

Therapie des SLE 2020: aktueller Stand nach den EULAR-Empfehlungen 2019

Treatment of SLE 2020: Current State According to EULAR-Recommendations 2019

Autoren

Johanna Mucke , Rebecca Fischer-Betz

Institut

Poliklinik, Funktionsbereich und Hiller-Forschungszentrum für Rheumatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Düsseldorf

Schlüsselwörter

Systemischer Lupus Erythematoses, zielgerichtete Therapie, EULAR Empfehlungen 2019, ACR/EULAR Klassifikationskriterien für SLE

Key words

systemic lupus erythematosus, treat-to-target, EULAR recommendations 2019, ACR/EULAR classification criteria for SLE

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1206-0614>

Online-Publikation: 6.8.2020

Akt Rheumatol 2020; 45: 307–313

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-051X

Korrespondenzadresse

Dr. Johanna Mucke

Poliklinik, Funktionsbereich und Hiller-Forschungszentrum für Rheumatologie,

Universitätsklinikum Düsseldorf

Heinrich Heine Universität Düsseldorf

Moorenstraße 5

40225 Düsseldorf

Tel.: 02118117817, Fax: 02118116094

johanna.mucke@med.uni-duesseldorf.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Veröffentlichung der neuen ACR/EULAR Klassifikationskriterien für den systemischen Lupus erythematoses (SLE) und die Überarbeitung der EULAR-Empfehlungen zum Management des SLE im vergangenen Jahr beinhalten viele wichtige Neuerungen, die die Klassifikation und Versorgung von Lupus-Patienten verändern werden. Dies bezieht sich sowohl auf generelle Grundprinzipien der Versorgung sowie auf konkrete Therapieempfehlungen. So kann ein SLE erst als solcher klassifiziert werden, wenn antinukleäre Antikörper (ANA) unabhängig von Titer-Höhe und

Fluoreszenzmuster nachgewiesen werden können. Sind ANA nachgewiesen, erhalten Lupus-spezifische Symptome und serologische Auffälligkeiten einen Punktwert. Ab einem Wert von 10 kann ein SLE-Patient als solcher klassifiziert werden. Im Hinblick auf die Versorgung von SLE-Patienten sollte jede Therapie ganz im Sinne eines treat-to-target Ansatzes mit dem Ziel der Remission verfolgt werden. Dies dient der Sicherung des Langzeitüberlebens, der Reduktion von Schaden sowie der Verbesserung von Lebensqualität. Erreicht werden diese Ziele durch konsequente Therapie und regelmäßige Evaluation der Krankheitsaktivität. So sollen alle Patienten bei Abwesenheit von Kontraindikationen Antimalariamittel erhalten. Bei unzureichendem Ansprechen werden Steroidpulse über wenige Tage sowie der frühzeitige Einsatz von Immunsuppressiva (IM) empfohlen. Die einzelnen IM und ihre jeweiligen Indikationen sind im Text aufgeführt. Mit dem Einbezug von Biologika, insbesondere Belimumab und Rituximab, haben außerdem nun ganz neue Substanzklassen Einzug in die Empfehlungen gefunden.

ABSTRACT

The publication of the new ACR/EULAR classification criteria for systemic lupus erythematosus (SLE) and the revision of the EULAR recommendations for SLE management issued last year implicate a lot of important alterations that will change the classification and care of lupus patients. This concerns both general principles of care and specific treatment recommendations. For example, SLE can only be classified as such if antinuclear antibodies (ANA) have been detected, irrespective of titer and fluorescence pattern. If ANAs have been detected, Lupus-specific symptoms and serological abnormalities are scored. Starting at a score of 10, an SLE patient can be classified as such. Regarding the care of LSE patients, every treatment should pursue a treat-to-target approach aiming at remission. This serves to ensure long-term survival, reduce damage and improve quality of life. These goals are achieved by rigorous treatment and regular assessment of disease activity. For instance, if not contraindicated, all patients are to receive anti-malaria drugs. In case of insufficient response, steroid pulses are recommended for a few days only and immunosuppressants (IM) should be used at an early point in time. Individual IMs and their indications are listed in the text. As biologics, especially Belimumab and Rituximab, are now included in the recommendations, these have come to comprise entirely new classes of substances.

Einführung

Mit den EULAR-Empfehlungen zum Management des systemischen Lupus erythematoses (SLE) und der Veröffentlichung der neuen ACR/EULAR Klassifikationskriterien für den SLE hat das Jahr 2019 entscheidende Änderungen für Lupus-Patienten und ihre behandelnden Ärzte mit sich gebracht [1]. In diesem Artikel möchten wir Ihnen einen Überblick über die Neuerungen und die sich daraus ergebenden Konzepte geben. Besonderer Fokus liegt hierbei auf der Therapie und das allgemeine Management des SLE im Jahre 2020. Wir beginnen jedoch zunächst mit dem ersten Abschnitt in der Krankheitsgeschichte eines Lupus-Patienten.

1. Erstkontakt/Diagnose

Vorgang und Zeitpunkt der Prognosestellung sind für den weiteren Verlauf bei SLE weichenstellend. Eine frühe Diagnosestellung mit Aufklärung und „Auffangen“ der Betroffenen sind wichtig, um frühzeitig eine Therapie einzuleiten, über prophylaktische Maßnahmen zu sprechen und damit Schaden zu verhindern und, ganz besonders, Lebensqualität zu erhalten. Zur Diagnosestellung helfen uns die kürzlich veröffentlichten Klassifikationskriterien für den SLE [2]. Zwar handelt es sich hierbei um Kriterien zur Klassifizierung von SLE-Patienten für klinische Studien, dennoch können sie als Leitfaden dienen, um eine frühe Diagnose zu erleichtern. Gleich das Eingangskriterium stellt eine Neuerung im Vergleich zu früheren Klassifikationskriterien dar: Ohne den Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA) ist eine Klassifizierung als SLE nicht möglich. Die Höhe des Titers spielt dabei jedoch keine Rolle. Nach diesem relativ unspezifischen Eingangskriterium muss zudem mindestens ein Lupus-spezifisches klinisches Symptom vorliegen. Für die einzelnen Symptome werden Punktwerte vergeben, wobei die Manifestationen jeweils eine unterschiedliche Wichtung haben. Spezifischstes Symptom und in Kombination mit dem Nachweis von ANA ausreichend zur Diagnosestellung ist eine proliferative Nephritis (Typ III/IV-Nephritis nach SN/RPS Klassifikation) (10 Punkte). Weitere spezifische Symptome sind, neben anderen Formen der Lupusnephritis, dermatologische Auffälligkeiten, eine Arthritis, Serositis, typische hämatologische Veränderungen, ZNS-Manifestationen und Fieber. Bei der Diagnose gilt es zu sichern, dass die klinischen Auffälligkeiten durch keine andere Diagnose besser zu erklären sind. Insbesondere bei Fieber stellt dies uns Ärzte vor eine große Herausforderung. Ab einem Punktwert von 10 kann die Diagnose eines SLE gestellt werden (► **Tab. 1**).

Überraschend und bereits vielfach diskutiert ist, dass durch eine systematische Literaturrecherche ein ANA-Titer von $\geq 1:80$ als bester cut-off identifiziert werden konnte, unabhängig vom Fluoreszenzmuster der ANA [3–6]. Obwohl also nicht nach dem Fluoreszenzmuster unterschieden wird, sollte unbedingt bedacht werden, dass der Nachweis von DFS 70 (dense-fine-speckled 70-antigen) Antikörpern ohne Vorliegen anderer spezifischer Autoantikörper eine Kollagenose mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließt [7]. Weitere serologische Marker, die sich in den Klassifikationskriterien wiederfinden, sind anti-dsDNA, anti-Sm, niedriges Komplement und der Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern.

Die Strategie, bei Verdacht auf SLE zunächst die ANA zu bestimmen und anschließend bei Positivität gezielt nach Lupus-spezifischen Manifestationen zu suchen, kann direkt in die Praxis übernommen wer-

► **Tab. 1** Die neuen Klassifikationskriterien des SLE [2].

Klinische Kriterien		
Konstitutionell	Fieber	2
Haut	Nicht vernarbende Alopezie	2
	Orale Ulzerationen	2
	Subakuter kutaner ODER diskoider Lupus	4
	Akut kutaner Lupus	6
Arthritis	Synovialitis oder Druckschmerz in mind. 2 Gelenken	6
Neurologie	Delirium	2
	Psychose	3
	Epileptische Anfälle	5
	Serositis	Pleura- oder Perikarderguss
	Akute Perikarditis	6
	Hämatologie	Leukopenie
Thrombopenie		4
	Autoimmunhämolyse	4
	Niere *	Proteinurie > 0,5g/24 h
Klasse II/V Nephritis		8
Klasse III/IV Nephritis		10
Serologische Kriterien		
Phospholipid	Cardiolipin-Ak ODER	2
	$\beta 2$ -Glykoprotein-Ak ODER	2
	Lupus-Antikoagulans	2
Komplement	C3 ODER C4 erniedrigt	3
	C3 UND C4 erniedrigt	4
Spezifische Autoantikörper	Anti-ds-DNA ODER	6
	Anti-Sm	6
Klassifikation des SLE		
▪ Eingangskriterium ANA $\geq 1:80$		
▪ Klassifikation als SLE bei ≥ 10 Punkten		
▪ Es zählt die höchste Punktzahl in einer Domäne		
▪ ≥ 1 klinisches Kriterium		
▪ Ausschluss wahrscheinlicherer Ursachen als den SLE		
* histologische Einteilung nach SN/RPS-Klassifikation in Klassen		

den und die Diagnosestellung erheblich erleichtern. Auch die Wichtung der einzelnen Symptome erleichtert die Einschätzung, welche Befunde besonders aussagekräftig und prognoserelevant sind. Der Einschluss ANA-negativer Patienten in klinische Studien ist durch die neuen Klassifikationskriterien nicht mehr möglich.

2. 2018 update EULAR Recommendations zum Management des SLE

Mit der Diagnosesicherung beginnt das Management des SLEs. Als Leitfaden können hierfür die neuen EULAR-Empfehlungen dienen, deren Überarbeitung entscheidende Änderungen mit sich brachte.

Einleitend formulieren die Empfehlungen übergeordnete Grundsätze, die es im Umgang mit Lupus-Patienten stets zu berücksichtigen gilt: So nennen die Empfehlungen als oberstes Ziel der Lupus-Behandlung die Verbesserung von Lebensqualität und Langzeitüberleben sowie die Prävention von Organ-Schaden. Hierfür ist ein multidisziplinärer Ansatz unbedingt notwendig, der Patienten im Sinne einer gemeinsamen Entscheidungsfindung mit einbezieht.

Darüber hinaus beinhalten die Empfehlungen mit dem Streben nach Remission oder einem Zustand niedriger Krankheitsaktivität als Therapieziel erstmalig den „treat-to-target“ Ansatz (s.u.). Mit konkreten Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie unterstützen die Recommendations zudem Therapieentscheidungen im ärztlichen Alltag (► **Tab. 2**).

Antimalariamittel

Eine entscheidende Neuerung ist die allgemeine Empfehlung zur Therapie aller SLE-Patienten mit Antimalariamitteln (AM), sofern mögliche (seltene) Kontraindikationen ausgeschlossen wurden. Der Einsatz von Hydroxychloroquin wird aufgrund vermuteter geringerer Toxizität und besserer Datenlage vor Chloroquin bevorzugt. Die Dosis sollte 5 mg/kg Körpergewicht nicht überschreiten. Augenärztliche Kontrollen werden zur Baseline und anschließend bei fehlenden Risikofaktoren für eine Retinopathie erst nach 5 Jahren jährlich empfohlen. Diese Aussage findet sich auch in den neuen deutschen Sicherheitsempfehlungen zum Sicherheitsmanagement der AM-Therapie. [8]. AM stellen somit künftig die primäre Therapie für jeden Patienten dar.

Glukokortikoide

Oberstes Ziel ist eine Abkehr von Glukokortikoiden als Dauertherapie, wobei für jeden Patienten eine maximale Steroiddosis von

7,5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag angestrebt wird. Idealerweise sollte diese sogar unterschritten werden. In der Akutbehandlung, insbesondere bei organgefährdenden Manifestationen stellt die Steroidtherapie weiterhin eine oft unverzichtbare Therapieoption dar. Da die Steroidtherapie jedoch maßgeblich zu der Entwicklung von Schaden beiträgt und damit die Mortalität erhöht [9], sollte der Einsatz nach unserer Meinung vornehmlich auf Akutsituationen beschränkt bleiben. Hier werden hochdosierte Pulstherapien mit 250–1000 mg Methylprednisolon pro Tag über 1–3 Tage empfohlen, da hierdurch scheinbar ein schnelleres Ansprechen erreicht wird und die anschließende orale Steroid-Therapie in Dosis und Dauer reduziert werden kann. Aus Ermangelung an ausreichender Evidenz treffen die Empfehlungen für die Steroid-Dosis in subakuten Situationen weiterhin keine Aussage. Eine Dauertherapie mit Steroiden sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Um dies zu erreichen, soll frühzeitig, und im Idealfall vor Reduktion der Steroide, eine immunsuppressive Therapie eingeleitet oder angepasst werden [1]. In Fällen, in denen ein komplettes Ausschleichen von Steroiden nicht möglich ist, sollte die Maximaldosis von 7,5 mg/Tag nicht überschritten werden. Mindestens ein Drittel aller Lupus-Patienten überschreitet diese Dosis regelhaft [10]. Wir alle müssen, auch im Sinne des treat-to-target-Ansatzes darauf hinarbeiten, Steroide auf Dauer zu vermeiden, um unsere Patienten vor den Langzeitfolgen zu schützen.

Immunsuppressiva

Ist die Krankheitsaktivität durch AM und Steroidstoß nicht ausreichend kontrolliert bzw. ist es nicht möglich, die tägliche Steroiddosis langfristig auf $\leq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent zu reduzieren, sollte frühzeitig eine Therapie mit Immunsuppressiva (IM) eingeleitet werden. Erfreulicherweise erhalten die neuen Empfehlungen konkrete und differenzierte Hinweise dazu.

► **Tab. 2** Medikamentöse Behandlung des nicht-renalen Systemischen Lupus Erythematoses. (Adaptiert nach [1]).

	Krankheitsausprägung	Erstlinientherapie	Refraktäre Erkrankung	Ziel
Hydroxy-chloroquin	MILD Konstitutionelle Symptome/milde Arthritis/ Erythem $\leq 9\%$ KOF, Thrombozytopenie 50-100/ nl, SLEDAI ≤ 6 , BILAG C oder ≤ 1 BILAG B Manifestation	Glukokortikoide p.o. [i.m.]	Glukokortikoide p.o. [i.m.] Methotrexat Azathioprin	Remission SLEDAI = 0 HCQ Keine Steroide Oder LDA SLEDAI ≤ 4 HCQ Predni < 7,5 mg/Tag
	MODERAT RA-ähnliche Arthritis/Erythem 9–18% KOF, kutane Vaskulitis > 18% KOF, Thrombozytopenie 20–50/nl, Serositis, SELDAI 712, ≥ 2 BILAG B Manifestationen	Glukokortikoide p.o./i. v. Methotrexat Azathioprin Calcineurininhibitoren	Glukokortikoide p.o./i. v. Belimumab MMF	
	SCHWER Schwere Organbeteiligung (Nephritis, ZNS, Myelitis, Pneumonitis, mesenteriale Vaskulitis), Thrombozytopenie < 20/nl, TTP (HUS)-ähnliche Erkrankung, akutes Hämophagozytosesyn- drom, SLEDAI > 12, ≥ 1 BILAG A Manifestation	Glukokortikoide p.o./i. v. Cyclophosphamid	Glukokortikoide p.o./i. v. Rituximab	

BILAG British Isle Lupus Assessment Groups, HCQ Hydroxychloroquin, HUS hämolytisch urämisches Syndrom, i.m. intramuskulär, i. v. intravenös, KOF Körperoberfläche, LDA low disease activity, p.o. per os, RA rheumatoide Arthritis, SLEDAI SLE Disease activity Index, TTP thrombotisch-thrombozytopenische Purpura.

Im Gegensatz zu AM, für die, wie oben erläutert eine generelle Therapieempfehlung gilt, werden IM in Abhängigkeit von der jeweiligen Krankheitsaktivität eingesetzt. So wird empfohlen, IM bei unzureichender Wirkung von Steroiden und AM sowie frühzeitig bei moderater und schwerer Krankheitsausprägung einzuleiten. Hierzu zählen bspw. eine Arthritis, ausgeprägte Hautläsionen, Zytopenien sowie bedrohte Organsysteme. Die Therapie der Wahl richtet sich nach vorherrschender Symptomatik, Alter, Kinderwunsch, Sicherheit und Kosten. Grundsätzlich sollte jede Therapieentscheidung nach dem Prinzip der partizipativen Entscheidungsfindung gemeinsam mit dem Patienten erfolgen. Zu Verfügung stehen Methotrexat (MTX), Azathioprin (AZA) und Mycophenolat (MMF). Zu beachten ist, dass die Evidenz generell stärker ist für MTX als für AZA. MMF ist sowohl bei renalem als auch bei nicht-renalem SLE wirksam, von einer generellen Empfehlung wurde jedoch aufgrund von Teratogenität und insgesamt höheren Behandlungskosten abgesehen. Wichtig zu beachten ist, dass MTX und MMF in Deutschland bei Lupus einer off-label-Therapie entsprechen. Allerdings hat sich der Gemeinsame Bundesausschuss positiv zur Therapie der LN mit MMF positioniert, und MMF kann daher in dieser Indikation verwendet werden. Calcineurininhibitoren finden lediglich bei Haut- und renaler Beteiligung (s.u.) Erwähnung.

Cyclophosphamid (CYC) hingegen findet seine Anwendung bei Gefährdung von Organsystemen, insbesondere bei renaler, kardiopulmonaler und neuropsychiatrischer Manifestation sowie als „Rescue“-Therapie im Falle unzureichender Krankheitskontrolle ohne Organbedrohung durch AZA, MTX oder MMF.

Belimumab

Erstmals beinhaltet die Behandlungsstrategie des SLE mit Belimumab nun auch ein Biologikum. Der BlyS-Antikörper wurde 2011 als intravenöse Gabe zugelassen und seit 2017 steht auch die subkutane Applikationsform zu Verfügung. Obwohl die Behandlung schwerwiegender Organmanifestation nicht systematisch geprüft wurde, liegt es nahe, es für dieselben Indikationen einzusetzen, in denen die Indikation zur IM-Therapie besteht [1].

Die EULAR-Empfehlungen sprechen sich daher für den Einsatz von Belimumab bei therapierefraktärer nicht-renaler Erkrankung aus. Patienten mit hoher klinischer Krankheitsaktivität (SLE Disease Activity Index (SLEDAI) > 10), Prednisolon-Dosis > 7,5 mg/Tag und serologischer Aktivität (Komplementverbrauch und/oder ds-DNA-Antikörpernachweis), die Hautbeteiligung oder muskuloskelettale oder serologische Manifestationen aufweisen, haben eine höhere Chance, von Belimumab zu profitieren. Dabei sollte die Therapie mit AM fortgesetzt werden und auch eine gleichzeitige Behandlung mit IM kann erwogen werden.

Inzwischen deuten Langzeitdaten darauf hin, dass Belimumab die Entwicklung von Krankheitsschaden verhindern kann [11]. Sollten sich diese Daten bestätigen, ist davon auszugehen, dass Belimumab in der Versorgung von Lupus-Patienten noch weiter in den Vordergrund rücken wird.

Ende 2019 wurde in einer Pressemitteilung von Glaxo Smith Cline mitgeteilt, dass in der BLISS-LN Studie der primäre Endpunkt eines primären Nierenansprechens und alle wichtigen sekundären Endpunkte erreicht wurden. Die Studie hatte Belimumab plus einer immunsuppressiven Standardtherapie mit einer Kontrollgruppe mit Placebo plus Standardtherapie bei aktiver Lupusnephritis ver-

glichen [12]. Belimumab wird somit hoffentlich in absehbarer Zeit auch für die Therapie der Lupusnephritis zu Verfügung zu stehen.

Off-label-Therapie und Substanzen in der Entwicklung

Abgesehen von Belimumab sind keine weiteren Biologika zur Therapie des SLE zugelassen. Obwohl der CD 20-Antikörper Rituximab (RTX) bisher in keiner kontrollierten klinischen Studie überzeugen konnte, existieren doch zahlreiche unkontrollierte Untersuchungen, die einen Nutzen von RTX berichten [13, 14]. Aus diesem Grund sprechen sich die EULAR-Empfehlungen auch für die Verwendung von RTX als off-label Therapie bei Patienten mit schwerer, therapierefraktärer Krankheitsmanifestation aus. Typischerweise wird RTX bei therapierefraktärer Lupusnephritis oder einem renalen Schub sowie bei neuropsychiatrischer und schwerer hämatologischer Beteiligung erwogen.

Derzeit prüfen einige randomisiert-kontrollierte Studien die gleichzeitige Therapie mit Belimumab und RTX. Endgültige Ergebnisse stehen hier noch aus [15, 16].

Auf dem ACR 2019 wurden erste vielversprechende Phase II Daten zu der Therapie der Lupusnephritis mit dem CD20-Antikörper Obinutuzumab präsentiert [17]. Bereits im Vorfeld mehren sich die Hinweise, dass Obinutuzumab zumindest in hämatologischen Erkrankungen eine erfolgreichere B-Zell-Depletion bewirkt, als RTX [18]. Es bleibt zu hoffen, dass sich die Ergebnisse in Phase III Studien bestätigen und wir damit dem Ziel einer Zulassung für einen CD20 Antikörper näherkommen.

Zudem konnte erstmals in einer Phase III Studie (TULIP II) die Überlegenheit des Typ-I-Interferonrezeptor Inhibitors Anifrolumab gegenüber Placebo gezeigt werden [19]. Primärer Endpunkt war das Therapieansprechen gemessen mittels BICLA Response. Interessanterweise war zuvor eine erste Phase III Studie gescheitert (TULIP I) [20]. In dieser wurde statt BICLA-Response der SLE Responder Index (SRI) verwendet. Ob die verschiedenen Outcome-Messmethoden der einzige Grund für den unterschiedlichen Ausgang der Studien sind, wird derzeit diskutiert [21]. Es bleibt abzuwarten, ob und wann Anifrolumab Einzug in die Therapie des SLE finden wird.

Weitere Evidenz für den Einsatz von off-label Therapeutika gibt es für den JAK-Inhibitor Baricitinib und den IL12/IL23 Inhibitor Ustekinumab. Für beide Substanzen wurden 2018 erfolgreiche Phase II Studien publiziert [22, 23]. Weitere Evidenz gibt es zudem aus kleineren Fallserien für Bortezomib und Interleukin 2 [24, 25].

Andere auf dem Markt befindliche Substanzen, die eine Effektivität bei Lupus gezeigt haben, sind TNFα Inhibitoren und der Interleukin 1 Rezeptorantagonist [26, 27]. Beide können Alternativen für Arthritis-dominierte SLE Verläufe sein, wobei die TNF Blockade jedoch das Risiko einer Aktivierung der Autoimmunreaktion birgt [26].

Spezifische Krankheitsmanifestationen

Hämatologische Manifestationen

Für hämatologische Manifestationen wird zusätzlich zu einer Steroidpulstherapie eine Kombination mit MMF, AZA oder Ciclosporin empfohlen. Alternativ bieten sich intravenöse Immunglobuline an. Bei refraktärer Erkrankung liegen die Empfehlungen trotz fehlender Evidenz aus kontrollierten Studien klar bei RTX statt CYC. Thrombopoetin-Agonisten und Splenektomie bei Patienten mit Thrombopenie stellen beim SLE lediglich Reserveoptionen dar.

Hautmanifestationen

Hautmanifestationen sollten primär durch ausreichend Sonnenschutz (LSF 50) vermieden werden. Zudem bieten sich topische Therapie mit Steroiden oder Calcineurin-Inhibitoren an. Auch AM und ggf. systemische Steroide können zum Einsatz kommen. Dennoch sprechen ca. 40 % der Patienten nicht ausreichend auf diese Therapieoptionen an [28, 29]. In diesen Fällen kann MTX hinzugegeben werden. Zudem stellen Retinoide, Dapson und MMF weitere Optionen dar.

Lupusnephritis

Für die Lupusnephritis erwarten wir in diesem Jahr ein Update der EULAR Empfehlungen, dennoch treffen die aktuellen allgemeinen Empfehlungen auch Aussagen zur Lupusnephritis. So stellt die histologische Sicherung und Einstufung der Nierenbeteiligung weiterhin den diagnostischen Goldstandard dar. Bei Nachweis einer aktiven Lupusnephritis wird eine Therapie mit MMF oder niedrig dosiertem CYC intravenös nach Euro-Lupus-Schema jeweils kombiniert mit einer Steroidbolustherapie zur Induktion empfohlen.

Zur Remissionserhaltung wird weiterhin die Therapie mit MMF oder AZA, abhängig von der Induktionstherapie, dem Patientenalter und dem Kinderwunsch empfohlen.

Im Falle von Therapierefraktärität oder erneutem Schub kann die Einleitung einer Therapie mit Rituximab erfolgen. Führen die genannten Therapiekonzepte (z. B. innerhalb eines Jahres) nicht zu einem ausreichenden Ansprechen (bei erhaltener Nierenfunktion vor allem anhand der Proteinurie beurteilt), sollte eine Re-Biopsie der Niere erwogen werden. Zu Calcineurin-Inhibitoren gibt es für eine allgemeine Empfehlung bisher in kaukasischen Populationen noch unzureichende, die Wirksamkeit bestätigende Daten. Wie für alle SLE-Patienten gilt auch für die Lupusnephritis eine konsequente Therapie mit AM sofern keine Kontraindikationen vorliegen.

Mit Belimumab (s. o.) könnte zukünftig das erste Biologikum zur Therapie der Lupusnephritis zur Verfügung stehen.

Komorbiditäten

Neben der Therapie des SLE behandeln die Empfehlungen auch den Umgang mit den häufigen und oft limitierenden Komorbiditäten von Lupus-Patienten.

Antiphospholipidsyndrom

Zum Management des Antiphospholipidsyndroms (APS) beim Erwachsenen veröffentlichte die EULAR ebenfalls 2019 Empfehlungen [30]. Alle SLE Patienten sollten auf das Vorliegen von Antiphospholipid-Antikörpern (aPL) gescreent werden, um ihr individuelles Risiko zu bestimmen. Im Falle eines aPL-Nachweises sollten kardiovaskuläre Risikofaktoren besonders regelmäßig kontrolliert und ggf. behandelt werden. Empfohlen wird die dauerhafte Gabe von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS 75–100 mg täglich) bei SLE-Patienten mit einem Hoch-Risiko-aPL-Profil (aPL-Dreifach- oder aPL-Doppel-Positivität oder Vorliegen eines Lupus-Antikoagulation oder persistierend hohe aPL) oder wenn nur geburtshilfliche Komplikationen eines APS in der Vorgeschichte zu finden sind. Bei serologisch und klinisch eindeutigem APS mit thromboembolischen Manifestationen wird eine dauerhafte orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) empfohlen (Ziel INR 2–3). Im Falle einer „unprovokierten“ Thrombose sollte die effektive Antikoagu-

lation langfristig erfolgen. Neue orale Antikoagulanzen (DOACs) wie Rivaroxaban sollen explizit nicht bei Dreifach-aPL-Positivität angewendet werden, da das Risiko für erneute Thromboembolien hoch ist. Sie könnten in Betracht gezogen werden, wenn trotz guter Therapieadhärenz unter VKA die Ziel-INR nicht zu erreichen ist oder Kontraindikationen gegenüber VKA vorliegen.

Infektionen

Infektionen sind eine häufige und gefährliche Komplikation des SLE. Eine effektive Präventionsmaßnahme ist die regelmäßige Auffrischung des Impfstatus nach EULAR Empfehlungen für immunsupprimierte Patienten [31]. Im Besonderen werden hier die jährliche Influenza- sowie Pneumokokken Impfung genannt. Eine generelle Empfehlung zur Herpes Zoster Impfung-Totimpfung kann bei fehlender Datenlage noch nicht ausgesprochen werden.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen ein hohes Risiko für Patienten mit SLE dar. Hierzu tragen zum einen eine unzureichend kontrollierte Erkrankung und zu anderem hohe kumulative Steroiddosen bei.

Unter Beachtung des Blutungsrisikos kann zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen eine niedrigdosierte Gabe von Acetylsalicylsäure erwogen werden. Die prophylaktische Einnahme von Statinen wird hingegen nicht empfohlen. Stattdessen sollte diesbezüglich anhand des Lipid-Profiles und dem Vorliegen weiterer Risikofaktoren individuell entschieden werden.

3. Treat-to-target

„Treat-to-target“ (T2T) hat sich in der Behandlung verschiedener chronischer Erkrankungen als erfolgreiches Konzept bewährt. Beim SLE wird dieses Therapiekonzept bisher nicht systematisch verfolgt. Jedoch ist zu hoffen, dass sich dies mit den neuen EULAR Empfehlungen entscheidend verändern wird. Schließlich wurde das Erreichen einer Remission oder eines Zustandes niedriger Krankheitsaktivität als Therapieziel des SLE formuliert.

Die zielgerichtete Behandlung des SLE soll das langfristige Überleben sichern, Organschäden verhindern und die gesundheitsbezogene Lebensqualität optimieren, indem sie die Krankheitsaktivität kontrolliert und Komorbiditäten und Medikamententoxizität minimiert [32].

Für einen erfolgreichen T2T-Ansatz sind zwei Dinge unbedingt notwendig: Zum einen bedarf es eines „targets“, eines realistischen Ziels, das es zu erreichen gilt und das, sofern erreicht, mit einer Verhinderung von Krankheitsschaden und einer Verbesserung der Lebensqualität assoziiert ist. Zum anderen müssen ausreichend effektive Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, um das Ziel erreichen zu können. Mit den neuen EULAR-Empfehlungen ist dieser zweite Teil bereits deutlich strukturiert und kann als Therapieleitfaden dienen. Dennoch mangelt es an zugelassenen Therapieoptionen, die die adäquate Behandlung von Patienten mit SLE erschweren. Ungleich schwieriger war und ist die Einigung auf ein Therapieziel. Trotz relativ ungenauer Erfassung durch die bekannten validierten Aktivitätsscores wie SLEDAI, BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) oder ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) (einzelne Krankheitsdomänen werden nicht

adäquat abgebildet) sollte die Krankheitsaktivität weiterhin das erste Ziel für die Therapie beim SLE sein, vergleichbar zu DAS 28, CDAI oder SDAI bei der rheumatoiden Arthritis.

2015 bildete sich eine internationale Task Force zur Definition von Remissionskriterien bei SLE (Definition Of Remission in SLE, DORIS). Ergebnis waren vier verschiedene Remissions-Stufen, die sich aus 4 Domänen zusammensetzen: Krankheitsaktivität, Serologie (C3, C4, ds-DNA-Antikörper), PGA (physician global assessment) und Therapie (Steroiddosis und IM) [33]. Parallel dazu wurde der „lupus low disease activity state“ (LLDAS), ein Zustand niedriger Krankheitsaktivität entwickelt und validiert [34]. Auch der LLDAS basiert auf den obigen Domänen, ist jedoch im Vergleich zur Remission etwas leichter zu erreichen. Beide Konzepte beziehen sich auf den SLEDAI (oder andere validierte Krankheitsaktivitätswerte) und die ärztliche Einschätzung (PGA).

Vorherige Untersuchungen zeigten, dass ein Zustand von Remission (nach DORIS) oder LLDAS mit einem positiven Langzeitergebnis für Lupus-Patienten einhergeht. So entwickeln Patienten im LLDAS weniger Schübe und Organmanifestationen und benötigen daher weniger toxische Medikamente [34]. Zudem sind Remission und LLDAS mit geringerem Krankheitsschaden assoziiert, wobei es weniger Zeit in Remission bedarf, um denselben Effekt zu erzielen wie in LLDAS [35, 36].

Bisher wurde jedoch nicht geprüft, ob man Patienten gezielt in Remission oder einen Zustand der niedrigen Krankheitsaktivität bringen kann und ob dies einen positiven Effekt auf das Outcome hat. Dennoch scheint T2T auch für den SLE ein vielversprechendes Konzept, dass es weiter zu untersuchen gilt

Zusammenfassung

Die neuen EULAR-Empfehlungen zum Management des SLEs sind ein essenzieller Schritt auf dem Weg zur optimalen Versorgung von Lupus-Patienten. Die gemeinsame Entscheidungsfindung von Patient und Arzt als übergreifendes Grundprinzip rückt den Patienten in den Fokus, ebenso wie die Optimierung der Lebensqualität als Therapieziel. Mit der allgemeinen Anerkennung von Remission und LLDAS als Ziele der zielgerichteten Therapie ist eine Grundlage geschaffen, die Versorgung von Lupus-Patienten weiter zu verbessern. Grundsätzlich benötigen wir hierfür weitere Therapieoptionen, um besser auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten eingehen und reagieren zu können. Hier schauen wir mit Zuversicht in die Zukunft und hoffen, dass eine zeitnahe Überarbeitung des Abschnittes der Empfehlungen über Biologika notwendig sein wird. Ziel ist es, dass Menschen mit SLE ein weitgehend normales Leben führen dürfen, ohne dass es von ihrer Erkrankung dominiert wird.

Interessenkonflikt

JM: Referentenhonorare/Reise-oder Übernachtungskosten, bezahlte Teilnehmergebühren von Abbvie, Amgen, BMS, Celgene, UCB, Chugai, Gilead, GSK, Janssen, Lilly, Medac, Novartis, Pfizer, UCB

RFB: Referentenhonorare/Reise-oder Übernachtungskosten, bezahlte Teilnehmergebühren von Abbvie, Biogen, BMS, Celgene, UCB, Chugai, GSK, Medac, MSD, Novartis, Lilly, Janssen, UCB

Literatur

- [1] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A et al. update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*; 2019; 78: 736-745. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215089
- [2] Aringer M, Costenbader K, Daikh D et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*; doi:10.1136/annrheumdis-2018-214819
- [3] Leuchten N, Hoyer A, Brinks R et al. Performance of Antinuclear Antibodies for Classifying Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review and Meta-Regression of Diagnostic Data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*; doi: 10.1002/acr.23292
- [4] Infantino M, Manfredi M, Bizzaro N European League against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus: the laboratory immunologist's point of view. *Ann Rheum Dis*; doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216591
- [5] Aringer M, Costenbader KH, Dörner T et al. Limited role of specificity of ANA for SLE classification. Response to: 'European League against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus: the laboratory immunologist's point of view' by Infantino et al. *Ann Rheum Dis*; doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216700
- [6] Pisetsky DS, Bossuyt X, Meroni PL ANA as an entry criterion for the classification of SLE. *Autoimmun Rev*; doi: 10.1016/j.autrev.2019.102400
- [7] Mierau R Antinukleäre Antikörper ohne Kollagenose : Antikörper gegen LEDGF/DSF70. *Z Rheumatol*; doi: 10.1007/s00393-016-0051-0
- [8] Fiehn C, Ness T, Weseloh C et al. Sicherheitsmanagement der Therapie mit Antimalariamitteln in der Rheumatologie. Interdisziplinäre Empfehlungen auf der Basis einer systematischen Literatur-Recherche. *Z Rheumatol*; doi: 10.1007/s00393-020-00785-4
- [9] Bruce IN, O'Keefe AG, Farewell V et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*; doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205171
- [10] Thamer M, Hernán MA, Zhang Y et al. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol*; doi: 10.3899/jrheum.080828
- [11] Bruce IN, Urowitz M, van Vollenhoven R et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. *Lupus*; doi: 10.1177/0961203315625119
- [12] GlaxoSmithKline (18.12.2019). Im Internet: www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-announces-positive-headline-results-in-phase-3-study-of-benlysta-in-patients-with-lupus-nephritis/; Stand: 27.01.2020
- [13] Merrill J, Buyon J, Furie R et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus*; doi: 10.1177/0961203310395802
- [14] Rovin BH, Furie R, Latinis K et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*; doi: 10.1002/art.34359
- [15] Jones A, Muller P, Dore CJ et al. Belimumab after B cell depletion therapy in patients with systemic lupus erythematosus (BEAT Lupus) protocol: a prospective multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, 52-week phase II clinical trial. *BMJ Open*; doi: 10.1136/bmjopen-2019-032569
- [16] Teng YKO, Bruce IN, Diamond B et al. Phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 104-week study of subcutaneous belimumab administered in combination with rituximab in adults with systemic lupus erythematosus (SLE): BLISS-BELIEVE study protocol. *BMJ Open*; doi: 10.1136/bmjopen-2018-025687

- [17] Furie R, Aroca G, Alvarez A et al. A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Obinutuzumab or Placebo in Combination with Mycophenolate Mofetil in Patients with Active Class III or IV Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71 (suppl 10): <https://acrabstracts.org/abstract/a-phase-ii-randomized-double-blind-placebo-controlled-study-to-evaluate-the-efficacy-and-safety-of-obinutuzumab-or-placebo-in-combination-with-mycophenolate-mofetil-in-patients-with-active-class-iii/>. Accessed July 16, 2020
- [18] Freeman CL, Sehn LH A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab. *Br J Haematol*; doi: 10.1111/bjh.15232
- [19] Morand EF, Furie R, Tanaka Y et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*; doi: 10.1056/NEJMoa1912196
- [20] Furie RA, Morand EF, Bruce IN et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Rheumatology*; doi: 10.1016/S2665-9913(19)30076-1
- [21] Salmon JE, Niewold TB A Successful Trial for Lupus – How Good Is Good Enough? *N Engl J Med*; doi: 10.1056/NEJMe1915490
- [22] Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*; doi: 10.1016/S0140-6736(18)31363-1
- [23] van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. *The Lancet*; doi: 10.1016/S0140-6736(18)32167-6
- [24] Alexander T, Sarfert R, Klotsche J et al. The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and ameliorates clinical manifestations of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*; doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206016
- [25] Humrich JY, Riemekasten G Low-dose interleukin-2 therapy for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*; doi: 10.1097/BOR.0000000000000575
- [26] Aringer M, Smolen JS Therapeutic blockade of TNF in patients with SLE-promising or crazy? *Autoimmun Rev*; doi: 10.1016/j.autrev.2011.05.001
- [27] Ostendorf B, Iking-Konert C, Kurz K et al. Preliminary results of safety and efficacy of the interleukin 1 receptor antagonist anakinra in patients with severe lupus arthritis. *Ann Rheum Dis*; doi: 10.1136/ard.2004.025858
- [28] Chasset F, Bouaziz J-D, Costedoat-Chalumeau N et al. Efficacy and comparison of antimalarials in cutaneous lupus erythematosus subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*; doi: 10.1111/bjd.15312
- [29] Fruchter R, Kurtzman DJB, Patel M et al. Characteristics and Alternative Treatment Outcomes of Antimalarial-Refractory Cutaneous Lupus Erythematosus. *JAMA Dermatol*; doi: 10.1001/jamadermatol.2017.1160
- [30] Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*; doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
- [31] Furer V, Rondaan C, Heijstek MW et al. update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*; 2019; doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
- [32] van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis*; doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209519
- [33] van Vollenhoven RF, Voskuyl A, Morand E et al. Remission in SLE: closing in on the target. *Ann Rheum Dis*; doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208231
- [34] Franklyn K, Lau CS, Navarra SV et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*; doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207726
- [35] Petri M, Magder LS Comparison of Remission and Lupus Low Disease Activity State in Damage Prevention in a United States Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*; doi: 10.1002/art.40571
- [36] Zen M, Iaccarino L, Gatto M et al. Lupus low disease activity state is associated with a decrease in damage progression in Caucasian patients with SLE, but overlaps with remission. *Ann Rheum Dis*; doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211613