

Nowe metody leczenia biologicznego w toczeniu rumieniowatym układowym

Aleksandra Cieplińska^{1,A,B,C,D,E}

ORCID: 0009-0003-3067-3978

Agnieszka Kuzio^{2,A,B,C,D,E}

ORCID: 0009-0007-7335-479X

Kinga Ziojła-Lisowska^{3,A,C,E,F}

ORCID: 0009-0001-9364-8150

¹ Powiatowe Centrum Zdrowia Sp. z o.o., Otwock;

² Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej, Rzeszów;

³ Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera, Kraków

A – koncepcja i projekt badań, B – gromadzenie danych, C – analiza i interpretacja danych, D – pisanie artykułu, E – krytyczna korekta artykułu, F – ostateczne zatwierdzenie artykułu

DOI: 10.26399/rmp.v30.2.2024/a.cieplinska/a.kuzio/k.ziojla-lisowska



STRESZCZENIE

Nowe metody leczenia biologicznego w toczeniu rumieniowatym układowym

Cieplińska A.¹, Kuzio A.², Ziojła-Lisowska K.³

¹ Powiatowe Centrum Zdrowia Sp. z o.o., Otwock; ² Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej, Rzeszów; ³ Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera, Kraków

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą zapalną, dotyczącą zarówno dorosłych, jak i dzieci. Jej zmienny przebieg utrudnia standaryzację leczenia pacjenta. Skomplikowana zależność między ryzykiem genetycznym a dysregulacją nabytej i wrodzonej komponenty odpowiedzi odpornościowej prowadzi do nadprodukcji interferonu (IFN) typu I i innych cytokin, aktywacji dopełniacza oraz odkładania się kompleksów immunologicznych, a ostatecznie do stanu zapalnego i uszkodzenia tkanek. Konwencjonalna terapia obejmuje leki przeciwzapalne i immunosupresyjne. Do tych grup należą leki przeciwmalaryczne, glikokortykosteroidy (GC) i terapie celowane. Jednakże pomimo standardowego leczenia immunosupresyjnego dochodzi do zaostrzeń choroby oraz pojawiania się skutków ubocznych prowadzonej terapii. Wspomniane działania niepożądane, konsekwencje wysokodawkowej immunosupresji i zwiększona wiedza na temat mechanizmów zaangażowanych w patogenezę SLE, a także dostępność leków biologicznych, doprowadziły do zastosowania środków biologicznych ukierunkowanych na różne ścieżki patogenetyczne. Z powodzeniem użyto belimumabu, leku nakierowanego na limfocyty B, który został zatwierdzony do leczenia SLE. W leczeniu stosuje się także rytuksymab (RTX), środek nakierowany przeciwko CD20 oraz anifrolumab, lek nakierowany na receptor IFN typu I. Wprowadzenie tych i szeregu innych leków biologicznych zapoczątkowało nową erę w leczeniu SLE.

Słowa kluczowe: toczeń rumieniowaty układowy, SLE, leczenie biologiczne, belimumab, anifrolumab

ABSTRACT

New Methods of Biological Treatment in Systemic Lupus Erythematosus

Cieplińska A.¹, Kuzio A.², Ziojła-Lisowska K.³

¹ District Health Center Sp. z o.o. in Otwock, Poland; ² St. Jadwiga Queen Clinical Provincial Hospital No. 2 in Rzeszów, Poland; ³ Ludwik Rydygier Memorial Specialized Hospital in Kraków, Poland

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune inflammatory disease affecting both adults and children. Its variable course complicates the standardization of patient treatment. The complex relationship between genetic risk and dysregulation of both innate and adaptive immune responses leads to overproduction of type I interferon (IFN) and other cytokines, complement activation and immune complex deposition, ultimately resulting in inflammation and tissue damage. Conventional therapy includes anti-inflammatory and immunosuppressive drugs such as antimalarials, glucocorticoids (GC) and targeted therapies. Despite standard immunosuppressive treatment, disease flares and therapy-related side effects occur. These adverse effects, the consequences of high-dose immunosuppression and the increasing knowledge of the mechanisms involved in SLE pathogenesis, along with the availability of biologic agents, have led to the use of biologics targeting different pathogenic pathways. Belimumab, a B-lymphocyte-targeting drug, has been successfully used and approved for the treatment of SLE. Other treatments include rituximab (RTX), targeting CD20, and anifrolumab, targeting the type I IFN receptor. The introduction of these and several other biologics has ushered in a new era in the treatment of SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus, SLE, biologic treatment, belimumab, anifrolumab

Wstęp

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) jest przewlekłą, wieloukładową chorobą autoimmunizacyjną o nieznannej etiologii i złożonej patogenezie, obejmującej czynniki: genetyczne, środowiskowe, hormonalne, epigenetyczne oraz immunoregulacyjne. Elementy te działają sekwencyjnie lub równocześnie, prowadząc do zmian w układzie odpornościowym [1]. Choroba charakteryzuje się występowaniem patogennych autoprzeciwciał i odkładaniem się w tkankach kompleksów immunologicznych, które prowadzą do wystąpienia stanu zapalnego w wielu narządach. Choć dokładne mechanizmy patofizjologiczne są niejasne, wiadomo, że aktywacja szlaku interferonu (IFN) typu I jest głównym mediatorem patogenetycznym [2]. Ten szlak sygnałowy, naśladując odpowiedź przeciwwirusową, wydaje się przyczyniać do immunopatologii poprzez wzmacnianie odpowiedzi autoreaktywnej, w tym z zaangażowaniem mechanizmów humoralnych. Ostatecznie prowadzi to do wytworzenia autoreaktywnych komórek plazmatycznych i produkcji przeciwciał przeciwjądrowych [1].

Toczeń rumieniowaty układowy dotyka głównie kobiety (stosunek 9:1) w wieku 15–45 lat, niemniej starszy wiek w momencie wystąpienia choroby jest uważany za dodatkowy czynnik ryzyka rozwoju uszkodzeń narządowych. Ogólna częstość występowania wynosi w Europie 20–517,5 przypadków na 100 000 osób.

Choroba może przebiegać według 3 wzorców aktywności w czasie: przewlekłe aktywne, nawracająco-remisyjne i długo nieaktywne oraz wpływać na wiele narządów, a objawy kliniczne i ich nasilenie są bardzo zróżnicowane [3]. Mogą obejmować m.in. zmiany skórne i w błonach śluzowych, w nerkach, w układach: pokarmowym, oddechowym i krążenia, objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego i neuropsychiatryczne, a także symptomy niespecyficzne, takie jak zmęczenie i gorączka [2]. Ze względu na różnorodne manifestacje kliniczne SLE ma ogromny wpływ na jakość życia pacjenta. Przewlekłe nasilenie choroby i zaostrzenia są bezpośrednio związane z wyższymi kosztami leczenia (leki, hospitalizacje, badania diagnostyczne, wizyty u specjalistów), narastaniem uszkodzeń narządowych i przedwczesną śmiertelnością (stosunek 2–4:1 w porównaniu z populacją kontrolną). W SLE, podobnie jak w innych chorobach przewlekłych, uszkodzenie narządów jest z definicji nieodwracalne [3].

Rozpoznanie SLE może stanowić wyzwanie i chociaż ustalono kilka kryteriów klasyfikacji, ich użyteczność w warunkach klinicznych jest nadal przedmiotem dyskusji. Żadna pojedyncza cecha kliniczna ani nieprawidłowość w wynikach badań laboratoryjnych nie mogą potwierdzić diagnozy. Zamiast tego chorobę

diagnozuje się na podstawie zestawu objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz odpowiednich badań laboratoryjnych.

Charakterystyczną cechą SLE są przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) – ich obecność jest niezbędną do postawienia rozpoznania według aktualnych kryteriów klasyfikacyjnych ACR/EULAR 2018. Dodatni wynik ANA stwierdza się w ponad 97% przypadków choroby. Można go jednak zaobserwować również w innych zaburzeniach i u znacznej części zdrowej populacji, a jego swoistość wynosi zaledwie 20%. Dlatego też dodatni wynik ANA nie potwierdza diagnozy SLE, ale ujemny sprawia, że jest ona znacznie mniej prawdopodobna. Inny typ przeciwciał to przeciwciała przeciwko dwuniciowemu kwasowi dezoksyrybonukleinowemu (dsDNA), które mają ponad 95% swoistości wobec SLE, ale występują jedynie u ok. 60–70% pacjentów. Zatem ujemny wynik anty-dsDNA nie wyklucza rozpoznania. Ich obecność może potwierdzić test immunofluorescencyjny na komórkach *Critidia luciliae*. W SLE przeciwciała anty-dsDNA mogą korelować z aktywnością choroby i rozwojem toczniowego zapalenia nerek. U pacjentów z SLE lub jego podejrzeniem wykonuje się także badanie składowych dopełniacza C3 i C4, których niski poziom wskazuje na ich zużycie i może korelować z aktywnością choroby. Wykonuje się także oznaczenie markerów stanu zapalnego. Stężenie białka C-reaktywnego jest zwykle prawidłowe, podobnie jak prokalcytonina – służą one do różnicowania z infekcją. W celu oceny stopnia zaawansowania wykonuje się pełną morfologię krwi, badania czynności wątroby i nerek oraz pozostałe badania w zależności od zajęcia konkretnych narządów [4].

Zgodnie z kryteriami klasyfikacyjnymi ACR/EULAR 2018 postawienie rozpoznania SLE jest możliwe po uzyskaniu co najmniej 10 punktów spośród domen klinicznych i immunologicznych, z zastrzeżeniem, że co najmniej 1 kryterium kliniczne zostanie spełnione oraz gdy pacjent ma potwierdzoną obecność ANA we krwi w mianie powyżej 1:80. Wyróżnia się 7 kryteriów klinicznych, do których zalicza się domeny: konstytucyjną, skórą, neurologiczną, hematologiczną, nerkową, zapalenie stawów i/lub błon surowiczych, oraz 3 kryteria immunologiczne, w których bierze się pod uwagę obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, wysoko swoistych autoprzeciwciał dla SLE (anty-dsDNA, anty-Sm) oraz stężenie składowych C3 i C4 dopełniacza. Za każdą składową pacjent uzyskuje określoną liczbę punktów, które następnie sumuje się i sprawdza, czy wynik przekracza próg konieczny do rozpoznania choroby [5].

Leczenie tocznia rumieniowatego układowego koncentruje się na kontrolowaniu stanu zapalnego, zapobieganiu uszkodzeniom narządów, poprawie jakości

życia i osiągnięciu niskiej aktywności choroby lub remisji w celu zapewnienia długoterminowego przeżycia [2]. Postępowanie jest głównie podyktowane zajęciem układów narządów [4].

Celem niniejszego artykułu był przegląd literatury na temat leków stosowanych w leczeniu SLE, ze szczególnym uwzględnieniem leczenia biologicznego. Do identyfikacji odpowiednich badań wykorzystano wyszukiwarkę PubMed/MEDLINE. Przedmiotem poszukiwań były publikacje prezentujące najnowocześniejszą wiedzę w tej dziedzinie [6].

Farmakoterapia toczenia rumieniowatego układowego

W leczeniu zaburzeń immunologicznych w SLE stosuje się głównie leki przeciwzapalne i immunosupresyjne. Do tych grup należą leki przeciwmalaryczne, glikokortykosteroidy (GC) i terapie celowane. Leczenie chorób autoimmunizacyjnych za pomocą leków przeciwmalarycznych ma długą historię, a chlorochina (CQ) i hydroksychlorochina (HCQ) są ciągle jednymi z podstawowych leków. Główne skutki leków przeciwmalarycznych to blokowanie receptorów Toll-podobnych oraz hamowanie: aktywności lizosomów i autofagów, sygnalizacji i wydzielania prozapalnych cytokin, proliferacji komórek T [7, 8, 9].

Hydroksychlorochina jest ogólnie dobrze tolerowana i wykazano, że zmniejsza ryzyko zaostrzeń choroby [10], wydłuża oczekiwaną długość życia [11], zmniejsza ryzyko zakrzepicy [12] i ma pozytywny wpływ na choroby skóry [13] oraz objawy z układu mięśniowo-szkieletowego. Co ważne, wczesne zastosowanie HCQ bywa korzystne, ponieważ może spowodować spadek stężenia cytokin zapalnych i IFN typu I u pacjentów z niepełnym SLE [14]. Stosowanie HCQ podczas ciąży zmniejsza również ryzyko przedwczesnego porodu [15, 16] i bloku serca płodu u matek anty-Ro-dodatnich [17].

Istnieją dane potwierdzające stosowanie innych leków przeciwmalarycznych (m.in. CQ i chinakryna) w leczeniu SLE, ale np. wyższy wskaźnik toksyczności wobec siatkówki w przypadku CQ ogranicza jej powszechne stosowanie [18]. Obecnie w Polsce leki te nie są dostępne.

Skutki uboczne stosowania HCQ mogą obejmować zaburzenia żołądkowo-jelitowe, rzadziej toksyczność względem siatkówki, która może prowadzić nawet do ślepoty [19], oraz kardiomiopatię. Uszkodzenie siatkówki można ograniczyć poprzez odpowiednie dawkowanie i coroczne badania przesiewowe po pierwszych 5 latach stosowania HCQ [20]. Monitorowanie poziomu HCQ we krwi może być również przydatne do identyfikowania pacjentów o podwyższonym ryzyku toksyczności względem siatkówki [21].

Glikokortykosteroidy mogą szybko zmniejszyć aktywność choroby na początku terapii, ale zaleca się wczesne odstawienie tej grupy leków także w nefropatii toczniowej (LN) – rekomendacje EULAR/ERA-EDTA. Siła GC w łagodzeniu stanu zapalnego jest powiązana z szerokim spektrum wpływu na układ odpornościowy – GC zmniejszają bowiem wydzielanie cytokin, ekspresję cząstek, hamują ruch leukocytów i ich dostęp do miejsc zapalenia oraz zakłócają funkcje leukocytów, fibroblastów i komórek śródbłonka [22]. Są one tradycyjnie stosowane jako szybko działający sposób uzyskania kontroli nad aktywnością choroby. W przypadku toczniowego zapalenia nerek, ciężkich zmian hematologicznych lub chorób ośrodkowego układu nerwowego pożądanym jest ograniczenie dawkowania steroidów jedynie do niezbędnych przypadków i stopniowa redukcja dawek, jeśli to możliwe, ponieważ stosowanie steroidów silnie koreluje z kumulacją uszkodzeń w czasie u pacjentów [23, 24].

Oprócz leków przeciwmalarycznych i GC wybór dodatkowych metod leczenia pacjentów z SLE zależy od objawów choroby u pacjenta. W przypadku zapalenia stawów: metotreksat [25], leflunomid [26] i mykofenolan mofetylu [27] mogą przynieść korzyści i pozwolić na zmniejszenie dawki steroidów. Wykazano również, że metotreksat ogólnie łagodzi globalną aktywność SLE [25]. Podobne właściwości ma także azatiopryna [18]. Natomiast leczenie cyklofosfamidem jest zwykle zarezerwowane dla objawów ze strony narządów, takich jak zajęcie ośrodkowego układu nerwowego lub toczniowe zapalenie nerek. Ponieważ standardowe leczenie immunosupresyjne jest nieswoiste, opracowano leki biologiczne i przygotowywanych jest kilka innych, których celem jest osiągnięcie celowanej immunomodulacji, remisji choroby i poprawy jakości życia.

Najnowsze osiągnięcia terapeutyczne

Występowanie zaostrzeń, zajęcie narządów docelowych, niewystarczająca odpowiedź u niektórych pacjentów z SLE na konwencjonalne leczenie immunosupresyjne oraz działania niepożądane szeroko stosowanych leków immunosupresyjnych przyczyniły się do wprowadzenia środków biologicznych do leczenia SLE [28, 29]. Zastosowano leki ukierunkowane na różne ścieżki patogenetyczne. W szczególności badane są środki nakierowane na komórki B, IFN oraz inhibitory czynnika martwicy nowotworu (TNF- α).

Do leków biologicznych stosowanych i wykazujących korzystne działanie w SLE zalicza się: belimumab [30, 31, 32, 33], anifrolumab, ustekinumab oraz rytuksymab (RTX) [34, 35, 36], który jest stosowany *off-label*. Badane są także inne środki biologiczne ukierunkowane na limfocyty B [37].

Belimumab

Belimumab jest w pełni humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym anti-CD257, blokującym efekt czynnika z rodziny TNF, aktywującego limfocyty typu B. Został zatwierdzony do leczenia SLE u dorosłych i dzieci odpowiednio w 2011 i 2019 r. i był pierwszym lekiem na SLE zatwierdzonym przez FDA od ponad 50 lat. W przeciwieństwie do RTX, który został opracowany poza dziedziną reumatologii, belimumab został opracowany z myślą o SLE. Jest to lek o udowodnionej skuteczności w kontrolowaniu aktywności choroby, ograniczaniu zaostrzeń i umożliwianiu redukcji dawki GC. Belimumab należy rozważyć u pacjentów z toczniem bez zajęcia nerek, nieodpowiednio reagujących na HCQ, GC i leki immunosupresyjne [18]. Lepszą odpowiedź obserwuje się u pacjentów z zajęciem skóry i układu mięśniowo-szkieletowego. Wykazano również, że belimumab zmniejsza albuminurię i łagodzi objawy neuropsychiatryczne w toczniu [38]. Chociaż lek ten jest wskazany u pacjentów z toczniem bez zajęcia nerek, obecnie istnieją badania wykazujące obiecujące wyniki w leczeniu toczniowego zapalenia nerek. W LN leczenie belimumabem doprowadziło do poprawy funkcji nerek [39]. Belimumab zmniejszał także ryzyko zgonu związanego z zajęciem tych narządów. W kilku badaniach podejmowano próby sekwencyjnego stosowania RTX, a następnie belimumabu [40, 41], a także jednoczesnego stosowania obu leków. Wyniki są obiecujące [42], wskazują na możliwy efekt synergiczny [43].

Rytuksymab

Rytuksymab jest jednym z najstarszych przeciwciał monoklonalnych anti-CD20, niszczącym limfocyty B poprzez indukowanie śmierci komórkowej. Lek ten zmniejsza liczbę limfocytów B, oszczędzając przy tym komórki macierzyste i plazmatyczne, ponieważ nie zawierają one wspomnianego antygeny. Rytuksymab niszczy limfocyty B poprzez cytotoksyczność zależną od przeciwciał i dopełniacza, indukuje apoptozę komórek B oraz zmniejsza proliferację [44].

Głównymi wskazaniami do stosowania RTX są różnego rodzaju chłoniaki niezłośliwe oraz przewlekła białaczka limfocytowa. Korzystne działanie wykazuje również w ziarniniakowości z zapaleniem naczyń, innych zapaleniach naczyń związanych z obecnością przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilii oraz w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. W dotychczasowych wskazaniach ma dobrze poznany profil bezpieczeństwa [45]. Można go także stosować w leczeniu opornego na leczenie SLE z objawami nerkowymi i neuropsychiatrycznymi. W kompleksowym przeglądzie wykazano, że RTX powoduje znaczną poprawę w zakresie objawów ogólnoustrojowych

u >90% przypadków tocznia. Zmniejsza też aktywność choroby oraz przyczynia się do zmniejszenia dawek steroidów. Jest także korzystny w leczeniu zapalenia stawów i trombocytopenii. Lek nie został jeszcze zatwierdzony przez Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) do leczenia SLE, ponieważ w niektórych badaniach nie osiągnięto głównych punktów końcowych [44], aczkolwiek może być stosowany *off-label*. Dotyczy to zwłaszcza wspomnianych wcześniej trudnych przypadków ciężkiego toczniowego zapalenia nerek lub tocznia z objawami neuropsychiatrycznymi [6]. W przeprowadzonych randomizowanych badaniach klinicznych, oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo leku, nie udało się osiągnąć pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych, jednakże wykazano korzystne efekty w grupie leczonej, w skład której wchodziło Afroamerykanie i Latynosi [46].

Stwierdzono także, że lek zmniejsza częstotliwość zaostrzeń. Ponadto, grupa pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek wykazała znaczną poprawę w zakresie stężenia składników dopełniacza i miana przeciwciał anti-dsDNA. We wspomnianych badaniach poddano również ocenie bezpieczeństwo leku [44]. Większość działań niepożądanych dotyczyła infekcji górnych dróg oddechowych i działań związanych bezpośrednio z infuzją. U żadnego pacjenta nie rozwinęła się postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, chociaż w literaturze opisano pojedyncze przypadki [46].

Nie ma wątpliwości, że terapie ukierunkowane na limfocyty B są fundamentem w leczeniu SLE. Chociaż w randomizowanych badaniach klinicznych nie udało się osiągnąć pierwszorzędowych punktów końcowych dla RTX, zmniejszenie liczby komórek CD20-dodatnich dało obiecujące wyniki w warunkach klinicznych. Jednakże nadal wymaga wyjaśnienia, która grupa pacjentów z aktywnym SLE odniosłaby korzyści ze stosowania leków niszczących limfocyty B [46].

Okrelizumab, obinutuzumab, ofatumumab i inne

Jako alternatywną metodę leczenia pacjentów nieodpowiadających na leczenie RTX w SLE zaproponowano nowszą generację humanizowanych środków anti-CD20, dopuszczonych do leczenia stwardnienia rozsianego i nowotworów złośliwych z komórek B, takich jak ofatumumab i okrelizumab. Leki te rzadziej powodują powstawanie przeciwciał przeciwciał, a przeciwciała monoklonalne drugiej generacji, takie jak obinutuzumab, powodują gwałtowniejszy spadek liczby limfocytów B [47].

Okrelizumab charakteryzuje się większymi efektami cytotoksyczności zależnej od przeciwciał i niższymi efektami cytotoksyczności zależnej od dopełniacza w porównaniu z RTX u pacjentów z SLE. Lek ten

badano z korzystnym skutkiem u pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek, wykazano jednak wysoki odsetek poważnych infekcji [44] i z tego względu zdecydowano o przedwczesnym zakończeniu leczenia pacjentów w próbie badawczej. Niemniej, wstępne wyniki sugerowały, że okrelizumab może wykazywać pewną skuteczność w leczeniu LN [48].

Obinutuzumab oraz ofatumumab są lekami ukierunkowanymi na limfocyty B, które również można podawać pacjentom z SLE. Badania przeprowadzone *in vitro* wykazały, że środki te mogą indukować większą cytotoksyczność limfocytów B. Następnie zasugerowano, że można je podawać u pacjentów z toczniem, którzy nie odpowiadają na leczenie RTX lub wystąpiły u nich reakcje nadwrażliwości na wlew leku [44].

W przeprowadzonych badaniach stwierdzono, że ofatumumab u wielu pacjentów może powodować poprawę serologicznych markerów aktywności choroby, a u połowy pacjentów z LN osiągnięto remisję nerkową w ciągu 6 miesięcy [48]. Ofatumumab jest dobrze przyjmowany i może stanowić alternatywną metodę leczenia SLE, ukierunkowaną na limfocyty B [44].

Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko innym cząsteczkom powierzchniowym komórek B są również testowane w SLE, ale dotychczas nie uzyskano istotnych efektów terapeutycznych [3]. Jednym z nich jest obekselimab – humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-CD19, skierowane przeciwko FcγR1b, który jest odwracalnym inhibitorem komórek B. Postawiono hipotezę, że leczenie biologiczne ukierunkowane na komórki CD19 może prowadzić do znacznego zmniejszenia liczby limfocytów B i komórek plazmatycznych u pacjentów z toczniem. Lek oceniano w randomizowanym badaniu z udziałem pacjentów z umiarkowanym SLE [44], jednakże nie wykazano obiecujących efektów [6], nie osiągnięto pierwszorzędnego punktu końcowego i nie przeprowadzono dalszych badań [44].

Innym lekiem jest epratuzumab – humanizowane przeciwciało wiążące się z glikoproteiną CD22 na powierzchni dojrzałych komórek B [48] i przekazujące im sygnał negatywny, prowadzący do hamowania ich aktywności komórkowej [6]. Przeprowadzone badania kliniczne, oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo leku, zostały jednak przedwcześnie przerwane i wykazały, że u pacjentów leczonych epratuzumabem w skojarzeniu ze standardową terapią nie zaobserwowano poprawy wskaźników odpowiedzi w porównaniu z obserwowaną poprawą w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu ze standardową terapią [48].

Anifrolumab

Anifrolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ [49] skierowanym przeciwko receptorowi

IFN typu I, który może odgrywać rolę w patogenezie SLE. Mutacja genetyczna polegająca na wzmocnieniu funkcji w szlaku IFN może wiązać się bowiem z większym ryzykiem choroby. Pacjenci z rozpoznaniem SLE i potwierdzonym wysokim poziomem IFN typu I mogą mieć bardziej aktywną chorobę i toczniowe zapalenie nerek lub inne ciężkie objawy.

Anifrolumab, który wiąże się z receptorem IFN typu I, wykazał dobre wyniki u pacjentów cierpiących na twardzinę ograniczoną (LoSc). Ponieważ zaobserwowano podobieństwa w odpowiedzi IFN pomiędzy LoSc a SLE, lek ten testowano również u pacjentów z tą chorobą. W przeprowadzonych badaniach klinicznych, oceniających bezpieczeństwo i skuteczność leku, stwierdzono, że anifrolumab istotnie zmniejszał aktywność choroby w porównaniu z grupą placebo, przy większej sile efektu u pacjentów z wysoką sygnaturą IFN. Osiągnięto także szybszy efekt w redukcji dawek GC [6]. Wyniki wykazały również, że niepożądane zdarzenia u pacjentów w grupie otrzymującej lek obejmowały zakażenia dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli i reakcje związane z podaniem leku, jednakże liczba tych zdarzeń była niższa niż w grupie placebo [48]. Badania te doprowadziły do zatwierdzenia anifrolumabu przez FDA w leczeniu SLE o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z wyłączeniem pacjentów z toczniowym zapaleniem nerek lub zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. Został również zatwierdzony przez Europejską Agencję Leków w 2022 r. jako dodatkowa metoda leczenia dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego SLE, pomimo leczenia konwencjonalnego [44].

Od czasu aktualizacji zaleceń dotyczących postępowania w SLE i LN, opublikowanych w 2019 i 2020 r., tempo nowych zmian w możliwościach leczenia znacznie wzrosło. Postępy te dały impuls do aktualizacji zaleceń European Alliance of Associations for Rheumatology w 2023 r. Jedno z nich sugeruje, że w przypadku pacjentów niereagujących na HCQ lub tych, którzy nie są w stanie zmniejszyć dawki GC poniżej poziomu akceptowalnego dla leczenia przewlekłego, należy rozważyć dodanie leków immunomodulujących/immunosupresyjnych i/lub leków biologicznych (np. belimumabu lub anifrolumabu). Ponadto podkreślono, że leczenie aktywnej choroby skóry powinno obejmować środki stosowane miejscowo, leki przeciwmalaryczne oraz/lub GC systemowe w miarę potrzeb, z uwzględnieniem rozważenia metotreksatu, mykofenolatu, anifrolumabu lub belimumabu jako terapii drugiego rzutu [50].

Obecnie brak danych dotyczących stosowania anifrolumabu u kobiet w ciąży lub karmiących piersią oraz u pacjentów pediatrycznych. Dane dotyczące pacjentów geriatrycznych (w wieku 65 lat i starszych) są ograniczone. Niektóre z tych kwestii prawdopodobnie

będą rozpatrywane w trakcie kolejnych – już trwających – badań nad lekiem [51].

Od 1.09.2023 r. anifrolumab jest dostępny w Polsce w ramach programu lekowego. Objęto go refundacją dla pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią SLE [52]. Głównym wskazaniem do jego zastosowania jest uzupełniające leczenie u dorosłych pacjentów z aktywnym, seropozytywnym SLE mimo stosowania standardowego leczenia [53]. Trwa wiele badań klinicznych nad anifrolumabem, które wzbogacą wiedzę na temat efektów leczenia [51].

Ustekinumab

Ustekinumab jest w pełni humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko podjednostce p40, występującej zarówno na budującej część interleukinie (IL) 12, jak i IL-23. Interleukina 12 odgrywa kluczową rolę w indukowaniu różnicowania komórek T pomocniczych (Th) do komórek Th1, a IL-23 w aktywacji komórek Th17 i późniejszym wydzielaniu IL-17 [54]. Podwyższone poziomy stężenia wspomnianych IL wykryto w próbkach surowicy i tkanek od pacjentów z SLE, przy czym ekspresja wspólnej podjednostki p40 była zwiększona u nieleczonych pacjentów w porównaniu z pacjentami leczonymi.

Ustekinumab został zatwierdzony do stosowania u pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów. Skuteczność i bezpieczeństwo leku u pacjentów z aktywnym SLE oceniano w randomizowanych badaniach klinicznych. Wysunięto wniosek, że ustekinumab nie wykazał wyższości nad placebo w populacji dorosłych z aktywnym SLE, ale działania niepożądane były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa leku. Pomimo tendencji wskazującej na możliwość większego ograniczenia stosowania steroidów w grupie leczonej w porównaniu z grupą placebo nie było wystarczających dowodów na poparcie kontynuacji stosowania ustekinumabu u pacjentów z SLE [53].

Inhibitory kinaz janusowych

Kinazy janusowe (JAK) to wewnątrzkomórkowe kinazy tyrozynowe, które przekazują sygnały za pomocą cytokin poprzez fosforylację innych białek, zwłaszcza białek transduktora sygnałowego i aktywatora transkrypcji (STAT) [56]. Wyróżniamy 4 typy JAK: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2. Od JAK1 i JAK3 zależnych jest wiele cytokin, m.in.: IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21. JAK1 jest także kluczowa dla IL-6, IL-11, czynnika hamującego białaczkę, czynnika stymulującego kolonie granulocytów oraz IFN. JAK2 z kolei jest istotna dla cytokin wykazujących działanie zbliżone do hormonów – prolaktyny, hormonu wzrostu, erytropoetyny,

trombopoetyny, a także dla IL-3, IL-5 oraz czynnika stymulującego kolonie granulocytów i makrofagów. Mimo iż początkowo uznawano, że TYK2 jest związana z działaniem IFN, późniejsze badania wykazały, że jest powiązana głównie z IL-12 [57, 58]. Nieprawidłowa aktywacja szlaku JAK i STAT jest powszechna w SLE, przyczyniając się do uszkodzeń w tkankach docelowych [56].

Inhibitory JAK wiążą się z enzymatycznie aktywną domeną JAK, blokując w ten sposób jej aktywność i indukowane przez cytokiny przekazywanie sygnału [6]. Leki te zostały zatwierdzone do leczenia kilku chorób reumatycznych, ale dotychczas nie do leczenia SLE. Niemniej, tofacytynib, baricytynib i deukrawacytynib wykazały pewną skuteczność w leczeniu tej choroby. Stwierdzono, że tofacytynib, inhibitor JAK1/3, obniżał poziom cholesterolu, poprawiał czynność naczyń i zmniejszał stężenie IFN typu I u pacjentów z SLE. Baricytynib, inhibitor JAK1/2, wykazywał znaczną poprawę w zakresie wysypek toczniowych i zapalenia stawów w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu fazy 2 i 3, ale wyników niestety nie udało się powtórzyć w innym badaniu klinicznym fazy 3 [56, 59, 60]. Deukrawacytynib, selektywny inhibitor kinazy tyrozynowej 2 (TYK2), zapewniał większy odsetek odpowiedzi niż placebo w międzynarodowym, randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym SLE i będzie badany w innych, większych badaniach. Istnieje potencjał wykorzystania TYK2 jako obiecującej terapii w SLE [56].

Podsumowanie

Aby uniknąć długotrwałego narażenia na GC, w przypadku SLE zaleca się wczesne zastosowanie leków immunosupresyjnych. Leczenie uzupełniające belimumabem oraz anifrolumabem należy rozważyć u pacjentów, którzy nie odpowiadają na kombinacje HCQ i GC z lekami immunosupresyjnymi lub bez nich. Obecne zalecenia nie wymagają wcześniejszego niepowodzenia leczenia jednym lub większą liczbą leków konwencjonalnych przed rozpoczęciem leczenia czynnikiem biologicznym, chociaż w większości przypadków rozsądne może być wypróbowanie co najmniej jednego konwencjonalnego leku immunosupresyjnego. Pomimo że belimumab wykazał skuteczność zarówno w badaniach klinicznych, jak i w warunkach rzeczywistych i ma bezpieczny, długoterminowy profil skutków ubocznych, nie jest panaceum na wszystkie objawy u pacjentów z SLE. W badaniach klinicznych co najmniej 40% pacjentów z SLE nie wykazało klinicznie znaczącej odpowiedzi na belimumab, co sugeruje, że aktywność choroby zależy od innych szlaków. Ponadto, biorąc pod uwagę jego koszt, belimumab jest rzadko dostępny jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z SLE.

W przypadku anifolumabu szybka indukcja poprawy klinicznej stanowi jedną z głównych zalet leczenia. Aspekt ten jest bardzo istotny w przypadku zmian skórnych, gdyż pozwala na ograniczenie rozwoju zmian bliznowatych, dyspigmentacji i łysienia bliznowaciejącego, które mogą mieć wpływ na codzienne życie pacjentów. Co więcej, anifrolumab może również skutecznie przeciwdziałać objawom w obrębie błony śluzowej, które zaliczają się do spektrum trudnych cech toczenia [61, 62]. Również niski wskaźnik działań niepożądanych sprawia, że terapia tym lekiem jest łatwa w prowadzeniu i potencjalnie wiąże się z wysokim stopniem przestrzegania zaleceń przez pacjenta.

Wprowadzenie RTX, belimumabu oraz leków biologicznych ukierunkowanych na limfocyty B otworzyło nową erę w leczeniu SLE i rozszerzyło spektrum terapeutyczne we wszystkich podgrupach pacjentów z toczeniem. Trwają prace nad nowymi czynnikami biologicznymi i małymi cząsteczkami ukierunkowanymi na różne ścieżki patogenetyczne. Chociaż osiągnięto znaczny postęp w leczeniu SLE, potrzebne są dalsze prace, aby w dalszym ciągu uwzględniać postępy terapeutyczne i zapewnić lepszą jakość życia pacjentów z tą chorobą.

Piśmiennictwo

1. Doglio M., Alexander T., Del Papa. N. i in.: New insights in systemic lupus erythematosus: From regulatory T cells to CAR-T-cell strategies. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 150(6): 1289–1301.
2. Bruce I.N., Golam S., Steenkamp J. i in.: Indirect treatment comparison of anifrolumab efficacy versus belimumab in adults with systemic lupus erythematosus. *J Comp Eff Res* 2022; 11(10): 765–777.
3. de Larrinoa I.R.F.F., Lozano M.J.C., Fernández-Cid C.M. i in.: Preventing organ damage in systemic lupus erythematosus: the impact of early biological treatment. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2022; 22(7): 821–829.
4. Justiz Vaillant A.A., Goyal A., Varacallo M.: Systemic Lupus Erythematosus; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/> (dostęp 4.01.2024).
5. Aringer M., Costenbader K., Daikh D. i in.: 2019 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1151–1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819.
6. Pawlak-Buś K., Schmidt W., Dudziec E. i in.: Current treatment of systemic lupus erythematosus: A clinician's perspective. *Rheumatology International* 2023; 43: 1395–1407.
7. Ziegler H.K., Unanue E.R.: A decrease in macrophage antigen catabolism caused by ammonia and chloroquine is associated with inhibition of antigen presentation to T cells. *Proc Natl Acad Sci* 1982; 79:175–178. doi: 10.1073/pnas.79.1.175.
8. Sperber K., Quraishi H., Kalb T.H. i in.: Selective regulation of cytokine secretion by hydroxychloroquine: inhibition of interleukin 1 alpha (IL-1-alpha) and IL-6 in human monocytes and T cells. *J Rheumatol* 1993; 20: 803–808.
9. Kyburz D., Brentano F., Gay S.: Mode of action of hydroxychloroquine in RA-evidence of an inhibitory effect on toll-like receptor signaling. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 458–459. doi: 10.1038/ncprheum0292.
10. Almeida-Brasil C.C., Hanly J.G., Urowitz M. i in.: Flares after hydroxychloroquine reduction or discontinuation: Results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 370–378.
11. Shinjo S.K., Bonfá E., Wojdyla D. i in.: Antimalarial treatment may have a time-dependent effect on lupus survival: data from a multinational Latin American inception cohort. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 855–862.
12. Petri M., König M.F., Li J. i in.: Association of higher hydroxychloroquine blood levels with reduced thrombosis risk in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73: 997–1004.
13. Shipman W.D., Vernice N.A., Demetres M. i in.: An update on the use of hydroxychloroquine in cutaneous lupus erythematosus: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82: 709–722.
14. Lambers W.M., Westra J., Bootsma H. i in.: Hydroxychloroquine suppresses interferon-inducible genes and B cell activating factor in patients with incomplete and new-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2021; 48: 847–851.
15. Olsen N.J., McAloose C., Carter J. i in.: Clinical and immunologic profiles in incomplete lupus erythematosus and improvement with hydroxychloroquine treatment. *Autoimmune Dis* 2016; 2016: 8791629.
16. Balevic S.J., Weiner D., Clowse M.E.B. i in.: Hydroxychloroquine PK and exposure-response in pregnancies with lupus: the importance of adherence for neonatal outcomes. *Lupus Sci Med* 2022 9: e000602.
17. Izmirly P., Kim M., Friedman D.M. i in.: Hydroxychloroquine to prevent recurrent congenital heart block in fetuses of anti-SSA/Ro-positive mothers. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 292–302.
18. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Andersen J. i in.: EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update.
19. Muller R.: Systemic toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine: prevalence, mechanisms, risk factors, prognostic and screening possibilities. *Rheumatology International* 2021; 41: 1189–1202.
20. Rosenbaum J.T., Costenbader K.H., Desmarais J. i in.: American College of Rheumatology, American Academy of Dermatology, Rheumatologic Dermatology Society, and American Academy of Ophthalmology 2020 joint statement on hydroxychloroquine use with respect to retinal toxicity. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73: 908–911.
21. Petri M., Elkhalfa M., Li J. i in.: Hydroxychloroquine blood levels predict hydroxychloroquine retinopathy. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 448–453.
22. Jia W.Y., Zhang J.J.: Effects of glucocorticoids on leukocytes: genomic and non-genomic mechanisms. *World J Clin Cases* 2022; 10: 7187–7194. doi: 10.12998/wjcc.v10.i21.7187.
23. Ugarte-Gil M.F., Mak A., Leong J. i in.: Impact of glucocorticoids on the incidence of lupus-related major organ damage: A systematic literature review and meta-regression analysis of longitudinal observational studies. *Lupus Sci Med* 2021; 8: e000590.
24. Apostolopoulos D., Kandane-Rathnayake R., Louthrenoo W. i in.: Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus with no clinical or serological disease activity: A multicentre cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e24-e30.
25. Sakthiswary R., Suresh E.: Methotrexate in systemic lupus erythematosus: A systematic review of its efficacy. *Lupus* 2014; 23: 225–235.
26. Carrión-Barberà I., Polino L., Mejía-Torres M. i in.: Leflunomide: A safe and effective alternative in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2022; 21: 102960.
27. Olivieri G., Ceccarelli F., Natalucci F. i in.: Five-years drug survival of mycophenolate mofetil therapy in patients with systemic lupus erythematosus: comparison between renal and non-renal involvement. *Joint Bone Spine* 2021; 88: 105246.
28. Marinho A., Delgado A., J., Fortuna J. i in.: Biological therapy in systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, and Sjögren's syndrome: Evidence and practice-based guidance. *Front Immunol* 2023; 14: 1117699.
29. Bakshi J., Segura B.T., Wincup C. i in.: Unmet needs in the pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 55: 352–367.
30. Navarra S.V., Guzmán R.M., Gallacher A.E. i in.: Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377: 721–731.
31. Blair H.A., Duggan S.T.: Belimumab: A review in systemic lupus erythematosus. *Drugs* 2018; 78: 355–366.

32. Poh Y.J., Baptista B., D'Cruz D.P.: Subcutaneous and intravenous belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: A review of data on subcutaneous and intravenous administration. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13: 925–938.
33. Wallace D.J., Ginzler E.M., Merrill J.T. i in.: Safety and efficacy of belimumab plus standard therapy for up to thirteen years in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 1125–1134.
34. Merrill J.T., Neuwelt C.M., Wallace D.J. i in.: 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.
35. Pirone C., Mendoza-Pinto C., van der Windt D.A. i in.: Predictive and prognostic factors influencing outcomes of rituximab therapy in systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 47: 384–396.
36. Iwata S., Saito K., Hirata S. i in.: Efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2018; 27: 802–811.
37. Lee W.S., Amengual O.: B cells targeting therapy in the management of systemic lupus erythematosus. *Immunol Med* 2020; 43: 16–35.
38. Plüß M., Tampe B., Niebusch N. i in.: Clinical efficacy of routinely administered belimumab on proteinuria and neuropsychiatric lupus. *Front Med* 2020; 7: 222.
39. Furie R., Rovin B.H., Houssiau F. i in.: Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med* 2020; 383: 1117–1128.
40. Shipa M., Embleton-Thirsk A., Parvaz M. i in.: Effectiveness of belimumab after rituximab in systemic lupus erythematosus: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2021; 174: 1647–1657.
41. Petricca L., Gigante M.R., Paglionico A. i in.: Rituximab followed by belimumab controls severe lupus nephritis and bullous pemphigoid in systemic lupus erythematosus refractory to several combination therapies. *Front Med* 2020; 7: 553075.
42. Kraaij T., Arends E.J., van Dam L.S. i in.: Long-term effects of combined B-cell immunomodulation with rituximab and belimumab in severe, refractory systemic lupus erythematosus: 2-year results. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36: 1474–1483.
43. Kraaij T., Kamerling S.W.A., de Rooij E.N.M. i in.: The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2018; 91: 45–54.
44. Athanassiou P., Athanassiou L.: Current treatment approach, emerging therapies and new horizons in systemic lupus erythematosus. *Life* 2023; 13: 1496. doi: 10.3390/life13071496.
45. Randall K.L.: Rituximab in autoimmune diseases. *Aust Prescr* 2016; 39(4): 131–134. doi: 10.18773/austprescr.2016.053.
46. Abid N., Manaye S., Naushad H. i in.: The safety and efficacy of rituximab and belimumab in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Cureus* 2023; 15(6): e40719. doi: 10.7759/cureus.40719.
47. Rodziewicz M., Mendoza-Pinto C., Dyball S. i in.: Predictors and prognostic factors influencing outcomes of anti-CD20 monoclonal antibodies in systemic lupus erythematosus: A systematic review update. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2024; 65: 152346. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152346.
48. Han Y., Liu L., Zang B. i in.: Advances in natural products and antibody drugs for SLE: new therapeutic ideas. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1235440. doi: 10.3389/fphar.2023.1235440.
49. Kalunian K.C., Furie R., Morand E.F. i in.: A randomized, placebo-controlled phase III extension trial of the long-term safety and tolerability of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology* 2023; 75(2): 253–265. doi: 10.1002/art.42392.
50. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Andersen J. i in.: EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2023; 0: 1–15. doi: 10.1136/ard-2023-224762.
51. Tang W., Tummala R., Almquist J. i in.: Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of anifrolumab. *Clinical Pharmacokinetics* 2023; 62: 655–671. doi: 10.1007/s40262-023-01238-2.
52. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. Załącznik B.150; <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnegoprzeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r> (dostęp 2.02.2024).
53. Opis substancji anifrolumab; <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=21120> (dostęp 2.02.2024).
54. Chan J., Giles D., Walters P.P. i in.: Safety and efficacy of biological agents in the treatment of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *BMC Rheumatology* 2023; 7: 37. doi: 10.1186/s41927023-00358-3.
55. Van Vollenhoven R.F., Kalunian K.C., Dörner T. i in.: Phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 1556–1563.
56. Nikolopoulos D., Parodis I.: Janus kinase inhibitors in systemic lupus erythematosus: implications for tyrosine kinase 2 inhibition. *Front Med* 2023; 10: 1217147. doi: 10.3389/fmed.2023.1217147.
57. Choy E.H.: Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology* 2019; 58: 953962. doi: 10.1093/rheumatology/key339.
58. Yamaoka K., Saharinen P., Pesu M. i in.: Protein family review The Janus kinases (Jaks). *Genome Biology* 2004; 5(12): article 253.
59. Morand E.F., Vital E.M., Petri M. i in.: Baricitinib for systemic lupus erythematosus: A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (SLE-BRAVE-I). *Lancet* 2023; 401: 1001–1010. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02607-1.
60. Petri M., Bruce I.N., Dörner T. i in.: Baricitinib for systemic lupus erythematosus: A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (SLE-BRAVE-II). *Lancet* 2023; 401: 1011–1009. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02546-6.
61. Shaw K., Taylor D., Sanchez-Melendez S. i in.: Improvement in Mucosal Discoid Lupus Erythematosus with Anifrolumab. *Clin Exp Dermatol* 2023; 27: 11ad190.
62. Shaw K., Sanchez-Melendez S., Taylor D. i in.: Assessment of clinical response to anifrolumab in patients with refractory discoid lupus erythematosus. *JAMA Dermatol* 2023; 159: 560–563.

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów.

Adres do korespondencji:

Aleksandra Cieplińska
Powiatowe Centrum Zdrowia Sp. z o.o.
05-400 Otwock
Batorego 44
aleksandracieplinska7@gmail.com
