

Nowe perspektywy leczenia toczenia rumieniowatego układuowego

New perspectives for treatment of systemic lupus erythematosus

Joanna Narbutt

Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Anna Sysa-Jędrzejowska

Przegl Dermatol 2012, 99, 125–136

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

toczeń rumieniowaty
układowy, terapia, przeciwciała
monoklonalne, belimumab.

KEY WORDS:

systemic lupus erythematosus,
therapy, monoclonal antibodies,
belimumab.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. n. med.
Joanna Narbutt
Katedra i Klinika
Dermatologii i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny
w Łodzi
ul. Krzemieniecka 5
94-017 Łódź
e-mail:
joanna.narbutt@umed.lodz.pl

Toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus* – SLE) jest chorobą o podłożu immunologicznym, której częstość występowania określa się na 40 na 100 000 ludzi zamieszkujących kraje Europy Północnej oraz 200 na 100 000 Afroamerykanów. Wprowadzenie nowych metod terapeutycznych, szczególnie glikokortykosteroidów oraz leków immunosupresyjnych, wpłynęło istotnie w ostatnich 60 latach na wydłużenie czasu życia chorych. Ze względu na charakter kliniczny choroby coraz częściej przeważa pogląd, że terapia SLE powinna być dobierana indywidualnie, a jej celem nie jest tylko zmniejszenie aktywności procesu chorobowego, lecz także długofalowe zapobieganie zaostrzeniom choroby. Przy wyborze terapii należy również brać pod uwagę działania niepożądane stosowanych leków, tym bardziej że w niektórych przypadkach stosuje się je przewlekłe, nieraz przez wiele lat. W codziennej praktyce klinicznej w terapii SLE stosowane są niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwmalaryczne, GKS i leki immunosupresyjne, przede wszystkim azatiopryna i cyklofosfamid, a także mykofenolan mofetylu, a rzadziej – cyklosporyna. Dynamiczny rozwój biotechnologii i przemysłu farmaceutycznego obserwowany w ostatnich latach przyczynił się do powstania bardzo wielu nowoczesnych preparatów, popularnie nazywanych lekami biologicznymi, które były również tworzone z myślą o chorych na SLE. W patogenezie SLE istotną rolę odgrywają limfocyty B, dlatego wydaje się oczywiste, że współczesna terapia SLE powinna polegać m.in. na modyfikowaniu aktywności tych komórek. Spośród obecnie poznanych i testowanych w badaniach klinicznych białek monoklonalnych mających tę zdolność wymienia się m.in. białka skierowane przeciwko cząsteczce CD20, tj.: rituksymab, ofatumumab, okrelizumab, weltuzumab; przeciwko cząsteczce CD22: epratuzumab; oraz białko hamujące BAFF (ang. *B-cell lymphocyte-activating factor*) i ligand APRIL: atacicept. Dotychczas jedynie białko blokujące cząsteczkę BAFF – belimumab zostało zarejestrowane do leczenia toczenia układuowego. W artykule przedstawiono obecny stan wiedzy na temat nowoczesnej terapii SLE.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease which concerns 40/100 000 Europeans and 200/100 000 Afro Americans. New therapeutic methods, especially glucocorticosteroids and immunosuppressive drugs, have prolonged the lifetime of SLE patients within the last 60 years. Because of the complex clinical picture of SLE, it is currently assumed that therapy should be individualized as well as that

the main therapeutic goal is to control disease activity. As the drugs in SLE are administered chronically, the choice of therapy should also take into account drugs' adverse effects. In everyday practice non-steroid anti-inflammatory drugs, antimalarial agents, glucocorticosteroids, azathioprine and cyclophosphamide are most frequently used. Dynamic development of biotechnology and the pharmaceutical industry results in the creation of new biological drugs which might be used in therapy of SLE. In pathogenesis of SLE, B lymphocytes play the key role; thus novel therapy of the disease should, among others, modify activity of these cells. Currently, various monoclonal antibodies are under clinical trials, including proteins against CD20 (rituximab, ofatumumab, ocrelizumab, veltuzumab), against CD22 (epratuzumab), protein blocking BAFF (B-cell lymphocyte-activating factor) and ligand APRIL (atacept). So far only one molecule – belimumab, blocking BAFF receptor – has been registered for SLE therapy. In the article current knowledge on perspectives for SLE treatment is presented.

WPROWADZENIE

Toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus* – SLE) jest chorobą o podłożu immunologicznym, której częstość występowania określa się na 40/100 000 ludzi zamieszkujących kraje Europy Północnej oraz 200/100 000 Afroamerykanów [1]. Oceniono, że w Stanach Zjednoczonych na SLE choruje ponad 250 000 osób. Wprowadzenie w ciąg ostatnich 60 lat nowych metod terapeutycznych, szczególnie glikokortykosteroidów (GKS) oraz leków immunosupresyjnych, wpłynęło istotnie na wydłużenie czasu życia chorych [2, 3]. W przeprowadzonych badaniach stwierdzono, że w 1955 roku jedynie 50% chorych przeżywało 5 lat od chwili ustalenia rozpoznania SLE, podczas gdy w ostatnich latach ponad 85% chorych przeżywa 10 lat, a 75% – 20 lat od chwili rozpoznania [4, 5]. Tendencję tę można zapewne tłumaczyć między innymi zmianą sposobu terapii tej choroby, przede wszystkim częstszym stosowaniem leków przeciwmalarycznych, GKS oraz preparatów immunosupresyjnych. Autorzy podkreślają jednak, że wydłużenie czasu życia chorych na SLE sprzyja rozwojowi chorób towarzyszących, które upośledzają istotnie jakość życia pacjentów [5].

Toczeń rumieniowaty układowy jest złożoną chorobą o podłożu immunologicznym, przez niektórych autorów [3] uznawaną za chorobę „intrygującą” – dla klinicystów z powodu różnorodnych objawów, które mogą opóźnić rozpoznanie w pierwszym okresie, a dla immunologów dlatego, że w zasadzie wszystkie podstawowe mechanizmy immunologiczne są zaangażowane w jej patogenezę i wciąż, mimo bardzo wielu badań, nie jest poznana dokładna sekwencja zjawisk prowadzących do jej powstania. W patogenezie SLE zwraca się uwagę na czynniki genetyczne, środo-

wiskowe oraz zaburzenia immunologiczne. Wśród czynników środowiskowych wymienia się przede wszystkim rolę żeńskich hormonów płciowych, niektóre leki (m.in. prokainamid, hydralazynę, chinidynę) oraz infekcje wirusowe, szczególnie wywołane przez wirusa Epsteina-Barr [3]. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że u 99% dzieci chorych na SLE obecne są przeciwciała skierowane przeciwko temu wirusowi [6]. Szczególną rolę, jako czynniki indukujące rozwój choroby, przypisuje się promieniowaniu ultrafioletowemu [3]. Pomimo uznanej roli podłoża genetycznego w patogenezie SLE nie zidentyfikowano dotychczas jednoznacznie genów, które warunkowałyby rozwój choroby. Na podstawie przeprowadzonych badań wytypowano kilkanaście tzw. genów kandydatów, w których obecność określonych polimorfizmów opisuje się jako czynnik predysponujący do rozwoju tocznia. Należą do nich m.in. geny układu zgodności tkankowej *HLA-A1*, *HLA-B8*, *HLA-DR3*, geny kodujące: białko ostrej fazy (ang. *C-reactive protein* – CRP), składowe dopełniacza C2, C4, a także czynnik martwicy nowotworów α (ang. *tumour necrosis factor α* – TNF- α) [7-9]. Charakterystyczną cechą SLE jest obecność w surowicy chorych przeciwciał przeciwjądrowych (ang. *antinuclear autoantibodies* – ANA). Dotychczas najwięcej badań klinicznych i eksperymentalnych dotyczyło właściwości przeciwciał skierowanych przeciwko dwuniciowemu DNA (ang. *anti-double-stranded DNA* – anty-dsDNA). Są one swoiste dla SLE i według części autorów występują u około 70% chorych, podczas gdy stwierdza się je jedynie u około 0,5% osób zdrowych lub osób z innymi chorobami autoimmunologicznymi, np. reumatoidalnym zapaleniem stawów [10]. Dodatkowo, chociaż nie stwierdza się korelacji pomiędzy mianem ANA

w surowicy a nasileniem objawów SLE, to w przypadku przeciwciał anty-dsDNA u większości pacjentów wykazano taką zależność. W prowadzonych badaniach wykazano, że u pacjentów, u których występują podwyższone miana tych przeciwciał, w 80% przypadków dochodzi w ciągu 5 lat do nasilenia aktywności SLE [11]. Przeciwciała skierowane przeciwko dwuniciowemu DNA odgrywają rolę w rozwoju postaci nerkowej tocznia, tzw. *lupus nephritis*. Poza tym w rozwoju tej najcięższej klinicznie postaci SLE odgrywają też rolę przeciwciała skierowane przeciwko nukleosomom oraz przeciwko α -aktywninie. Rozwój objawów choroby wiąże się z uszkodzeniem tkanek w wyniku odkładania się w nich kompleksów immunologicznych, co w konsekwencji powoduje aktywację układu dopełniacza i rozwój zapalenia [3]. Za produkcję przeciwciał przeciwdających odpowiadają limfocyty B, które są stymulowane przez limfocyty T. Interakcje pomiędzy tymi dwoma populacjami limfocytów, zachodzące przy współudziale cząsteczek kostymulujących, m.in. CD28 i CTLA-4, mają podstawowe znaczenie w patogenezie tocznia [12]. Pewną rolę w rozwoju SLE przypisuje się również cytokinom, szczególnie TNF- α , interleukinom 6 i 10 (IL-6 i IL-10).

Ze względu na charakter kliniczny choroby coraz częściej przeważa pogląd, że terapia SLE powinna być dobierana indywidualnie, a jej celem jest nie tylko zmniejszenie aktywności procesu chorobowego, lecz także długofalowe zapobieganie zaostrzeniom choroby. Przy wyborze leczenia należy brać również pod uwagę działania niepożądane stosowanych leków, tym bardziej że w części przypadków stosuje się je przewlekłe, nieraz przez wiele lat [13]. W codziennej praktyce klinicznej w leczeniu SLE stosowane są niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwmalaryczne, GKS i leki immunosupresyjne, przede wszystkim azatiopryna i cyklofosfamid, ale również mykofenolan mofetylu, a rzadziej – cyklosporyna. Obserwowany w ostatnich latach dynamiczny rozwój biotechnologii i przemysłu farmaceutycznego przyczynił się do powstania bardzo wielu nowoczesnych preparatów, popularnie nazywanych lekami biologicznymi, które były również tworzone z myślą o chorych na SLE. Poniżej przedstawiono metody terapeutyczne stosowane w SLE, ze szczególnym uwzględnieniem wyników badań klinicznych potwierdzających ich skuteczność oraz działania niepożądane.

LEKI PRZECIWMALARYCZNE

Leki przeciwmalaryczne (chlorochina, hydroksychlorochina) obok niesteroidowych leków przeciwzapalnych stanowią leki pierwszego rzutu w terapii SLE o łagodnym i umiarkowanym przebiegu [14]. Wyka-

zano ich korzystny wpływ na zmiany skórne, bóle stawowe, zapalenie błon surowiczych oraz działanie polegające na łagodzeniu objawów osłabienia [15]. Działanie leków przeciwmalarycznych wiąże się z ich zdolnością do zmniejszania produkcji interferonu α (IFN- α) i osłabiania procesu prezentacji antygenów. Poza tym mają one zdolność hamowania produkcji IL-1 i IL-6 oraz ekspresji receptorów toll-podobnych (ang. *Toll-like receptor* – TLR) [16, 17]. Wykazano również ich korzystny wpływ na gospodarkę lipidową [18]. Według większości autorów leki przeciwmalaryczne charakteryzują się wysokim profilem bezpieczeństwa, niemniej znany jest ich toksyczny wpływ na narząd wzroku i rekomendowane są okresowe konsultacje okulistyczne u chorych przyjmujących te preparaty [19]. Odsetek pacjentów, u których stwierdza się uszkodzenie siatkówki, ocenia się na 0,3% w przypadku hydroksychlorochiny i na 2,6% w przypadku chlorochiny. W pierwszych 7 latach przyjmowania hydroksychlorochiny zmiany w siatkówce dotyczą mniej niż 3 chorych na 1000 osób poddanych terapii, natomiast przy stosowaniu leku powyżej 10 lat proces ten dotyczy około 20 na 1000 pacjentów. Rozwój zmian w narządzie wzroku nie zależy od wieku, masy ciała i dziennej dawki leku [20]. Podkreśla się również bezpieczeństwo stosowania hydroksychlorochiny u kobiet w ciąży [21]. W badaniach klinicznych wykazano, że hydroksychlorochina jest skuteczna w SLE o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu i może być stosowana przewlekłe [22]. W 2010 roku opublikowano pracę [23], w której przedstawiono zbiorcze dane dotyczące leków przeciwmalarycznych w SLE i wykazano, że ich stosowanie zmniejsza o ponad 50% aktywność choroby.

GLIKOKORTYKOSTEROIDY

Glikokortykosteroidy są podstawowymi lekami stosowanymi u chorych na SLE, szczególnie w momencie rozpoznania choroby. Wykorzystuje się ich działanie przeciwzapalne, zdolność hamowania pierwotnej i nabytej odpowiedzi immunologicznej, limfocytów T i B, a także monocytów i neutrofilów. U chorych na SLE glikokortykosteroidy stosuje się zazwyczaj w formie doustnej, w dawkach codziennych. W przypadku konieczności podawania dużych dawek, powyżej 60 mg/dobę, można stosować pulsy glikokortykosteroidowe (zazwyczaj w dawce 1 g we wlewie). Glikokortykosteroidy są wciąż powszechnie stosowane u chorych na tocznia, mimo znanych działań niepożądanych, głównie ze względu na ich silne działanie immunosupresyjne oraz możliwość uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego. W 2000 roku opublikowano wyniki badania klinicznego oceniającego profil bezpieczeństwa GKS stosowanych u chorych

na SLE [24]. Wykazano, że kumulacyjna dawka GKS koreluje pozytywnie z rozwojem osteoporozy [relatywne ryzyko (ang. *risk ratio* – RR) = 1,9], incydentów wieńcowych (RR = 1,7), zaćmy (RR = 1,7), cukrzycy (RR = 1,5), włóknienia płuc (RR = 1,7) oraz zaburzeń psychiatrycznych (RR = 2,0). W kolejnym badaniu [25], trwającym 15 lat, wykazano w pierwszym roku obserwacji, że u 58% pacjentów uszkodzenie różnych narządów związane było (z dużym prawdopodobieństwem) z przyjmowaniem GKS, a u 42% z naturalnym przebiegiem choroby. Wraz z wydłużającym się czasem przyjmowania GKS 20% objawów wiązało się z naturalnym przebiegiem choroby, podczas gdy 80% wynikało ze stosowanej terapii. Również inne badania sugerują, że ciągła, trwająca powyżej 6 miesięcy, glikokortykosteroidoterapia istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia osteoporozy [26]. Manzi i wsp. [27] wykazali, że u kobiet przewlekle przyjmujących GKS wraz z trwaniem choroby i dawką kumulacyjną leków istotnie wzrasta ryzyko rozwoju zmian miażdżycowych. Obserwacje te potwierdził Petri [28], wskazując równocześnie, że rozwój miażdżycy w tych przypadkach wiąże się z występowaniem klasycznych czynników ryzyka tej choroby, tj. hipercholesterolemii, nadciśnienia tętniczego oraz otyłości. Dane te obiektywnie wskazują na konieczność łączenia GKS z innymi lekami immunosupresyjnymi, umożliwiającymi zmniejszenie dziennej dawki GKS [29, 30]. W ostatnio przeprowadzonych badaniach w warunkach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że stymulacja plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych poprzez aktywację receptorów toll-podobnych – TLR7 i TLR9 – wiąże się ze zmniejszoną zdolnością GKS do hamowania aktywności IFN u chorych na SLE. Wyniki te upoważniają do stwierdzenia, że zastosowanie w praktyce inhibitorów szlaków TLR7 i TLR9 mogłoby być efektywne jako tzw. *corticosteroid-sparing agents* [31].

CYKLOFOSFAMID

Na podstawie badań klinicznych prowadzonych przez amerykański Narodowy Instytut Zdrowia (ang. *National Institute of Health* – NIH) opracowano protokoły leczenia SLE z zastosowaniem cyklofosfamidu, najczęściej w skojarzeniu z GKS. Wykazano większą skuteczność cyklofosfamidu podawanego w postaci pulsów dożylnych w porównaniu z formą doustną [32]. Liczne działania niepożądane związane z przewlekłym stosowaniem tego leku stanowią główną przyczynę obaw przed jego włączeniem, szczególnie u chorych w młodym wieku. Wśród działań niepożądanych wyróżnia się ryzyko rozwoju raka pęcherza, chłoniaków, infekcji, aplazję szpiku kostnego i zaburzenia czynności gonad. W jednym z badań prowadzonych w grupie 67 kobiet wykazano, że po stosowaniu dożylnych wlewów cyklofosfamidu

w 37,3% przypadków doszło do zahamowania mięsiączkowania, natomiast w 14,9% przypadków obserwowano zaburzenia funkcji jajników [33]. W kolejnym badaniu stwierdzono, że efekt ten można częściowo zredukować, podając jednocześnie kobietom hormon uwalniający gonadotropinę, należy jednak pamiętać, że substancja ta zwiększa ryzyko wystąpienia zakrzepicy [34]. W przeprowadzonych badaniach wykazano również, że stosowanie cyklofosfamidu częściej w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi wiąże się z rozwojem półpaśca [35–37]. Dożylne wlewy cyklofosfamidu wciąż stanowią standard w leczeniu tocznia nerkowego oraz neuropsychiatrycznego, natomiast w terapii podtrzymującej zaleca się obecnie stosowanie innych leków immunosupresyjnych, takich jak mykofenolan mofetylu bądź azatiopryna, głównie ze względu na ich lepszy profil bezpieczeństwa [38].

AZATIOPRYNA

Azatiopryna zajmuje szczególne miejsce w terapii SLE, zwłaszcza jako lek z grupy tzw. *corticosteroid-sparing agents*. Substancja ta staje się aktywna dopiero po przemianie do merkaptopuryny, która zachodzi w wątrobie i erytrocytach. W leczeniu tocznia nerkowego azatioprynę uznaje się za mniej skuteczną niż cyklofosfamid, dlatego najczęściej w tej postaci klinicznej stosuje się ją dopiero w fazie podtrzymującej. W jednym z prowadzonych badań klinicznych wykazano, że zarówno azatiopryna, jak i cyklosporyna są porównywalnie skuteczne w profilaktyce zaostrzeń i redukcji białkomoczu u osób z *lupus nephritis* [39]. Do działań niepożądanych azatiopryny zalicza się przede wszystkim nadżerki w jamie ustnej, nudności, wymioty, biegunki i bóle brzucha oraz zaburzenia funkcji wątroby. Spośród zaburzeń hematologicznych wymienia się przede wszystkim leukopenię, znacznie rzadziej trombocytopenię i niedokrwistość. Terapia azatiopryną zwiększa ryzyko rozwoju półpaśca [40].

MYKOFENOLAN MOFETYLU

Mykofenolan mofetylu jest prolekiem, którego aktywny metabolit jest inhibitorem syntezy puryn i hamuje proliferację pobudzonych limfocytów T i B, powstawanie autoprzeciwciał oraz glikozylację cząsteczek adhezyjnych [41]. W kilku badaniach porównywano skuteczność mykofenolanu mofetylu i cyklofosfamidu w leczeniu nerkowej postaci tocznia. Wykazano, że mykofenolan mofetylu jest skuteczniejszy w początkowym etapie terapii w porównaniu z pulsami cyklofosfamidu, a także wykazuje wyższy profil bezpieczeństwa [42]. W innych badaniach klinicznych stwierdzono jednak podobną skuteczność obu leków, zarówno w terapii początkowej, jak

i w leczeniu podtrzymującym, obserwując jednocześnie lepszy efekt kliniczny po zastosowaniu mykofenolanu mofetylu niż azatiopryny [43]. Wśród działań niepożądanych mykofenolanu mofetylu najczęściej wymienia się biegunki, nudności, wymioty, rzadko dochodzi do rozwoju infekcji lub leukopenii.

METOTREKSAT

Metotreksat stosuje się głównie u chorych na toczeń, u których w obrazie klinicznym przeważają objawy dotyczące układu mięśniowo-szkieletowego. Przeprowadzono niewielką liczbę badań klinicznych oceniających skuteczność metotreksatu w SLE [44, 45]. Wśród działań niepożądanych obserwowano głównie wzrost poziomu wskaźników uszkodzenia wątroby. W obu badaniach klinicznych terapia metotreksatem wykazała istotnie większą skuteczność niż placebo.

LEKI BIOLOGICZNE

W patogenezie SLE główną rolę odgrywają limfocyty B poprzez produkcję autoprzeciwciał, prezentację limfocytom T autoantygenów dzięki obecności na powierzchni receptora BCR (ang. *B-cell receptor*), a także wydzielanie wielu cytokin. Wydaje się więc oczywi-

ste, że współczesna terapia SLE powinna polegać na modyfikowaniu aktywności tych komórek. Spośród obecnie poznanych i testowanych w badaniach klinicznych białek monoklonalnych mających tę zdolność wymienia się m.in. białka skierowane przeciwko cząsteczce CD20, tj.: rituksymab, ofatumumab, okrelizumab, weltuzumab; przeciwko cząsteczce CD22: epratuzumab, białka blokujące cząsteczkę BAFF (ang. *B-cell lymphocyte-activating factor*): belimumab, oraz białko hamujące BAFF i ligand APRIL: atacicept (tab. I).

RITUKSYMAB

Rituksymab jest chimerycznym ludzko-mysim białkiem skierowanym przeciwko cząsteczce CD20. Pod koniec lat 90. XX wieku został zarejestrowany do leczenia chłoniaków B-komórkowych o ciężkim przebiegu [46]. Na podstawie prowadzonych obserwacji klinicznych wykazano też skuteczność tego leku w różnych chorobach autoimmunologicznych, takich jak: reumatoidalne zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane, cukrzyca typu 1, idiopatyczna plamica trombocytopeniczna czy autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna [38]. Rituksymab ma zdolność deplecji limfocytów B mających na swojej powierzchni cząsteczkę CD20, która jednak nie jest obecna na

Tabela I. Przeciwciała monoklonalne stosowane obecnie w badaniach klinicznych u chorych na SLE

Table I. Monoclonal antibodies presently investigated in clinical trials in patients with SLE

Białko docelowe	Lek	Stadium badania klinicznego	Wstępne wyniki
Cząsteczki powierzchniowe			
CD20	rituksymab	faza II/III EXPLORER	niewpóźnienie (niespełnienie oczekiwanych kryteriów)
CD20	okrelizumab	faza III	zakończone z powodu dużego odsetka infekcji
CD22	epratuzumab	faza IIb	brak informacji
BLyS	belimumab	badania zakończone	rejestracja leku
TACI	atacicept	faza II	zakończone z powodu dużego odsetka infekcji
Cząsteczki kostymulujące			
CD40-CD40 ligand	przeciwciało anti-CD40L (Hu5c9)	badanie zakończone	duży odsetek powikłań zakrzepowych
CD28 i CTLA4	abatacept	faza II	w trakcie
ICOS-B7RP1	przeciwciało anti-B7RP1 (AMG557)	faza I	w trakcie
Cytokiny			
IL-10	przeciwciało anti-IL-10	badanie pilotażowe dało efekt pozytywny	brak kontynuacji badań
IL-1	anakinra	dwa mało liczne badania typu <i>open-study</i>	brak kontynuacji badań
IL-18	anty-IL-18	badania na zwierzętach	brak badań u ludzi
IL-6	tocilizumab	faza I	badania w trakcie projektowania
Inne cząsteczki			
składowa C5 dopełniacza	ekulizumab	faza I	brak poprawy w SLE

komórkach plazmatycznych, stąd podczas terapii nie dochodzi do obniżenia poziomu autooprzeciwciał. Równocześnie, ze względu na brak wpływu na limfocyty T, właściwości immunosupresyjne tego leku są nieco mniejsze niż innych leków cytotoksycznych. Początkowe badania kliniczne I/II fazy nad stosowaniem rituksymabu u chorych na SLE, zarówno u dzieci, jak i u osób dorosłych, dawały bardzo obiecujące efekty, a korzystny stan kliniczny po zastosowaniu tego leku utrzymywał się w ciągu 12 miesięcy [47, 48]. W kolejnych randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo (EXPLORER i LUNAR) rituksymab nie spełnił jednak oczekiwań i odstąpiono od dalszych prób, których ostatecznym celem byłaby rejestracja tego leku w terapii SLE opornego na konwencjonalne metody leczenia [38, 49]. Pozostałe przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko cząsteczce CD20 były również testowane w badaniach klinicznych, jednak zostały wycofane na etapie III fazy ze względu na częste występowanie infekcji [38, 50].

EPRATUZUMAB

Epratuzumab jest białkiem monoklonalnym skierowanym przeciwko cząsteczce CD22, która jest powierzchniowym antygenem zlokalizowanym na limfocytach B, odgrywającym istotną rolę w modulowaniu funkcji receptora BCR [51]. W wyniku terapii epratuzumabem dochodzi do redukcji liczby limfocytów B, ocenianej na około 40%, bez wpływu na poziom wydzielanych autooprzeciwciał. W badaniu klinicznym fazy IIB, kontrolowanym placebo, którym objęto ponad 200 chorych na SLE o dużej aktywności klinicznej, obserwowano korzystny efekt terapeutyczny już w 12-tygodniowej terapii. Wyniki prowadzonych dalszych badań nie są dostępne, co nie pozwala na ocenę skuteczności epratuzumabu w SLE [52–54].

ABETIMUS (LJP-394)

Abetimus jest cząsteczką zbudowaną z podwójnej nici DNA, która ma zdolność do krzyżowego wiązania się z przeciwciałami obecnymi na powierzchni limfocytów B, co w konsekwencji doprowadza do anergii i/lub deplecji tych komórek. Białko testowano u chorych, zarówno z postacią nerkową, jak i innymi ciężkimi postaciami tocznia, w kilku badaniach klinicznych. Początkowe obserwacje były bardzo zachęcające, jednak ostatecznie nie wykazano korzystnego efektu terapeutycznego tego leku. Po przeanalizowaniu wyników badania III fazy (ang. *Abetimus Sodium in Patients with a History of Lupus Nephritis* – ASPEN) odstąpiono od dalszych prób klinicznych [55].

BELIMUMAB

W 2011 roku po raz pierwszy od ponad 50 lat Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration* – FDA) zarejestrowała nowy lek do leczenia SLE – belimumab, ponieważ mimo wielu obiecujących wstępnych wyników badań, większość testowanych cząsteczek nie wykazywała satysfakcjonującego długoterminowego efektu klinicznego, a także odpowiedniego profilu bezpieczeństwa [56, 57]. Za podłoże tych niepowodzeń uważa się przede wszystkim niezwykle złożoną patogenezę tocznia, brak akceptowanych przez wszystkich badaczy skal oceniających nasilenie choroby oraz fakt, że we wszystkich badaniach pacjenci jednocześnie otrzymywali konwencjonalne terapie immunosupresyjne.

Belimumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które ma zdolność do łączenia i hamowania funkcji cząsteczki Bly-S (ang. *B-lymphocyte stimulator*), znanej także jako BAFF [58]. Belimumab jest pierwszym i na razie jedynym lekiem biologicznym, którego pozytywny efekt wykazano na wszystkich etapach prowadzonych badań klinicznych [59].

Toczeń rumieniowaty układowy jest chorobą, w której obserwuje się wiele zaburzeń dojrzewania i funkcji limfocytów B. Dysregulacja immunologiczna charakteryzuje się m.in. utratą tolerancji w stosunku do autoantygenów, co w konsekwencji prowadzi do uszkodzenia wielu narządów [60, 61].

Białko BlyS należy do nadrodziny czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumour necrosis factor* – TNF) i odgrywa bardzo ważną rolę w homeostazie limfocytów B. Ekspresję BlyS wykazano na wielu komórkach związanych z pierwotną odpowiedzią immunologiczną, takich jak neutrofile, makrofagi, monocyty i komórki dendrytyczne, oraz na niektórych limfocytach B i T. Początkowo BlyS jest syntetyzowane jako przezbłonowy monomer, następnie tworzy formę homotrimeru i ulega proteolizie do formy rozpuszczalnych ligandów. Część BlyS może pozostawać jako forma związana z błoną komórkową. Białko BlyS ma zdolność wiązania się z trzema różnymi receptorami: BR3 (znany też jako receptor BAFF), TACI (ang. *transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor*) oraz BCMA (ang. *B-cell maturation antigen*). Wszystkie te trzy receptory mają zdolność stymulowania jądrowego czynnika (ang. *nuclear factor* κ B – NF- κ B) na drodze alternatywnej bądź klasycznej. Ekspresja BR3 (BAFF) wykazuje zmienność w zależności od stopnia dojrzałości limfocytów B, przy czym jest najmniejsza na komórkach niedojrzałych. Receptor TACI występuje na wszystkich obwodowych limfocytach B, podczas gdy ekspresja BCMA jest ograniczona do komórek produkujących przeciwciała [62, 63]. W badaniach eksperymentalnych stwierdzono

istotną rolę białka BlyS w patogenezie tocznia. U transgenicznych myszy wykazujących wysoką ekspresję BlyS obserwowano hiperplazję limfocytów B, hipergammaglobulinemię, zwiększoną produkcję autoprzeciwciał, w tym anty-dsDNA, oraz rozwój klinicznych objawów przypominających SLE lub zespół Sjögrena [64]. W innych badaniach stwierdzono, że zablokowanie białka BlyS hamuje rozwój zapalenia, a w niektórych przypadkach powoduje nawet remisję objawów nerkowych [65–68]. Wyniki kolejnych badań prowadzonych na małpach wykazały, że podawanie zwierzętom belimumabu przez 26 tygodni powoduje zmniejszenie o 50–60% liczby limfocytów B, szczególnie ich form dojrziałych. Efekt ten utrzymywał się przez 4–8 tygodni po zakończeniu leczenia, a wartości początkowe stwierdzano ponownie po 52 tygodniach [69].

W badaniach prowadzonych u chorych na SLE wykazano, że u 20% z nich obserwuje się istotnie zwiększone stężenie BlyS w osoczu oraz że miana te korelują pozytywnie z poziomem przeciwciał anty-dsDNA [70, 71]. Stwierdzono ponadto, że stężenie BlyS koreluje z aktywnością SLE ocenianą na podstawie skal SELENA-SLEDAI (SS) [72, 73].

W badaniach klinicznych I fazy prowadzonych u 70 chorych na SLE o stabilnym przebiegu wykazano bezpieczeństwo belimumabu i ustalono jego właściwości farmakokinetyczne i biologiczne [74]. W badaniach II fazy lek podawano 449 chorym na SLE, u których aktywność choroby według skali SS wynosiła powyżej 4 [75]. Chorzy otrzymywali dożylnie belimumab w trzech różnych dawkach: 1 mg/kg m.c., 4 mg/kg m.c. lub 10 mg/kg m.c., bądź placebo. Lek stosowano przez 52 tygodnie, podając go w dniu 0, 14, 28., a następnie co 28 dni. Poza tym wszyscy chorzy otrzymywali standardową terapię stosowaną w SLE, czyli GKS, leki przeciwmalaryczne lub immunosupresyjne. W pierwszych 24 tygodniach nie wykazano różnicy w odpowiedzi klinicznej między chorymi otrzymującymi belimumab (niezależnie od stosowanej dawki) i placebo, natomiast w kolejnych tygodniach obserwacji (między 24. a 52. tygodniem) stwierdzono, że w grupie otrzymującej belimumab czas do kolejnego zaostrzenia choroby był statystycznie istotnie dłuższy (154 dni *vs* 104 dni w grupie otrzymującej placebo). Na podstawie tych obserwacji wykazano więc, że belimumab ma zdolność stabilizacji procesu chorobowego, jednak konieczny jest do tego dłuższy czas leczenia. Wynikiem uważanej analizy uzyskanych wyników było opracowanie tzw. skali SRI (ang. *responder index*) pozwalającej na precyzyjną ocenę zmiany w aktywności tocznia. Posługując się tą skalą, wykazano, że u chorych otrzymujących belimumab uzyskano pozytywną odpowiedź kliniczną w 52. tygodniu na poziomie 46% w porównaniu z 29% w grupie otrzymującej placebo [76]. Uzyskanie takich wyników końcowych

umożliwiło badaczom, dzięki uzyskaniu zgody FDA, prowadzenie badań III fazy (BLISS-52 i BLISS-76).

W badaniach klinicznych III fazy testowano belimumab (1 mg/kg m.c. lub 10 mg/kg m.c.) *vs* placebo u seropozytywnych chorych na SLE (poziom ANA $\geq 1 : 80$ lub anty-dsDNA ≥ 30 IU/ml), którzy poza tymi substancjami otrzymywali standardową terapię. Aktywność choroby według skali SS wynosiła ≥ 6 . Belimumab lub placebo podawano w dniu 0, 14. i 28., a następnie co 28 dni przez kolejne 48 tygodni. Badanie BLISS-52 (NCT00424476), które przeprowadzono od maja 2007 roku do czerwca 2009 roku, obejmowało 865 chorych na SLE mieszkających w Ameryce Północnej i Europie Środkowo-Wschodniej. Badanie BLISS-76 (NCT00410384), przeprowadzone od lutego 2007 roku do lutego 2010 roku, obejmowało 819 chorych zamieszkujących Europę Środkowo-Wschodnią, Amerykę Łacińską oraz Azję. W obu badaniach określano aktywność choroby oraz jakość życia. W trakcie badania oceniano również odsetek pacjentów, u których podczas terapii belimumabem zredukowano przyjmowaną dawkę prednizonu o 25%. Aktywność choroby w badaniach BLISS-52 i BLISS-76 była na podobnym poziomie (dotyczy to zarówno chorych otrzymujących leki, jak i placebo) [76, 77].

W obu badaniach uzyskano istotne zmniejszenie aktywności klinicznej choroby w 52. tygodniu u pacjentów przyjmujących belimumab w porównaniu z grupą otrzymujących placebo. Efekt ten uzyskano średnio w 24.–28. tygodniu, utrzymywał się on do 52. tygodnia i nieznacznie zmniejszył się w 76. tygodniu. Największą poprawę w 52. tygodniu w stosunku do stanu wyjściowego obserwowano w układzie nerwowym, naczyniowym, mięśniowo-szkieletowym, w zaburzeniach immunologicznych i w skórze. Również u chorych otrzymujących belimumab zaobserwowano mniejszą liczbę zaostrzeń choroby i wydłużony czas względnej remisji klinicznej [77].

W badaniu BLISS-52 zaobserwowano, że belimumab wykazuje tzw. *steroid-sparing effect*, gdyż u chorych przyjmujących w chwili włączenia do badania powyżej 7,5 mg prednizonu dziennie można było zmniejszyć dawkę o 25% w 40.–52. tygodniu badania, natomiast u chorych otrzymujących początkowo poniżej 7,5 mg prednizonu dziennie po dołączeniu belimumabu w dawce 10 mg/kg m.c. nie było konieczności zwiększania dawki GKS w trakcie 52-tygodniowego badania klinicznego w przeciwieństwie do grupy otrzymującej placebo ($p = 0,02$). W badaniu BLISS-76 nie potwierdzono jednak tych obserwacji. Najbardziej spektakularne wyniki odnoszą się do poprawy stanu immunologicznego pacjentów. W projekcie BLISS-52 po zakończeniu badania obserwowano u chorych otrzymujących belimumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo istotnie statystycznie mniejsze stężenia immunoglobulin G, M i A ($p < 0,0001$), auto-

przeciwciał (anty-dsDNA IgG, anty-Sm IgG, anty-rybosomalnych P IgG) ($p = 0,0001$, $p < 0,005$, $p = 0,02$, odpowiednio, przy dawce belimumabu 1 mg/kg oraz $p < 0,0001$ dla dawki belimumabu 10 mg/kg) i przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgA ($p = 0,001$). W 52. tygodniu obserwowano również u części chorych serokonwersję w odniesieniu do przeciwciał anty-dsDNA, anty-Sm, antyrybosomalnych P i/lub antykardiolipinowych (IgG + IgM), jeśli belimumab podawano w dawce 10 mg/kg m.c. ($p = 0,01$), natomiast w grupie otrzymującej 1 mg/kg m.c. zjawisko to odnotowano jedynie w stosunku do przeciwciał anty-dsDNA, antyrybosomalnych P oraz antykardiolipinowych w klasie IgG. W 76. tygodniu badania obserwowano również istotną redukcję miana przeciwciał anty-dsDNA w porównaniu z grupą otrzymującą placebo ($p < 0,0001$). Podobnie pozytywny efekt stwierdzono w stosunku do normalizacji składowych dopełniacza C3 i C4 u chorych otrzymujących belimumab w porównaniu z grupą otrzymującą placebo ($p < 0,005$), zarówno w trakcie 52-, jak i 76-tygodniowej obserwacji [78]. Analizując oddzielnie grupy chorych otrzymujących belimumab w dawce 1 mg/kg m.c. lub 10 mg/kg m.c., zaobserwowano, że efekt ten zależy od dawki. W końcowym punkcie badania BLISS-76 stwierdzono istotną redukcję liczby limfocytów B CD20+ u chorych otrzymujących belimumab z jednoczesnym wzrostem populacji limfocytów T CD3+/4+, CD3+/8+ oraz całkowitej populacji CD3+.

Biorąc pod uwagę redukcję objawów klinicznych ocenianych na podstawie skal aktywności oraz redukcję zaburzeń immunologicznych obserwowaną w trakcie badań BLISS-52 i BLISS-76, można wnioskować o dużej skuteczności oraz dobrym profilu bezpieczeństwa belimumabu. Jest to też przekonujący argument, aby rekomendować stosowanie tego leku u chorych wymagających rozszerzenia leczenia immunosupresyjnego.

W obu badaniach klinicznych odsetek wszystkich działań niepożądanych belimumabu był na poziomie placebo. Nieznacznie częściej stwierdzano reakcje nadwrażliwości w miejscu podania leku (1,6% dla belimumabu, 0,3% dla placebo). W badaniu BLISS-52 nie obserwowano zachorowania na choroby nowotworowe, podczas gdy 7 takich przypadków stwierdzono w grupie chorych biorących udział w badaniu BLISS-76 (1 osoba w grupie otrzymującej placebo, 4 osoby przyjmujące belimumab w dawce 1 mg/kg m.c. i 2 – w dawce 10 mg/kg m.c.).

Jednym z problemów podjętych w badaniu BLISS-76 był także wpływ belimumabu na odporność pacjentów poprzez śledzenie zmian w mianach przeciwciał uzyskanych po szczepieniach przeciwko tężcowi, pneumokokom i grypie. Nie wykazano, aby belimumab wpływał na zmniejszenie stężenia tych przeciwciał. Po zakończeniu badań BLISS-52

i BLISS-76 kontynuowano u części chorych podawanie belimumabu w dawce 10 mg/kg m.c. co 28 dni przez 5 kolejnych lat. Rocznie odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli tego badania, wynosił 3–9%. Satisfakcjonująca odpowiedź kliniczna utrzymywała się u 51–59% chorych. Częstość występowania nawrotów choroby oceniana w skali BILAG (reumatologicznej skali oceny SLE) zmniejszyła się z 30% podczas pierwszego półrocza do 23% pod koniec pierwszego roku i do 11% w piątym roku obserwacji. Obserwowano też utrzymywanie się efektu *steroid-sparing* dla belimumabu. Ponadto w kolejnych latach następowała dalsza normalizacja zaburzeń immunologicznych, a działania niepożądane utrzymywały się na tym samym poziomie. U chorych z hipergamaglobulinemią do normalizacji doszło w 47% w 52. tygodniu badania i odsetek ten wzrósł do 57 po 3 latach podawania leku ($p = 0,0062$ w porównaniu z grupą otrzymującą placebo).

Według stowarzyszenia EULAR (ang. *European League Against Rheumatism*) stężenie składowych C3/C4 dopełniacza w surowicy oraz miano przeciwciał anty-dsDNA mogą być stosowane jako markery laboratoryjne służące do monitorowania chorych na SLE i stanowić czynniki prognostyczne pozwalające częściowo przewidzieć kliniczny przebieg choroby [79]. W świetle tego zalecenia belimumab, który normalizuje stężenia tych białek, wydaje się obiecującym lekiem uzupełniającym terapię chorych z aktywnym SLE. Z przedstawionych danych wynika, że belimumab wykazuje lepszy efekt terapeutyczny u chorych z większą aktywnością choroby, małym stężeniem C3/C4 i obecnością anty-dsDNA, co bez wątpienia wynika z mechanizmu działania leku [78, 80, 81].

Podsumowując – belimumab, swoisty inhibitor białka BLyS, wykazał skuteczność i wysoki profil bezpieczeństwa w badaniach klinicznych prowadzonych u chorych na SLE. Po analizie uzyskanych wyników został zaaprobowany do leczenia tej ciężkiej choroby o złożonej patogenezie.

ATACICEPT

Atacicept jest chimerycznym białkiem, które ma zdolność wiązania się zarówno z cząsteczką BAFF, jak i APRIL na limfocytach B. W badaniach klinicznych I fazy lek ten cechował się dobrą tolerancją [82], jednak w kolejnych badaniach II fazy prowadzonych u chorych z postacią nerkową tocznia, w których atacicept był stosowany łącznie z mykofenolanem mofetylu, odstąpiono od ich kontynuacji ze względu na często występujące infekcje [38]. Atacicept wydaje się obiecujący w aspekcie terapii SLE, niepokojący jest jednak jego istotny wpływ na zmniejszenie stężenia immunoglobulin G i M w surowicy.

LEKI BLOKUJĄCE CZĄSTECZKI KOSTYMULUJĄCE I CYTOKINY

Jedną z najważniejszych cząsteczek kostymulujących zlokalizowanych na limfocytach B, zaangażowanych w ich aktywację, proliferację i zjawisko przełączania klas przeciwciał, jest białko CD40. W badaniach eksperymentalnych przeprowadzanych na modelach zwierzęcych wykazano, że zablokowanie interakcji pomiędzy limfocytami T i B poprzez blokowanie ścieżki CD40-CD40 ligand może być efektywne w terapii toczenia [83, 84]. Przeprowadzono dwa badania kliniczne z zastosowaniem przeciwciał skierowanych przeciwko CD40L, z których jedno musiało zostać zakończone ze względu na często występujące u chorych incydenty zakrzepowe, w drugim natomiast nie obserwowano pozytywnego efektu klinicznego, przewyższającego efekt placebo [85, 86]. Z dostępnych danych wynika, że wciąż opracowywane są strategie zmierzające do blokady interakcji CD40-CD40L.

Kolejnymi istotnymi cząsteczkami kostymulującymi zaangażowanymi w patogenezę SLE są CD28 oraz CTLA-4 (ang. *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*) wiążące się z koligandami B7-1 i B7-2. W badaniach na myszach zaobserwowano korzystny efekt terapeutyczny po zastosowaniu białka fuzyjnego CTLA4-IgG (abatacept) [87]. Białko to okazało się również skuteczne i bezpieczne w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczycy. Obecnie prowadzone są badania kliniczne u chorych z postacią nerkową toczenia [38].

Białko ICOS jest obecne na aktywnych limfocytach T, a jego ligandem jest CD28. Połączenie tych dwóch cząsteczek odgrywa istotną rolę w interakcjach pomiędzy limfocytami T i B, a także bierze udział w zjawisku proliferacji limfocytów B. U chorych na SLE obserwuje się zwiększoną ekspresję ICOS na limfocytach CD4+ i CD8+. Z tego powodu białko ICOS może być potencjalnym celem terapeutycznym w tej chorobie, na co wskazują pierwsze badania prowadzone na modelach zwierzęcych [88]. Obecnie prowadzone są również u chorych na SLE badania kliniczne I fazy z w pełni ludzkim przeciwciałem (AMG557) skierowanym przeciwko białku B7RP1 (ang. *B7-related peptide 1*), które wiąże się z ICOS. Zablokowanie tego połączenia będzie upośledzało interakcje pomiędzy limfocytami B i T [38].

Spośród eksperymentów medycznych zmierzających do opracowania nowych metod terapeutycznych można wymienić również te, które miały na celu hamowanie aktywności cytokin zaangażowanych w patogenezę SLE. Wykazano częściowo korzystny terapeutyczny wpływ stosowania białek hamujących TNF- α [89]. W badaniu typu otwartego stosowano u chorych na SLE mysie przeciwciała anti-IL-10. Mimo początkowo korzystnego efektu (zmniejszenie

aktywności choroby, zmian skórnych, dolegliwości stawowych), nie są obecnie prowadzone badania z w pełni ludzkimi przeciwciałami skierowanymi przeciwko tej cytokinie [90]. Podobna jest sytuacja z zastosowaniem antagonisty receptora IL-1 (anakinra). Pierwsze wyniki badań prowadzonych w grupie liczącej kilku pacjentów były dość dobre pod względem efektów terapeutycznych, jednak obecnie badania te nie są kontynuowane [91, 92]. Ze względu na korzystny efekt terapeutyczny u myszy po podaniu przeciwciał skierowanych przeciwko IL-6 prowadzono również badania otwarte z tym białkiem (tocilizumab) u chorych na SLE [93]. Ponieważ uzyskano dobre efekty i stosunkowo wysoki profil bezpieczeństwa, przygotowywane są ich dalsze etapy. W badaniach I fazy z ekulizumabem (przeciwciała anti-IL-15) nie obserwowano istotnych pozytywnych efektów terapeutycznych [94]. Białko to zostało jednak zarejestrowane przez FDA do leczenia nocnej hemoglobinurii, a obecnie prowadzone są badania kliniczne w chorobach autoimmunologicznych innych niż SLE. Wyniki badań I fazy wykazują również obiecujące efekty po zastosowaniu humanizowanego przeciwciała skierowanego przeciwko IFN- α (MEDI-545) [95].

Wykazano, że u osób z niektórymi chorobami tkanki łącznej, m.in. SLE, reumatoidalnym zapaleniem stawów i twardziną układową, występują duże stężenia immunoglobuliny E (IgE) [96, 97]. Aktywne pod wpływem IgE mastocyty mają z kolei zdolność nasilania ekspresji cząsteczki BAFF, która odgrywa istotną rolę w patogenezie SLE. Stąd powstały przesłanki do ewentualnego zastosowania monoklonalnych przeciwciał anti-IgE w terapii SLE, nie ma jednak na razie badań opisujących skuteczność tej metody leczenia [98]. Według wielu autorów obiecujący cel terapeutyczny, również w SLE, stanowią obecnie kinazy Janus: Jak1, Jak2, Jak3 i Tyk2, które są zaangażowane we wzrost, przeżycie i różnicowanie wielu komórek układu immunologicznego. Prowadzone są badania z zastosowaniem inhibitora Jak3 (CP690550) m.in. w łuszczycy i reumatoidalnym zapaleniu stawów [38].

PODSUMOWANIE

W pracy przedstawiono leki stosowane współcześnie w ciężkich postaciach SLE, a także wyniki badań klinicznych z nowymi substancjami czynnymi, które potencjalnie będą miały zastosowanie w terapii tej choroby w przyszłości. Najbardziej szczegółowo omówiono wyniki badań belimumabu – pierwszego od ponad 50 lat leku, który otrzymał rejestrację FDA i Komisji Europejskiej (lipiec 2011 r.) do leczenia SLE o umiarkowanym i ciężkim przebiegu, u chorych mających przeciwciała anti-dsDNA, bez klinicznych cech *lupus nephritis*. Nowe leki powstają bez wątpienia dzięki licznym badaniom laboratoryjnym, które wno-

szą wiele istotnych danych dotyczących złożonego patomechanizmu SLE. Dopiero poznanie sekwencji zjawisk immunologicznych w toczeniu pozwoli na wczesne i precyzyjne ustalanie diagnozy, zaprojektowanie najbardziej skutecznych leków, które mogłyby zahamować progres choroby i wydłużyć czas życia chorych na SLE. Już w najbliższych latach poznamy wyniki kolejnych badań klinicznych i prawdopodobnie wybór terapii będzie uzależniony m.in. od określenia podłoża genetycznego indywidualnej odpowiedzi na stosowane leczenie systemowe.

Piśmiennictwo

1. **Johnson A.E., Gordon C., Palmer R.G., Bacon P.A.:** The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England: relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum* 1995, 38, 551-558.
2. **Abu-Shakra M., Urowitz M.B., Gladman D.D., Gough J.:** Mortality studies in systemic lupus erythematosus: results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol* 1995, 22, 1265-1270.
3. **Rahman A., Isenberg D.A.:** Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008, 358, 929-939.
4. **Abu-Shakra M., Urowitz M.B., Gladman D.D., Gough J.:** Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single centre. I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995, 22, 1259-1264.
5. **Urowitz M.B., Gladman D.D., Tom B.D.M., Ibañez D., Farewell V.T.:** Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008, 35, 2152-2158.
6. **James J.A., Kaufman K.M., Farris A.D., Taylor-Albert E., Lehman T.J., Harley J.B.:** An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1997, 100, 3019-3026.
7. **Wakeland E.K., Liu K., Graham R.R., Behrens T.W.:** Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Immunity* 2001, 15, 397-408.
8. **Walport M.J.:** Complement and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res* 2002, 4 (Suppl. 3), S279-S293.
9. **Sigurdsson S., Nordmark G., Göring H.H., Lindroos K., Wiman A.C., Sturfelt G. i inni:** Polymorphisms in the tyrosine kinase 2 and interferon regulatory factor 5 genes are associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Hum Genet* 2005, 76, 528-537.
10. **Isenberg D.A., Manson J.J., Ehrenstein M.R., Rahman A.:** Fifty years of anti-ds DNA antibodies: are we approaching journey's end? *Rheumatology (Oxford)* 2007, 46, 1052-1056.
11. **Ng K.P., Manson J.J., Rahman A., Isenberg D.A.:** Association of antinucleosome antibodies with disease flare in serologically active clinically quiescent patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006, 55, 900-904.
12. **Isenberg D., Rahman A.:** Systemic lupus erythematosus – 2005 annus mirabilis? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006, 2, 145-152.
13. **Ioannou Y., Isenberg D.A.:** Current concepts for the management of systemic lupus erythematosus in adults: a therapeutic challenge. *Postgrad Med J* 2002, 78, 599-606.
14. **Doria A., Briani C.:** Lupus: improving long-term prognosis. *Lupus* 2008, 17, 166-170.
15. **Kalunian K., Merrill J.T.:** New directions in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Med Res Opin* 2009, 25, 1501-1514.
16. **Lafyatis R., York M., Marshak-Rothstein A.:** Antimalarial agents: closing the gate on Toll-like receptors? *Arthritis Rheum* 2006, 54, 3068-3070.
17. **Barrat F.J., Meeker T., Gregorio J., Chan J.H., Uematsu S., Akira S. i inni:** Nucleic acids of mammalian origin can act as endogenous ligands for Toll-like receptors and may promote systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 2005, 202, 1131-1139.
18. **Woźniacka A., Lesiak A., Śmigielski J., Sysa-Jędrzejowska A.:** Chloroquine influence on lipid metabolism and selected laboratory parameters. *Przegl Lek* 2005, 62, 855-859.
19. **Easterbrook M.:** Ocular effects and safety of antimalarial agents. *Am J Med* 1988, 85, 23-29.
20. **Wolfe F., Marmor M.F.:** Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2010, 62, 775-784.
21. **Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Duhaut P., Huong D.L., Sebbough D., Wechsler B. i inni:** Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum* 2003, 48, 3207-3211.
22. **Dall'Era M., Chakravarty E.F.:** Treatment of mild, moderate, and severe lupus erythematosus: focus on new therapies. *Curr Rheumatol Rep* 2011, 13, 308-316.
23. **Ruiz-Irastorza G., Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Khamashta M.A.:** Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010, 69, 20-28.
24. **Zonana-Nacach A., Barr S.G., Magder L.S., Petri M.:** Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2000, 43, 1801-1808.
25. **Gladman D.D., Urowitz M.B., Rahman P., Ibañez D., Tam L.S.:** Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003, 30, 1955-1959.
26. **Yeap S.S., Hosking D.J.:** Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)* 2002, 41, 1088-1094.
27. **Manzi S., Selzer F., Sutton-Tyrrell K., Fitzgerald S.G., Rairie J.E., Tracy R.P. i inni:** Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999, 42, 51-60.
28. **Petri M.:** Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus* 2000, 9, 170-175.
29. **Jacobs J.W.G., Bijlsma J.W.J.:** Glucocorticoids in rheumatology: indications and routes of administration. *Clin Exp Rheumatol* 2011, 29 (5 Suppl 68): S81-S84.
30. **Kalunian K., Joan T.M.:** New directions in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Med Res Opin* 2009, 6, 1501-1514.
31. **Guiducci C., Gong M., Xu Z., Gill M.M., Chaussabel D., Meeker T. i inni:** TLR recognition of self nucleic acids hampers glucocorticoid activity in lupus. *Nature* 2010, 465, 937-941.
32. **Houssiau F.:** Thirty years of cyclophosphamide: assessing the evidence. *Lupus* 2007, 16, 212-216.
33. **Park M.C., Park Y.B., Jung S.Y., Chung I.H., Choi K.H., Lee S.K.:** Risk of ovarian failure and pregnancy outcome in patients with lupus nephritis treated with intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus* 2004, 13, 569-574.
34. **Somers E.C., Marder W., Christman G.M., Ogenovski V., McCune W.J.:** Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis Rheum* 2005, 52, 2761-2767.

35. Austin H.A. 3rd, Klippel J.H., Balow J.E., le Riche N.G., Steinberg A.D., Plotz P.H. **i inni**: Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986, 314, 614-619.
36. Gourley M.F., Austin H.A. 3rd, Scott D., Yarboro C.H., Vaughan E.M., Muir J. **i inni**: Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996, 125, 549-557.
37. Houssiau F.A., Vasconcelos C., D'Cruz D., Sebastiani G.D., Garrido Ed Ede R., Danieli M.G. **i inni**: Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002, 46, 2121-2131.
38. Yildirim-Toruner C., Diamond B.: Current and novel therapeutics in the treatment of systemic lupus erythematosus. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127, 303-312.
39. Moroni G., Doria A., Mosca M., Alberighi O.D., Ferraccioli G., Todesco S. **i inni**: A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006, 1, 925-932.
40. Stucker F., Ackermann D.: Immunosuppressive drugs – how they work, their side effects and interactions. *Ther Umsch* 2011, 68, 679-686.
41. Chan T.M., Li F.K., Tang C.S., Wong R.W., Fang G.X., Ji Y.L. **i inni**: Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000, 343, 1156-1162.
42. Ginzler E.M., Dooley M.A., Aranow C., Kim M.Y., Buyon J., Merrill J.T. **i inni**: Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005, 353, 2219-2228.
43. Contreras G., Pardo V., Leclercq B., Lenz O., Tozman E., O'Nan P. **i inni**: Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004, 350, 971-980.
44. Carneiro J.R., Sato E.I.: Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999, 26, 1275-1279.
45. Rahman P., Humphrey-Murto S., Gladman D.D., Urowitz M.B.: Efficacy and tolerability of methotrexate in anti-malarial resistant lupus arthritis. *J Rheumatol* 1998, 25, 243-246.
46. Grillo-Lopez A.J., White C.A., Varns C., Shen D., Wei A., McClure A. **i inni**: Overview of the clinical development of rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Semin Oncol* 1999, 26 (5 Suppl 14): 66-73.
47. Anolik J.H., Barnard J., Cappione A., Pugh-Bernard A.E., Felgar R.E., Looney R.J. **i inni**: Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004, 50, 3580-3590.
48. Looney R.J., Anolik J.H., Campbell D., Felgar R.E., Young F., Arend L.J. **i inni**: 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.
49. Merrill J.T., Neuwelt C.M., Wallace D.J., Shanahan J.C., Laitinis K.M., Oates J.C. **i inni**: 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.
50. Neumann D., Tschernig T., Boraschi D.: Development of biological for the therapy of lupus erythematosus. *Expert Rev Vaccines* 2007, 6, 1001-1011.
51. Daridon C., Blassfeld D., Reiter K., Mei H.E., Giesecke C., Goldenberg D.M. **i inni**: Epratuzumab targeting of CD22 affects adhesion molecule expression and migration of B-cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2010, 12, R204.
52. Carnahan J., Stein R., Qu Z., Hess K., Cesano A., Hansen H.J. **i inni**: Epratuzumab, a CD22-targeting recombinant humanized antibody with a different mode of action from rituximab. *Mol Immunol* 2007, 44, 1331-1341.
53. Dörner T., Kaufmann J., Wegener W.A., Teoh N., Goldenberg D.M., Burmester G.R.: Initial clinical trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) for immunotherapy of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2006, 8, R74.
54. Steinfeld S.D., Youinou P.: Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in autoimmune diseases. *Expert Opin Biol Ther* 2006, 6, 943-949.
55. Cardiel M.H., Tumlin J.A., Furie R.A., Wallace D.J., Joh T., Linnik M.D.: Abetimus sodium for renal flare in systemic lupus erythematosus: results of a randomized, controlled phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008, 58, 2470-2480.
56. Merrill J.T.: Clinical trials for lupus – are we there yet? *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2009, 67, 267-270.
57. Merrill J.T.: What was wrong and might now go right with clinical trials for lupus? *Curr Rheumatol Rep* 2009, 11, 235-237.
58. Baker K.P., Edwards B.M., Main S.H., Choi G.H., Wager R.E., Halpern W.G. **i inni**: Generation and characterization of LymphoStat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B lymphocyte stimulator. *Arthritis Rheum* 2003, 48, 3253-3265.
59. Thanou-Stavraki A., Sawalha A.H.: An update on belimumab for the treatment of lupus. *Biologics* 2011, 5, 33-43.
60. Dörner T., Jacobi A.M., Lee J., Lipsky P.E.: Abnormalities of B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol Methods* 2011, 363, 187-197.
61. Fairhurst A.M., Wandstrat A.E., Wakeland E.K.: Systemic lupus erythematosus: multiple immunological phenotypes in a complex genetic disease. *Adv Immunol* 2006, 92, 1-69.
62. Trembl J.F., Hao Y., Stadanlick J.E., Cancro M.P.: The BlyS family: toward a molecular understanding of B cell homeostasis. *Cell Biochem Biophys* 2009, 53, 1-16.
63. Mackay F., Schneider P.: Cracking the BAFF code. *Nat Rev Immunol* 2009, 9, 491-502.
64. Khare S.D., Sarosi I., Xia X.Z., McCabe S., Miner K., Solovyev I. **i inni**: Severe B cell hyperplasia and autoimmune disease in TALL-1 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97, 3370-3375.
65. Ramanujam M., Davidson A.: BAFF blockade for systemic lupus erythematosus: will the promise be fulfilled? *Immunol Rev* 2008, 223, 156-174.
66. Ramanujam M., Wang X., Huang W., Liu Z., Schiffer L., Tao H. **i inni**: Similarities and differences between selective and nonselective BAFF blockade in murine SLE. *J Clin Invest* 2006, 116, 724-734.
67. Kahn P., Ramanujam M., Bethunaickan R., Huang W., Tao H., Madaio M.P. **i inni**: Prevention of murine antiphospholipid syndrome by BAFF blockade. *Arthritis Rheum* 2008, 58, 2824-2834.
68. Ramanujam M., Bethunaickan R., Huang W., Tao H., Madaio M.P., Davidson A.: Selective blockade of BAFF for the prevention and treatment of systemic lupus erythematosus nephritis in NZM2410 mice. *Arthritis Rheum* 2010, 62, 1457-1468.
69. Halpern W.G., Lappin P., Zanardi T., Cai W., Corcoran M., Zhong J. **i inni**: Chronic administration of belimumab, a BlyS antagonist, decreases tissue and peripheral

- blood B-lymphocyte populations in cynomolgus monkeys: pharmacokinetic, pharmacodynamic, and toxicologic effects. *Toxicol Sci* 2006, 91, 586-599.
70. **Cheema G.S., Roschke V., Hilbert D.M., Stohl W.:** Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2001, 44, 313-319.
 71. **Stohl W., Metyas S., Tan S.M., Cheema G.S., Oamar B., Xu D. i inni:** B lymphocyte stimulator overexpression in patients with systemic lupus erythematosus: longitudinal observations. *Arthritis Rheum* 2003, 48, 3475-3486.
 72. **Petri M., Stohl W., Chatham W., McCune W.J., Chevrier M., Ryel J. i inni:** Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008, 58, 2453-2459.
 73. **Collins C.E., Gavin A.L., Migone T.S., Hilbert D.M., Nema- zee D., Stohl W.:** B lymphocyte stimulator (BLyS) isoforms in systemic lupus erythematosus: disease activity correlates better with blood leukocyte BLyS mRNA levels than with plasma BLyS protein levels. *Arthritis Res Ther* 2006, 8, R6.
 74. **Furie R., Stohl W., Ginzler E.M., Becker M., Mishra N., Chatham W. i inni:** Biologic activity and safety of belimumab, a neutralizing anti-B-lymphocyte stimulator (BLyS) monoclonal antibody: a phase I trial in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2008, 10, R109.
 75. **Wallace D.J., Stohl W., Furie R.A., Lisse J.R., McKay J.D., Merrill J.T. i inni:** 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.
 76. **Furie R.A., Petri M.A., Wallace D.J., Ginzler E.M., Merrill J.T., Stohl W. i inni:** Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum* 2009, 61, 1143-1151.
 77. **Manzi S., Sanchez-Guerrero J., Merrill J.T.:** Belimumab, a BLyS-specific inhibitor, reduced disease activity across multiple organ domains: combined efficacy results from the phase 3 BLISS-52 and -76 studies. *Arthritis Rheum* 2010, 62, 607-615.
 78. **Oropallo M.A., Kiefer K., Marshak-Rothstein A., Cancro M.P.:** Beyond transitional selection: new roles for BLys in peripheral tolerance. *Drug Dev Res* 2011, 72, 779-787.
 79. **Bertsias G., Ioannidis J.P., Boletis J., Bombardieri S., Cervera R., Dostal C. i inni:** EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008, 67, 195-205.
 80. **Chiche L., Jourde N., Thomas G., Bardin N., Borner C., Darque A. i inni:** New treatment options for lupus – a focus on belimumab. *Ther Clin Risk Manag* 2012, 8, 33-43.
 81. **Stohl W., Hilbert D.M.:** The discovery and development of belimumab: the anti-BLyS-lupus connection. *Nat Biotechnol* 2012, 30, 69-77.
 82. **Dall'Era M., Chakravarty E., Wallace D., Genovese M., Weisman M., Kavanaugh A. i inni:** Reduced B lymphocyte and immunoglobulin levels after ataccept 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.
 83. **Wang X., Huang W., Mihara M., Sinha J., Davidson A.:** Mechanism of action of combined short-term CTLA4Ig and anti-CD40 ligand in murine systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2002, 168, 2046-2053.
 84. **Wang X., Huang W., Schiffer L.E., Mihara M., Akkerman A., Hiromatsu K. i inni:** Effects of anti-CD154 treatment on B cells murine systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003, 48, 495-506.
 85. **Boumpas D.T., Furie R., Manzi S., Illei G.G., Wallace D.J., Balow J.E. i inni:** 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.
 86. **Chugh P.K.:** Lupus: novel therapies in clinical development. *Eur J Intern Med* 2012, 23, 212-218.
 87. **Daikh D.I., Wofsy D.:** Cutting edge: reversal of murine lupus nephritis with CTLA4Ig and cyclophosphamide. *J Immunol* 2001, 166, 2913-2916.
 88. **Iwai H., Abe M., Hirose S., Tsushima F., Tezuka K., Akiba H. i inni:** Involvement of inducible costimulator-B7 homologous protein costimulatory pathway in murine lupus nephritis. *J Immunol* 2003, 171, 2848-2854.
 89. **Aringer M., Smolen J.S.:** TNF inhibition in SLE: where do we stand? *Lupus* 2009, 18, 5-8.
 90. **Llorente L., Richaud-Patin Y., Garcia-Padilla C., Claret E., Jazek-Ocampo J., Cardiel M.H. i inni:** Clinical and biological effects of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000, 43, 1790-1800.
 91. **Ostendorf B., Iking-Konert C., Kurz K., Jung G., Sander O., Schneider M.:** Preliminary results of safety and efficacy of the interleukin 1 receptor antagonist anakinra in patients with severe lupus arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005, 64, 630-633.
 92. **Moosig F., Zeuner R., Renk C., Schroder J.O.:** IL-1RA in refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004, 13, 605-606.
 93. **Illei G.G., Shiota Y., Yarboro C.H., Daruwalla J., Tackey E., Takada K. i inni:** 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.
 94. **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.
 95. **Yao Y., Richman L., Higgs B.W., Morehouse C.A., de los Reyes M., Brohawn P. i inni:** Neutralization of interferon-alpha/beta-inducible genes and downstream effect in a phase I trial of anti-interferon-alpha monoclonal antibody in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009, 60, 1785-1796.
 96. **Gruber B.L., Kaufman L.D., Marchese M.J., Roth W., Kaplan A.P.:** Anti-IgE autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Prevalence and biologic activity. *Arthritis Rheum* 1988, 31, 1000-1006.
 97. **de Paulis A., Valentini G., Spadaro G., Lupoli S., Tirri G., Marone G.:** Human basophil releasability. VIII. Increased basophil releasability in patients with scleroderma. *Arthritis Rheum* 1991, 34, 1289-1296.
 98. **Furtado P.B., McElveen J.E., Gough L., Armour K.L., Clark M.R., Sewell H.F. i inni:** The production and characterisation of a chimeric human IgE antibody, recognising the major allergen Der p1, and its chimeric human IgG1 anti-idiotype. *Mol Pathol* 2002, 55, 315-324.

Otrzymano: 19 III 2012 r.

Zaakceptowano: 1 IV 2012 r.