

Systemischer Lupus erythematodes: die B-Zellen im therapeutischen Fokus

Stefan Kuchen

Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie/Allergologie Inselspital, Bern

Der systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine prototypische, Autoantikörper-assoziierte, partiell Immunkomplex-vermittelte Autoimmunerkrankung aus dem Formenkreis der Konnektivitiden, die sich an nahezu allen Organen manifestieren und deren Integrität und Funktion beeinträchtigen kann. Trotz bedeutender Fortschritte zum Verständnis der Pathogenese hat sich an der Therapie des SLE in den letzten Jahrzehnten kaum etwas geändert.

Monoklonaler Antikörper zur SLE-Therapie

Belimumab (Benlysta®) wurde vor kurzem in der Schweiz zur Behandlung von Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positivem SLE zugelassen, sofern diese gleichzeitig eine Begleittherapie mit Glukokortikoiden, Antimalaria-Mittel und/oder anderen konventionellen Immunsuppressiva (Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat mofetil etc.) erhalten und zum Zeitpunkt des Therapiebeginns keine schwere aktive Nieren- oder ZNS-Beteiligung aufweisen. In Anbetracht des jahrzehntelangen therapeutischen Status quo und der schwachen Studienlage betreffend die nichtrenalen Manifestationen des SLE kommt der Zulassung von Belimumab herausragende Bedeutung zu. Belimumab ist sowohl das erste Biologikum als auch das erste Target-spezifische Medikament, das ausschliesslich zur Behandlung des SLE entwickelt und zugelassen wurde. Die Entwicklung des Medikaments und das Design der Wirksamkeitsstudien weisen bemerkenswerte Besonderheiten auf [1–4].

Belimumab ist ein voll humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv das von verschiedenen Zellen des Immunsystems sezernierte Protein BAFF bindet und dessen biologische Wirkung neutralisiert. BAFF (B-cell-activating factor belonging to the TNF family, auch B Lymphocyte Stimulator [BlyS]) wurde 1999 als Zytokin mit proliferationsinduzierender und Apoptose-hemmender Wirkung auf B-Lymphozyten identifiziert. BAFF ist ein wichtiger Faktor für die normale Entwicklung und Funktion der B-Zellen und somit für die Antikörper-vermittelte humorale Immunität.

Verschiedene klinische und experimentelle Beobachtungen und Befunde weisen auf eine mögliche Rolle von BAFF in der Pathogenese des SLE hin. Zum einen entwickeln BAFF-transgene Mäuse, die infolge einer genetischen Manipulation übermässig viel BAFF produzieren, ein SLE- und Sjögren-Syndrom-ähnliches Krankheitsbild mit typischem Autoantikörper-Muster, Glomerulonephritis und entzündlich-destruktiver Sialadenitis. Zum anderen finden sich bei Patienten mit SLE erhöhte BAFF-Spiegel im Blut.

Neuartiges Studiendesign

Das breite Spektrum und der variable Verlauf der klinischen Krankheitsmanifestationen sowie die zahlreich im klinisch Alltag eingesetzten immunsuppressiven Basistherapeutika sind für das Design einer klinisch-therapeutischen Studie beim SLE eine grosse Herausforderung. Für die nichtrenalen Manifestationen liegen kaum qualitativ gute, randomisierte, Plazebo-kontrollierte Doppelblindstudien vor. Folglich gibt es mit Ausnahme der Lupus-Nephritis keine studienbasierten Standardtherapien, mit denen ein neues Medikament verglichen werden kann, weder in Bezug auf einzelne Organmanifestationen noch in Bezug auf die globale Krankheitsaktivität. Um dieser schwierigen Ausgangslage gerecht zu werden, musste zur Evaluation von Belimumab ein neuartiges Studiendesign gewählt werden.

Die Patienten erhielten in den Studien entweder Belimumab oder Plazebo in Ergänzung zu einer als «Standard of care» (SOC) definierten individuellen Basistherapie, bestehend aus Glukokortikoiden, Antimalaria-Mittel und anderen konventionellen Immunsuppressiva in stabiler Dosierung. Um den primären Endpunkt zu erreichen, musste eine signifikante Verbesserung der Krankheitsaktivität im Vergleich zur kombinierten Basistherapie erzielt werden, das heisst, Belimumab musste einen signifikanten additiven oder synergistischen Effekt zur SOC zeigen.

Ein weiteres Problem beim Studiendesign war, dass zur Beurteilung der Krankheitsaktivität des SLE zahlreiche klinische Messinstrumente angewendet werden. Die verschiedenen Punktesysteme berücksichtigen entweder unterschiedliche Organsysteme oder gewichten diese sehr unterschiedlich. Die Wahl des Messinstruments hat deshalb entscheidende Bedeutung, und ein Studienergebnis kann je nach verwendetem System im Extremfall positiv oder negativ ausfallen. Um diesem Problem zu entgehen und eine möglichst nachhaltige und breit abgestützte Beurteilung der Krankheitsaktivität zu erhalten, wurde für die Belimumab-Studien mit dem «SLE Responder Index» (SRI) ein neues Messinstrument geschaffen. Der SRI kombiniert drei unabhängige, gut etablierte Messinstrumente, den SELENA-SLEDAI, den BILAG und den Physician's Global Assessment Score (PGA).

Mit Ausnahme von Patienten mit einer schweren aktiven Nephritis oder ZNS-Beteiligung wurden alle Patienten mit einem gesicherten SLE, unabhängig von den Krankheitsmanifestationen, in die Studien eingeschlossen. Mit insgesamt mehr als 1400 Patienten mit einem breiten Spektrum an Basistherapien und Krankheitsmanifestationen



Stefan Kuchen

Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

tionen handelt es sich um die umfassendsten Therapiestudien, die je bei SLE-Patienten durchgeführt wurden. Die Belimumab-Studien setzten zweifellos einen neuen Standard für zukünftige klinisch-therapeutische Studien beim SLE.

Geringere Krankheitsaktivität nach 52 Wochen

In den beiden Phase-III-Studien BLISS-52 und BLISS-76 hatten die Patienten unter Belimumab plus Standardtherapie nach 52 Wochen gemäss SRI eine signifikant geringere Krankheitsaktivität als Patienten, die ergänzend zur Standardtherapie Plazebo erhielten. Im Gegensatz zu den beiden Phase-III-Studien wurde dieser primäre Endpunkt in der Phase-II-Studie nicht erreicht; als Hauptgrund wurde im Rahmen einer Posthoc-Analyse der Einschluss von Patienten ohne signifikante serologische Krankheitsaktivität identifiziert. Als Folge davon wurden in die Phase-III-Studien nur noch Patienten mit erhöhtem Anti-dsDNA-Antikörper- sowie erniedrigtem Komplement-Spiegel als Kriterien für eine serologische Krankheitsaktivität eingeschlossen.

Diese Studienresultate wurden bei der Festlegung der Zulassungsbedingungen resp. der Therapieindikationen von Belimumab berücksichtigt und durch erste klinische Erfahrungsberichte bestätigt. Demnach scheinen insbesondere Patienten mit hohem Autoantikörper- und tiefem Komplement-Spiegel gut auf die Therapie mit Belimumab anzusprechen. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass unter der Therapie mit Belimumab die Autoantikörper-Spiegel im Serum signifikant stärker abfallen als die Immunoglobulin-Spiegel. Dies lässt vermuten, dass autoreaktive B-Zellen stärker von BAFF abhängig sind als die restlichen B-Zellen und somit empfindlicher auf einen BAFF-Entzug reagieren.

Diese Beobachtung illustriert, dass die Therapie mit Belimumab nicht nur eine neue medikamentöse Option zur Kontrolle der Krankheitsaktivität des SLE ist, sondern auch die Chance bietet, neue Einsichten zur pathophysiologischen Rolle der B-Zellen und deren Subpopulationen beim SLE zu gewinnen. Obwohl SLE-spezifische Autoantikörper und SLE-assoziierte Veränderungen im B-Zell-Kompartiment gut dokumentiert sind, ist deren Bedeutung in der Pathogenese immer noch weitgehend unklar. Aus diesem Blickwinkel ist auch von besonderem Interesse, dass sich unter der Therapie mit Belimumab die ansonsten häufig therapierefraktären konstitutionellen Symptome bei vielen Patienten deutlich besserten. Mit Ausnahme der Antikörper-Produktion wissen wir heute kaum etwas über die Rolle von B-Zellen. Vielleicht hilft uns die Therapie mit Belimumab Funktionen der B-Zellen zu entdecken, die bisher unerkannt sind. Die Jagd auf die B-Zellen beim SLE ist eröffnet.

Korrespondenz:

Dr. med. Stefan Kuchen
Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie/Allergologie
Inselspital
CH-3010 Bern
[Stefan.Kuchen\[at\]insel.ch](mailto:Stefan.Kuchen[at]insel.ch)

Literatur

- Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1168–78.
- Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9767):721–31.
- Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3918–30.
- Stohl W, Hilbert DM. The discovery and development of belimumab: the anti-BLyS-lupus connection. *Nat Biotechnol.* 2012;30(1):69–77.