeben, war gut verträglich und verbesserte das Ansprechen [15]. Aktuell läuft die Phase-3-Studie. Als neue Strategie zur B-Zell-Reduktion wird die Anti-CD19-CAR-T-Zelltherapie untersucht. Die innovative CAR-T-Zell-Therapie wurde bislang fast ausschließlich bei Tumoren angewandt.

Verschiedene T-Zellpopulationen haben Bedeutung bei der Pathogenese der LN. Dabei spielt IL17 eine wichtige Rolle als proinflammatorisches Zytokin, welches u. a. T-Zell-Infiltration fördert. Hier greift der

Anti-IL17-Antikörper Secukinumab an, der in einer Phase-3-Studie als zusätzliche Behandlung in Kombination mit der Standardtherapie erprobt wird. Auch der T-Zell-Zytokin-spezifische IL-23-Antikörper Guselkumab, der über die Hemmung von IL-23 die Produktion von IL17 inhibiert, befindet sich in einer Phase-2-Studie. Mittlerweile ist auch die Interaktion zwischen CD40 (B-Zellen) und CD40-Ligand (aktivierte T-Zellen) wieder ein Therapie-Target, um am Ende des entsprechenden Signalwegs die Aktivierung von B-Zellen zu stoppen. Hier wird Dazodalibep, ein neu entwickeltes Fusionsprotein, getestet. Auch die Ergebnisse einer Phase-2-Studie mit dem monoklonalen Anti-CD40-Antikörper Iscalimab werden bald erwartet.

„Es ist sehr erfreulich, dass wir bald so viele neue therapeutischen Optionen bei den Glomerulonephritiden bzw. auch bei der Lupusnephritis haben werden und auch bei den Vaskulitiden (autoimmune Gefäßentzündungen häufig mit Nierenbeteiligung) sind neue Therapiemöglichkeiten „unterwegs“ und zum Teil schon verfügbar wie Avacopan (C5a-Rezeptor-Antagonist). Gerade bei Nierenerkrankungen mit schlechtem Therapieansprechen liegt die Zukunft vermutlich bei Kombinations- bzw. Multi-Target-Therapien, um durch Mehrfachangriffe an den Pathomechanismen die Betroffenen effektiver und nebenwirkungsärmer zu behandeln“, so Prof. Dr. Marion Haubitz, Fulda, Tagungspräsidium der 15. Jahrestagung der DGfN. „Genauso wichtig wie beispielsweise auch die Reduktion der eingesetzten Steroiddosen ist es, rechtzeitig alle nephroprotektiven Behandlungsoptionen zu nutzen.“

[1] Wetmore JB, Guo H, Liu J, Collins AJ, Gilbertson DT. The incidence, prevalence, and outcomes of glomerulonephritis derived from a large retrospective analysis. *Kidney Int.* 2016;90(4):853-60.

[2] Titze S, Schmid M, Kottgen A, Busch M, Floege J, Wanner C, et al. Disease burden and risk profile in referred patients with moderate chronic kidney disease: composition of the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(3):441-51.

[3] Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2020 Jahresbericht 2019 zur Qualität in der Dialyse
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4568/2020-11-20_QSD-RL_IQTIG-Jahresbericht-2019.pdf

[4] <https://www.bundesverband-niere.de/informationen/chronische-nierenerkrankungen> (dort QuaSi-Niere Bericht 2005)

[5] Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46.

[6] The E-KCG, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-27.

[7] Nuffield Department of Population Health Renal Studies G, Consortium SiM-AC-RT. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* 2022;400(10365):1788-801.

[8] Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2022;386(21):2024-34.

[9] Wheeler DC, Toto RD, Stefansson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2021;100(1):215-24.

[10] Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE, Barratt J, Bieler S, Diva U, et al. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. *Lancet.* 2023;401(10388):1584-94.

[11] Barratt J, Lafayette R, Kristensen J, Stone A, Cattran D, Floege J, et al. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NefigArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int.* 2023;103(2):391-402.

[12] Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1117-28.

[13] Rovin BH, Furie R, Teng YKO, Contreras G, Malvar A, Yu X, 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):403-13.

[14] Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, 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):2070-80.

[15] Furie RA, Aroca G, Cascino MD, Garg JP, Rovin BH, Alvarez A, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):100-7.

Pressekontakte

Pressestelle der DGfN

Dr. Bettina Albers

presse@dgn.eu // Tel. 03643/ 776423 // Mobil 0174/ 2165629