

Leczenie toczenia rumieniowatego układowego – wyzwania i perspektywy na przyszłość

Treatment of systemic lupus erythematosus – future challenges and prospects

Dominik Samotij

Zakład i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów

Streszczenie

Toczeń rumieniowaty układowy jest przewlekłym wieloukładowym schorzeniem autoimmunizacyjnym, które cechuje trudny do przewidzenia przebieg z okresami zaostrzeń i remisji. Rokowanie w tej chorobie w ciągu ostatnich lat uległo ogromnej poprawie po wprowadzeniu silnie działających leków immunosupresyjnych. Długotrwała glikokortykosteroidoterapia i mało wybiórcze zahamowanie aktywności komórek układu odpornościowego stanowią jednak główną przyczynę uszkodzenia narządów oraz powikłań infekcyjnych. Skumulowana toksyczność leków przyczynia się do istotnego skrócenia przeżycia, a także znacznej śmiertelności pacjentów z toczeniem opornym na leczenie lub toczniowym zapaleniem nerek. Złożony charakter i słabo poznana patogeneza choroby, a także brak wiarygodnych narzędzi prognostycznych stanowią główne przyczyny trudności w opracowaniu nowoczesnych, skutecznych metod leczenia, co jest powodem nadal jeszcze ograniczonych możliwości zastosowania leków biologicznych w toczniu rumieniowatym układowym. Nie ustają próby nad wprowadzeniem bardziej wybiórczych i mniej toksycznych terapii, które pozwoliłyby na optymalną kontrolę objawów choroby oraz poprawę rokowania. Identyfikacja nowych celów leczenia i właściwe zaprojektowanie badań klinicznych są warunkami koniecznymi do wykazania skuteczności tych cząsteczek oraz umożliwienia ich rejestracji przez organy regulacyjne.

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy, leczenie, patogeneza

Przedrukowano za zgodą z: Forum Dermatologiczne 2018; 4 (2): 70–77

Wstęp

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest wieloukładowym schorzeniem autoimmunologicznym, w przebiegu którego może dojść do uszkodzenia wielu narządów, w tym między innymi nerek, układu nerwowego, skóry czy stawów. W wyniku nieprawidłowej odpowiedzi układu odpornościowego, będącej konsekwencją utraty tolerancji wobec własnych antygenów, dochodzi do produkcji autoprzeciwciał, tworzenia się i odkładania kompleksów immunologicznych w tkankach z następową aktywacją układu cytokin, co doprowadza do destrukcji tkanek oraz rozwoju krańcowej niewydolności

narządów. Obecnie uważa się, że głównymi etapami tej patologicznej kaskady są utrata tolerancji immunologicznej, zwiększona ekspozycja na antygeny, nadmierna aktywność limfocytów Th, wadliwa supresja limfocytów B i nieprawidłowa odpowiedź limfocytów T, a także zaburzenia funkcji fagocytarnej komórek żernych. Zaburzenia te doprowadzają do stanu nadreaktywności limfocytów B, a w konsekwencji produkcji patogennych autoprzeciwciał [1]. Opisane zjawiska są zależne od czynników genetycznych, epigenetycznych, hormonalnych i środowiskowych, takich jak na przykład promieniowanie ultrafioletowe, zakażenia czy ekspozycja na niektóre związki chemiczne [2].

Patogeneza toczenia rumieniowatego układowego

W patogenezę TRU zaangażowana jest szeroka gama nieprawidłowości immunologicznych. Podkreśla się przede wszystkim kluczowe znaczenie zaburzonego procesu apoptozy i klirensu apoptotycznego materiału, takiego jak autoantygeny jądrowe, nukleosomy i kompleksy immunologiczne, przez białka układu dopełniacza i makrofagi u chorych na TRU [3]. Przyspieszone dojrzewanie mieloidalnych komórek dendrytycznych (mDCs, *myeloid dendritic cells*), które stymulują produkcję komórek Th17 o działaniu prozapalnym, zaburzenia funkcji regulatorowych limfocytów T (Treg) i regulatorowych limfocytów B (Breg) kontrolujących produkcję autoprzeciwciał, tym samym odpowiadających za utrzymanie zjawiska tolerancji na własne antygeny, są zjawiskami, którym przypisuje się kluczową rolę w rozwoju w inicjacji oraz progresji choroby [4, 5].

Zaburzenia apoptozy

Uszkodzenie DNA na skutek bodźców metabolicznych i czynników środowiskowych, takich jak na przykład promieniowanie ultrafioletowe czy zakażenia, indukuje proces apoptozy w warunkach *in vitro* i *in vivo* [6]. Szybkie oczyszczanie z materiału apoptotycznego jest jednym z podstawowych mechanizmów zapobiegających immunizacji i rozwojowi reakcji zapalnej komórek układu odpornościowego. W proces oczyszczania z komórek apoptotycznych zaangażowanych jest wiele ligandów, receptorów, opsonin i innych rodzajów komórek. Doświadczalne dowody sugerują, że gromadzenie się materiału apoptotycznego, będące wynikiem jego nieprawidłowego klirensu, jest istotnym czynnikiem rozwoju autoimmunizacji w TRU. Wyniki badań genetycznych i farmakologicznych potwierdziły, że zaburzona ekspresja genów wpływających na klirens autoantygenów może promować produkcję typowych dla TRU autoprzeciwciał, a także sprzyjać rozwojowi objawów klinicznych tej choroby [7]. Nieefektywna lub niedostateczna fagocytoza komórek apoptotycznych powoduje ich depozycję i wtórną martwicę, która stymuluje odpowiedź zapalną [8]. Nadmierne gromadzenie się apoptotycznego materiału i kompleksów immunologicznych pobudza również plazmacytoidalne komórki dendrytyczne (pDCs, *plasmacytoid dendritic cells*) do produkcji interferonu alfa (IFN α) i interleukiny 6 (IL-6, *interleukin 6*) [9]. IFN α promuje dojrzewanie monocytów, upośledza apoptozę aktywowanych limfocytów T i zwiększa produkcję autoprzeciwciał przez limfocyty B [10]. Przyjmuje się, że wymienione dysfunkcje immunologiczne powodują aktywację limfocytów Th i autoreaktywnych limfocytów B. Prowadzi to do nadprodukcji przeciwciał, które mediują zapalenie i uszkodzenie tkanek spowodowane odkładaniem się kompleksów immunologicznych z następową aktywacją układu dopełniacza, a także toksycznością komórkową zależną od przeciwciał [11].

Odporność wrodzona a toceń rumieniowaty układowy

Komórki dendrytyczne (DCs, *dendritic cells*) odgrywają kluczową rolę w inicjacji i kontroli pierwotnej oraz wtórnej odpowiedzi immunologicznej, a także w powstawaniu zjawiska tolerancji. W prawidłowych warunkach niedojrzałe DCs wykazują ekspresję własnych antygenów na swojej powierzchni przy nieobecności sygnałów kostymulujących, co wywołuje stan tolerancji potencjalnie autoreaktywnych limfocytów. Przy udziale czynników prozapalnych, na przykład w przebiegu zakażenia, dochodzi do dojrzewania DCs i ekspresji cząsteczek kostymulujących. Stan ten może prowadzić do prezentowania autoantygenów limfocytom T i wywołać odpowiedź autoimmunologiczną [12]. W sytuacji, kiedy oczyszczanie z materiału apoptotycznego nie zachodzi wystarczająco sprawnie, endogenne składniki, takie jak DNA, RNA czy rybonukleoproteiny, mogą zostać rozpoznane przez niektóre rodzaje receptorów żetonowych (TLRs, *toll-like receptors*). W patogenezie TRU szczególnie istotne znaczenie mają TLR3, TLR7, TLR8 i TLR9, ponieważ wiążą antygeny zawierające RNA i DNA; TLR7 rozpoznaje jednoniciowy RNA, TLR9 wiąże natomiast fragmenty DNA bogate w niemetylowane dinukleotydy cytozyno-guaninowe [13]. Receptory TLRs biorące udział w rozpoznawaniu kwasów nukleinowych są zlokalizowane wewnątrzkomórkowo, co minimalizuje przypadkową ekspozycję na materiał endogeny. Ta grupa TLRs jest zazwyczaj aktywowana tylko przez DNA lub RNA drobnoustrojów, szczególnie w przypadkach, gdy kwasy te związane są z przeciwciałami i tworzą kompleksy immunologiczne. Kompleksy immunologiczne zawierające RNA są bardzo silnymi induktorami wydzielania IFN α , ponieważ rekrutują zarówno receptory Fc przeciwciał, jak i TLRs znajdujące się wewnątrz komórek. Nagromadzony materiał apoptotyczny ma zatem zdolność aktywacji kaskady IFN α poprzez TLR7 i TLR9 [14].

NEToza

Do niedawna uważano, że niszczenie i eliminacja patogennych związków przez neutrofile odbywa się głównie w procesie fagocytozy. W 2004 roku opisany został zupełnie nowy, niezależny mechanizm odpowiedzialny za niszczenie mikroorganizmów zachodzący przy udziale struktury podobnej do sieci, tak zwane tworzenie przez neutrofile zewnątrzkomórkowych pułapek (NET, *neutrophil extracellular trap*), która powstaje przez uwolnienie z neutrofilów do przestrzeni pozakomórkowej zawartości jądra komórkowego wraz ze składnikami ich ziarnistości. Udowodniono, że formowanie NET nie jest skutkiem wycieku chromatyny związanego z dezintegracją komórki i zachodzi bardzo szybko. Proces ten nie jest zatem związany z apoptozą [15]. W kolejnych latach zaobserwowano uwalnianie NET z neutrofilów wchodzących w nowo odkryty program wyspecjalizowanej śmierci komórkowej nazwanej później NETozą. Wykazano, że zjawisko to odgrywa istotną rolę

w patogenezie schorzeń autoimmunizacyjnych, w tym TRU [16]. Pułapki NET są złożone z DNA i histonów, a także zawartości ziarnistości cytoplazmatycznych i innych mediatorów, mogą zatem stymulować pDCs do produkcji IFN α i IL-6 poprzez internalizację lub interakcję z receptorami zetonowymi (TLR7 lub TLR19), podobnie jak pochodzący z jądra komórkowego materiał apoptotyczny [17]. Jak wiadomo, IFN α promuje dojrzewanie monocytów, upośledza apoptozę aktywowanych limfocytów T, jednocześnie stymulując produkcję autoprzeciwciał przez limfocyty B [10]. Degradacja NET jest upośledzona u pacjentów z TRU, prawdopodobnie z powodu nieprawidłowej ich opsonizacji przez składowe układy dopełniacza lub w wyniku aktywności inhibitorów deoksyrybonukleazy I [18].

Modulacja sygnałowania IFN-I

Rodzina IFN typu I spełnia wiele funkcji immunologicznych. Z punktu widzenia patogenyzy TRU najważniejszymi są promocja różnicowania i aktywacji limfocytów B, produkcja autoprzeciwciał i wpływ na wydłużenie przeżycia limfocytów T. IFN α jest zdolny wywierać wielokierunkowe działanie na komórki efektorowe. Może on stymulować monocyty, komórki NK i CD do produkcji wielu cytokin prozapalnych, a także indukować produkcję autoprzeciwciał przez limfocyty B. Wywiera natomiast wpływ hamujący na limfocyty Treg [19]. Obecność wzorców ekspresji genów (tzw. sygnatur genowych) interferonów stwierdzono w wielu rodzajach tkanek pacjentów z TRU, między innymi kłębuszkach nerkowych, błonie maziowej stawu i skórze. Znalezisko to sugeruje patogenetyczną rolę rodziny IFN typu I w niemal wszystkich narządach zajmowanych w przebiegu TRU [20, 21]. U pacjentów chorych na TRU stwierdza się podwyższenie stężenia IFN α w surowicy i koreluje ono zarówno z aktywnością, jak i ciężkością przebiegu choroby [22–24]. W warunkach prawidłowych uwalnianie IFN α jest prowokowane przez wirusy i wygaszane po ustąpieniu infekcji. W TRU uwalnianie IFN przebiega natomiast niezależnie od stymulacji antygenami wirusowymi [25]. Warto tutaj również wymienić liczne przypadki wywoływania pełnoobjawowego TRU lub zespołów toczniopodobnych przez immunoterapię rekombinowanym IFN α , która jest prowadzona u chorych na wirusowe zapalenie wątroby i niektóre rodzaje nowotworów złośliwych [26, 27].

Epidemiologia tocznia rumieniowatego układowego

TRU jest schorzeniem stosunkowo rzadkim. Zapadalność na tę chorobę w USA i Europie szacowana jest na 2–12 zachorowań na 100 000 osób rocznie; częstość występowania TRU wynosi 40–150 osób na 100 000 mieszkańców. Schorzenie to znacznie częściej rozpoznawane jest u kobiet (stosunek liczby chorych kobiet do mężczyzn wynosi 9:1), w szczególności w wieku przedmenopauzalnym

[28]. Dokładne dane na temat częstości występowania TRU w Polsce nie są dostępne. Szacuje się jednak, że schorzenie to rozpoznaje się w naszym kraju u około 20 000 osób, z których około 1/5 jest corocznie hospitalizowana [29]. TRU częściej dotyczy Afroamerykanów, Azjatów i Latinoamerykanów niż osób rasy kaukaskiej [30, 31]. U Afroamerykanów, w porównaniu z Euroamerykanami, częściej rozpoznaje się ponadto toczniowe zapalenie nerek [32]. Populację chorych na TRU o pochodzeniu afroamerykańskim cechuje również wyższa śmiertelność w porównaniu z osobami o pochodzeniu euroamerykańskim [33]. Obserwuje się także istotne różnice międzyrasowe w odpowiedzi na leczenie [34].

Rokowanie w TRU

W analizie porównującej śmiertelność pacjentów z TRU na przestrzeni lat wykazano, że jeszcze w 1955 roku była to choroba o bardzo złym rokowaniu – jedynie 50% pacjentów przeżywało 5 lat od momentu ustalenia rozpoznania. Natomiast w ostatnich latach ponad 85% chorych przeżywa 10 lat, a 75% – 20 lat od chwili ustalenia rozpoznania [35]. Podkreśla się jednak, że wydłużenie czasu przeżycia pacjentów z TRU wiąże się z ryzykiem rozwoju wielu schorzeń towarzyszących, często będących powikłaniem przewlekłe stosowanego leczenia przeciwtoczniowego. W znaczący sposób obniża to jakość życia chorych i nierzadko staje się problemem nie mniej ważnym niż bezpośrednio następstwa choroby [36]. Pomimo wprowadzenia nowych metod leczenia TRU nadal cechuje zatem wysoki wskaźnik chorobowości. Oprócz licznych i dobrze znanych działań niepożądanych glikokortykosteroidów (GKS), stosowanych zazwyczaj w umiarkowanych i dużych dawkach, ważnym oraz często niedocenianym powikłaniem wydaje się być istotnie zwiększone ryzyko incydentów sercowych. Może do nich dochodzić zarówno w mechanizmie pośrednim, to jest poprzez wywoływanie dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego, otyłości i zaburzeń gospodarki węglowodanowej, jak i bezpośrednim, który nie jest do końca poznany, choć sugeruje się, że może być wynikiem przyspieszonego procesu miażdżycowego w zapalnie zmienionych naczyniach wieńcowych. Ten rodzaj powikłań może stanowić jedną z głównych przyczyn jatrogennych zgonów związanych z przewlekłą terapią GKS [37–39].

Leczenie tocznia rumieniowatego układowego – cele i możliwości ich realizacji

Można wyróżnić trzy główne cele terapii TRU: (I) kontrola procesu zapalenia, (II) zapobieganie nawrotom choroby, (III) minimalizacja jej długoterminowych powikłań. W kontekście opisanego negatywnego wpływu klasycznych terapii przeciwtoczniowych na przeżycie ogromnie ważna jest real-

izacja wymienionych celów w sposób możliwie najbardziej bezpieczny. Prowadzone są zatem intensywne badania nad nowymi innowacyjnymi i celowanymi metodami terapii o wysokiej skuteczności, które pozwoliłyby na ograniczenie działań niepożądanych tradycyjnie stosowanych leków. Z powodu potencjalnie śmiertelnego przebiegu TRU i możliwości zajęcia przez proces chorobowy praktycznie wszystkich narządów i układów, w wielu przypadkach wymagane jest prowadzenie agresywnego leczenia immunosupresyjnego w okresie zaostrzenia objawów z następową długotrwałą terapią podtrzymującą. Leki działające objawowo, w tym GKS, leki przeciwmalaryczne i immunosupresyjne, pozwalają na uzyskanie remisji lub małej aktywności choroby u stosunkowo dużej części pacjentów z TRU [40]. Chorzy, u których nie uzyskuje się odpowiedzi po zastosowaniu takich form terapii, wymagają między innymi dożylnych wlewów immunoglobulin, zabiegów plazmaferezy lub podawania leków biologicznych. Pomimo ogromnej poprawy rokowania pacjentów z TRU terapia choroby o dużej aktywności, odpornej na leczenie konwencjonalnymi metodami, o dużej tendencji do nawrotów, przebiegającej z zajęciem nerek lub ośrodkowego układu nerwowego (OUN) nadal pozostaje dużym wyzwaniem dla klinicystów. Biorąc pod uwagę, że schorzenie to jest przede wszystkim rozpoznawane u osób młodych, ze szczytem zachorowań przypadającym na 29. rok życia, niezmiernie istotna jest optymalizacja leczenia i możliwie największa redukcja dawki kumulacyjnej leków oraz zależnej od niej toksyczności przewlekłej [41, 42]. Pomimo istotnej poprawy rokowania długoterminowego u pacjentów z TRU na przestrzeni ostatnich kilku dekad standaryzowany wskaźnik umieralności jest w tej populacji nadal wysoki i wynosi około 3 [43].

Trudności terapeutyczne w toczniu rumieniowatym układowym i pilna potrzeba opracowania nowych leków

TRU jest jednostką chorobową, którą cechuje wybitna heterogenność obrazu klinicznego. Schorzenie to może być bowiem zdefiniowane dziesiątkami różnorodnych konstelacji współwystępowania poszczególnych kryteriów *The American College of Rheumatology (ACR)* lub *The Systemic Lupus Collaborating Clinics (SLICC)* [44]. Wyrażane są nawet poglądy, że ogromne zróżnicowanie podłoża genetycznego choroby i jej fenotypów klinicznych nie w pełni upoważnia do traktowania TRU jako jednej jednostki chorobowej, a raczej jako swoistego spektrum czy kontinuum schorzeń [45, 46]. Z tych powodów choroba ta pozostaje niezwykle trudna do leczenia.

Obecne standardy opieki nad pacjentami chorymi na TRU, w największym stopniu zależne od nasilenia objawów choroby, nie zmieniły się w bardzo radykalny sposób na przestrzeni ostatnich 60 lat. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, naproksen, diklofenak) i leki przeciwmalaryczne (chlorochina, hydroks-

ychlorochina) są najczęściej używanymi grupami leków w przypadkach choroby o łagodnym przebiegu [47–52]. U pacjentów z TRU o cięższym przebiegu niezbędne jest zastosowanie GKS, które w wybranych przypadkach kojarzone są z konwencjonalnymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak mykofenolan mofetylu, azatiopryna, cyklofosfamid i cyklosporyna A [53]. W warunkach polskich jako obowiązujące standardy leczenia przyjmuje się wytyczne *European League Against Rheumatism (EULAR)*, a także własne doświadczenia terapeutyczne i dostępność terapii [54–56]. Dobry efekt terapii TRU przy użyciu wymienionych metod jest bardzo często uzyskiwany kosztem poważnych działań niepożądanych glikokortykosteroidoterapii, powikłań infekcyjnych mało wybiórczej immunosupresji i indukowanej lekami toksyczności narządowej [57–59]. Bardziej umiejętne zastosowanie klasycznych leków oraz usprawnienie monitorowania aktywności i powikłań choroby doprowadziły do znacznej poprawy rokowania pacjentów z TRU [43, 49, 60]. Jak już wspomniano, chorzy dożywający późniejszych stadiów choroby najczęściej manifestują jednak groźne powikłania, niezwiązane bezpośrednio z mechanizmami immunologicznymi typowymi dla TRU, ale ze stosowanym leczeniem. Ciężkie zakażenia wiktające nieselektywną terapię immunosupresyjną są, oprócz toczniowego zapalenia nerek, główną przyczyną zgonów pacjentów z TRU [61]. Szacuje się, że u ponad połowy leczonych z powodu TRU nie uzyskuje się optymalnej kontroli aktywności choroby; u 40% z nich stwierdza się przewlekłą stałą aktywność choroby, a u pozostałych 10% schorzenie to przebiega z częstymi zaostrzeniami [62]. Do zapewnienia adekwatnej kontroli choroby konieczne jest eskalowanie dawki GKS, które w długotrwałej perspektywie wykazują liczne i poważne działania niepożądane będące przyczyną zwiększonej chorobowości oraz śmiertelności pacjentów z TRU [63, 64]. Toksyczność leków o niespecyficznym działaniu immunosupresyjnym może jednak zostać zmniejszona przez opracowanie preparatów o działaniu bardziej selektywnym, ukierunkowanym ściśle na nieprawidłowości immunologiczne charakteryzujące TRU. Do ich opracowania niezbędna jest identyfikacja kluczowych szlaków patogenetycznych i dokładniejsze poznanie molekularnych podstaw charakteryzujących tę jednostkę chorobową. Okazuje się jednak, że niezwykle trudno jest określić dokładną rolę oraz stopień udziału poszczególnych cząsteczek w inicjacji czy podtrzymaniu zapoczątkowanego już procesu autoimmunizacji. Podczas aktywacji układu odpornościowego wydzielana jest bowiem ogromna liczba różnych cytokin, z których większość ma działanie plejotropowe, to jest może wpływać pobudzająco lub hamująco na ekspresję lub funkcję innych cytokin.

Ostatnie trzy dekady w istotny sposób pogłębiły wiedzę na temat immunopatologii TRU i przyniosły informacje o nowych potencjalnych celach terapii przeciwtozycznych [11]. Wiele innych schorzeń o podłożu autoimmuniza-

cyjnym, takich jak łuszczyca, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, reumatoidalne zapalenie stawów czy choroba Leśniowskiego-Crohna, może być obecnie bardzo skutecznie leczonych przy zastosowaniu terapii o minimalnej toksyczności. Analiza wyników badań klinicznych u pacjentów z TRU pokazuje, że postęp w zakresie leczenia biologicznego tej jednostki chorobowej pozostaje co najmniej 2 dekady za tym, który dokonał się w terapii na przykład reumatoidalnego zapalenia stawów. Dopiero na początku 2011 roku do leczenia TRU rejestrację uzyskał belimumab, pierwszy nowy lek w tym wskazaniu od ponad 50 lat, a zarazem jedyna obecnie terapia biologiczna zarejestrowana dla pacjentów z TRU. Skuteczność tej cząsteczki jest jednak nieporównywalnie mniejsza niż podstawowych leków używanych w tej chorobie [65].

Z omówionych tu powodów istnieje wzrastająca potrzeba opracowywania nowych, skuteczniejszych leków powodujących bardziej wybiórczą supresję układu immunologicznego i cechujących się mniejszą toksycznością. Cząsteczki takie mogłyby być w bardziej bezpieczny sposób zastosowane w długotrwałym leczeniu ciężkiego i/lub opornego na terapię TRU. Niezależnie od licznych niepowodzeń i napotykanym trudności, duża liczba badań klinicznych z zastosowaniem terapii celowanych, przede wszystkim leków biologicznych, została ukończona lub znajduje się w fazie realizacji albo planowania.

Ocena odpowiedzi na leczenie toczenia rumieniowatego układowego

TRU jest schorzeniem wielonarządowym; u niemal połowy pacjentów w aktywnej fazie choroby obserwuje się jednocześnie objawy dotyczące dwóch lub więcej narządów i/lub układów [66]. Aktywność choroby może się manifestować na podłożu różnorodnych mechanizmów patogenetycznych i mieć różne nasilenie. Niezwykle trudna jest zatem ocena aktywności i ciężkości TRU dotycząca wszystkich jego domen. Uchwycenie nasilenia i zmiany dużej liczby parametrów świadczących o aktywności choroby stanowi jednak warunek konieczny do rzetelnej oceny skuteczności leków stosowanych w ramach dużych badań klinicznych, których wyniki często przesądzają o rejestracji danej terapii. Dotyczy to w szczególności zupełnie nowych cząsteczek. Niezbędne jest zatem zastosowanie obiektywnych, dokładnych i złożonych narzędzi umożliwiających globalną ewaluację manifestacji choroby.

W 2005 roku Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) opublikowała wytyczne na potrzeby prowadzenia badań nad nowymi lekami przeznaczonymi do terapii TRU [67]. W dokumencie tym stwierdzono, że globalny wskaźnik aktywności TRU powinien uwzględniać zaostrzenia i uzyskaną poprawę w odniesieniu do wszystkich układów, których może dotyczyć choroba. Po wstępnej analizie danych uzyskanych z pierwszego

badania klinicznego fazy II z zastosowaniem belimumabu w TRU opracowano nowe złożone narzędzie do oceny zmiany aktywności choroby umożliwiające kompleksową ewaluację odpowiedzi na leczenie nazywane SRI (ang. *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index*) [68]. Wskaźnik ten opiera się na skali SELENA-SLEDAI (ang. *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*), skali BILAG (ang. *British Isles Lupus Assessment Group*) i PGA (ang. *Physician Global Assessment*). Skala SELENA-SLEDAI pozwala na ocenę ogólnoustrojową, BILAG umożliwia ocenę swoistą narządowo, PGA ma natomiast za zadanie w sposób subiektywny zwalidować te skale i uchwycić ewentualne cechy choroby, które nie zostały w nich odzwierciedlone [69]. Zgodnie ze SRI odpowiedź na leczenie jest zdefiniowana jako (a) 4-punktowe lub większe zmniejszenie wyniku według wskaźnika SELENA-SLEDAI, (b) brak zaostrzenia TRU w skali BILAG, to znaczy brak nowych objawów zaostrzenia spełniających tak zwane kryteria BILAG A (ciężkie) i najwyżej 1 nowe zaostrzenie z domeny tak zwanej BILAG B (umiarkowane) oraz (c) pogorszenie w skali PGA o mniej niż 0,3 punkta. Spełnienie tych 3 kryteriów umożliwia zakwalifikowanie pacjenta jako odpowiadającego na leczenie według SRI [68]. Wskaźnik ten umożliwia lepsze uchwycenie zmniejszenia aktywności choroby przy równoczesnej pewności, że pomimo obniżenia globalnego wskaźnika jej aktywności nie doszło do zaostrzenia toczenia w poszczególnych narządach/układach. Klasyfikacja SRI jest obecnie najpowszechniej stosowanym narzędziem do oceny odpowiedzi na terapię w randomizowanych badaniach klinicznych [70, 71]. Używane są również bardziej restrykcyjne modyfikacje SRI, na przykład SRI-5, SRI-6, SRI-7 czy SRI-8, w których próg obniżenia punktacji według wskaźnika SELENA-SLEDAI jest wyższy i wynosi odpowiednio od nie mniej niż 5 punktów do nie mniej niż 8 punktów [72]. W celu uniknięcia dwuznaczności oryginalny wskaźnik SRI jest nazywany zazwyczaj SRI-4.

Podsumowanie

Pomimo znacznego pogłębienia wiedzy na temat patogenez TRU, identyfikacji wielu nowych potencjalnych punktów uchwytu leków i ogromnych nakładów środków przeznaczanych na badania kliniczne z zastosowaniem innowacyjnych metod terapii, choroba ta – w większości przypadków – nadal nie może być skutecznie leczona bez zastosowania GKS. Optymistyczne jest, że niektóre metody leczenia celowanego TRU wykazały istotny efekt oszczędzający GKS, jednak w wieloletniej perspektywie poważne działania niepożądane tradycyjnych leków wydają się nieuniknione [73].

Cząsteczki powodujące deplecję limfocytów B, przede wszystkim belimumab i rytuksymab, wywołują przejściową redukcję stężenia prekursorów komórek plazmatycz-

nych produkujących przeciwciała. Wykazanie ich skuteczności (jako dodatek do standardowej terapii) znalazło odzwierciedlenie w stosowaniu tych leków w codziennej praktyce klinicznej w wybranych grupach chorych na TRU. Leki wpływające na inne, odkryte na przestrzeni ostatnich lat, istotne patomechanizmy choroby wymagają jeszcze wielu modyfikacji i dalszych badań. Pomimo niepodważalnych podstaw teoretycznych wskazujących na ich potencjalną efektywność dotychczasowe wyniki terapii tymi cząsteczkami nie są jednak zadowalające. Wyniki przeprowadzonych w ostatnim czasie badań klinicznych z zastosowaniem leków hamujących sygnałowanie zależne od IFN α lub neutralizujących IFN α wykazują obiecującą skuteczność, jednak są obciążone stosunkowo wysokim odsetkiem działań niepożądanych.

Wyniki najnowszych badań eksperymentalnych sugerują, że pDCs są potencjalnie bardzo atrakcyjnym celem nowych terapii TRU. Zahamowanie ich aktywności może bowiem w sposób bardzo selektywny przerwać patogenne sprzężenie zwrotne, w które zaangażowane są między innymi IFN α i TLRs [74].

Dalsze poszerzenie wiedzy na temat patogenyzy TRU i opracowanie nowych biomarkerów prognostycznych choroby może, dzięki wykorzystaniu parametrów molekularno-klinicznych, pozwolić na wyodrębnienie bardziej homogennej subpopulacji pacjentów, u których blokowanie wybranych szlaków przekaźnikowych będzie najbardziej celowe. Przyszłość leczenia TRU to nie tylko praca nad uzyskaniem wybiórczego działania i skuteczności nowych cząsteczek, lecz także optymalna stratyfikacja pacjentów.

Abstract

Systemic lupus erythematosus is a chronic, multi-systemic autoimmune condition characterized by a highly unpredictable course involving flares and remissions. Long term outcome of lupus patients has dramatically improved over the last decades due to widespread introduction of potent therapies. Nevertheless, chronic corticosteroid exposure and wide-spectrum immunosuppression are major contributors to organ function deterioration and infective complications. Cumulative toxicity over time results in appreciably shortened life span with significant mortality rates among patients with refractory disease or lupus nephritis. Complex nature of the disease itself, limited understanding of the pathogenesis and the lack of reliable outcome measures are the main reasons for difficulties in demonstrating a novel effective therapy, therefore biologic modalities are still limited in systemic lupus erythematosus. Continuous efforts are being made to develop more selective and less-toxic innovative therapies that would enable tight disease control and improve the prognosis. Identification of novel treatment targets and adequate clinical trials design are sine qua non conditions to confirm drugs' efficacy and have them approved by regulatory agencies.

Key words: systemic lupus erythematosus, therapeutics, pathogenesis

Piśmiennictwo

1. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol.* 2003; 56(7): 481–490, indexed in Pubmed: 12835292.
2. Cooper GS, Gilbert KM, Greidinger EL, et al. Recent advances and opportunities in research on lupus: environmental influences and mechanisms of disease. *Environ Health Perspect.* 2008; 116(6): 695–702, doi: 10.1289/ehp.11092, indexed in Pubmed: 18560522.
3. Katsiari CG, Liossis SNC, Sfikakis PP. The pathophysiologic role of monocytes and macrophages in systemic lupus erythematosus: a reappraisal. *Semin Arthritis Rheum.* 2010; 39(6): 491–503, doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.11.002, indexed in Pubmed: 19147182.
4. Fransen JH, van der Vlag J, Ruben J, et al. The role of dendritic cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(2): 207, doi: 10.1186/ar2966, indexed in Pubmed: 20423534.
5. Scheinecker C, Bonelli M, Smolen JS. Pathogenetic aspects of systemic lupus erythematosus with an emphasis on regulatory T cells. *J Autoimmun.* 2010; 35(3): 269–275, doi: 10.1016/j.jaut.2010.06.018, indexed in Pubmed: 20638240.
6. Beyer C, Pisetsky DS. The role of microparticles in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6(1): 21–29, doi: 10.1038/nrrheum.2009.229, indexed in Pubmed: 19949432.
7. Muñoz LE, Lauber K, Schiller M, et al. The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6(5): 280–289, doi: 10.1038/nrrheum.2010.46, indexed in Pubmed: 20431553.
8. Mevorach D, Trahtemberg U, Krispin A, et al. What do we mean when we write “senescence,” “apoptosis,” “necrosis,” or “clearance of dying cells”? *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2010; 1209(1): 1–9, doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05774.x.
9. Biermann MHC, Veissi S, Maueröder C, et al. The role of dead cell clearance in the etiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus: dendritic cells as potential targets. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014; 10(9): 1151–1164, doi: 10.1586/1744666X.2014.944162, indexed in Pubmed: 25081199.
10. Eloranta ML, Alm GV, Rönnblom L. Disease mechanisms in rheumatology – tools and pathways: plasmacytoid dendritic cells and their role

- in autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(4): 853–863, doi: 10.1002/art.37821, indexed in Pubmed: 23280551.
11. Mok CC. Biological and targeted therapies of systemic lupus erythematosus: evidence and the state of the art. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017; 13(7): 677–692, doi: 10.1080/1744666X.2017.1323635, indexed in Pubmed: 28443384.
 12. Franssen JH, van der Vlag J, Ruben J, et al. The role of dendritic cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(2): 207, doi: 10.1186/ar2966, indexed in Pubmed: 20423534.
 13. Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. *Nature Reviews Immunology.* 2006; 6(11): 823–835, doi: 10.1038/nri1957.
 14. Pisetsky DS, Ullal AJ. The blood nucleome in the pathogenesis of SLE. *Autoimmun Rev.* 2010; 10(1): 35–37, doi: 10.1016/j.autrev.2010.07.007, indexed in Pubmed: 20659590.
 15. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004; 303(5663): 1532–1535, doi: 10.1126/science.1092385, indexed in Pubmed: 15001782.
 16. Knight JS, Kaplan MJ. Lupus neutrophils: 'NET' gain in understanding lupus pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24(5): 441–450, doi: 10.1097/BOR.0b013e3283546703, indexed in Pubmed: 22617827.
 17. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med.* 2011; 3(73): 73ra20, doi: 10.1126/scitranslmed.3001201, indexed in Pubmed: 21389264.
 18. Hakkim A, Fürnrohr BG, Amann K, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(21): 9813–9818, doi: 10.1073/pnas.0909927107, indexed in Pubmed: 20439745.
 19. Theofilopoulos AN, Baccala R, Beutler B, et al. Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity. *Annu Rev Immunol.* 2005; 23: 307–336, doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115843, indexed in Pubmed: 15771573.
 20. Nzeusue Toukap A, Galant C, Theate I, et al. Identification of distinct gene expression profiles in the synovium of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(5): 1579–1588, doi: 10.1002/art.22578, indexed in Pubmed: 17469140.
 21. Higgs BW, Liu Z, White B, et al. Patients with systemic lupus erythematosus, myositis, rheumatoid arthritis and scleroderma share activation of a common type I interferon pathway. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(11): 2029–2036, doi: 10.1136/ard.2011.150326, indexed in Pubmed: 21803750.
 22. Ytterberg SR, Schnitzer TJ. Serum interferon levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25(4): 401–406, indexed in Pubmed: 6176248.
 23. Bengtsson AA, Sturfelt G, Truedsson L, et al. Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies. *Lupus.* 2000; 9(9): 664–671, doi: 10.1191/096120300674499064, indexed in Pubmed: 11199920.
 24. Chiche L, Jourde-Chiche N, Whalen E, et al. Modular transcriptional repertoire analyses of adults with systemic lupus erythematosus reveal distinct type I and type II interferon signatures. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(6): 1583–1595, doi: 10.1002/art.38628, indexed in Pubmed: 24644022.
 25. Rönnblom L, Elkon KB. Cytokines as therapeutic targets in SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6(6): 339–347, doi: 10.1038/nrrheum.2010.64, indexed in Pubmed: 20440285.
 26. Wilson LE, Widman D, Dikman SH, et al. Autoimmune disease complicating antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Semin Arthritis Rheum.* 2002; 32(3): 163–173, doi: 10.1053/sarh.2002.37277, indexed in Pubmed: 12528081.
 27. Rönnblom LE, Alm GV, Oberg KE. Possible induction of systemic lupus erythematosus by interferon-alpha treatment in a patient with a malignant carcinoid tumour. *J Intern Med.* 1990; 227(3): 207–210, indexed in Pubmed: 1690258.
 28. Simard JF, Costenbader KH. What can epidemiology tell us about systemic lupus erythematosus? *Int J Clin Pract.* 2007; 61(7): 1170–1180, doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01434.x, indexed in Pubmed: 17577298.
 29. Majdan M, Grygiewicz J, Kosowicz M. Toczeń rumieniowaty układowy w Polsce. Raport. On-line. 3majmysierazem.pl/wp-content/uploads/2015/11/raport-TRU_calosc.pdf.
 30. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011; 365(22): 2110–2121, doi: 10.1056/NEJMra1100359, indexed in Pubmed: 22129255.
 31. Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol.* 2016; 12(10): 605–620, doi: 10.1038/nrrheum.2016.137, indexed in Pubmed: 27558659.
 32. Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis.* 1994; 53(10): 675–680, indexed in Pubmed: 7979581.
 33. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, et al. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48(5): 542–545, doi: 10.1093/rheumatology/kep012, indexed in Pubmed: 19233884.
 34. Isenberg DA, Petri M, Kalunian K, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(2): 323–331, doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207653, indexed in Pubmed: 26338095.
 35. Mak A, Cheung MWL, Chiew HJ, et al. Global trend of survival and damage of systemic lupus erythematosus: meta-analysis and meta-regression of observational studies from the 1950s to 2000s. *Semin Arthritis Rheum.* 2012; 41(6): 830–839, doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.11.002, indexed in Pubmed: 22257558.
 36. Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, et al. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2004; 3(6): 423–453, doi: 10.1016/j.autrev.2004.04.002, indexed in Pubmed: 15351310.
 37. Sholter DE, Armstrong PW. Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. *Can J Cardiol.* 2000; 16(4): 505–511, indexed in Pubmed: 10787466.
 38. Wei Li, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2004; 141(10): 764–770, indexed in Pubmed: 15545676.
 39. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a popula-

- tion based case-control study. *Heart*. 2004; 90(8): 859–865, doi: 10.1136/hrt.2003.020180, indexed in Pubmed: 15253953.
40. Murphy G, Lisnevskaja L, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. *The Lancet*. 2013; 382(9894): 809–818, doi: 10.1016/s0140-6736(13)60889-2.
 41. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GRV. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus*. 2009; 18(10): 869–874, doi: 10.1177/0961203309106831, indexed in Pubmed: 19671784.
 42. Ioannou Y, Isenberg DA. Current concepts for the management of systemic lupus erythematosus in adults: a therapeutic challenge. *Postgrad Med J*. 2002; 78(924): 599–606, indexed in Pubmed: 12415083.
 43. Urowitz MB, Gladman DD. Evolving spectrum of mortality and morbidity in SLE. *Lupus*. 1999; 8(4): 253–255, doi: 10.1191/096120399678847821, indexed in Pubmed: 10413200.
 44. Aringer M, Dörner T, Leuchten N, et al. Toward new criteria for systemic lupus erythematosus—a standpoint. *Lupus*. 2016; 25(8): 805–811, doi: 10.1177/0961203316644338, indexed in Pubmed: 27252256.
 45. Cui Y, Sheng Y, Zhang X. Genetic susceptibility to SLE: recent progress from GWAS. *J Autoimmun*. 2013; 41: 25–33, doi: 10.1016/j.jaut.2013.01.008, indexed in Pubmed: 23395425.
 46. Doria A, Cervera R, Gatto M, et al. The new targeted therapy in systemic lupus erythematosus: Is the glass half-full or half-empty? *Autoimmun Rev*. 2017; 16(11): 1119–1124, doi: 10.1016/j.autrev.2017.09.006, indexed in Pubmed: 28899802.
 47. Wallace DJ, Metzger AL, Klinenberg JR. NSAID usage patterns by rheumatologists in the treatment of SLE. *J Rheumatol*. 1989; 16(4): 557–560, indexed in Pubmed: 2664175.
 48. Worrall JG, Snaith ML, Batchelor JR, et al. SLE: a rheumatological view. Analysis of the clinical features, serology and immunogenetics of 100 SLE patients during long-term follow-up. *Q J Med*. 1990; 74(275): 319–330, indexed in Pubmed: 2385739.
 49. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. *European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore)*. 1999; 78(3): 167–175, indexed in Pubmed: 10352648.
 50. Schmajuk G, Yazdany J, Trupin L, et al. Hydroxychloroquine treatment in a community-based cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62(3): 386–392, doi: 10.1002/acr.20002, indexed in Pubmed: 20391485.
 51. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(1): 20–28, doi: 10.1136/ard.2008.101766, indexed in Pubmed: 19103632.
 52. Wozniacka A, Lesiak A, Narbutt J, et al. Chloroquine treatment influences proinflammatory cytokine levels in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2006; 15(5): 268–275, doi: 10.1191/0961203306lu2299oa, indexed in Pubmed: 16761500.
 53. Pego-Reigosa JM, Cobo-Ibáñez T, Calvo-Alén J, et al. Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65(11): 1775–1785, doi: 10.1002/acr.22035, indexed in Pubmed: 23609987.
 54. Bertias G, Ioannidis JPA, Boletis J, et al. Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. 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(2): 195–205, doi: 10.1136/ard.2007.070367, indexed in Pubmed: 17504841.
 55. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. 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. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(11): 1771–1782, doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940, indexed in Pubmed: 22851469.
 56. Majdan M. Leczenie toczenia rumieniowego układowego – aktualne rekomendacje. In: Majdan M. ed. *Toczeń rumieniowaty układowy*. Termedia, Poznań: 214.
 57. Sciascia S, Mompean E, Radin M, et al. Rate of Adverse Effects of Medium- to High-Dose Glucocorticoid Therapy in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Randomized Control Trials. *Clin Drug Investig*. 2017; 37(6): 519–524, doi: 10.1007/s40261-017-0518-z, indexed in Pubmed: 28357813.
 58. Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol*. 2003; 15(5): 528–534, indexed in Pubmed: 12960476.
 59. Amisshah-Arthur MB, Gordon C. Contemporary treatment of systemic lupus erythematosus: an update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis*. 2010; 1(4): 163–175, doi: 10.1177/2040622310380100, indexed in Pubmed: 23251736.
 60. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(7): 1269–1274, doi: 10.1136/ard.2009.117200, indexed in Pubmed: 19892750.
 61. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2001; 13(5): 345–351, indexed in Pubmed: 11604587.
 62. Ginzler EM, Moldovan I. Systemic lupus erythematosus trials: successes and issues. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16(5): 499–504, indexed in Pubmed: 15314485.
 63. Andreoli L, Reggia R, Pea L, et al. Belimumab for the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: real-life experience in the first year of use in 18 Italian patients. *Isr Med Assoc J*. 2014; 16(10): 651–653, indexed in Pubmed: 25438460.
 64. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, et al. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum*. 2000; 43(8): 1801–1808, doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1801::AID-ANR16>3.0.CO;2-O, indexed in Pubmed: 10943870.
 65. Wallace DJ, Navarra S, Petri MA, et al. BLISS-52 and -76, and LBSL02 Study Groups. Safety profile of belimumab: pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013; 22(2): 144–154, doi: 10.1177/0961203312469259, indexed in Pubmed: 23213069.
 66. Ehrenstein MR, Conroy SE, Heath J, et al. The occurrence, nature and distribution of flares in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus: a rheumatological view. *Br J Rheumatol*. 1995; 34(3): 257–260, indexed in Pubmed: 7728402.
 67. Food and Drug Administration. Guidance for industry systemic lupus erythematosus: developing drugs for treatment. 2010. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072063.pdf>.

68. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum.* 2009; 61(9): 1143–1151, doi: 10.1002/art.24698, indexed in Pubmed: 19714615.
69. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005; 19(5): 685–708, doi: 10.1016/j.berh.2005.03.010, indexed in Pubmed: 16150398.
70. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009; 61(9): 1168–1178, doi: 10.1002/art.24699, indexed in Pubmed: 19714604.
71. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. 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(9767): 721–731, doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2, indexed in Pubmed: 21296403.
72. Thanou A, Chakravarty E, James J, et al. Which outcome measures in SLE clinical trials best reflect medical judgment? *Lupus Sci Med.* 2014; 1(1): e000005, doi: 10.1136/lupus-2013-000005.
73. Oon S, Huq M, Godfrey T, et al. Systematic review, and meta-analysis of steroid-sparing effect, of biologic agents in randomized, placebo-controlled phase 3 trials for systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.01.001, indexed in Pubmed: 29426575.
74. Obermoser G, Pascual V. The interferon-alpha signature of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2010; 19(9): 1012–1019, doi: 10.1177/0961203310371161, indexed in Pubmed: 20693194.