

## Zastosowanie leków biologicznych w terapii toczenia rumieniowatego układowego

*Application of biological agents for treatment of patients with systemic lupus erythematosus*

Justyna Kramza, Eugeniusz J. Kucharz

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

**Słowa kluczowe:** toczeń rumieniowaty układowy, leki biologiczne.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, biological agents.

### Streszczenie

Toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE) jest chorobą autoimmunologiczną o nieznannej etiologii. Duża skuteczność leków biologicznych stosowanych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów skłania do poszukiwania leków biologicznych, które umożliwiają leczenie chorych na SLE. Badane są różne przeciwciała: przeciwko rozpuszczalnemu czynnikowi stymulującemu limfocyty B (*B lymphocyte stimulator* – BLYS) (belimumab, briobacept, atacicept), przeciwko limfocytom B (rytuksymab, okrelizumab, epratuzumab), hamujące kostymulację limfocytów T (abatacept), tolerogeny, interferon oraz inne. Mimo niektórych zachęcających wyników żaden z tych leków nie znalazł zastosowania w praktyce klinicznej.

### Summary

Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disorder of unknown aetiology. High efficacy of biological agents in patients with rheumatoid arthritis suggests investigations on similar medication applicable in the management of systemic lupus erythematosus. Several antibodies were investigated including those against soluble B-lymphocyte-stimulating factor, BLYS (B lymphocyte stimulator) (belimumab, briobacept, atacicept), against B cells (rituximab, ocrelizumab, epratuzumab), inhibiting co-stimulation of T cells (abatacept), tolerogens, interferon and others. Despite some beneficial effects, none of the investigated agents is recommended for clinical practice.

### Wstęp

Toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE) to choroba autoimmunologiczna rozwijająca się na skutek złożonych zaburzeń układu odpornościowego, prowadzących do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach. W terapii chorych na SLE stosuje się glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne, leki cytotoksyczne, plazmaferezę oraz immunoglobuliny podawane we wlewach dożylnych. Choroba często jest oporna na leczenie, co skłania do poszukiwania nowych możli-

wości terapeutycznych. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o skuteczności leczenia biologicznego u chorych na SLE. Doniesienia te były oparte na wynikach kilku niekontrolowanych badań. Pierwsze badania kliniczne z randomizacją z zastosowaniem abataceptu, belimumabu, rytuksymabu i abetimusu sodu w leczeniu toczenia zakończyły się niepowodzeniem. Oczekuje się jednak, że wraz z pogłębieniem wiedzy na temat mechanizmu działania leków biologicznych i istoty samej choroby kolejne badania potwierdzą celowość terapii biologicznej w SLE.

---

#### Adres do korespondencji:

Justyna Kramza, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice, e-mail: justynakramza@gmail.com

**Praca wpłynęła:** 8.06.2011 r.

## Patogeneza toczenia układowego rumieniowatego

Patogeneza SLE nie jest dokładnie poznana. Postuluje się istotną rolę limfocytów B, utratę ich tolerancji oraz pojawienie się ich autoreaktywnych form. Większa liczba krążących limfocytów B charakteryzuje się spontaniczną ekspresją kostymulatorów, takich jak B7. Ponadto w SLE subpopulacja limfocytów B we krwi cechuje się zwiększoną liczbą postaci niedojrzałych limfocytów, komórek pamięci immunologicznej, komórek plazmatycznych oraz autoreaktywnych limfocytów B. Limfocyty produkują przeciwciała, które wiążąc się z antygenami, tworzą kompleksy immunologiczne odkładające się w narządach wewnętrznych, co prowadzi do reakcji zapalnej, a w konsekwencji do niszczenia narządu. Wśród licznych autoprzeciwciał istotnych dla patogenezy SLE można wyróżnić m.in. przeciwciała przeciwko natywnemu DNA, których stężenie jest istotnie większe u chorych na nefropatię toczniową. Warto podkreślić, że w przebiegu choroby upośledzona jest nie tylko odpowiedź humoralna. Homeostaza układu immunologicznego jest naruszona w całości, co prowadzi do nieprawidłowej prezentacji autoantygenów, zwiększonej produkcji cytokin i upośledzenia czynności limfocytów T. W przebiegu SLE zaburzona jest także produkcja cytokin. Dysregulacja wytwarzania cytokiny BAFF (*B cell activation factor of the TNF family*) po raz pierwszy była wykazana na modelu zwierzęcym. W kolejnych badaniach udowodniono że ok. 20–40% pacjentów z SLE charakteryzuje się zwiększonym stężeniem BAFF w surowicy. Wykazano korelację stężenia BAFF w surowicy z aktywnością toczącego się procesu chorobowego SLE. Rola cytokiny APRIL (*a proliferation inducing ligand*) w przebiegu SLE jest mniej jasna. Ponadto u chorych na SLE dochodzi do zaburzenia funkcji i składu dopełniacza oraz zaburzenia apoptozy.

## Nowe strategie terapeutyczne

Postęp w zrozumieniu patogenezy przyczynił się do rozwoju nowych strategii terapeutycznych SLE, skierowanych w różne składowe układu immunologicznego. Warto zaznaczyć, że silnym bodźcem rozwoju nowych możliwości był sukces terapii biologicznych w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS). Ponadto należy podkreślić, że w związku z niepowodzeniem w ostatnich 5 latach prób klinicznych z wykorzystaniem leczenia biologicznego w terapii SLE większy nacisk został położony na poprawną metodologię badań.

Głównym nurtem rozwoju terapii biologicznych w SLE jest leczenie oparte na działaniu skierowanym przeciwko limfocytom B. Potencjalnym celem komórko-

wym i molekularnym dla przeciwciał wydają się antygeny powierzchniowe limfocytów B, takie jak CD20 (rytuksymab) i CD22 (epratuzumab), a także cząsteczki biorące udział w interakcji między komórkami B a limfocytami T, takie jak CTLA4 oraz B7 (abatacept). Ponadto innym celem mogą być czynniki wzrostu i dojrzewania limfocytów B (belimumab, briobacept, atacicept) oraz tolerogeny komórek B (abetimus sodu). Nowe metody terapeutyczne budzą szczególne zainteresowanie jako leki dla osób z ciężką lub nawracającą postacią choroby.

## Przeciwciała skierowane przeciw cytokinom

### Belimumab

Belimumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko rozpuszczalnemu czynnikowi stymulującemu limfocyty B (*B lymphocyte stimulator* – BLyS). Czynnikiem ten, inaczej zwany BAFF, jest cytokiną niezbędną dla wzrostu i różnicowania się limfocytów B po opuszczeniu przez nie szpiku kostnego. Należy do nadrodziny TNF i wiąże się z trzema receptorami błonowymi na powierzchni limfocytów B, tj. BCMA, BAFF-R i TACI. Ekspresja białka BLyS jest ograniczona do komórkowej linii mieloidalnej oraz niektórych aktywowanych limfocytów T. Zwiększone stężenie białka BLyS w surowicy oraz jego nadmierną ekspresję obserwuje się u chorych na SLE, zespół Sjögrena, ziarniniakowatość Wegenera, chłoniaki oraz u osób z RZS (zarówno w surowicy, jak i w płynie stawowym). Warto nadmienić, że stężenie białka BLyS koreluje ze stężeniem autoprzeciwciał anty-dsDNA, anty-Ro/SS-A, czynnika reumatoidalnego oraz aktywnością choroby ocenianą przy użyciu skali SLEDAI [1, 2].

W początkowej fazie II pierwszego badania z randomizacją przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby u chorych na aktywny SLE belimumab nie okazał się skuteczny – nie poprawił aktywności choroby mierzonej za pomocą SLEDAI i nie skracał czasu do pierwszego zaostżenia choroby [3]. Niepowodzenia w II fazie badań klinicznych dały początek analizom *post-hoc*, doprowadzając do nowych założeń. Do fazy III badania zakwalifikowano tylko pacjentów z przeciwciałami przeciwjądroowymi (ANA > 1 : 80 i/lub anty-dsDNA > 30 j.m./ml) w aktywnym stadium choroby (SLEDAI > 6). Ustalono także nowy pierwotny punkt końcowy – *Novel Clinical Disease Index-SRI*. Indeks ten zawierał: czteropunktową redukcję w skali SLEDAI, brak pogorszenia PGA (*Physician's Global Assessment*) oraz brak nowej aktywności choroby stwierdzanej w skali BILAG (*the British Isles Lupus Assessment Group*). Nowe kryteria pozwoliły na rozpoczęcie dwóch równoczesnych badań fazy III BLISS-52 i BLISS-76. Do każdej z prób zakwalifikowano ok. 800 osób. Pacjenci zostali przydzieleni losowo do jednej z trzech

grup, w których stosowano belimumab w dawce 10 mg/kg m.c. plus terapia standardowa, belimumab w dawce 1 mg/kg m.c. plus terapia standardowa oraz placebo plus terapia standardowa [4].

Wyniki badania BLISS-52 zaprezentowano w październiku 2009 r. podczas corocznego spotkania naukowego *American College of Rheumatology*. W 52. tygodniu badania 57,6% pacjentów otrzymujących belimumab w dawce 10 mg/kg m.c. osiągnęło założony punkt końcowy w porównaniu z 43,6% w grupie otrzymującej placebo. Jest to wynik statystycznie istotny. Nie tylko osiągnięto pierwotny punkt końcowy, ale również niektóre predefiniowane punkty wtórne. W listopadzie 2009 r. sponsor wydał komunikat prasowy informujący o pozytywnych wynikach także w badaniu BLISS-76: 43,2% pacjentów z grupy badanej (belimumab w dawce 10 mg/kg m.c.) w porównaniu z 33,8% osób z grupy otrzymującej placebo osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy w 52. tygodniu. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Warto wspomnieć, że nie odnotowano statystycznie istotnej większej częstości występowania działań niepożądanych w grupie leczonej belimumabem. Poważne zakażenia odnotowano u 7,2% pacjentów przyjmujących przeciwciało oraz u 8% chorych z grupy otrzymującej placebo. Z uwagi na działania niepożądane z badania wykluczono 7,2% chorych stosujących terapię biologiczną. Z tego samego powodu w grupie placebo wykluczono z badania 7,6% osób. Odnotowano trzy zgony podczas trwania badania – jeden w grupie stosującej belimumab w wyższej dawce, dwa w grupie stosującej terapię biologiczną w dawce 1 mg/kg m.c. [5].

Jest jeszcze za wcześnie, żeby stanowić o skuteczności belimumabu, niemniej jednak wyniki badań zachęcają do dalszych analiz. Wydaje się, że belimumab może stać się niedługo nową bronią w arsenale środków terapeutycznych. Lek ten został zaakceptowany w marcu 2011 r. przez FDA (*Food and Drug Administration*) w leczeniu SLE.

### Briobacept

Briobacept jest rekombinowanym białkiem składającym się z dwóch receptorów dla białka BlyS połączonych z fragmentem Fc ludzkiej immunoglobuliny IgG1. Wykazano, że lek ten zmniejsza stężenia przeciwciał dsDNA i dobowe wydalanie białka w moczu oraz korzystnie wpływa na zmiany w kłębuszkach nerkowych u pacjentów z aktywną postacią SLE. Wyniki badania klinicznego z zastosowaniem tego leku nie zostały jeszcze opublikowane.

### Atacept

Atacept charakteryzuje się podobnym mechanizmem działania do belimumabu. Jest rekombinowanym

białkiem, które hamuje cytokiny BlyS (jak belimumab) oraz APRIL, w konsekwencji prowadząc do upośledzenia dojrzewania i proliferacji limfocytów B. Rola cytokiny APRIL w patogenezie SLE jest mniej jasna niż BlyS. W jednym z badań udowodniono zwiększone stężenie cytokiny APRIL u pacjentów ze SLE, w innym zaś obserwowano ujemną korelację pomiędzy aktywnością choroby a stężeniem cytokiny. Obecnie trwa badanie kliniczne mające na celu ocenę skuteczności leku u osób ze SLE, z wykluczeniem chorych na nefropatię toczniową (faza III badania) [6]. Wcześniej prowadzono badanie z wykorzystaniem tego leku w połączeniu z mykofenolanem mofetilu u chorych na nefropatię toczniową. Badanie to prze-rwano bez publikacji wyników z powodu występowania u chorych nawracających zakażeń [7].

## Przeciwciała przeciw antygenom powierzchniowym limfocytów B

### Rytuksymab

Jednym z pierwszych leków biologicznych, który próbowano zastosować w leczeniu chorych na SLE, był rytuksymab. Rytuksymab jest monoklonalną immunoglobuliną G1 zbudowaną z łańcucha  $\kappa$ , której mysia część zmienna (Fab) połączona jest z ludzką częścią stałą. Część Fab determinuje powinowactwo do antygeny CD20 zlokalizowanego na limfocytach B oraz na powierzchni komórek progenitorowych pre-B. Przyłączenie rytuksymabu do białka CD20 powoduje zmniejszenie liczby limfocytów B w jednym z trzech możliwych mechanizmów: cytotoksyczność zależna od dopełniacza (*complement dependent cytotoxicity* – CDC), cytotoksyczność zachodząca z udziałem przeciwciał (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* – ADCC), apoptoza, przy czym ADCC wydaje się głównym mechanizmem działania rytuksymabu [8]. Rytuksymab szybko zmniejsza liczbę CD20+ limfocytów we krwi oraz w węzłach chłonnych. Komórki macierzyste szpiku oraz komórki pro-B nie wykazują ekspresji antygeny CD20, w wyniku czego liczba limfocytów B CD20 po 4–12 miesiącach wraca do stanu wyjściowego. Należy dodać, że również liczba plazmacytów nie ulega zmniejszeniu, w związku z czym stężenie immunoglobulin w surowicy gwałtownie się nie zmniejsza. Ostatnie badania wykazują, że rytuksymab wpływa także na ramię komórkowe układu immunologicznego (notuje się znaczne zwiększenie liczby komórek Th i Tc).

Opublikowano liczne prace, które potwierdzały skuteczność rytuksymabu w leczeniu SLE. Chorzy odznaczali się różnym stopniem aktywności oraz różnym umiejscowieniem narządowym choroby. Wiele prac dotyczyło skuteczności rytuksymabu w leczeniu chorych z ciężką postacią nefropatii toczniowej. Looney i wsp. [9] przeprowadzili

jedną z pierwszych prób klinicznych z wykorzystaniem rytuksymabu: 19 pacjentów zostało losowo przydzielonych do 3 grup. Lek był podawany w pojedynczym wlewie 100 mg/m<sup>2</sup> p.c. (mała dawka) lub infuzji 375 mg/m<sup>2</sup> p.c. (dawka pośrednia) albo jako 4 infuzje 375 mg/m<sup>2</sup> p.c. (podawane w odstępach tygodniowych, duża dawka). Rytuksymab był dobrze tolerowany przez chorych, zanotowano tylko 3 ciężkie zakażenia, które nie były związane z działaniem rytuksymabu. U 10 pacjentów z 16, którzy ukończyli badanie, obserwowano istotną deplecję limfocytów B oraz poprawę stanu klinicznego utrzymującą się przez 12 miesięcy, mimo braku istotnego wpływu leczenia na stężenie przeciwciał anti-dsDNA. U jednego pacjenta w IV stadium niewydolności nerek wykazano ustąpienie białkomoczu, a biopsja nerki po roku potwierdziła ustąpienie zmian proliferacyjnych.

Lindholm i wsp. [10] wykazali skuteczność rytuksymabu w połączeniu ze standardową terapią u chorych z nawracającą nefropatią toczniową ( $n = 17$ ) i/lub ciężką cytopenią ( $n = 10$ ). Zmniejszenie stężenia limfocytów B wykazano u wszystkich chorych zakwalifikowanych do badania ( $n = 31$ ). Odpowiedź na skojarzone leczenie obserwowano u wszystkich pacjentów z nefropatią po 6–12 miesiącach od rozpoczęcia terapii. U 8 z 17 chorych filtracja kłębuszkowa zwiększyła się nie więcej niż o 25%.

W innych badaniach odnotowano skuteczność rytuksymabu w połączeniu z cyklofosfamidem w leczeniu ciężkiej nefropatii toczniowej. Gunnarsson i wsp. [11] zakwalifikowali do badania 7 kobiet z nefropatią toczniową. Ocena skuteczności skojarzonego leczenia rytuksymabem i cyklofosfamidu była przeprowadzana na podstawie biopsji nerki przed leczeniem i po jego zakończeniu oraz skal aktywności choroby SLEDAI i BILAG. Po 6 miesiącach obserwacji wykazano: obniżenie aktywności choroby w skali SLEDAI (z ok. 15 do 3), zmniejszenie stężenia przeciwciał anti-dsDNA (średnio z 174 j.m./l do 56 j.m./l) oraz przeciwciał anti-C1q (średnio z 35 j.m./l do 22 j.m./l). W badaniu histopatologicznym nerek stwierdzono ponadto mniejsze zaawansowanie zmian, zmniejszenie liczby limfocytów CD3, CD4 i CD20 w śródmiaższu o ok. 50%. Van Vollenhoven i wsp. [12] wykazali skuteczność (potwierdzoną biopsją nerki) rytuksymabu w leczeniu nefropatii toczniowej u 2 kobiet, u których wcześniejsze leczenie cyklofosfamidem podawanym dożylnie było nieskuteczne.

Pepper i wsp. [13] przeprowadzili prospektywną próbę kliniczną, której celem była ocena skuteczności rytuksymabu w połączeniu z mykofenolanem mofetilu w leczeniu nefropatii toczniowej. Do badania zakwalifikowano pacjentów, u których wykazano III/IV/V stopień nefropatii ( $n = 18$ ). U 14 z 18 chorych obserwowano częściową lub całkowitą remisję. U 12 pacjentów remisja trwała dłużej niż 2 lata, u 2 chorych po roku ponownie stwierdzono

białkomocz. Odsetek działań niepożądanych był bardzo mały (bez ciężkich zakażeń). Ponadto chorzy zredukowali przyjmowane dawki preparatów glikokortykosteroidów (6 pacjentów zakończyło terapię glikokortykosteroidami, 6 zredukowało dawkę, a 6 chorych utrzymało leczenie w tej samej dawce, maksymalnie 10 mg/dobę).

Opublikowano kilka prac, które donoszą o skuteczności rytuksymabu w leczeniu pacjentów z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego w SLE. Tokunaga i wsp. [7] zastosowali rytuksymab u chorych ( $n = 10$ ) z ciężką nawracającą postacią SLE z objawami neuropsychicznymi. Lek był podawany w różnych dawkach. Terapia rytuksymabem wpłynęła na szybką poprawę stanu klinicznego (szczególnie ustąpiły objawy splątania, objawy wytwórcze, drgawki, poprawiały się funkcje poznawcze). Osiągnięta remisja u 5 chorych trwała dłużej niż rok. Chehab i wsp. [8] wykazali natomiast skuteczność leczenia rytuksymabem u chorych z postacią SLE z objawami neuropsychicznymi, z poprzecznym zapaleniem rdzenia oraz objawami zapalenia naczyń. Skuteczność rytuksymabu w leczeniu poprzecznego zapalenia rdzenia opisana jest także w pracy Armstronga i wsp. [14]. Rytuksymab okazał się jednak nieskuteczny w leczeniu zespołu Devica (zapalenie rdzenia i nerwów wzrokowych) w przebiegu SLE.

W przebiegu SLE można obserwować także zapalenie naczyń. Podobnie jak w przypadku zajęcia układu nerwowego nie istnieją ścisłe zalecenia terapeutyczne. W leczeniu próbuje się stosować rytuksymab. W prospektywnym badaniu oceniano skuteczność rytuksymabu oraz pojedynczego wlewu cyklofosfamidu u pacjentów ze SLE i zapaleniem naczyń ( $n = 11$ ) [15]. Remisję obserwowano u wszystkich chorych (u 6 całkowitą, a u 5 częściową). Częstość nawrotów choroby była stosunkowo duża, niemniej jednak pacjenci szybko reagovali na ponowne leczenie rytuksymabem. Warto dodać, że uzyskano lepszą kontrolę choroby przez obniżenie dobowej dawki glikokortykosteroidów.

Plamica małopłytkowa związana ze SLE występuje rzadko, ale stanowi jedno z cięższych powikłań. Do niedawna jedyną strategią terapeutyczną była splenektomia. Obecnie opublikowano wyniki kilku badań potwierdzających skuteczność rytuksymabu. Niaz i wsp. [16] opisali przypadek chorego z plamicą małopłytkową w przebiegu SLE, u którego przetoczenia osocza i terapia glikokortykosteroidami okazały się nieskuteczne. Zastosowanie w leczeniu rytuksymabu było skuteczne i doprowadziło do remisji trwającej 8 miesięcy (tyle wynosił czas obserwacji w tym badaniu). W innej pracy Kamiya i wsp. [17] zwrócili uwagę, że leczenie chorego na SLE i małopłytkowość rytuksymabem było skuteczne, natomiast doprowadziło do wyindukowania zespołu hemofagocytowego. Zespół ten udało się skutecznie zahamo-

wać z wykorzystaniem wlewu dożylnego cyklofosfamidu i preparatów glikokortykosteroidów. Inne doniesienie dotyczy skuteczności leku u 24-letniego chorego z plamicą małopłytkową w przebiegu toczenia [18]. Warto także wspomnieć o opisywanej przez Lehembre i wsp. [19] skuteczności rytuksymabu w monoterapii toczenia przebiegającego z plamicą małopłytkową. Rytuksymab został zastosowany jako jedyny lek u 31-letniej chorej na gruźlicę, u której ta choroba wykluczyła zastosowanie innych leków immunosupresyjnych. Wcześniej kobieta przez 10 lat była leczona prednizonem, hydroksychlorochiną oraz metotreksatem.

Poza plamicą małopłytkową w przebiegu toczenia obserwuje się także inne powikłania hematologiczne, m.in. niedokrwistość hemolityczną. Opublikowano wyniki kilku otwartych badań klinicznych oraz opisy pojedynczych przypadków klinicznych oceniających celowość stosowania terapii skierowanej przeciw limfocytom B w przebiegu SLE powikłanego ciężką postacią niedokrwistości [20].

W przebiegu toczenia często występują zmiany skórne, które są szczególnie nasilone i nie cofają się po zastosowaniu standardowego leczenia, nawet w maksymalnych dawkach. Risselada i Kallenberg [21] opisali dwie pacjentki ze szczególnie uciążliwymi objawami skórnymi toczenia, w leczeniu których skuteczny okazał się rytuksymab. U pierwszej pacjentki, pomimo intensywnej kortykosteroidoterapii, leczenia azatiopryną, pulsami cyklofosfamidu, metotreksatu, dużymi dawkami immunoglobulin, mykofenolanem mofetilu, hydroksychlorochiną, talidomidem, nie uzyskano poprawy stanu skóry. Dopiero podanie rytuksymabu doprowadziło do ustąpienia zmian skórnych i możliwości zredukowania dobowej dawki glikokortykosteroidów. Podobne wyniki obserwowano u drugiej chorej.

Przeprowadzono także roczną obserwację [22], której celem była ocena wpływu leczenia rytuksymabem na profil lipidowy osocza u chorych z toczeniem. U 12 osób poza leczeniem podstawowym SLE zastosowano lek biologiczny. Po roku obserwacji w porównaniu z grupą kontrolną ( $n = 26$ ) wykazano istotne statystycznie różnice w zmniejszeniu stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów oraz zwiększeniu stężenia cholesterolu HDL. Ponadto obserwowano zmniejszenie aktywności choroby (wg skali BILAG) oraz redukcję dobowej dawki glikokortykosteroidów.

Opisywano pojedyncze przypadki zastosowania oraz skuteczności rytuksymabu u chorych na SLE z ciężkim nawracającym zapaleniem naczyń siatkówki [23], u chorej z rozlanym krwawieniem dopęcherzykowym w przebiegu toczenia [24], u pacjenta z zespołem Evansa (rodzaj autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej) w przebiegu SLE [25], u pacjentki z nawracającą zakrze-

pica żylną wielu naczyń i SLE [26], u chorej z zespołem Rosai i Dorfmana (histiocytoza z limfadenopatią) w przebiegu SLE [27] oraz w przebiegu ciężkiego, opornego na standardowe leczenie zapalenia płuc u pacjenta z SLE [28]. Torrente-Segarra [29] potwierdził na podstawie wyników badania ultrasonograficznego stawów skuteczność rytuksymabu w leczeniu toczenia z zapaleniem stawów. Przeprowadzono także wiele prób, które potwierdziły skuteczność rytuksymabu u pacjentów pediatrycznych [30–32].

Przed rozpoczęciem dwóch badań klinicznych z randomizacją przeprowadzono próby kliniczne zastosowania leku w dużej grupie pacjentów z ciężką, nawracającą postacią toczenia. Hiszpańskie badanie Ramosa-Casalas i wsp. [33] przeprowadzone w grupie 188 pacjentów wykazało potencjalną skuteczność i możliwość zastosowania rytuksymabu u chorych. Inna duża próba [34], dotycząca 50 chorych na SLE, z których tylko 46 ukończyło 6-miesięczny okres obserwacji, wykazała także skuteczność rytuksymabu w leczeniu nawracającego, nieodpowiadającego na standardowe leczenie SLE. Jedną z pierwszych większych prób zastosowania rytuksymabu u chorych na SLE była ta przeprowadzona przez Leandro i wsp. [35]. Do badania zakwalifikowano 24 pacjentów, skuteczność leczenia po 6 miesiącach możliwa była do oceny u 19 chorych. Obserwowano poprawę stanu klinicznego, zwiększenie stężenia dopełniacza, zmniejszenie stężenia przeciwciał anty-dsDNA. Tylko u jednego chorego nie zanotowano zmniejszenia liczby limfocytów B we krwi obwodowej. U pozostałych chorych czas deplecji wyniósł od 3 do 8 miesięcy, a u 1 pacjenta nawet ponad 4 lata. Należy także wspomnieć o redukcji dobowej dawki preparatów glikokortykosteroidów. Wcześniej ten sam zespół badaczy przeprowadził podobną próbę [36] w grupie 6 kobiet z nawracającą, oporną na leczenie postacią SLE, uzyskując potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania rytuksymabu w leczeniu tej choroby.

Po początkowej euforii i nadziei wykorzystania tego leku w terapii SLE rozczarowanie przyniosły wyniki dwóch dużych badań klinicznych. Pierwsze z badań, EXPLORE, oceniało skuteczność terapii rytuksymabem u pacjentów z pozanerkowymi objawami choroby. W początkowej fazie pacjenci otrzymywali dużą dawkę glikokortykosteroidów, która następnie była obniżana (do docelowej dawki wynoszącej  $< 10$  mg/dobę prednizonu na 10 tyg. przed podaniem rytuksymabu). Skuteczność terapii rytuksymabem oceniano przy użyciu skali BILAG. W 52. tygodniu badania nie odnotowano istotnie statystycznej różnicy pomiędzy grupą badaną a grupą otrzymującą placebo.

W badaniu LUNAR oceniano natomiast możliwość wykorzystania rytuksymabu w połączeniu z mykofenola-

nem mofetilu w leczeniu nefropatii toczniowej. Grupę kontrolną w tym badaniu stanowili chorzy leczeni wyłącznie mykofenolanem mofetilu. Podobnie jak w badaniu EXPLORE, chorzy w obu grupach otrzymywali jednocześnie glikokortykosteroidy. Niestety, w 52. tygodniu badania wykazano brak istotnej statystycznie różnicy. Skuteczność leczenia rytuksymabem wynosiła odpowiednio: 57% grupa badana vs 44% grupa kontrolna [37].

Wyniki pierwszych badań klinicznych z randomizacją, w których zastosowano rytuksymab, wymagają dalszych analiz. Należy jednak zaznaczyć, że w większości opublikowanych prac klinicznych potwierdzających skuteczność rytuksymabu w leczeniu nefropatii toczniowej lek ten był stosowany jednocześnie z cyklofosfamidem, a nie – jak w badaniu klinicznym LUNAR – z mykofenolanem mofetilu. Ponadto nie zostały jasno sprecyzowane kryteria kwalifikowania pacjentów do badania (aktywność choroby, poziom przeciwciał przeciwjądrowych itp.). Po opublikowaniu tych niekorzystnych wyników pojawiły się zestawienia świadczące jednak o skuteczności i bezpieczeństwie rytuksymabu u chorych na SLE. Jedną z ostatnich takich prac jest zestawienie oparte na francuskim rejestrze AIR (*French AutoImmunity and Rituximab Registry*). Wyniki prospektywnych obserwacji Terrier i wsp. [38] dowodzą skuteczności rytuksymabu u chorych na SLE.

### Okrelizumab

Okrelizumab jest skierowany przeciwko temu samemu antygenowi co rytuksymab. Różnica między tymi lekami polega na innej budowie. Rytuksymab jest przeciwciałem chimerowym mysio-ludzkim, natomiast okrelizumab jest przeciwciałem humanizowanym, o potencjalnie mniejszej immunogenności. Cechują go również różnice w budowie regionów CDR łańcuchów ciężkich i lekkich oraz różne alotypy ludzkich fragmentów Fc. Efektem tego jest lepsze wiązanie się leku z podtypami receptorów Fc  $\gamma$  RIIIA na ludzkich komórkach NK i makrofagach.

Faza III badania klinicznego z zastosowaniem okrelizumabu u pacjentów z RZS została przerwana z powodu istotnie zwiększonej częstości poważnych zakażeń w grupie pacjentów leczonych tym przeciwciałem. Przerwane zostały także dwa badania III fazy z zastosowaniem okrelizumabu u osób ze SLE (w jednym badaniu brali udział chorzy na nefropatię toczniową, a w drugim – z umiarkowaną i ciężką postacią toczenia bez objawów ze strony nerek) [39, 40].

### Epratuzumab

Epratuzumab to ludzkie monoklonalne przeciwciało wiążące się z antygenem CD22 na powierzchni limfocytów B. Glikoproteina CD22 jest swoista dla limfocytów B,

jest cząsteczką przezbłonową, odgrywa rolę w utrzymaniu tolerancji immunologicznej. Białko to zalicza się do rodziny Ig-podobnych. W modelach zwierzęcych SLE odkryto zwiększoną ekspresję ligandu dla CD22, co stanowi marker ciężkiej postaci choroby.

W 2008 r. Petri i wsp. [41] przedstawili wynik II fazy dwóch badań z randomizacją, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z wykorzystaniem epratuzumabu w leczeniu SLE. Obydwie próby kliniczne zostały czasowo przerwane z powodów pozamedycznych. Początkowo do badania zakwalifikowano 90 pacjentów, którzy otrzymali 4 cykle leczenia epratuzumabem w dawce 360 mg/m<sup>2</sup> p.c. lub 720 mg/m<sup>2</sup> p.c., lub placebo. Czas trwania badania był przewidziany na 48 tygodni. U pacjentów, którzy otrzymywali epratuzumab, wykazano zmniejszenie aktywności choroby w tygodniach od 4. do 48. w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo. Aktywność SLE była oceniana przy użyciu skali BILAG. Należy dodać, że odnotowano istotną statystycznie różnicę w wynikach w skali PGA. Trzeba wspomnieć, że chorzy poddani terapii biologicznej mogli stopniowo obniżać dawkę glikokortykosteroidów. Liczba działań niepożądanych była podobna w badanych grupach. Obecnie trwa III faza badania klinicznego z zastosowaniem epratuzumabu u pacjentów z aktywną postacią SLE.

Rytuksymab i epratuzumab mają odmienny mechanizm działania. Epratuzumab działa jako immunomodulator, natomiast rytuksymab ma aktywność cytotoksyczną. Inny tor działania może w przyszłości stanowić podstawę zastosowania w terapii jednocześnie obu leków. Wymaga to jednak dalszej weryfikacji w badaniach klinicznych.

### Inhibitory CD19

Innym potencjalnym działaniem nowych leków biologicznych może się okazać blokowanie antygeny powierzchniowego limfocytów B – CD19. W pierwszych badaniach na transgenicznym myszku udowodniono, że wiązanie się przeciwciał z CD19 zmniejsza spektrum różnych form limfocytów B, w tym komórek pro-B i części komórek plazmatycznych, co prowadzi w konsekwencji do zmniejszenia stężenia immunoglobulin w surowicy. Czy ten kierunek działania przekłada się na wyższą skuteczność kliniczną w SLE – pozostaje do ustalenia [42].

### Blokowanie kostymulacji pomiędzy limfocytami B a limfocytami T

#### Abatacept

Abatacept jest lekiem biologicznym zaakceptowanym przez Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug*

*Administration* – FDA) w terapii RZS. Lek ten ma inny punkt uchwytu niż wcześniej wspomniane leki biologiczne: blokuje kostymulację pomiędzy limfocytami T i B.

Abatacept to rekombinowane, rozpuszczalne białko składające się z domeny zewnątrzkomórkowej (antygen 4) połączonej z limfocytom T (CTLA-4). Częsteczką ta jest związana ze zmodyfikowanym fragmentem Fc ludzkiej immunoglobuliny IgG1. Abatacept blokuje częsteczki CD80 i CD86 na powierzchni komórek prezentujących antygeny. Działając w ten sposób, moduluje kostymulujący wpływ białka CD28 na limfocyty T.

Skuteczność abataceptu w leczeniu chorych na SLE była oceniana w badaniu klinicznym z randomizacją, z grupą placebo w fazie II u pacjentów z aktywną postacią tocznia układowego. W badaniu brali udział chorzy z bólem stawów, zapaleniem błon surowicznych lub zmianami skórnymi (118 pacjentów w grupie leczonej i 57 w grupie placebo). Nie wykazano różnicy w stanie zdrowia pacjentów leczonych abataceptem w porównaniu z osobami z grupy otrzymującej placebo (czas trwania badania: 52 tygodnie). Pomimo niekorzystnych wyników w analizach *post-hoc*, dopatrywano się skuteczności działania abataceptu. Warto zaznaczyć, że obserwowano podobną częstość występowania działań niepożądanych [43].

Mimo niepowodzenia w pierwszym badaniu z abataceptem, obecnie trwają dwa badania z zastosowaniem tego leku w leczeniu chorych na nefropatię toczniową w połączeniu, w pierwszej próbie, z mykofenolanem mofetilu, a w drugiej – z cyklofosfamidem.

### Bezpośrednie inhibitory kostymulacji

Wcześniejsze próby z zastosowaniem hamowania kostymulacji polegały na wykorzystaniu bezpośrednich inhibitorów interakcji pomiędzy komórkami prezentującymi antygen a limfocytami przez CD-40-CD40-L. Na modelach zwierzęcych wykazano, że takie leczenie powoduje zmniejszenie aktywności choroby, liczby objawów zapalenia naczyń oraz włóknienia w przebiegu nefropatii toczniowej. Wpływa również na zmniejszanie stężenia przeciwciał anti-dsDNA, zwiększanie stężenia składowej dopełniacza C3 oraz zmniejszanie białkomoczu dobowego.

Niestety faza II badania klinicznego z zastosowaniem anti-CD40-L została przerwana z powodu zwiększonej częstości zdarzeń zatorowo-zakrzepowych u pacjentów otrzymujących przeciwciało monoklonalne.

## Tolerogeny limfocytów B

### Abetimus sodu

Abetimus sodu jest syntetycznym związkiem, tolerogenem. Składa się z 4 oligonukleotydów przyłączonych

do glikolu polietylowego. Struktura ta łączy się z przeciwciałami anti-dsDNA i w konsekwencji jest rozpoznawana przez receptory na powierzchni limfocytów B, co powoduje hamowanie wytwarzania przez te limfocyty przeciwciał anti-dsDNA.

Lek ten próbowano zastosować u osób z aktywną postacią nefropatii toczniowej. Początkowe fazy badania klinicznego z wykorzystaniem tego mechanizmu wykazały bezpieczeństwo i potencjalną skuteczność działania leku u chorych, u których stwierdzono wysokie miano przeciwciał anti-dsDNA. Niestety III faza badań klinicznych przyniosła rozczarowujące wyniki. Chorym podawano abetimus sodu w dawce 100 mg/tydzień do 22 miesięcy. Do badania zakwalifikowano 317 pacjentów (wywiad nefropatii toczniowej i przeciwciał anti-dsDNA > 15 j.m./ml), którzy zostali losowo przydzieleni do dwóch grup (grupa otrzymująca abetimus – 158, placebo – 159). Abetimus sodu znacznie zmniejszył stężenie przeciwciał anti-dsDNA w surowicy oraz zwiększył stężenie składowej C3 dopełniacza ( $p < 0,0001$ ). Lek ten niestety nie wydłużał okresu pomiędzy nawrotami objawów klinicznych ze strony nerek, choć u chorych obserwowano istotne zmniejszenie proteinurii po roku. W grupie leczonej było o 25% mniej zaostrzeń nefropatii w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [17 ze 145 pacjentów leczonych abetimusem (12%) w porównaniu z 24 osobami ze 153 otrzymujących placebo (16%)]. Nie wykazano, żeby abetimus sodu sprzyjał opóźnieniu leczenia preparatami glikokortykosteroidów lub cyklofosfamidem [44].

## Inne potencjalne mechanizmy działania leków biologicznych

### Interferon

Wydaje się, że interferon  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) odgrywa istotną rolę w patogenezie SLE. Wnioski takie wyciągnięto na podstawie obserwacji chorych leczonych IFN- $\alpha$ , u których doszło do wyindukowania SLE lub zespołu toczniopodobnego [45, 46]. Przerwanie leczenia IFN- $\alpha$  zazwyczaj powodowało ustąpienie objawów tocznia. Ponadto pacjenci z toczniem i zdrowi członkowie ich rodzin mają większe stężenie IFN- $\alpha$  surowicy w porównaniu ze zdrowymi, niespokrewnionymi osobami [47]. Wykazano także, że u chorych ze zwiększonym stężeniem interferonu częściej obserwuje się skórą i nerkową postać choroby.

Zakończono I fazę badania klinicznego z wykorzystaniem inhibitora IFN- $\alpha$  [48], którego celem była ocena bezpieczeństwa i tolerancji podanego dożylnie inhibitora IFN- $\alpha$  (MEDI-545 – sifalimumab) w porównaniu z placebo. MEDI-545 podawano w dawce od 0,3 do 30 mg/kg m.c. u dorosłych pacjentów z SLE, którzy ponadto

otrzymywali 20 mg/dobę lub mniej prednizonu albo równoważną dawkę innego glikokortykosteroidu doustnego. Wykazano zmniejszenie ekspresji genów indukowanych IFN- $\alpha$  w stopniu zależnym od stosowanej dawki. Odnotowano także korzystny wpływ na szlaki sygnałowe komórek (BAFF, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-10 i GM-CSF). Ponadto wykazano poprawę stanu klinicznego oraz zmniejszenie częstości nawrotów u chorych na SLE z towarzyszącymi objawami skórными. Obecnie prowadzone są badania fazy II dwóch prób klinicznych (sifalimumab, rontalizumab). Wyniki nie są jeszcze znane.

### Antagoniści receptora interleukiny 6

Wykazano, że stężenie interleukiny 6 (IL-6) jest zwiększone u chorych na SLE. Zmniejszenie stężenia IL-6 prowadzi do obniżenia aktywności choroby. Zależność taką potwierdzono w badaniu na modelu zwierzęcym.

MRA jest ludzkim, monoklonalnym przeciwciałem skierowanym przeciwko receptorowi dla IL-6. Wyniki badania klinicznego z zastosowaniem MRA u chorych na RZS wykazały bezpieczeństwo stosowania tego leku. Zdecydowano o rozpoczęciu otwartego badania klinicznego z wykorzystaniem antagonisty receptora dla IL-6 u pacjentów z SLE. Badanie zakończono bez publikacji wyników.

Kolejne otwarte badania kliniczne przyniosły zachęcające wyniki. Illei i wsp. [49] podawali tocilizumab 16 chorym z łagodną i umiarkowaną postacią kliniczną toczenia. U pacjentów stosowano losowo 3 dawki tocilizumabu (2 mg/kg m.c. u 4 chorych, 4 mg/kg m.c. u 6 chorych, 8 mg/kg m.c. u 6 pacjentów). Zastosowano 7 podań leku. Wlewy były dobrze tolerowane. Zastosowanie tocilizumabu powodowało zmniejszenie liczby granulocytów (zmniejszenie o 38% w grupie otrzymującej 4 mg/kg m.c. i o 56% w grupie otrzymującej 8 mg/kg m.c. leku). Liczba granulocytów wracała do stanu prawidłowego po zakończeniu leczenia. Jeden z chorych został wykluczony z badania z powodu neutropenii. Zakażenia wystąpiły u 11 chorych, nie były one związane z neutropenią. U chorych obserwowano poprawę stanu klinicznego oraz zmniejszenie stężenia przeciwciał anty-dsDNA. Wyniki tego badania są obiecujące i wymagają dalszych działań w celu ustalenia optymalnego dawkowania i skuteczności tocilizumabu w leczeniu SLE.

### Inhibitory czynnika martwicy nowotworów w toczeniu rumieniowatym układowym

Czynnik martwicy nowotworów (*tumour necrosis factor* – TNF) stanowi jedno z głównych ogniw kaskadowej reakcji zapalnej. Wiązano duże nadzieje z blokowaniem tej cytokiny w leczeniu SLE. Nie ma jednoznacznych opinii co do działania TNF w patogenezie SLE. W pewnych badaniach na modelach zwierzęcych wykazano zwiększone

stężenie tej cytokiny, a w innych stężenie okazywało się małe. U ludzi stężenie TNF w surowicy jest zwiększone u pacjentów z SLE. Wykazano korzystne działanie blokowania TNF w badaniach z udziałem małych grup chorych [50, 51]. Aringer i wsp. [52] w 2004 r. przeprowadzili badanie, którego celem była ocena bezpieczeństwa i skuteczności antagonistów TNF- $\alpha$  w SLE. U 7 chorych z umiarkowanie aktywnym SLE podano 4 wlewy infliksymabu (300 mg). Chorzy kontynuowali leczenie immunosupresyjne azatiopryną lub metotreksatem. Nie obserwowano poważnych działań niepożądanych, jedynie zakażenia układu moczowego. Poziomy przeciwciał anty-dsDNA i antykardiolipinowych zwiększyły się u 4 chorych. Nie odnotowano zmniejszenia stężenia dopełniacza w surowicy, zapalenia lub zakrzepicy naczyń. Stan kliniczny chorych się poprawił (obserwowano zmniejszenie białkomoczu, ustąpienie objawów w obrębie stawów). Remisja trwała 8–11 tygodni po ostatnim wlewie infliksymabu. W 2008 r. Aringer i wsp. [53] przeprowadzili kolejne otwarte badanie. W tym badaniu 7 pacjentów z SLE było leczonych infliksymabem, podawanym łącznie z azatiopryną lub metotreksatem, w tygodniach 0, 2., 6. i 10. U chorych obserwowano wzrost poziomu autoprzeciwciał anty-dsDNA (u 5 na 7 pacjentów), ponadto zwiększyła się liczba przeciwciał przeciwhistonowych oraz przeciwciał przeciwko białkom chromatynowym i przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgM.

Uppal i wsp. [54] przeprowadzili pilotażowe badanie mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania infliksymabu w aktywnym SLE. Do badania zakwalifikowano 46 osób (27 chorych z aktywnym SLE oraz 19 zdrowych ochotników). Dziewięciu pacjentów z SLE przydzielono do grupy leczonej infliksymabem, 18 do grupy kontrolnej. Pacjenci otrzymywali infuzję infliksymabu w dawce 3 mg/kg m.c. (pięć dawek w ciągu 24 tygodni). Czterech pacjentów z grupy leczonej i 18 z grupy kontrolnej przerwało badanie. Stwierdzono istotnie większą poprawę kliniczną w skali SLEDAI, PGA i VAS w grupie leczonej infliksymabem. Średnie stężenia TNF- $\alpha$ , rozpuszczalnego receptora TNFR-1 (p55 srTNF- $\alpha$ ) oraz TNFR-2 (p75 srTNF- $\alpha$ ) były większe w grupie SLE w porównaniu z osobami zdrowymi, ale nie zmieniły się istotnie w czasie badania.

Dwa lata temu opublikowano wyniki kolejnego badania Aringer i wsp. [55], które dotyczyło skuteczności i działań niepożądanych inhibitorów TNF- $\alpha$  u chorych na SLE. Obserwowano 13 pacjentów. Spośród 9 chorych z toczniowym zapaleniem nerek, u 6 po czterech wlewach infliksymabu w połączeniu z azatiopryną stwierdzono długotrwałą poprawę (trwającą do 5 lat). U 5 pacjentów z zapaleniem stawów w przebiegu SLE odpowiedź nie trwała dłużej niż 2 miesiące od ostatniego wlewu. Stan kliniczny pacjenta ze śródmiąższową choro-



bą płuc się poprawił. Nie obserwowano nawrotów choroby indukowanych podaniem infliksymabu. Krótkotrwałe leczenie było stosunkowo bezpieczne, ale u jednego pacjenta wystąpiła zakrzepica żył głębokich oraz kilka zakażeń. W czasie długotrwałego leczenia u 2 pacjentów rozpoznano chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego oraz zapalenie płuc wywołane przez bakterie *Legionella*. Badanie wykazało, że krótkotrwałe leczenie czterema wlewami infliksymabu w połączeniu z azatiopryną jest stosunkowo bezpieczne i skuteczne, szczególnie u chorych z nefropatią oraz zmianami śródmiąższowymi, natomiast długotrwałe leczenie infliksymabem wiąże się z wystąpieniem poważnych działań niepożądanych.

Rozpoczęto dwa duże badania z randomizacją mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów TNF- $\alpha$  (infliksymab, etanercept) w SLE, ale oba zostały przedwcześnie zakończone.

W tym samym czasie co wyniki poprzednich badań opublikowano pracę Soforo i wsp. [56]. Ogłoszono, że u 6 kobiet po zastosowaniu inhibitora TNF w leczeniu RZS lub łuszczycowego zapalenia stawów wystąpiły objawy kliniczne aktywnej postaci SLE, spełniające kryteria *American College of Rheumatology*. Autorzy pracy uważają, że mechanizm indukcji tocznia może być związany ze zmianą zaprogramowanej śmierci komórki (apoptozy) na martwicę. Martwica w wyniku uwolnienia resztek jądrowych może prowokować produkcję przeciwciał przeciwjądrowych, a w konsekwencji wystąpienie tocznia. Ponadto wyciągnięto wniosek, że u osób leczonych inhibitorami TNF- $\alpha$ , szczególnie tych, u których występują przeciwciała przeciwjądrowe, należy ściśle kontrolować możliwość rozwoju SLE.

## Blokowanie szlaku transmisji sygnału limfocytów B

Toczeń rumieniowaty układowy charakteryzuje się nadreaktywnością komórek B, która przynajmniej w części może wynikać z polimorfizmów w genach kodujących substancje biorące udział w transmisji sygnału. Blokowanie stymulacji receptorów komórek B (BCR) stanowi atrakcyjne podejście terapeutyczne.

Prowadzone są badania oceniające efektywność blokowania szlaku kinaz tyrozynowych (Syk) u chorych na SLE. Inne koncepcje zakładają natomiast skuteczność przeciwciał skierowanych do CD79, przezbłonowego białka związanego z BCR.

## Terapie biologiczne skierowane przeciw komórkom plazmatycznym

Opisane wyżej leki biologiczne nie wpływają na komórki plazmatyczne. Przedmiotem szczególnego

zainteresowania jest zastosowanie w leczeniu chorób autoimmunologicznych, w tym SLE, inhibitorów proteasomów, takich jak bortezomib. Lek ten jest wykorzystywany w terapii inicjującej w leczeniu szpiczaka mnogiego. Badania na modelach zwierzęcych potwierdzają jego skuteczność także w SLE. Ograniczeniem zastosowania leku jest neuropatia obwodowa występująca jako działanie niepożądane. Carfilzomib to inny związek o tym samym mechanizmie działania co bortezomib, ale większym profilem bezpieczeństwa. Nie ma danych o jego przydatności w leczeniu chorych na SLE.

Warto wspomnieć jeszcze o innych potencjalnych mechanizmach działania leków biologicznych w SLE, m.in. blokowaniu składowych dopełniacza (anty-C5 – eculizumab) czy przeciwciałach przeciwko IL-17 i IL-10.

## Podsumowanie

Obecnie jesteśmy świadkami intensywnych poszukiwań terapii biologicznych skutecznych w leczeniu chorych na SLE. Wydaje się oczywiste, że potrzebne jest jeszcze bardziej szczegółowe zrozumienie patofizjologii choroby w celu opracowania terapii, które będą skuteczniejsze niż obecnie dostępne i badane. Patofizjologię tocznia charakteryzuje nieprawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego, szczególnie limfocytów B, które mają różne profile. Zrozumienie istoty tej zmienności, jej związku z podtypem choroby, czasem jej trwania i stopniem aktywności będzie kluczem do planowania optymalnych terapii biologicznych, uwzględniających heterogenność patomechanizmu powstawania choroby.

## Piśmiennictwo

1. Moisini I, Davidson A. BAFF: a local and systemic target in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol* 2009; 158: 155-163.
2. Petri M, Stohl W, Chatham W, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2453-2459.
3. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, 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: 1168-1178.
4. Jacobi AM, Huang W, Wang T, et al. Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 201-210.
5. Merrill JT, Wallace DJ, McKay J, et al. Long-term safety profile of belimumab (fully human monoclonal antibody to BLyS) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 217.
6. Dall'Era M, Chakravarty E, Wallace D, et al. Reduced B lymphocyte and immunoglobulin levels after atacicept treatment in patients with systemic lupus erythematosus: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 4142-4150.

7. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 470-475.
8. Chehab G, Sander O, Fischer-Betz R, Schneider M. Anti-CD20 therapy for inducing and maintaining remission in refractory systemic lupus erythematosus. *Z Rheumatol* 2007; 66: 328, 330-336.
9. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2580-2589.
10. Lindholm C, Börjesson-Asp K, Zendjanji K, et al. Long-term clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35: 826-833.
11. Gunnarsson I, Sundelin B, Jónsdóttir T, et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1263-1272.
12. van Vollenhoven RF, Gunnarsson I, Welin-Henriksson E, et al. Biopsy-verified response of severe lupus nephritis to treatment with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) plus cyclophosphamide after biopsy-documented failure to respond to cyclophosphamide alone. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 423-427.
13. Pepper R, Griffith M, Kirwan C, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3717-3723.
14. Armstrong DJ, McCarron MT, Wright GD. SLE-associated transverse myelitis successfully treated with Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody). *Rheumatol Int* 2006; 26: 771-772.
15. Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DR. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2970-2982.
16. Niaz FA, Aleem A. Response to rituximab in a refractory case of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21: 109-112.
17. Kamiya K, Kurasawa K, Arai S, et al. Rituximab was effective on refractory thrombotic thrombocytopenic purpura but induced a flare of hemophagocytic syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 81-85.
18. Hundae A, Peskoe S, Grimsley E, Patel S. Rituximab therapy for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmune-mediated thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *South Med J* 2008; 101: 943-944.
19. Lehembre S, Macario-Barrel A, Musette P, et al. Rituximab treatment for immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Dermatol Venereol* 2006; 133: 53-55.
20. Perrotta S, Locatelli F, La Manna A, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for life-threatening autoimmune haemolytic anaemia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol* 2002; 116: 465-467.
21. Risselada AP, Kallenberg CG. Therapy-resistant lupus skin disease successfully treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 915-916.
22. Pego-Reigosa JM, Lu TY, Fontanillo MF, et al. Long-term improvement of lipid profile in patients with refractory systemic lupus erythematosus treated with B-cell depletion therapy: a retrospective observational study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 691-696.
23. Hickman RA, Denniston AK, Yee CS, et al. Bilateral retinal vasculitis in a patient with systemic lupus erythematosus and its remission with rituximab therapy. *Lupus* 2010; 19: 327-329.
24. Todd DJ, Costenbader KH. Dyspnoea in a young woman with active systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18: 777-784.
25. Kittaka K, Dobashi H, Baba N, et al. A case of Evans syndrome combined with systemic lupus erythematosus successfully treated with rituximab. *Scand J Rheumatol* 2008; 37: 390-393.
26. Ahn ER, Lander G, Bidot CJ, et al. Long-term remission from life-threatening hypercoagulable state associated with lupus anticoagulant following rituximab therapy. *Am J Hematol* 2005; 78: 127-129.
27. Petschner F, Walker UA, Schmitt-Gräff A, et al. "Catastrophic systemic lupus erythematosus" with Rosai-Dorfman sinus histiocytosis. Successful treatment with anti-CD20/rituximab. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 998-1001.
28. Lim SW, Gillis D, Smith W, et al. Rituximab use in systemic lupus erythematosus pneumonitis and a review of current reports. *Intern Med J* 2006; 36: 260-262.
29. Torrente-Segarra V, Lisbona-Pérez M, Rotes-Sala D, et al. Clinical, biological and ultrasonographic remission in a patient with musculoskeletal systemic lupus erythematosus with rituximab. *Lupus* 2009; 18: 270-272.
30. Polido-Pereira J, Ferreira D, Rodrigues AM, et al. Rituximab use in pediatric autoimmune diseases: four case reports. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 712-720.
31. Podolskaya A, Stadermann M, Pilkington C, et al. B cell depletion therapy for 19 patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Arch Dis Child* 2008; 93: 401-406.
32. Marks SD, Tullus K. Modern therapeutic strategies for paediatric systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Acta Paediatr* 2010; 99: 967-974.
33. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soto MJ; BIOGEAS STUDY Group. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune disease. *Medicine* 2008; 87: 345-364.
34. Lu TY, Ng KP, Cambridge G, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 482-487.
35. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, et al. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 1542-1545.
36. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, et al. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2673-2677.
37. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. 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.
38. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136

- patients from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2458-2466.
39. Study to Evaluate Ocrelizumab in Patients With Nephritis Due to Systemic Lupus Erythematosus (BELONG) Clinical trials.com
  40. Study to Evaluate Two Doses of Ocrelizumab in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus (BEGIN) Clinical trials.com
  41. Petri M, et al. Clinically meaningful improvements with epratuzumab (anti-CD22 mAb targeting B-cells) in patients (Pts) with moderate/severe SLE flares: results from 2 randomized controlled trials. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (Suppl 9): S571. American College of Rheumatology (ACR) Annual Scientific Meeting, October 24-29, 2008; San Francisco, USA.
  42. Yazawa N, Hamaguchi Y, Poe JC, Tedder TF. Immunotherapy using unconjugated CD19 monoclonal antibodies in animal models for B lymphocyte malignancies and autoimmune disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 15178-15183.
  43. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, et al. 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.
  44. Cardiel MH, Tumlin JA, Furie RA, et al. Abetimus sodium for renal flare in systemic lupus erythematosus: results of a randomized, controlled phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2470-2480.
  45. Niewold TB, Swedler WI. Systemic lupus erythematosus arising during interferon-alpha therapy for cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis C. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 178-181.
  46. Ioannou Y, Isenberg DA. Current evidence for the induction of autoimmune rheumatic manifestations by cytokine therapy. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1431-1442.
  47. Niewold TB, Hua J, Lehman TJ, et al. High serum IFN- $\alpha$  activity is a heritable risk factor for systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2007; 8: 492-502.
  48. Yao Y, Richman L, Higgs BW, et al. Neutralization of interferon-alpha/beta-inducible genes and downstream effect in a phase I trial of an antiinterferon-alpha monoclonal antibody in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1785-1796.
  49. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, et al. 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.
  50. Matsumura R, Umemiya K, Sugiyama T, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult-to-treat lupus nephritis: a prospective series of nine patients. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 416-421.
  51. Takahashi N, Naniwa T, Banno S. Successful use of etanercept in the treatment of acute lupus hemophagocytic syndrome. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 72-75.
  52. Aringer M, Graninger WB, Steiner G, Smolen JS. Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus: an open-label study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3161-3169.
  53. Aringer M, Steiner G, Graninger WB, et al. Effects of short-term infliximab therapy on autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 274-279.
  54. Uppal SS, Hayat SJ, Raghupathy R. Efficacy and safety of infliximab in active SLE: a pilot study. *Lupus* 2009; 18: 690-697.
  55. Aringer M, Houssiau F, Gordon C, et al. Adverse events and efficacy of TNF-alpha blockade with infliximab in patients with systemic lupus erythematosus: long-term follow-up of 13 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1451-1454.
  56. Sofforo E, Baumgartner M, Francis L, et al. Induction of systemic lupus erythematosus with tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2010; 37: 204-205.