

Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

LIJEČENJE SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Dijana Perković ♦ Dušanka Martinović Kaliterna ♦ Daniela Marasović Krstulović

Sažetak

Liječenje sistemskog eritemskog lupusa (SLE) je kompleksno. Različite kliničke manifestacije bolesti zahtijevaju poseban terapijski pristup. Standardni terapijski pristup uključuje nesteroidne antireumatike, glukokortikoidne, antimalarike i citotoksične lijekove. Posljednjih godina su za liječenje SLE-a u fazi ispitivanja brojne biološke

supstance. Usmjerene su na depleciju B i T limfocita, ko-stimulatornu blokadu, inhibiciju citokina ili modulaciju komplementa. Osim bioloških supstanci ispituje se učinak lijekova kao što su sirolimus i takrolimus, zatim autologna transplantacija hematopoetskih matičnih stanica i alogenička transplantacija mezenhimalnih matičnih stanica.

Ključne riječi

sistemski eritemski lupus, liječenje, glukokortikoidi, citotoksični lijekovi, biološki lijekovi

Summary

Treatment of systemic lupus erythematosus is very difficult because of heterogeneous clinical manifestations. Standard therapy includes non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, antimalarials and cytotoxic agents. A numerous biological agents have been investigated for treatment of the systemic lupus erythematosus. They are

directed to B and T cell depletion, blockade of co-stimulatory molecules, inhibition of cytokines and complement modulation. Sirolimus, tacrolimus, autologous hematopoietic stem cell transplantation and allogenic mesenchymal stem cells transplantation have been also investigated for treatment of systemic lupus erythematosus.

Keywords

systemic lupus erythematosus, treatment, glucocorticoids, cytotoxic agents, biological agents

Uvod

Liječenje muskuloskeletnih manifestacija (artritis, artralgijske, mijalgije) sistemskog eritemskog lupusa (SLE) temelji se na primjeni protuupalnih lijekova. Najčešće se koriste aspirin, te aspirinu slične supstance i nesteroidni antireumatici. Protuupalno djelovanje je posljedica inhibicije sinteze prostaglandina (1). Uz protuupalne lijekove za kontrolu artritisa se često dodaju antimalarici (klorokin, hidroksiklorokin, quinacrine) koji dodatno reduciraju simptome umora kao i učestalost relapsa bolesti. Mehanizam djelovanja antimalarika nije potpuno poznat, zna se da reduciraju sklonost zgrušavanja krvi i serumski kolesterol, te imaju protuupalno i imunomodulacijsko djelovanje (2). Smanjuju sekreciju interleukina 1 (IL1) i interleukina 6 (IL6), te tumor nekrotizirajućeg čimbenika alfa (TNF- α) (3). Učinkoviti

su u blažoj do umjereno teškoj sistemske bolesti, kada se često kombiniraju sa steroidima i drugim imunosupresivnim lijekovima (4). Hidroksiklorokin se može primjenjivati i tijekom trudnoće (5). Dnevna doza hidroksiklorokina je 400 mg, a klorokina 250 mg. Zbog kornealne anestezije i pigmentacije retine potrebne su oftalmološke kontrole svakih 6-12 mjeseci (6). U težih oblika artritisa, uz nesteroidne antireumatike i antimalarike mogu se dodati metotreksat i leflunomid (7).

Bolesnici s kožnim manifestacijama SLE-a trebaju izbjegavati izlaganje suncu, te koristiti zaštitna sredstva (blokiranje UV-A i UV-B zračenja) (8). Dodavanje antimalarika ima dobar učinak na kožne promjene. Ponekad je potrebno uključiti i sistemske steroide (7). U liječenju težih, refraktornih kožnih oblika kao što su bulo-

Dijana Perković

Odsjek za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Šoltanska 1, 21000 Split
e-mail: dijana.perkovic@hotmail.com

zni SLE, lupus profundus te akutni osip, dobar učinak se može postići primjenom dapsona, talidomida i retinoida. Zbog teratogenosti talidomid treba izbjegavati u žena u reproduktivnoj dobi (9,10,11). Kožne promjene koje ne reagiraju na navedenu terapiju zahtijevaju primjenu ostalih immunosupresivnih lijekova kao što su metotreksat, mikofenolat mofetil i ciklofosfamid (7).

Blaži do srednje teški serozitis (pleuritis, perikarditis) sa ili bez izljeva može dobro odgovoriti na nesteroidne antireumatike. U težih oblika potrebno je uključiti sistemske steroide kao i u akutnog pneumonitisa i miokarditisa. Ukoliko se javljaju česti recidivi korisno je dodati antimalarike. Teži oblici bolesti uz steroide zahtijevaju primjenu ostalih immunosupresivnih lijekova (azatioprin, mikofenolat mofetil) (7,12).

Blaži hematološki poremećaji (limfopenija, granulocitopenija) u sistemskom lupusu ne zahtijevaju terapiju. Trombocitopenija s velikim rizikom krvarenja (trombociti ispod $10 \times 10^9/L$), te akutna hemolitička anemija liječe se visokom dozom steroida uključujući pulsnu primjenu (1 g kroz tri dana). Ukoliko nema odgovora potrebno je pokušati s intravenskim gamaglobulinima (400-1000 mg/kg/d), koji su relativno kontraindicirani su bolesnika s IgA deficijencijom. Bolesnici koji su odgovorili na imunoglobuline, a imaju česte relapse, su kandidati za splenektomiju. Ako je postignut zadovoljavajući odgovor na steroide dolazi u obzir uključiti drugi immunosupresiv (npr. azatioprin) s ciljem smanjenja doze steroida (7,13).

Neuropsihijatrijski lupus predstavlja veliki terapijski problem. Najčešći su izraženi kognitivni poremećaji za koje je dostatno praćenje. Psihoza i konvulzije se liječe antipsihoticima i antiepilepticima ukoliko se ne radi o aktivnom lupusu. No, ako je riječ o aktivnoj bolesti neophodne su visoke doze steroida i drugi immunosupresivi (npr. ciklofosfamid, azatioprin). Encefalopatija (organski moždani sindrom) i transverzalni mijelitis zahtijevaju pulsne doze steroida uz dodatak ciklofosfamida intravenski ako izostane učinak steroida. Ponekad dolazi u obzir i plazmafereza (7,8).

Cilj liječenja lupusnog nefritisa je postizanje remisije, te održavanje postignutog terapijskog odgovora ili remisije. Postiže se kombinacijom umjerene do visoke doze steroida i citotoksičkih lijekova tijekom 3-12 mjeseci (indukcijska terapija), a održavanje postignutog terapijskog odgovora ili remisije kroz 2-10 godina (terapija održavanja). Klinički terapijski odgovor se definira kao 50% redukcija proteinurije i stabilizacija bubrežne funkcije. Kompletne remisije se definira kao normalna bubrežna funkcija i odsustvo proteinurije, te uredan sediment urina (14). Odabir terapije ovisi o World Health Organisation (WHO) klasi patohistoloških promjena bubrega. Mezangioproliferativni glomerulonefritis (GN) i fokalni proliferativni GN pokazuju dobar odgovor na

steroidne, iako je u nekim slučajevima potrebno dodati azatioprin i mikofenolat mofetil. Difuzni proliferativni GN zahtijeva agresivniji terapijski pristup; primjenjuju se visoke doze steroida i ciklofosfamid u pulsnim dozama. Prema preporukama National Institute of Health (NIH) ciklofosfamid se primjenjuje pulsno u dozi 0,75-1 mg/m² mjesečno tijekom šest mjeseci, a potom svaki treći mjesec naredne dvije godine ili godinu dana nakon postizanja remisije. Toksičnost ciklofosfamida uključuje citopeniju, infekcije, mučninu, alopeciju, hemoragički cistitis (može se spriječiti primjenom mesne), ovarijalnu disfunkciju (može se smanjiti leuprolidom). Prema Euro-Lupus preporukama ciklofosfamid se primjenjuje u fiksnoj dozi 500 mg svaka dva tjedna kroz tri mjeseca nakon čega se nastavlja terapija održavanja s azatioprinom. Azatioprin nije pokazao značajnije učinke u indukcijskoj terapiji proliferativnog nefritisa (15,16). Mikofenolat mofetil je u studijama pokazao sličnu djelotvornost u usporedbi s ciklofosfamidom uz manju učestalost ozbiljnih infekcija i limfopenije. Primjenjuje se u dozi od 1-3 g/d ovisno o podnošljivosti probavnog sustava (mučnine, proljevi) i hematološkoj toksičnosti (17). U terapiji održavanja najznačajnije mjesto imaju mikofenolat mofetil i azatioprin iako podaci upućuju da azatioprin ne spriječava realps bolesti (18).

Posljednjih godina su za liječenje SLE-a u fazi ispitivanja brojne biološke supstance koje su usmjerene na depleciju B i T limfocita, ko-stimulatornu blokadu, inhibiciju citokina ili modulaciju komplementa (19). Rituksimab je kimeričko monoklonsko CD20 protutijelo koje se nalazi na pre i zrelih B limfocitima. Prve studije u manjeg broja SLE bolesnika pokazale su povoljne učinke rituksimaba, no dvije velike studije provedene u bolesnika s umjerenim i teškim oblikom bolesti (EXPLORER), te proliferativnim lupusnim nefritisom (LUNAR) nisu potvrdile očekivane rezultate (20,21,22). Epratuzumab je anti-CD22 monoklonsko protutijelo koje modulira funkciju B limfocita, pokazao je učinkovitost u smanjenju aktivnosti lupusa i smanjenju doze steroida (23). Belimumab je humano monoklonsko protutijelo koje veže B limfocitni stimulator (BlyS), te inhibira njegovu biološku aktivnost. BlyS je važan za preživljavanje B limfocita. Studije su pokazale povoljne učinke belimumaba u smanjenju aktivnosti lupusa (24). Abatacept je fuzijski protein citotoksičnog T-limfocitnog antigena (CTLA4) i imunoglobulina (CTLA4-Ig). Inhibira interakciju između B i T limfocita. Nije pokazao značajniji učinak u smanjenju aktivnosti lupusa u bolesnika s umjerenom aktivnom bolesti (25). No, u tijeku su studije u bolesnika s lupusnim nefritisom. Pored spomenutih, još nekoliko bioloških supstanci je u fazi ispitivanja, uključujući ataccept (TACI-Ig), abetimus (LJP 394;20-mer dsDNA), TRU-015 (CD20 SMIP), rontalizumab (humano anti IFN- α protutijelo), anti IL 10, edratide (hC-

DR1), eculizumab (anti-C5b), tocilizumab (anti-IL6R) i sirolimus (rapamycin) (19,26-32).

Inhibitori tumorskog nekrotizirajućeg čimbenika- α (anti TNF- α) mogu potaknuti stvaranje auto-protutijela. Opisano je i nekoliko slučajeva SLE-a nakon primjene TNF- α inhibitora u liječenju artritisa, stoga se ne očekuje njihova rutinska primjena u SLE-u (33). Ciklosporin (Cys) je inhibitor kalcineurina koji prekida aktivaciju T limfocita inhibicijom IL-2. Manje studije su pokazale po-

zitivniji učinak u bolesnika s proliferativnim lupus nefritisom, posebice na smanjenje proteinurije (34). Takrolimus je drugi inhibitor kalcineurina koji se pokazao uspješnim u bolesnika s lupusnim nefritisom (35).

Obećavajuće rezultate daje autologna transplantacija matičnih stanica, kao i transplantacija mezenhimskih matičnih stanica u bolesnika s refraktornim, životno ugrožavajućim oblikom sistemskog eritemskog lupusa (36,37).

Literatura

1. Ostensen M, Villiger PM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:135-9.
2. Wallace DJ. The use of chloroquine and hydroxychloroquine for non-infectious conditions other than rheumatoid arthritis or lupus: a critical review. *Lupus* 1996;5(suppl):559-64.
3. Edwards MH, Pierangeli S, Liu XW. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice. *Circulation* 1997;96:4380-4.
4. Fessler FJ, Alarcon GS, McGwin G, Roseman J, Bastian HM, Friedman AW. i sur. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XVI Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum* 2005;52:1473-80.
5. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong du LT, Sebbough D, Wechsler B. i sur. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with the control group. *Arthritis Rheum* 2004;50:3056-7.
6. Sfikakis PP, Mavrikakis M. Ophthalmologic monitoring for antimalarial toxicity. *J Rheum* 2004;31:1011-2.
7. Imboden J, Hellman DB, Stone JK, eds. *Current Rheumatology Diagnosis & Treatment*. 1st ed. Lange medical Books/McGraw-Hill. 2004.
8. Bertsias GK, Gordon C, Ioannidis JP, Boletis J. i sur. EULAR recommendations for the management of SLE. Report of a Task Force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis* 2008;67:195-205.
9. Burrows NP, Bhogal BS, Black MM, Rustin MH, Ishida-Yamamoto A, Kirtschig G. i sur. Bullous eruption of systemic lupus erythematosus: a clinicopathological study of four cases. *Br J Dermatol* 1993;128:332-8.
10. Coelho A, Souto ML, Cardoso CR, Salgado DR, Schamal TR, Waddington CM. i sur. Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus: a 65 series of Brazilian patients. *Lupus* 2005;14:434-9.
11. Gergely P, Csaky L, Gonzales-Cabello P. Immunological effects of retinoids. *Tokai J Exp Clin Med* 1990;15:235-9.
12. Abransom SM, Dobro J, Eberle MA. i sur. Acute reversible hypoxemia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1991;114:941-7.
13. Tsokos GC, Gordon C, Smolen JS, eds. *Systemic Lupus Erythematosus* 1th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier. 2007.
14. Houssiau FA, Ginzler EM. Current treatment of lupus nephritis. *Lupus* 2008;17:426-30.
15. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2004;43:197-208.
16. Houssiau FA, D'Cruz D. i sur. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Trial, a randomized trial of low dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-31.
17. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C. i sur. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-28.
18. Contreras G, Pardo V, Leclercq B. i sur. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971-80.
19. Haubitz M. New and emerging treatment approaches to lupus. *Biologics: Targets & Therapy* 2010;4:263-71.
20. Bhat P, Radhakrishnan J. B lymphocytes and lupus nephritis: new insights into pathogenesis and targeted therapies. *Kidney Int* 2008;73:261-8.
21. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ. i sur. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010;62:222-33.
22. Furie R, Looney KJ, Rovin B. i sur. Efficacy and safety of rituximab in subjects with proliferative lupus nephritis: results from the randomized, double-blind Phase III LUNAR Study. *Arthritis Rheum* 2009;60(Suppl 10):1149.
23. Wallace DJ, Hobbs K, Houssiau F. i sur. Randomised controlled trials of epratuzumab (anti CD-22-

MAB targeting B cells) reveal clinically meaningful reductions in corticosteroid use with favorable safety profile in moderate and severe flaring SLE patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl II):212.

24. Furie R, Petri M, Zamani O. i sur: BLISS-76 Study group. A phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumat* 2011;63(12):3918-30.

25. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R. i sur. Activity of abatacept in SLE: results of a 12th month phase II exploratory study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl 3):S70.

26. Lateef A, Petri M. Biologics in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:504-9.

27. Horowitz DM, Furie RA. Abetimus sodium: a medication for the prevention of lupus nephritis flares. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:1051-1507.

28. Stoeber ZM, Sharabi A, Molad Y. i sur. Treatment of lupus patients with a tolerogenic peptide, hC-DR1 (Edratide). Immunomodulation of gene expression. *Hum Immunol* 2009;33:77-82.

29. Furie R, Matis L, Rolins S. i sur. A single dose, placebo-controlled, double blind, phase I study of the humanized anti-C5 antibody hbG1 in patients with systemic lupus erythematosus. *American College of Rheumatology* 2004;Abstract.

30. Llorente L, Rishaud-Patin Y, Garcia-Padilla C. i sur. Clinical and biological effects of anti-IL 10 mo-

noclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000;43:1790-1800.

31. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH. i sur. 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.

32. Medina F, Fuentes J, Carranza I. i sur. Sirolimus: a potential treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:351.

33. Soffro E, Baumgartner M, Francis L. i sur. Induction of systemic lupus erythematosus with tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2010;37(1):204-5.

34. Moroni G, Doria A, Mosca M. i sur. A randomized pilot trial comparing cyclosporine versus azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:925-32.

35. Mok CC, Tong KH, To CH. i sur. Tacrolimus for induction therapy of diffuse proliferative lupus nephritis: an open labeled pilot study. *Kidney Int* 2005;68:813-17.

36. Farge D, Labopin M, Tyndall A. i sur. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years of experience from the European group for blood and marrow transplantation working party on autoimmune diseases. *Haematologica* 2010;95:284-95.

37. Liang J, Zhang H, Hua B. i sur. Allogeneic mesenchymal stem cells transplantation in refractory systemic lupus erythematosus: a pilot clinical study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1423-9.