

Received: 2011.12.16
Accepted: 2012.05.20
Published: 2012.08.21

Terapie biologiczne w toczeniu rumieniowatym układowym

Biological therapies in systemic lupus erythematosus

Dorota Suszek, Radosław Jeleniewicz, Maria Majdan

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Uniwersytet Medyczny, Lublin

Streszczenie

Podstawowym celem leczenia toczenia rumieniowatego układowego (TRU) jest zapobieganie trwałym uszkodzeniom narządowym oraz całkowite zahamowanie aktywności zapalnej choroby. Dostępne metody leczenia nie są w pełni skuteczne lub mają poważne działania niepożądane. Duże nadzieje na postęp w leczeniu TRU budzą leki biologiczne wpływające na istotne w patogenie tej choroby zaburzenia immunologiczne. Najbardziej zaawansowane badania kliniczne były prowadzone z lekami blokującymi aktywność limfocytów B: rituksymabem, belimumabem, epratuzumabem. Belimumab jako pierwszy – od ponad 50 lat – został zarejestrowany do leczenia aktywnych, seropozytywnych postaci choroby. Postęp jaki dokonuje się w immunologii i reumatologii daje nadzieje na znalezienie skutecznego i bezpiecznego leku przeciwko TRU. W pracy omówiono dane dotyczące perspektyw leczenia biologicznego w TRU, ze szczególnym uwzględnieniem wyników leczenia belimumabem.

Słowa kluczowe:

toczeń rumieniowaty układowy • leczenie biologiczne

Summary

The prevention of chronic organic damage and complete inhibition of inflammatory activity of the disease are the main goals in the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE). Current therapies of SLE are not effective enough and they may cause various serious side effects. Biological therapies, affecting important pathogenetic disturbances in the immunological system of SLE patients, give hope for the development of a new treatment for SLE. Currently the most advanced clinical trials are being conducted with anti-lymphocyte B drugs, such as rituximab, belimumab and epratuzumab. Belimumab as the first biological agent was registered for treatment of the active, seropositive form of SLE. The advances in immunology and rheumatology nowadays raise the hope of finding effective and safe treatment for SLE. In our article we present an overview of data concerning perspectives of biological treatment in SLE.

Key words:

systemic lupus erythematosus • biological treatment

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1007663>

Word count:

2152

Tables:

1

Figures:

1

References:

36

Adres autorki:

dr med. Dorota Suszek, Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin; e-mail: suszekdorota@wp.pl



WSTĘP

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest przewlekłą zapalną chorobą autoimmunizacyjną, która może prowadzić do uszkodzenia wielu tkanek i narządów. Leczenie TRU zależy od postaci klinicznej choroby, jej aktywności, stopnia zajęcia ważnych dla życia narządów wewnętrznych, schorzeń towarzyszących, występujących powikłań polekowych. Głównym celem leczenia jest zapobieganie trwałym uszkodzeniom narządowym, przy jednoczesnym minimalizowaniu ryzyka działań niepożądanych stosowanych leków. Dostępne metody leczenia najczęściej postaci choroby nie są w pełni skuteczne lub mają poważne działania niepożądane [18]. Nowym nurtem badań nad farmakoterapią TRU są tzw. leki biologiczne, które bardziej swoiście niż leczenie konwencjonalne wpływają na niektóre istotne w patogenie tej choroby zaburzenia immunologiczne. Badania kliniczne, w których udowodniono skuteczność leków biologicznych u chorych na TRU były prowadzone z przeciwciałami monoklonalnymi hamującymi: aktywację limfocytów B (np. rituksymab – przeciwciała monoklonalne anty-CD20, epratuzumab – przeciwciała monoklonalne anty-BlyS), aktywację limfocytów T (np. przeciwciała monoklonalne anty-CD40L, abatacept – CTLA4 – Ig), syntezę przeciwciał anty-nDNA (abetimus sodu – LJP 394) oraz aktywację cytokin i składników komplementu (np. przeciwciała monoklonalne dla receptora IL-6, do IL-10, eculizumab – przeciwciała monoklonalne anty-C5) [23]. Na rycinie 1 przedstawiono punkty uchwytu leków biologicznych proponowanych do leczenia TRU.

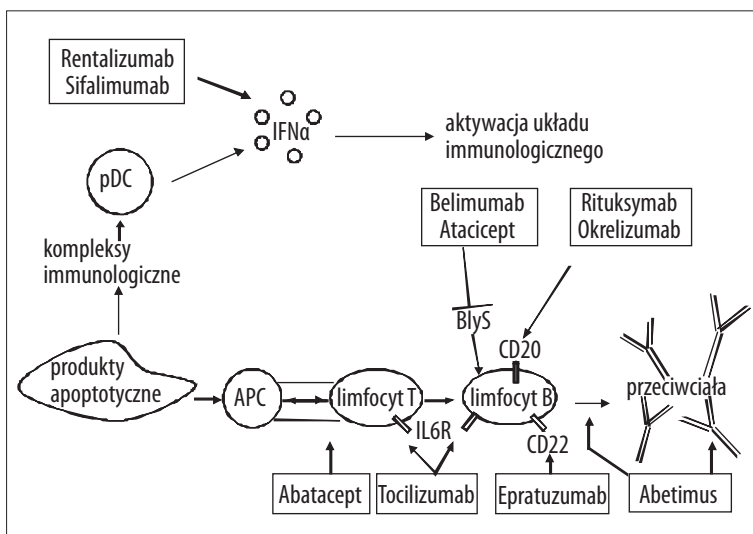
PRZEGLĄD POSZCZEGÓLNYCH LEKÓW BIOLOGICZNYCH STOSOWANYCH U CHORYCH NA TRU

Przeciwciała monoklonalne działające na limfocyty B

1. Antagoniści białka BlyS

Białko BlyS (B – lymphocyte stimulator) należy do nadrodziny TNF i wiąże się z trzema receptorami błonowymi limfocytów B: BCMA, BAFF-R, TACI. BlyS stymuluje dojrzewanie i różnicowanie autoreaktywnych limfocytów B oraz wytwarzanie autoprzeciwciał. W TRU

i innych chorobach tkanki łącznej stwierdza się nadekspresję tego białka, zwłaszcza w okresie zaostrzenia choroby [3]. Lekiem, który został zarejestrowany w marcu 2011 r. przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) oraz ostatnio w Europie jako pierwszy lek biologiczny stosowany u chorych na TRU jest humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 α , które wiąże i hamuje biologiczną aktywność białka BlyS. Lek nosi nazwę **Benlysta (belimumab – LymphoStat-B)** i został zarejestrowany do leczenia aktywnych, seropozytywnych postaci choroby. Skuteczność belimumabu oceniano w randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem ponad 1600 chorych na TRU. Do badań kwalifikowano chorych z aktywnym i seropozytywnym TRU (SELENA-SLEDAI >6 punktów; miano przeciwciał przeciwjądrowych >1:80 i/lub obecne anty-dsDNA). Dwa największe badania – BLISS-52 i BLISS-72 – prowadzono odpowiednio przez 52 i 72 tygodnie. Chorzy byli randomizowani do 3 grup: placebo, otrzymujących belimumab w dawce 1 mg/kg m.ciała i 10 mg/kg m.ciała. W trakcie trwania badania pacjenci przyjmowali stałe dawki glikokortykoidów (gks) i/lub innych leków immunosupresyjnych: chlorochiny, metotreksatu, mykofenolanu mofetilu-MMF, azatiopryny. Pierwszorzędnym punktem końcowym była poprawa złożonego punktu końcowego (SRI – Systemic Lupus Erythematosus Responder Index) w 52 tygodniu leczenia. Poprawa wskaźnika SRI obejmowała: 4-punktową redukcję aktywności choroby w skali SELENA-SLEDAI, brak pogorszenia PGA (Physical Global Assessment) oraz brak zaostrzenia TRU w skali BILAG (brak objawów zaostrzenia TRU spełniających kryteria BILAG A i/lub nie więcej niż 1 zaostrzenie BILAG B). W 52 tygodniu badania 50,6% chorych otrzymujących belimumab w dawce 10 mg/kg/m.ciała i 38,8% chorych przyjmujących placebo osiągnęło złożony punkt końcowy ($p < 0,0001$). Efekt belimumabu stosowanego w dawce 10 mg/kg m.ciała i 1 mg/kg m.ciała wystąpił odpowiednio po 16 i 28 tygodniach leczenia. Belimumab obniżał również miana przeciwciał anty-dsDNA i antykardiolipinowych, normalizował stężenie C3 i C4 dopełniacza. Największe korzyści z leczenia belimumabem odnieśli chorzy z dużą aktywnością choroby: SELENA-SLEDAI >10 punktów, obniżonym poziomem dopełniacza i podwyższonym mianem anty-dsDNA, przyjmujący gks. W połączonej analizie obu badań (BLISS-52



Ryc.1. Punkty uchwytu leków biologicznych proponowanych do leczenia toczenia rumieniowatego układowego; APC – komórka prezentująca antygen, pDC – komórka dendrytyczna, IL6R – receptor dla interleukiny 6 (na podstawie [5,27])

i BLISS-72), odsetek pacjentów, u których zredukowano dawkę gks o co najmniej 25% do dawki równoważnej <7,5 mg prednizonu wynosił 17,9% w grupie leczonej belimumabem oraz 12,3% w grupie otrzymującej placebo ($p=0,04$). Nie badano wpływu belimumabu u chorych z toczniem neuropsychiatrycznym lub ciężkim toczniowym zapaleniem nerek (tzn) – kryteria wykluczenia. Jednak w analizie *post hoc* stwierdzono zmniejszenie ogólnej liczby zaostżeń łagodnych/umiarkowanych postaci tzn w stosunku do placebo ($p<0,03$). Częstość działań niepożądanych była porównywalna w grupie placebo i przyjmującej belimumab. Najwięcej obserwowano infekcji dróg oddechowych i reakcji podczas wlewu. Nie badano efektów leczenia skojarzonego: belimumabu i cyklofosfamidu lub belimumabu i innej terapii ukierunkowanej na limfocyty B [7,22,26,33]. Badania BLISS-52 i BLISS-72 zostały zakończone i nie są prowadzone obserwacje porejestracyjne chorych. Obecnie trwa rekrutacja chorych w badaniu BLISS-SC z zastosowaniem belimumabu w postaci iniekcji podskórnych [5]. W najbliższym czasie planowane są badania w subpopulacji chorych na tzn i dzieci chorych na TRU. Benlysta jest podawana dożylnie w czasie trwającego około 1 godziny wlewu w dawce 10 mg/kg masy ciała. Pierwsze trzy dawki leku podawane są w odstępach 2-tygodniowych, kolejne dawki co 4 tygodnie. Należy rozważyć przerwanie terapii przy braku poprawy po 6 miesiącach leczenia.

Atacicept jest rekombinowanym białkiem, które hamuje cytokiny BlyS oraz APRIL. Rola cytokiny APRIL w patogenezie TRU jest mniej zrozumiała niż BlyS. W jednym z badań udowodniono zwiększone stężenie tej cytokiny u chorych na TRU, w innym nie wykazano korelacji między aktywnością TRU a stężeniem APRIL. Ostatnie badanie z zastosowaniem ataciceptu u chorych na TRU i tzn (faza II/III) zostało przerwane z powodu powikłań infekcyjnych [6,12].

2. Przeciwciała monoklonalne przeciw antygenom powierzchniowym limfocytów B

Rituksymab (RTX) jest chimerowym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z przezbłonowym antygenem CD20, który występuje na powierzchni limfocytów B. Połączenie RTX z antygenem powoduje zahamowanie cyklu komórkowego i apoptozę komórek CD20⁺. Dodatkowe niszczenie tych komórek zachodzi pod wpływem lizy zależnej od dopełniacza, cytotoxyczności komórek zależnej od przeciwciał oraz fagocytozy [24]. Głównym następstwem dysfunkcji limfocytów B jest zaburzenie ich różnicowania w kierunku komórek plazmatycznych, a następnie zmniejszenie wytwarzania autoprzeciwciał: anti-dsDNA i przeciw nukleosomom. Pierwsze doniesienia na temat skuteczności RTX u chorych na TRU opublikowano w 2002 roku [15]. W kolejnych badaniach potwierdzono skuteczność tego leku u chorych na TRU i tzn [32,34,35], z zapaleniem stawów [8], objawami skórno-śluzówkowymi, zapaleniem błon surowiczych, cytopenią [13,16] i zaburzeniami neurologicznymi w przebiegu choroby [34]. Największą skuteczność leku wykazano w nefropatii i artropatii toczniowej. Rozczarowanie przyniosły wyniki dwóch dużych badań klinicznych: EXPLORER i LUNAR. W badaniu EXPLORER (randomizowane, podwójnie ślepe fazy II/III) grupę badaną stanowiło 257 chorych na TRU z pozanerkowymi objawami choroby. Punktem końcowym było uzyskanie przez pacjenta w skali BILAG,

C lub niższej wartości w zakresie wszystkich ocenianych zmian narządowych. Wynik ten osiągnęło 13,8% chorych otrzymujących RTX i 9,4% pacjentów otrzymujących placebo (różnica nieistotna statystycznie) [20]. Podkreśla się jednak pewne błędy metodologiczne tego badania, które mogły prowadzić do błędnych wniosków [30]. W badaniu LUNAR oceniano skuteczność RTX w leczeniu nefropatii toczniowej. W 52 tygodniu badania nie wykazano istotnej różnicy statystycznej między grupą chorych leczonych RTX i MMF a grupą kontrolną, którą stanowili chorzy leczeni MMF (skuteczność w grupie badanej i kontrolnej wynosiła odpowiednio: 57 i 44%). Wyniki tych badań istotnie zmieniły spojrzenie na zastosowanie RTX w TRU. Nie można jednak całkowicie przekreślać znaczenia tego leku. Warto rozważyć zastosowanie RTX jako leczenie alternatywne, szczególnie u chorych z przeciwwskazaniami do standardowych schematów leczenia immunosupresyjnego lub w przypadku braku odpowiedzi na to leczenie. W ostatnim czasie pojawiły się zestawienia świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia RTX u chorych na TRU. Jedną z ostatnich takich prac jest zestawienie oparte na rejestrze francuskim AIR (French Autoimmunity and Rituximab Registry) [12]. Do najczęściej występujących objawów niepożądanych związanych z podawaniem RTX należą reakcje związane z wlewem, m.in. gorączka, nudności, wymioty, bóle głowy, świąd skóry, hipotensja. Mogą one dotyczyć do 30% chorych. Sygnalizowano możliwość rozwoju w trakcie leczenia RTX wieloogniskowej leukoencefalopatii (opisano 2 przypadki chorych na TRU, u których wystąpiło to powikłanie). Rituksymab można stosować w monoterapii lub w schemacie wielolekowym, w połączeniu z klasycznymi lekami immunosupresyjnymi, w tym: gks, metotreksatem, cyklofosfamidem, azatiopryną, MMF, cyklosporyną A [11].

Duże nadzieje wiązano z zastosowaniem **okrelizumabu** – humanizowane przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CD20. Obecnie trwa III faza badań klinicznych u chorych na TRU z III lub IV typem nefropatii toczniowej. Poprzednie badanie prowadzone u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów zostało przerwane z powodu powikłań infekcyjnych [12].

Obiecujące są wyniki badań prowadzonych z użyciem **epratuzumabu – humanizowane przeciwciała anti-CD22** – obecnie w fazie III badań klinicznych. Glikoproteina CD22 występuje na limfocytach B i ulega ekspresji na komórkach pro-B, pre-B i dojrzałych limfocytach B. Wiązanie CD22 z różnymi ligandami powoduje aktywację i proliferację limfocytów. Epratuzumab zapobiega wiązaniu CD22 z ligandami i hamuje przekazywanie sygnałów zależnych od tego receptora, sprzyja apoptozie limfocytów B i powoduje przejściową ich deplecję, mniej nasiloną niż w przypadku RTX.

Ostatnie wyniki badań pochodzą z wieloośrodkowego, randomizowanego badania SL0007, w którym wzięło udział 227 chorych na TRU z umiarkowaną lub dużą aktywnością choroby. Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena złożonego wskaźnika odpowiedzi w oparciu o ocenę BILAG, SLEDAI i PGA. Chorzy przyjmowali epratuzumab w dawce 600 mg co tydzień przez 4 kolejne tygodnie lub dwie dawki leku (100, 400, 1200 lub 1800 mg) w odstępie 2-tygodniowym. W trakcie trwania badania chorzy



Tabela 1. Zaawansowanie wybranych badań klinicznych z zastosowaniem leków biologicznych u chorych na toczeń rumieniowaty układowy [5]

Faza I	Faza II	Faza III	Faza IV
Tocilizumab	Etanercept	Abetimus sodu	Belimumab
	Infliksimab	Rituksymab	
	Abatacept	Ataccept	
	Sifalimumab	Epratuzumab	
	Rontalizumab	Okrelizumab	
	Eculizumab		

Badanie zakończone – wykazano nieskuteczność leku; badanie zakończone – wyniki badań potwierdziły skuteczność leku; badania w trakcie lub planowane w najbliższym czasie; lek zarejestrowany.

mogli przyjmować inne leki immunosupresyjne w stabilnej dawce, w tym: gks, azatioprynę, MMF, metotreksat, leflunomid. Początek działania epratuzumabu obserwowano między 4 a 8 tygodniem leczenia, a istotną poprawę kliniczną zarówno w skali BILAG, SLEDAI i PGA po przyjęciu dawki sumarycznej leku – 2,4 g. Leczenie epratuzumabem pozwoliło na obniżenie dawki stosowanych gks. Częstość działań niepożądanych w grupie placebo i u chorych otrzymujących lek była porównywalna. Najczęściej obserwowano infekcje górnych dróg oddechowych oraz reakcje nadwrażliwości podczas wlewu. U żadnego chorego nie stwierdzono przypadku gruźlicy w czasie leczenia i w okresie 12 tygodni po jego zakończeniu [25,36].

Innym lekiem hamującym funkcję limfocytów B i T za pośrednictwem antygeny powierzchniowego CD52 jest **alemtuzumab** [31].

Tolerogeny limfocytów B

Zaawansowane badania prowadzono u chorych na TRU otrzymujących **abetimus sodu**. Jest to syntetyczna cząsteczka, która wiąże krzyżowo receptor powierzchniowy dla anty-DNA na limfocytach B, co hamuje przekazanie II sygnału i wprowadza te komórki w stan anergii lub apoptozy. Badania prowadzone na grupie ponad 1000 chorych na TRU wykazały u części chorych redukcję miana anty-dsDNA, liczby zaostrzeń głównie tzn, wydłużenie czasu między kolejnymi zaostrzeniami choroby, zwłaszcza w grupie z podwyższonym mianem przeciwciał. W 2008 r. opublikowano wyniki III fazy badań klinicznych, w których wykazano redukcję miana anty-dsDNA u chorych na TRU i brak istotnego wpływu na wydłużenie okresu pomiędzy kolejnymi zaostrzeniami choroby [4].

Blokowanie kostymulacji między limfocytami B i T

Czynnik biologiczny CTLA4 – Ig (abatacept) jest rozpuszczalną humanizowaną cząsteczką powstałą dzięki fuzji zewnątrzkomórkowej domeny CTLA4 z fragmentem Fc IgG. Abatacept wiąże się z CD80/86 i uniemożliwia przekazanie drugiego sygnału przez co zapobiega aktywacji limfocytów T. Jak dotąd udowodniono pewne korzyści ze stosowania abataceptu w tzn, szczególnie na modelu mysim. Wyniki wielośrodowego, 12-miesięcznego badania opublikowane w 2010 r. nie potwierdziły skuteczności tego leku w leczeniu TRU o małej i umiarkowanej aktywności oraz w zapobieganiu zaostrzeniom choroby [19].

Przeciwciała monoklonalne anti-CD40L uniemożliwiają aktywację limfocytów T oraz zależną od nich aktywację limfocytów B: proliferację, tworzenie centrów namnażania, zmianę izotypów wytwarzanych przeciwciał. Prowadzono niewiele badań na małej liczbie chorych na TRU, u których obserwowano umiarkowane obniżenie aktywności choroby. Badanie przeprowadzone w 2003 r. zostało przerwane z powodu powikłań zakrzepowych [2].

Przeciwciała blokujące aktywację dopełniacza

Wśród leków działających na układ dopełniacza największą rolę odgrywają humanizowane przeciwciała skierowane przeciwko składowej C5 dopełniacza – **eculizumab**. Mechanizm działania tego leku polega na blokowaniu końcowego etapu aktywacji komplementu: rozszczepienie C5 na aktywne postaci C5a i C5b oraz tworzenie kompleksu C5b-9. Efektem działania eculizumabu jest ochrona przed zużyciem wczesnych składników komplementu (C1–C4) odpowiedzialnych za usuwanie czynników stymulujących proces zapalny i odpowiedź immunologiczną. Lek ten przeszedł I fazę badań klinicznych. Skuteczność blokowania komplementu obserwowano przy większych dawkach leku (4–8 mg/kg/masy ciała) oraz w pierwszych 5–10 dniach leczenia, przy braku klinicznej poprawy w końcowym etapie badania [29].

Inne terapie antycytokinowe

Warto również wspomnieć o znaczeniu przeciwciał blokujących różne cytokiny. Wykazano, że interferon α (IFN- α) odgrywa istotną rolę w patogenezie TRU. Stosowanie IFN- α u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby lub nowotworami prowadziło u niektórych do rozwoju pełnoobjawowego TRU lub zespołu toczeniopodobnego. Podwyższone stężenie IFN- α występuje u większości chorych na TRU i koreluje z aktywnością choroby [14]. Obecnie trwa II faza badań klinicznych z zastosowaniem ludzkich przeciwciał monoklonalnych, które wiążą i neutralizują ludzki IFN- α – **sifalimumab** i **rontalizumab**. W badaniu LISA (Lupus Interferon Skin Activity) – I faza, podawano sifalimumab w dawce 0,3–30 mg/kg m.ciała pacjentom ze zmianami skórnymi. Wykazano zmniejszenie ekspresji genów indukowanych IFN- α w stopniu zależnym od dawki leku oraz poprawę zmian skórnych [21,28].

Próby stosowania **anty-IL-1 (anakinra)** u chorych na TRU zakończyły się niepowodzeniem. Lepsze wyniki uzyskano po zastosowaniu **anty-IL-6 (tocilizumab)**: zmniejszenie aktywności choroby w ocenie SLEDAI i SLAM, obniżenie miana

anty-dsDNA oraz dobrą tolerancję leczenia [10]. Podobnie **anty-IL-10** wykazywała skuteczność, głównie w zakresie zmian skórnych i objawów stawowych [17]. W eksperymentalnych badaniach na zwierzętach oceniano blokowanie **IL-21**, regulatora limfocytów B wytwarzanego przez limfocyty T. Wyniki tych badań sugerują potencjalną możliwość zastosowania tej metody leczenia u chorych na TRU [9].

Oceniano również skuteczność **anty-TNF α** u chorych na TRU. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań są kontrowersyjne. Mimo poprawy objawów skórnych, stawowych i u części chorych zmniejszenie białkomoczu, obserwowano pojawienie się przeciwciał przeciwjądrowych, anty-dsDNA i antyfosfolipidowych [1].

PIŚMIENICTWO

- [1] Aringer M., Smolen J.S.: The role of tumor necrosis factor-alpha in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.*, 2008; 10: 202
- [2] Boumpas D.T., Furie R., Manzi S., Illei G.G., Wallace D.J., Balow J.E., Vaishnav A.: A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum.*, 2003; 48: 719–727
- [3] Cancro M.P., D’Cruz D.P., Khamashta M.A.: The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.*, 2009; 119: 1066–1073
- [4] Cardiel M.H., Tumlin J.A., Furie R.A., Wallace D.J., Joh T., Linnik M.D., LJP 394-90-09 Investigator Consortium: Abetimus sodium for renal flare in systemic lupus erythematosus: results of a randomized, controlled phase III trial. *Arthritis Rheum.*, 2008; 58: 2470–2480
- [5] ClinicalTrials.gov. Lupus. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=lupus> (20.04.2012)
- [6] Ginzler E.M., Wax S., Rajeswaran A., Copt S., Hillson J., Ramos L., Singer N.G.: Atacicept in combination with MMF and corticosteroids in lupus nephritis: results of a prematurely terminated trial. *Arthritis Res. Ther.*, 2012; 14: R33
- [7] Goldberg A., Katzap E.: Belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Int. J. Clin. Rheum.*, 2010; 5: 407–413
- [8] Gottenberg J.E., Guillevin L., Lambotte O., Combe B., Allanore Y., Cantagrel A., Larroche C., Soubrier M., Bouillet L., Dougados M., Fain O., Farge D., Kyndt X., Lortholary O., Masson C., Moura B., Remy P., Thomas T., Wendling D., Anaya J.M., Sibilia J., Mariette X.; Club Rheumatismes et Inflammation (CRI): Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005; 64: 913–920
- [9] Herber D., Brown T.P., Liang S., Young D.A., Collins M., Dunussi-Joannopoulos K.: IL-21 has pathogenic role in lupus-prone mouse model and its blockade with IL-21R.Fc reduces disease progression. *J. Immunol.*, 2007; 178: 3822–3830
- [10] Illei G.G., Shirota Y., Yarburo C.H., Daruwalla J., Tackey E., Takada K., Fleisher T., Balow J.E., Lipsky P.E.: Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum.*, 2010; 62: 542–552
- [11] Kardynał A., Rudnicka L.: Rytuksymab w leczeniu tocznia rumieniowego układowego. Część II. Doświadczenia kliniczne. *Pol. Merk. Lekarski*, 2010; 170: 135–140
- [12] Kramza J., Kucharz E.J.: Zastosowanie leków biologicznych w terapii tocznia rumieniowego układowego. *Reumatologia*, 2011; 49: 264–274
- [13] Kumar S., Benseler S.M., Kirby-Allen M., Silverman E.D.: B-cell depletion for autoimmune thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatrics*, 2009; 123: e159–e163
- [14] Lateef A., Petri M.: Biologics in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2010; 22: 504–509
- [15] Leandro M.J., Edwards J.C., Cambridge G., Ehrenstein M.R., Isenberg D.A.: An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2002; 46: 2673–2677
- [16] Lindholm C., Börjesson-Asp K., Zedjanchi K., Sundqvist A.C., Tarkowski A., Bokarewa M.: Long-term clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 2008; 35: 826–833
- [17] Lorente L., Richaud-Patin Y., Garcia-Padilla C., Claret E., Jaquez-Ocampo J., Cardiel M.H., Alcocer-Varela J., Grangeot-Keros L., Alarcon-Segovia D., Wijdenes J., Galanaud P., Emilie D.: Clinical and biologic effects of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2000; 43: 1790–1800
- [18] Majdan M.: Belimumab – pierwszy lek biologiczny zarejestrowany do leczenia tocznia rumieniowego układowego. *Medycyna po Dyplomie*, 2011; 6: 18–20
- [19] Merrill J.T., Burgos-Vargas R., Westhovens R., Chalmers A., D’Cruz D., Wallace D.J., Bae S.C., Sigal L., Becker J.C., Raphupathi K., Peng L.T., Kinascuk M., Nash P.: The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 2010; 62: 3077–3087
- [20] Merrill J.T., Neuwelt C.M., Wallace D.J., Shanahan J.C., Latinis K.M., Oates J.C., Utset T.O., Gordon C., Isenberg D.A., Hsieh H.J., Zhang D., Brunetta P.G.: Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.*, 2010; 62: 222–233
- [21] Merrill J.T., Wallace D.J., Petri M., Kirou K.A., Yao Y., White W.I., Robbie G., Levin R., Berney S.M., Chindalore V., Olsen N., Richman L., Le C., Jallal B., White B.: Safety profile and clinical activity of sifalimumab, a fully human anti-interferon α monoclonal antibody, in systemic lupus erythematosus: a phase I, multicentre, double-blind randomised study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011; 70: 1905–1913
- [22] Navarra S.V., Guzman R.M., Gallacher A.E., Hall S., Levy R.A., Jimenez R.E., Li E.K., Thomas M., Kim H.Y., León M.G., Tanasescu C., Nasonov E., Lan J.L., Pineda L., Zhong Z.J., Freimuth W., Petri M.A.: Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2011; 377: 721–731
- [23] Olesińska M., Chwalińska-Sadowska H.: Nowe trendy w leczeniu tocznia rumieniowego układowego. *Terapia*, 2006; 2: 175
- [24] Pescovitz M.D.: Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am. J. Transplant.*, 2006; 6: 859–866
- [25] Petri M., Pike M., Kelley C., Kilgallen L., Gordon B.: Systemic lupus erythematosus responder index assessment of responders in EMBLEM, a phase IIb study in patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2011; 63, Abstract Supplement
- [26] Pons-Estel G.J., Serrano R., Plasín M.A., Espinosa G., Cervera R.: Epidemiology and management of refractory lupus nephritis. *Autoimmun. Rev.*, 2011; 10: 655–663
- [27] Rahman A., Isenberg D.A.: Systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 358: 929–939
- [28] Robak E., Robak T.: Monoclonal antibodies in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr. Drug Targets*, 2009; 10: 26–37
- [29] Rother R.P., Mojcik C.F., McCroskery E.W.: Inhibition of terminal complement: a novel therapeutic approach for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2004; 13: 328–334

W tabeli 1 przedstawiono zaawansowanie badań klinicznych z zastosowaniem leków biologicznych u chorych na TRU.

PODSUMOWANIE

Cały czas trwają poszukiwania leków odpowiednio skutecznych i jednocześnie bezpiecznych u chorych na TRU. Przez wiele ostatnich lat nie zarejestrowano żadnego nowego leku do leczenia TRU, a leki syntetyczne dotychczas stosowane prowadziły niekiedy do nieodwracanych powikłań. Pierwszy lek biologiczny do leczenia TRU – belimumab - został zarejestrowany na początku 2011 r. Przełom jaki dokonuje się w immunologii i reumatologii budzi duże nadzieje na postęp w skutecznym leczeniu TRU.



- [30] Rudnicka L., Olszewska M., Kardynal A.: Unanswered questions in evaluating rituximab efficacy: comment on the article by Merrill et al. *Arthritis Rheum.*, 2010; 62: 2566
- [31] Schneider M.: Exploring new territory: considering the future. *Lupus*, 2007; 16: 221–226
- [32] Sfikakis P.P., Boletis J.N., Tsokos G.C.: Rituximab anti-B cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2005; 17: 550–557
- [33] Thanou-Stavraki A., Sawalha A.: An update on belimumab for the treatment of lupus. *Biologics*, 2011; 5: 33–43
- [34] Tokunaga M., Fujii K., Saito K., Nakayamada S., Tsujimura S., Nawata M., Tanaka Y.: Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after successful treatment with rituximab. *Rheumatology*, 2005; 44: 176–182
- [35] Vigna-Perez M., Hernandez-Castro B., Paredes-Saharopoulos O., Portales-Pérez D., Baranda L., Abud-Mendoza C., González-Amaro R.: Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy; a pilot study. *Arthritis Res. Ther.*, 2006; 8: R83
- [36] Wallace D.J., Kalunian K., Petri M., Strand V., Kilgallen B., Barry A., Gordon C.: Epratuzumab demonstrates clinically meaningful improvements in patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus (SLE): Results from EMBLEM(TM), a Phase IIb study. 2010 American College of Rheumatology Annual Meeting

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.