

Leczenie toczenia rumieniowatego układowego. Część II. Rola leków biologicznych

Treatment of systemic lupus erythematosus. Part II. The role of biologic agents

Joanna Kur-Zalewska, Witold Tłustochowicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy, leki biologiczne.

Key words: systemic lupus erythematosus, biologic agents.

Streszczenie

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną o nieznanym etiologii, charakteryzującą się zajęciem wielu narządów, przebiegającą z okresami zaostrzeń i remisji, prowadzącą do zwiększonej chorobowości i śmiertelności. Leki objawowe, glikokortykosteroidy, leki antymalaryczne i immunosupresyjne są skuteczne w leczeniu większości chorych. W TRU opornym na standardowe leczenie należy rozważyć inne metody terapeutyczne. W artykule przedstawiono rolę leków biologicznych w leczeniu TRU, w tym obecnie stosowanych (belimumab i rytuksymab) oraz ocenianych w badaniach klinicznych.

Wstęp

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną o nieznanym etiologii, charakteryzującą się zajęciem wielu narządów, przebiegającą z okresami zaostrzeń i remisji, prowadzącą do zwiększonej chorobowości i śmiertelności [1]. Z powodu różnorodności objawów klinicznych i zmiennego, trudnego do przewidzenia przebiegu leczenie TRU pozostaje dużym wyzwaniem. Leki objawowe, glikokortykosteroidy (GKS), leki antymalaryczne i immunosupresyjne pozwalają uzyskać remisję lub niską aktywność choroby oraz zapobiec lub ograniczyć trwałe uszkodzenie zajętych narządów u większości chorych na TRU [1]. Osoby z TRU nieodpowiadające na standardowe leczenie wymagają natomiast zastosowania innych metod terapeutycznych,

Summary

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease of unknown etiology, characterized by multi-organ involvement, flares and complete or partial remission periods, resulted in increased morbidity and mortality. Symptomatic drugs, corticosteroids, antimalarial and immunosuppressive agents are effective in most of SLE patients. In patients with SLE resistant to conventional treatment new therapies must be considered. We present the role of biologic agents in the treatment of SLE, include currently used (belimumab and rituximab) and tested in clinical trials.

tj. dożylnych immunoglobulin, zabiegów plazmaferezy lub leków biologicznych [1].

W ostatnich latach prowadzone są liczne badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leków biologicznych oddziałujących na różne mechanizmy patogenezy TRU, m.in. cytokiny, dopełniacz, cząsteczki biorące udział w przekazywaniu sygnału kostymulującego i komórki układu odpornościowego [1–7].

Obecnie w leczeniu TRU stosuje się dwa leki biologiczne działające na limfocyty B, belimumab i rytuksymab. Pierwszy z nich pozytywnie przeszedł badania kontrolowane z randomizacją i został zarejestrowany do leczenia TRU w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej. Skuteczność drugiego leku potwierdzono jedynie w badaniach obserwacyjnych, w tym bazujących na narodowych rejestrach leków biologicznych.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Joanna Kur-Zalewska, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel. +48 22 810 48 04, faks +48 22 681 69 20, e-mail: jkur-zalewska@wim.mil.pl

Praca wpłynęła: 24.09.2012 r.

Leki biologiczne działające na limfocyty B

Mechanizm działania leków wpływających na limfocyty B obejmuje bezpośrednie oddziaływanie na te komórki za pośrednictwem cząsteczek powierzchniowych oraz mniej bezpośrednio oddziaływanie za pośrednictwem czynników wzrostu i różnicowania limfocytów B, tolerogenów i cząsteczek biorących udział w przekazywaniu sygnału kostymulującego [1–7].

Leki działające na antygeny powierzchniowe limfocytów B

Rytuksymab

Rytuksymab jest chimerycznym mysio-ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko antygenowi CD20 znajdującemu się na limfocytach B (od komórek pre-B do aktywowanych komórek B), powodującym przejściową deplecję komórek CD20+ we krwi obwodowej, trwającą 4–12 miesięcy [1, 8, 9]. Nie wpływa na liczbę komórek plazmatycznych i nie powoduje zahamowania produkcji przeciwciał [1, 8, 9]. W dwóch badaniach kontrolowanych z randomizacją nie wykazano przewagi rytuksymabu nad placebo u chorych z aktywnym TRU [8–10]. Pierwsze z nich, EXPLORER (badanie II/III fazy), oceniało skuteczność i bezpieczeństwo rytuksymabu u chorych z umiarkowanym i ciężkim, aktywnym TRU, bez aktywnego zajęcia nerek, utrzymującym się pomimo leczenia immunosupresyjnego (azatiopryna – AZA, mykofenolan mofetylu – MMF, metotreksat – MTX) [8]. Badanie LUNAR (III fazy) oceniało chorych z proliferacyjnym (klasa III i IV) toczniem nerkowym (*lupus nephritis* – LN), ze stosunkiem białka do kreatyniny w moczu > 1 [9]. W obu badaniach nie osiągnięto pierwszorzędowych punktów końcowych – odsetek chorych z większą lub częściową odpowiedzią kliniczną ocenianą za pomocą indeksu brytyjskiej grupy ds. oceny tocznia – BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) w 52. tygodniu oraz całkowitą lub częściową odpowiedzią nerkową zdefiniowaną jako poprawa lub normalizacja funkcji nerek, osadu moczu i białkomoczu w 52. tygodniu [8, 9]. W badaniu LUNAR stwierdzono jedynie nieistotnie częstsze występowanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi nerkowej oraz istotnie częstsze znikanie przeciwciał anty-dsDNA w surowicy i normalizację stężenia dopełniacza u chorych na TRU leczonych rytuksymabem [9]. Oba badania wskazują ponadto na większą skuteczność leku u chorych rasy czarnej i pochodzenia latynoskiego niż u chorych rasy białej [8, 9]. W analizie *post-hoc* wyników badania EXPLORER wykazano, że rytuksymab istotnie zmniejsza ryzyko ciężkiego zaostrzenia TRU, zdefiniowanego jako wystąpienie nowej kategorii A w co najmniej jednym układzie w skali BILAG [11]. W obu badaniach wykazano dobrą tolerancję rytuksymabu i podobny do placebo profil bezpieczeństwa [8, 9].

Wyniki badań obserwacyjnych, w tym bazujących na narodowych rejestrach leków biologicznych, wskazują, że rytuksymab – w monoterapii lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem (CYC) – jest skuteczny w aktywnym TRU, w tym w LN i toczniu neuropsychiatrycznym (*neuropsychiatric lupus* – NPSLE), również w postaciach opornych na standardowe leczenie immunosupresyjne [1, 3, 10, 12, 13]. Skuteczność leku utrzymuje się w czasie podawania kolejnych cykli [3, 13, 14]. Rytuksymab zmniejsza ponadto aktywność TRU ocenianą za pomocą wskaźnika aktywności TRU – SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) i skali BILAG oraz pozwala na redukcję dawek GKS [3, 12, 13]. Wydaje się, że może być z powodzeniem stosowany zarówno u chorych ze zmianami skórno-śluzówkowymi, mięśniowo-szkieletowymi, hematologicznymi, jak i z zaburzeniami neuropsychiatrycznymi czy z zajęciem nerek [10, 12–16]. Lek ten powinien być jednak zarezerwowany dla chorych z aktywnym ciężkim TRU, w tym NPSLE i LN, opornym na standardowe leczenie immunosupresyjne [10, 13, 15, 16]. Rytuksymab można podawać w schemacie stosowanym w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, tzn. 2 wlewy dożylnie 500–1000 mg w odstępie 2 tygodni, lub w schemacie stosowanym w leczeniu chłoniaków, tzn. 4 wlewy dożylnie w dawce 375 mg/m² p.c. w odstępie tygodnia [1].

Ocrelizumab

Ocrelizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko antygenowi CD20 znajdującemu się na limfocytach B, o takim samym jak rytuksymab mechanizmie działania [6, 17]. Wstępne wyniki badania III fazy wskazują na korzystny wpływ ocrelizumabu na funkcję nerek i wielkość białkomoczu u chorych z LN [6, 17]. Badanie to przerwano z powodu wystąpienia istotnych działań niepożądanych, tj. ciężkich i oportunistycznych infekcji [6, 17].

Epratuzumab

Epratuzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko antygenowi CD22 znajdującemu się na dojrzałych limfocytach B (nie występuje na komórkach plazmatycznych) [1, 3–7, 18]. Reguluje przekazywanie sygnału do komórek B za pośrednictwem receptora BCR (*B-cell receptor*) i ich adhezję do innych komórek układu immunologicznego poprzez ligand CD22L [1, 3–7, 18]. W dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano, że u chorych z umiarkowanym i ciężkim TRU epratuzumab powoduje istotne klinicznie zmniejszenie aktywności choroby i poprawę jakości życia, utrzymujące się przez co najmniej 4 lata leczenia [3–7, 18]. Umożliwia także zredukowanie dawki GKS i najpewniej zmniejsza częstość zaostrzeń TRU [3, 18]. Przeprowadzone badania

wykazują dobry profil bezpieczeństwa leku [1, 3, 18]. Obecnie trwają dalsze prace potwierdzające skuteczność i długoterminowe bezpieczeństwo leku.

Leki działające na czynniki wzrostu i różnicowania limfocytów B

Belimumab

Belimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wiążącym rozpuszczalny stymulator limfocytów B (*B lymphocyte stimulator* – BlyS) [2, 4, 19, 20]. Zahamowanie biologicznego działania BlyS powoduje zmniejszenie liczby krążących limfocytów CD20+ i komórek plazmatycznych wytwarzających przeciwciała oraz miana przeciwciał anti-dsDNA w surowicy [2, 4, 19, 20]. Skuteczność belimumabu potwierdzono w dwóch kontrolowanych placebo badaniach III fazy z randomizacją (BLISS-52 i BLISS-76), w których oceniano chorych z różnych regionów (Ameryka Północna, Środkowa i Południowa, Europa oraz Azja), z aktywnym TRU (≥ 6 punktów w skali SELENA-SLEDAI), z obecnością w surowicy przeciwciał przeciwjądrowych (*antinuclear antibodies* – ANA) lub anti-dsDNA (ANA $\geq 1:80$ lub anti-dsDNA ≥ 30 j./ml), leczonych stabilnymi dawkami GKS (0–40 mg/dobę), leków antymalarycznych i immunosupresyjnych (AZA, MTX i MMF) [19, 20]. Do badań nie kwalifikowano chorych z aktywnym ciężkim LN, aktywnym ciężkim NPSLE, leczonych w przeszłości jakimkolwiek lekiem skierowanym przeciwko limfocytom B, leczonych w ostatnich 6 miesiącach cyklofosfamidem oraz leczonych w ostatnich 3 miesiącach dożylnymi immunoglobulinami, plazmaferezami i prednizonem w dawce > 100 mg/dobę [19, 20]. Przyjęte kryteria włączenia i wyłączenia spowodowały, że w obu badaniach rejestracyjnych belimumabu oceniano chorych z aktywnym TRU, ale przebiegającym bez zagrożenia życia i bez zagrożenia funkcji zajętych narządów [19, 20]. W obu badaniach wykazano, że belimumab w dawce 10 mg/kg m.c. na wlew, dodany do standardowego leczenia, istotnie zmniejsza aktywność TRU ocenianą za pomocą złożonego indeksu odpowiedzi SRI, zdefiniowanego jako zmniejszenie aktywności o co najmniej 4 punkty w skali SELENA-SLEDAI bez wystąpienia nowego aktywnego zajęcia jakiegokolwiek narządu w skali BILAG i bez pogorszenia ogólnego stanu zdrowia w globalnej ocenie lekarza (*physician global assessment* – PGA) [19, 20]. Zmniejsza również częstość zaostrzeń TRU i pozwala zredukować dawkę GKS [19–21]. Wykazano ponadto, że belimumab powoduje szybką i stałą poprawę serologiczną, w tym zmniejszenie stężenia przeciwciał anti-dsDNA oraz normalizację stężenia immunoglobulin i dopełniacza [19, 20]. W dodatkowej analizie obu badań wykazano, że największe korzyści z leczenia belimumabem odnoszą chorzy z wysoką aktywnością TRU, stosujący GKS, z obecnymi przeciwciałami anti-dsDNA i zmniejszonym stężeniem dopełniacza [22].

Przeprowadzono także połączoną analizę obu badań oceniającą wpływ leku na parametry nerkowe w aktywnym TRU bez ciężkiego zajęcia nerek [19, 20, 23]. U chorych leczonych belimumabem stwierdzono mniejszą częstość zaostrzeń nerkowych, większą częstość remisji LN wśród chorych z wyjściowym białkomoczem przekraczającym 1 g/dobę, krótszy czas do uzyskania remisji LN, większą redukcję białkomoczu u chorych z wyjściową wartością $> 0,5$ g/dobę oraz częstszą poprawę nerkową ocenianą w skali SLEDAI i BILAG (różnice te nie były istotne statystycznie) [23]. Stwierdzono ponadto istotnie częstszą normalizację stężenia dopełniacza i przeciwciał anti-dsDNA w surowicy [23]. Wyniki tej analizy nie mogą stanowić podstawy do stosowania belimumabu w LN, ale zachęcają do przeprowadzenia dalszych badań w tej podgrupie chorych [23]. Poza skutecznością w obu badaniach oceniano również bezpieczeństwo leku [19, 20]. Wykazano, że belimumab jest lekiem dobrze tolerowanym, o podobnym do placebo profilu bezpieczeństwa [19, 20].

Na podstawie przedstawionych badań belimumab został zarejestrowany do leczenia TRU. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego jest on wskazany jako lek uzupełniający u dorosłych chorych z aktywnym, seropozytywnym TRU o wysokim stopniu aktywności choroby (np. z obecnością przeciwciał przeciwko dsDNA i z małym stężeniem dopełniacza), pomimo stosowania standardowego leczenia [21]. Z powodu braku danych, belimumab nie powinien być stosowany u chorych na TRU przebiegający z zagrożeniem życia i z zagrożeniem funkcji zajętych narządów, w tym ciężkim NPSLE i ciężkim LN [19–21]. Zaleca się podawanie leku we wlewie dożylnym, trwającym co najmniej 1 godzinę, w dawce 10 mg/kg m.c. na wlew powtarzanej w dniu 0, 14., 28. i następnie co 4 tygodnie [21]. W przypadku braku poprawy po 6 miesiącach terapii należy rozważyć odstawienie leku [21].

Atacicept

Atacicept, rekombinowane białko fuzyjne składające się z domeny zewnątrzkomórkowej receptora TACI i fragmentu Fc ludzkiej immunoglobuliny G1 (IgG1), wiąże się z rozpuszczalnymi postaciami dwóch cytokin stymulujących limfocyty B, BlyS i APRIL (*α proliferation-inducing ligand*), i w konsekwencji hamuje aktywację tych komórek [4–6, 24–26]. Wykazano, że u chorych na TRU powoduje trwałe, zależne od dawki, zmniejszenie liczby limfocytów B, komórek plazmatycznych i stężenia przeciwciał w surowicy [4, 6, 24, 25]. Prawdopodobnie zmniejsza także aktywność TRU [4, 25]. Jednak z powodu zwiększonej częstości ciężkich infekcji i istotnego zmniejszenia stężenia IgG w surowicy przedwczesnie zakończono badanie fazy II/III oceniające skuteczność ataciceptu w skojarzeniu z MMF u chorych z LN [4–6, 24]. Obecnie trwa badanie II/III

fazy oceniające wpływ leku na aktywność TRU, w tym na występowanie zaostrzeń choroby [5–7].

Leki działające na tolerogeny limfocytów B

Abetimus sodu jest cząsteczką zbudowaną z czterech epitopów dsDNA, wiążącą się z rozpuszczalnymi i znajdującymi się na powierzchni limfocytów B przeciwciałami skierowanymi przeciwko dsDNA, prowadzącą do anergii lub apoptozy komórek B [4, 6]. W przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano, że lek powoduje szybkie i trwałe zmniejszenie stężenia przeciwciał anti-dsDNA w surowicy [4]. Wydaje się więc, że powinien znaleźć zastosowanie przede wszystkim u chorych z LN [4]. Jednak badania II i III fazy nie potwierdzają skuteczności abetimusu sodu w TRU, w tym w redukcji liczby i wydłużeniu czasu pomiędzy zaostrzeniami LN [4, 6, 7].

Leki działające na przekazywanie sygnału kostymulującego

Abatacept

Abatacept jest ludzkim rozpuszczalnym białkiem fuzyjnym, składającym się z domeny zewnątrzkomórkowej ludzkiego antygeny CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*) i zmodyfikowanego fragmentu Fc ludzkiej IgG1 [1, 3–5, 27]. Wiąże się z cząsteczkami CD80 i CD86 znajdującymi się na komórkach prezentujących antygen, w tym limfocytach B, przez co uniemożliwia ich połączenie się z antygenem CD28 znajdującym się na limfocytach T [4, 5, 27]. W ten sposób hamuje niezbędny w aktywacji limfocytów T sygnał kostymulujący CD80/CD86:CD28 oraz zależną od limfocytów T odpowiedź humoralną (produkcję przeciwciał przez limfocyty B) i zapalną [w tym produkcję przez limfocyty T cytokin: czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor* α – TNF- α), interferonu γ (IFN- γ) i interleukiny 2 (IL-2)] [4, 5, 27]. W dotychczas przeprowadzonych badaniach nie potwierdzono skuteczności abataceptu w leczeniu TRU, w tym LN [4, 27, 28]. Lek ten nie zmniejsza ryzyka wystąpienia zaostrzenia TRU wyrażającego się zapaleniem stawów, zmianami skórnymi i zapaleniem błon surowiczych (badanie fazy IIb), nie zwiększa także odsetka chorych z całkowitą lub częściową poprawą nerkową w aktywnym proliferacyjnym LN (badanie IM101075) [4, 27, 28]. Stwierdzono jedynie, że abatacept zmniejsza stężenie przeciwciał anti-dsDNA i zwiększa stężenie dopełniacza w surowicy u chorych z LN [28]. Dopiero w dodatkowych analizach wyników przedstawionych badań wykazano, że abatacept zmniejsza ryzyko wystąpienia ciężkiego zaostrzenia TRU (nowa kategoria A w BILAG), zwłaszcza u chorych z zapaleniem stawów, oraz zmniejsza białkomoczą u chorych z LN i białkomoczem nerczycowym [7, 27, 28]. Przydatność abataceptu w leczeniu określonych postaci TRU,

tj. zapalenia stawów i LN, wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach klinicznych [7, 27, 28]. Wstępne wyniki badania ACCESS oceniającego skuteczność leku w LN będą dostępne w styczniu 2013 r.

Leki anti-CD40L

Leki anti-CD40L, humanizowane przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi CD40L znajdującemu się na powierzchni limfocytów T i oddziałującemu z cząsteczką powierzchniową CD40 limfocytów B, hamują interakcję CD40:CD40L i w konsekwencji zależną od komórek T aktywację i różnicowanie limfocytów B [1, 3, 4]. We wstępnych badaniach klinicznych I/II fazy oceniano dwa leki z tej grupy, BG 9588 i IDEC-131 [1, 3, 4]. Wykazano, że pierwszy z nich zmniejsza produkcję przeciwciał anti-dsDNA, zwiększa stężenie składowej C3 dopełniacza w surowicy i zmniejsza krwinkomoczą u chorych z LN [1, 3, 5, 7]. Drugi lek jest nieskuteczny u chorych na TRU [1, 3, 5, 6]. Ze względu na zwiększoną częstość występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych w czasie stosowania leków anti-CD40L zrezygnowano z dalszych prac [1, 3, 6, 7].

Leki działające na cytokiny

Czynnik martwicy nowotworów α

Infliksymbab, chimeryczne mysio-ludzkie przeciwciało monoklonalne, wiąże się z rozpuszczalną i błonową postacią TNF- α , hamuje jego połączenie z receptorem i w konsekwencji neutralizuje biologiczną aktywność tej cytokiny [4, 5, 29]. Etanercept jest natomiast białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego TNF- α , składającym się z zewnątrzkomórkowego ligandu wiążącego domenę receptora 2 ludzkiego TNF- α (TNFR2/p75) i fragmentu ludzkiej IgG 1 [4]. Wiąże się z rozpuszczalnym TNF- α , hamując jego biologiczną aktywność [4]. W kilku otwartych badaniach stwierdzono, że inhibitory TNF- α dołączone do standardowego leczenia immunosupresyjnego zmniejszają aktywność TRU, w tym LN [4, 29–31]. Stwierdzono także, że mogą indukować produkcję autoprzeciwciał, w tym anti-dsDNA i antykardiolipinowych, a ich długotrwałe stosowanie jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, w tym reakcji związanych z podaniem leku i infekcji [4, 31].

Wyniki przeprowadzonych badań sugerują, że krótkotrwałe leczenie anti-TNF- α , szczególnie infliksymbabem, jest skuteczne i bezpieczne u chorych na TRU z zajęciem nerek, zapaleniem stawów i zmianami skórnymi [4, 6, 7, 26, 29, 31]. Największą korzyść z terapii odnoszą chorzy z LN, u których stwierdzano długotrwałą remisję po podaniu zaledwie czterech wlewów infliksymbabu [4, 31]. Z uwagi na wątpliwości co do skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów TNF- α w TRU przerwano dwa wieloośrodkowe bada-

nia z randomizacją fazy II/III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tych leków (infliksymab i etanercept) u chorych z LN [5, 26].

Interferon α

Sifalimumab

Sifalimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko IFN- α [26, 32]. W badaniu fazy I stwierdzono dobrą tolerancję leku, zależną od dawki zmniejszenie ekspresji genów indukowanych IFN- α w komórkach krwi obwodowej i skóry oraz zmniejszenie aktywności TRU [5, 32]. W badaniu fazy IIa wykazano podobny do placebo profil bezpieczeństwa sifalimumabu i trwałe zmniejszenie ekspresji zależnych od IFN- α genów [33]. Najpewniej z powodu zbyt krótkiego czasu trwania badania nie potwierdzono skuteczności klinicznej leku [33]. Obecnie trwają badania II fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sifalimumabu u chorych z umiarkowanym i ciężkim TRU [5, 26].

Rontalizumab

Rontalizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko IFN- α [26, 34]. Pomyślnie zakończono badanie fazy I, w którym wykazano dobrą tolerancję leku i jego zdolność do zmniejszania aktywności IFN u chorych na TRU [34]. Obecnie trwa badanie fazy II, oceniające rontalizumab u chorych z umiarkowanym i ciężkim TRU [5, 26].

Interleukina 1

We wstępnych badaniach nie wykazano skuteczności anakinry, rekombinowanego ludzkiego antagonisty receptora IL-1, w leczeniu TRU [5, 7].

Interleukina 6

Tocilizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko łańcuchowi α receptora dla IL-6, blokującym połączenie IL-6 z błonowym i rozpuszczalnym receptorem, w konsekwencji hamującym działanie tej cytokiny [4, 5, 26, 35]. W otwartym badaniu I fazy wykazano, że u chorych z łagodnym i umiarkowanym TRU tocilizumab istotnie zmniejsza aktywność choroby, szczególnie zapalenia stawów, oraz zmniejsza liczbę krążących komórek plazmatycznych, stężenie IgG i przeciwciał anty-dsDNA [4, 5, 7, 26, 35]. Poza neutropenię nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych leku [4, 26, 35]. Obecnie trwa badanie II/III fazy [4, 7].

Interleukina 10

W małym otwartym badaniu wykazano, że u chorych z łagodnym i umiarkowanym TRU B-N10, mysie przeciw-

ciało monoklonalne anty-IL-10, istotnie zmniejsza aktywność choroby, głównie zapalenia stawów i zmian skórnych, oraz pozwala zredukować dawkę GKS [4–7, 26]. Korzystny efekt leku utrzymuje się do 6 miesięcy od jego podania [5, 6, 26]. Z powodu wystąpienia u wszystkich leczonych chorych przeciwciał przeciwko mysiemu białku odstąpiono od dalszych badań [6, 7, 26].

Leki działające na układ dopełniacza

Eculizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko składowej C5 dopełniacza [7, 29]. Wiąże się ze składową C5 dopełniacza, hamuje jej rozpad na C5a i C5b oraz powstanie końcowego kompleksu C5b–C9, odgrywającego istotną rolę w patogenezie m.in. niedokrwistości hemolitycznej, zakrzepowej mikroangiopatii i kłębuszkowego zapalenia nerek [29]. W badaniach na modelu mysim i badaniu I fazy przeprowadzonym u chorych na TRU stwierdzono pewne korzyści ze stosowania eculizumabu w LN [7, 29]. Badanie II fazy u chorych na TRU przerwano z powodu zgłaszanych niepokojących działań niepożądanych [7].

Inne potencjalne cele leczenia

Obiecujące wyniki badań przedklinicznych na modelach mysich i wstępnych badań klinicznych prowadzonych w TRU oraz innych chorobach autoimmunologicznych wskazują nowe, potencjalnie skuteczne, cele terapeutyczne w TRU [5, 7]. Należą do nich m.in. kinazy tyrozynowe Syk i JAK-3, kinaza regulatorowa mTOR (sirolimus), interleukina 17 (LY2439821 i AIN457), białka spliceosomalne (Lupuzor), receptory *Toll*-podobne 7 i 9, ICOS-B7-RP1 – *inducible costimulator B7-related protein-1* (AMG557), IFN- γ (AMG811) oraz immunizacja IFN- α (IFN- α -kinoid) [4–7, 26].

Podsumowanie

Badania prowadzone w ostatnich latach pozwalają na lepsze poznanie zaburzeń immunologicznych leżących u podłoża TRU i w konsekwencji wyznaczenie nowych, swoistych celów terapeutycznych, jednak heterogenność obrazu klinicznego oraz brak dobrze wystandaryzowanych metod precyzyjnie oceniających stopień aktywności i ciężkości zaostrzeń choroby znacznie utrudniają wprowadzanie nowych leków w TRU. Obecnie w leczeniu TRU stosuje się jedynie dwa leki biologiczne – belimumab i rytuksymab. Pierwszy z nich pozytywnie przeszedł badania kontrolowane z randomizacją i został zarejestrowany w Unii Europejskiej jako lek uzupełniający do standardowego leczenia immunosupresyjnego u chorych z seropozytywnym TRU o wysokim stopniu aktywności choroby, przebiegającym bez istotnego zajęcia nerek i układu nerwowego. Skuteczność drugiego potwierdzono jedynie w badaniach obserwacyjnych. Pomi-

mo braku rejestracji rytuksymab jest zalecany przez EULAR u chorych z aktywnym ciężkim TRU, w tym NPSLE i LN, opornym na standardowe leczenie immunosupresyjne.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Tsokos GC, Gordon C, Smolen JS. Systemic Lupus Erythematosus. Mosby Elsevier, 2007.
2. Szymrka-Kaczmarek M, Wiland P. Belimumab – nowe możliwości leczenia tocznia rumieniowatego układuowego. Reumatologia 2012; 50: 349-351.
3. Driver C, Ishimori M, Weisman M. The B cell in systemic lupus erythematosus: a rational target for more effective therapy. Ann Rheum Dis 2008; 67: 1374-1381.
4. Bezalel S, Asher I, Elbird D, et al. Novel biological treatments for systemic lupus erythematosus: current and future modalities. IMAJ 2012; 14: 508-514.
5. Xiong W, Lahita R. Novel treatments for systemic lupus erythematosus. Ther Adv Musculoskel Dis 2011; 3: 255-266.
6. Yildirim-Toruner C, Diamond B. Current and novel therapeutics in treatment of SLE. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 303-314.
7. Wallace D. Advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. BMC Medicine 2010; 8: 77-81.
8. 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.
9. Furie R, Looney RJ, Rovin B, et al. Efficacy and safety of rituximab in subjects with active proliferative lupus nephritis (LN): results from the randomized, double-blind phase III LUNAR study. <http://acr.confex.com/acr/2009/webprogram/Paper12419.html>
10. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. ARD Online First, published on July 31, 2012 as 10.1136/annrheumdis-2012-201940.
11. Merrill J, Buyon J, Furie R, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). Lupus 2011; 20: 709-716.
12. Jonsdottir T, Gunnarsson I, Risselada A, et al. Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response. Ann Rheum Dis 2008; 67: 330-334.
13. 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.
14. Ng KP, Leandro MJ, Edwards JC, et al. Repeated B cell depletion in treatment of refractory systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2006; 65: 942-945.
15. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. Ann Rheum Dis 2010; 69: 2074-2082.
16. Jonsdottir T, Gunnarsson I, Mourao AF, et al. Clinical improvements in proliferative vs membranous lupus nephritis following B-cell depletion: pooled data from two cohorts. Rheumatology (Oxford) 2010; 49: 1502-1504.
17. Hutas G. Ocrelizumab, a humanized monoclonal antibody against CD20 for inflammatory disorders and B-cell malignancies. Curr Opin Investig Drugs 2008; 9: 1206-1215.
18. Epratuzumab Results in lupus presented at 2012 Annual European Congress of Rheumatology. <http://www.globenewswire.com/news-release/2012/06/08/478941/258673/en/Epratuzumab-Results-in-Lupus-Presented-at-2012-Annual-European-Congress-of-Rheumatology.html>
19. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. for the BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2011; 377: 721-731.
20. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. for the BLISS-76 Study Group. 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: 3918-3930.
21. Belimumab. Charakterystyka Produktu Leczniczego. www.urpl.gov.pl
22. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. Ann Rheum Dis 2012; doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200937.
23. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, et al.; and BLISS-52/-76 Study Groups. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from phase 3 belimumab clinical trials in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2011; 63 (Suppl): abstract 2472.
24. Ginzler E, Wax S, Rajeswaran A, et al. Atacicept in combination with MMF and corticosteroids in lupus nephritis: results of a prematurely terminated trial. Arthritis Res Ther 2012; 14: 33-39.
25. 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.
26. La Cava A. Anticytokine therapies in systemic lupus erythematosus. Immunotherapy 2010; 2: 575-582.
27. 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.
28. Final Clinical Study Report for Study IM101075. www.bms.com
29. Ponticelli C, Moroni G. Monoclonal antibodies for systemic lupus erythematosus. Pharmaceuticals 2010; 3: 300-322.
30. Aringer M, Graninger W, Steiner G, et al. Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus: an open-label study. Arthritis Rheum 2004; 50: 3161-3169.

31. Aringer M, Smolen J. Efficacy and safety of TNF-blocker therapy in systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 411-419.
32. Merrill J, Wallace D, Petri M, et al. Safety profile and clinical activity of sifalimumab, a fully human anti-interferon alpha monoclonal antibody, in systemic lupus erythematosus: a phase I, multicenter, double-blind randomized study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1905-1913.
33. Merrill J, Chindalore V, Box J, et al. Results of a randomized, placebo-controlled, phase 2a study of sifalimumab, an anti-interferon-alpha monoclonal antibody, administered subcutaneously in subject with systemic lupus erythematosus. <http://www.abstracts2view.com/eular>.
34. McBride J, Jiang J, Abbas A, et al. Safety and pharmacodynamics of rontalizumab in patients with systemic lupus erythematosus: results of a phase I, placebo-controlled, double-blind, dose-escalation study. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3666-3676.
35. Illei G, Shirota Y, Yarboro C, et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus- safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 542-552.