

Ритуксимаб в терапии системной красной волчанки

Адриан Левицки, Сара Линдер, Рональд Ф. ван Волленховен

Отделение терапии, отдел клинических терапевтических исследований, секция воспалительных заболеваний (ClinTRID) Каролинского института, Стокгольм, Швеция

Department of Medicine, Unit for Clinical Therapy Research, Inflammatory Diseases (ClinTRID), Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Поступила 25.04.13

Цель работы — обзор данных об эффективности ритуксимаба (РТМ) — генно-инженерного биологического препарата, представляющего собой моноклональное антитело к CD20, при лечении системной красной волчанки (СКВ) с вовлечением и без вовлечения почек в неконтролируемых и контролируемых исследованиях.

Неконтролируемые исследования продемонстрировали возможность применения РТМ как средства лечения СКВ, однако в двух контролируемых испытаниях, посвященных терапии СКВ с вовлечением и без вовлечения почек, его эффективность не подтвердилась. Есть причины считать, что эти контролируемые испытания не были спланированы должным образом, и сейчас готовится проведение дополнительных контролируемых исследований для получения более обширных данных по этому вопросу. В настоящей работе мы обсуждаем результаты как контролируемых, так и неконтролируемых наблюдений, в которых оценивался РТМ. Мы также приводим возможные причины различий в полученных результатах и предлагаем планы дальнейших исследований — дозы препаратов, сопутствующие лекарственные средства, продолжительность наблюдений. Наконец, мы сообщаем о трех планируемых контролируемых испытаниях, в которых будут предприняты попытки решить эти важные вопросы.

Введение

Системная красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ) — комплексное системное заболевание, характеризующееся многообразием клинической картины и течения, включая почечные, кожно-слизистые, неврологические, скелетно-мышечные, сосудистые, гематологические, кардиоваскулярные и респираторные проявления. Это заболевание часто протекает с общими симптомами, к которым относятся лихорадка, потеря массы тела, анорексия, спленомегалия, лимфоаденопатия, утомляемость, недомогание и слабость [1]. Из всех симптомов наиболее распространенным и приводящим к утрате трудоспособности является, по всей видимости, утомляемость (у 50–90% больных), которая очень часто трудно поддается лечению [2]. В связи со сложным характером СКВ необходимы специальные знания и тщательная оценка конкретных проявлений, поскольку каждое из них может потребовать специфического исследования или лечения.

Индексы активности заболевания

Индексы активности СКВ используются для количественной оценки потенциально обратимых воспалительных проявлений органной патологии. К ним относятся общие индексы, например индекс активности заболевания СКВ (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index — SLEDAI), разработанный в 1985 г. В его основе лежит определение врачом активности заболевания за предшествующие 10 дней по специальному перечню систем органов. Другим общим индексом является показатель активности СКВ (Systemic Lupus Activity Measure — SLAM), впервые представленный в 1989 г. Он позволяет

оценить активность заболевания за предыдущий месяц. Существуют индексы, специально предназначенные для оценки состояния определенных органов. Индекс, разработанный группой экспертов из Великобритании (British Isles Lupus Assessment Group — BILAG) (1988), успешно используемый для мониторинга и характеристики «новых» эпизодов органоспецифического обострения, охватывает состояния в диапазоне от тяжелой степени течения до отсутствия вовлечения органов, или от А до Е. Кроме того, в 2005 г. разработан индекс для определения степени и тяжести поражения кожи (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index — CLASI). Он предусматривает присвоение баллов в зависимости от активности кожных проявлений и/или поражений [3]. Наконец, существуют индексы, характеризующие исходы СКВ, а также критерии оценки поражения почек, которые будут рассмотрены ниже.

Люпус-нефрит

Поражение почек при СКВ, известное как люпус-нефрит, или волчаночный нефрит (ВН), — это потенциально тяжелое, распространенное проявление СКВ. ВН наблюдается примерно у половины пациентов с СКВ [4]. Эту патологию часто обнаруживают при исследовании мочи (протеинурия, эритроцитурия, лейкоцитурия и/или цилиндрурия). После этого необходимо выполнить более тщательное исследование для определения выраженности воспаления клубочков и функции почек с помощью методов количественной оценки протеинурии в собранной в течение 24 ч моче или биопсии почек.

Биопсия почек необходима для оценки прогноза, выбора тактики лечения

и классификации ВН. Группа экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) впервые разработала классификацию ВН в 1974 г. Затем эта классификация была расширена Международным обществом нефрологов/Обществом ренальной патологии (International Society of Nephrology/Renal Pathological Society – ISN/RPS) в 2003 г. [4] (табл. 1).

В дальнейшем эти классификации подвергались изменениям или дополнениям посредством создания индексов активности и хронизации, которые предусматривают систематическую балльную оценку уровня гиперцеллюлярности (индекс активности) и клубочкового склероза (индекс хронизации) [4].

Лечение

Для лечения СКВ обычно применяют глюкокортикоиды (ГК), такие как преднизон/преднизолон, а также противомаларийные препараты, например гидроксихлорохин (ГХ), и базисные противовоспалительные препараты (БПВП) – метотрексат (МТ), азатиоприн (АЗА), циклоспорин А (ЦсА) и микофенолата мофетил (ММФ). В качестве дополнения к терапии важную роль играют физические упражнения, физиотерапия и реабилитационные мероприятия [1, 2, 4]. Нередко необходимо назначение цитотоксических препаратов, таких как циклофосфамид (ЦФ), и, нако-

нец, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), используемых обычно по не зарегистрированным показаниям (off-label), некоторые из которых совсем недавно начали проходить регистрацию для лечения СКВ.

Лечение СКВ нередко включает применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые назначаются большинству (около 80%) пациентов по поводу лихорадки, артрита, серозита и головной боли. Помимо того что НПВП используются для лечения СКВ без вовлечения почек, они оказывают влияние на поражение почек, воздействуя на простагландины, участвующие в развитии воспаления [2]. Вместе с тем НПВП могут оказывать неблагоприятное воздействие на функцию почек и обычно не рекомендуются пациентам с ВН.

Лечение СКВ во многих случаях включает фазу индукции, направленную на подавление воспалительного процесса и достижение ремиссии, и фазу поддержания ремиссии. В фазе индукции обычно применяют высокие дозы ГК (с постепенным снижением), которые в сочетании с иммуносупрессивными или цитотоксическими препаратами (АЗА или ЦФ) могут снижать риск развития почечной недостаточности и необходимости гемодиализа у пациентов с ВН. В последнее время в качестве альтернативного средства в фазах индукции и поддержания

Таблица 1 Классификация ВН (ISN/RPS, 2003 г.)

I класс	<i>Минимальный мезангиальный ВН</i> Клубочки в норме по данным световой микроскопии; мезангиальные иммунные депозиты, выявленные с помощью иммунофлюоресценции
II класс	<i>Мезангиальный пролиферативный ВН</i> Любая степень только мезангиальной гиперцеллюлярности или увеличение количества мезангиального матрикса по результатам световой микроскопии с мезангиальными иммунными депозитами. Несколько изолированных субэпителиальных и субэндотелиальных депозитов по результатам иммунофлюоресцентного исследования или электронной микроскопии, но не световой микроскопии
III класс	<i>Очаговый ВН</i> Активный или неактивный очаговый, сегментарный или глобальный эндо- или экстракапиллярный гломерулонефрит с вовлечением <50% всех клубочков, обычно с очаговыми субэндотелиальными иммунными депозитами, с мезангиальными изменениями или без изменений
A	Активные поражения – очаговый пролиферативный ВН
A/C	Активные и хронические поражения: очаговый пролиферативный и склерозирующий ВН
C	Хронические неактивные поражения с гломерулярными рубцами – очаговый склерозирующий ВН
IV класс	<i>Диффузный ВН</i> Аналогично критерию для III класса в целом со следующими дополнениями: разделение на диффузный сегментарный (IV-S) ВН, при котором >50% вовлеченных в процесс клубочков имеют сегментарные поражения, и диффузный глобальный (IV-G) ВН, при котором >50% вовлеченных в процесс клубочков имеют глобальные поражения. Сегментарный ВН: гломерулярное поражение, охватывающее <50% клубочков, включая случаи с наличием диффузных депозитов в виде «проволочной петли», но с незначительной гломерулярной пролиферацией или без пролиферации
IV-S (A)	Активные поражения – диффузный сегментарный пролиферативный ВН
IV-G (A)	Активные поражения – диффузный глобальный пролиферативный ВН
IV-S (A/C)	Активные и хронические поражения – диффузный сегментарный и склерозирующий ВН
IV-G (A/C)	Активные и хронические поражения – диффузный глобальный пролиферативный и склерозирующий ВН
IV-S (C)	Хронические неактивные поражения с рубцеванием – диффузный сегментарный склерозирующий ВН
IV-G (C)	Хронические неактивные поражения с рубцеванием – диффузный глобальный склерозирующий ВН
V класс	<i>Мембранозный ВН</i> Глобальные или сегментарные субэпителиальные иммунные депозиты или связанные с ними морфологические последствия по данным световой микроскопии и реакции иммунофлюоресценции или электронной микроскопии при наличии мезангиальных изменений или без них. V класс ВН может сочетаться с III или IV классом, в таком случае диагностируются оба класса. При ВН V класса выявляется склероз в далеко зашедшей стадии
VI класс	<i>ВН с далеко зашедшим склерозом</i> >90% клубочков полностью склерозированы без сохранения активности

ремиссии при лечении ВН стали успешно использовать ММФ [4, 5]. Поскольку пациенты с очаговым пролиферативным и диффузным пролиферативным ВН (соответственно III и IV классы) имеют высокий риск прогрессирования патологического процесса и нарушения функции почек, их всегда следует лечить иммуносупрессивными препаратами, например ММФ и ЦФ [5]. Это также относится к некоторым пациентам с мембранозным ВН (V класс).

Результаты ряда исследований дают основание полагать, что ММФ может иметь преимущества перед другими иммуносупрессивными препаратами. Это было продемонстрировано в одном из наиболее крупных клинических испытаний (ALMS), в котором сравнивали результаты внутривенного введения ЦФ (Цитоксан) и перорального приема ММФ (СеллСепт) у пациентов с пролиферативным ВН и не было обнаружено различий в их эффективности [6]. Следует принимать во внимание и хороший профиль безопасности ММФ в сравнении с ЦФ, применяемым в комбинации с ГК. Кроме того, у некоторых пациентов, получавших ЦФ, или отсутствует ответ на лечение, или через короткий промежуток времени возникает обострение [7]. В течение 5 лет после развития ВН приблизительно у 14% пациентов наблюдается прогрессирование почечной недостаточности, несмотря на лечение ГК и внутривенное введение ЦФ [8]. Применение ЦФ в комбинации с ГК может приводить к развитию осложнений, в первую очередь преждевременной недостаточности яичников и инфекций. Прием ГК, помимо повышения восприимчивости пациента к инфекционным осложнениям, может приводить к развитию ожирения, сахарного диабета, остеопороза, а также сердечно-сосудистой патологии [7]. Хотя ММФ является иммуносупрессивным агентом и способен вызывать нежелательные реакции (НР), он может быть эффективной альтернативой ЦФ, особенно у молодых женщин, поскольку лечение этим препаратом не сопровождается недостаточностью яичников. М. Dooley и соавт. [9] сравнивали ММФ с АЗА и показали, что у пациентов, ответивших на индукционную терапию, ММФ оказался более эффективным в плане поддержания «ответа» со стороны почек и предупреждения обострений: относительный риск (ОР) 0,44 ($p=0,003$). Кроме того, частота прерывания лечения, связанная с НР, была достоверно более высокой на фоне лечения АЗА, чем ММФ (39,2% против 25,2%; $p=0,02$). По данным другого исследования, проведенного F. Houssiau и соавт. [10], обострение ВН реже возникало в группе пациентов, принимавших ММФ, чем АЗА, однако различия были статистически не достоверными (25% для АЗА против 19% для ММФ). Частота НР в сравниваемых группах пациентов была сходной, за исключением цитопении, которая достоверно чаще имела место у пациентов, принимавших АЗА ($p=0,03$). Приведенные результаты дают основание предположить, что ММФ в целом более безопасен, чем другие иммуносупрессивные препараты [5].

Применение ГИБП потенциально является более эффективной и/или безопасной терапией и может усиливать действие общепринятых препаратов или даже использоваться вместо них. К ГИБП относятся инфликсимаб (ИНФ) — ингибитор фактора некроза опухоли α (ФНО α); абатацепт (АБЦ) — ингибитор Т-клеточной

костимуляции, а также ингибитор фактора активации В-клеток; белимумаб, занимающий особую позицию как первый и пока единственный ГИБП, специально разработанный для лечения СКВ, разрешенный к применению в США, большинстве европейских стран и России. Однако данный обзор посвящен ритуксимабу (РТМ; Мабтера) [11].

Ритуксимаб

РТМ проявляет широкий спектр иммунологических эффектов, которые могут благоприятно влиять на иммунопатогенез аутоиммунных заболеваний, включая снижение выработки аутоантител, индукцию клеточного апоптоза и подавление активации Т-клеток [4]. Этот препарат был создан в 90-е годы прошлого века для лечения В-клеточных лимфом, а впоследствии ревматоидного артрита (РА) и в настоящее время стал одним из наиболее широко используемых ГИБП [12, 13]. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) REFLEX была продемонстрирована эффективность РТМ в лечении пациентов с тяжелым активным РА, резистентным к лечению ингибиторами ФНО α [14]. Этот препарат также является первым из новых терапевтических средств (после ЦФ), одобренных FDA для лечения васкулита, ассоциированного с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) [15]. Кроме того, РТМ стали использовать при других аутоиммунных заболеваниях — хронической идиопатической тромбоцитопении, дерматомиозите, смешанной криоглобулинемии II типа и др. [16].

РТМ является химерным моноклональным антителом против CD20-антигена, который представляет собой негликозилированный фосфопротеин, экспрессирующийся на поверхности большинства нормальных и злокачественных В-клеток. Этот препарат может оказаться весьма перспективным для лечения СКВ, поскольку считается, что патогенные Т-клетки активируют В-клетки и это приводит к продукции аутоантител [17] (табл. 2). Имеющиеся в настоящее время данные о высокой эффективности РТМ в лечении СКВ получены в ходе **неконтролируемых** испытаний с включением пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию ГК в сочетании с ЦФ или ММФ. Помимо исследований, посвященных ВН, обнадеживающие результаты были получены в нескольких открытых исследованиях, включавших пациентов с СКВ без поражения почек [17]. Однако по-прежнему остается неясным, почему, несмотря на быстрое истощение (depletion) В-клеток после инфузии РТМ, для клинического улучшения состояния пациентов требуется несколько месяцев [16].

Наряду со способностью оказывать синергическое действие с другими противораковыми препаратами при лечении лимфомы высокой степени злокачественности РТМ вызывает относительно легкие НР и обычно хорошо переносится [11]. Тем не менее у некоторых пациентов включение РТМ в схему их лечения приводило к развитию тяжелых инфекций. Очень редко может развиваться прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия. Вероятность этого, часто летального, осложнения повышается у пациентов с аутоиммунными заболеваниями и ассоциируется с одновременным применением других иммуносупрессивных препаратов, поэтому не ясно, связан ли он с лечением именно РТМ [11].

Таблица 2 Структура, фармакологические/токсикологические и фармакокинетические/гемодинамические свойства РТМ

Описание	РТМ – химерное (мышь/человек) моноклональное антитело, созданное генно-инженерными методами и направленное против CD20-антигена, экспрессирующегося на В-лимфоцитах. Оно представляет собой IgG, κ-цепь иммуноглобулина с последовательностями вариабельного участка легких и тяжелых цепей иммуноглобулина мыши и последовательностями Fc-фрагмента иммуноглобулина человека (рис. 1).
	Ритуксимаб Вариабельные участки антител к CD20 мыши Константные участки κ-цепей человека Fc-фрагмент IgG человека
	Рис. 1. Структура РТМ. Зона связывания мышиных анти-CD20, состоящих из вариабельных участков легких и тяжелых цепей иммуноглобулина, соединенных с тяжелыми цепями IgGκ и постоянными участками легких κ-цепей человека. Fc-фрагмент IgGκ человека способен активировать комплемент и антителозависимую клеточную цитотоксичность. Воспроизводится с разрешения M. Smith [19]
Механизм действия	По результатам анализа комплементарной ДНК (кДНК), оно состоит из двух тяжелых (451 аминокислота) и двух легких (231 аминокислота) цепей. Молекулярная масса – примерно 145 кДа. Обладает аффинностью связывания с CD20-антигеном, составляющей примерно 8,0 нМ
Перекрестная реактивность с нормальной тканью	Fab-фрагмент связывается с CD20-антигеном на В-лимфоцитах, а Fc-фрагмент опосредует В-клеточный лизис <i>in vitro</i> , стимулируя иммунные эффекторные функции. К возможным механизмам клеточного лизиса относятся комплемент-зависимая и антитело-зависимая клеточная цитотоксичность. РТМ может индуцировать апоптоз в человеческой линии В-клеток лимфомы DHL-4
Кинетика/гемодинамика	Наблюдалось связывание РТМ с лимфоидными клетками тимуса, белой пульпы селезенки и В-лимфоцитами периферической крови и лимфатических узлов. С нелимфоидными тканями связывание было незначительным или вовсе отсутствовало
	При однократном внутривенном введении РТМ в дозах 10, 50, 100, 250 или 500 мг/м ² сывороточные уровни и период полувыведения антител были пропорциональны дозировке. У 9 пациентов, которым препарат вводили 4 раза в дозе 375 мг/м ² , средний период полувыведения составил 59,8 ч (диапазон 11,1–104,6 ч) после 1-й инфузии и 174 ч (26–442 ч) после 4-й инфузии. Подобные различия во времени полувыведения могут свидетельствовать о вариабельном характере опухолевой нагрузки на пациентов и изменениях CD20-позитивных популяций В-клеток при неоднократных введениях РТМ

Примечание. Источник: RITUXAN, Rituximab, DrugBank.ca [18].

Ритуксимаб в лечении волчанки с вовлечением почек

Неконтролируемые исследования

Теоретически РТМ является перспективным препаратом для лечения СКВ, поскольку В-клетки вовлечены в патогенез ВН, в почечных биоптатах пациентов обнаружены скопления этих клеток [20]. Кроме того, неконтролируемые исследования продемонстрировали выраженные биологические эффекты препарата, а именно положительную динамику уровней антител к двуспиральной ДНК (дсДНК) и С3-компонента комплемента [17].

РТМ действительно может влиять на синтез аутоантител, участвующих в развитии ВН. Т. Jonsdottir и соавт. [21] для лечения тяжелого, резистентного к стандартной терапии ВН (n=16) использовали протокол, применяемый при лимфомах: РТМ по 375 мг/м² в неделю в течение 4 нед в сочетании с внутривенным введением ЦФ и метилпреднизолона (МП) во время первой и последней инфузий с последующим пероральным приемом ГК, дозы которых уменьшали до максимально низкого уровня. До лечения все пациенты имели по меньшей мере 1 балл по классификации BILAG A или 2 балла по классификации BILAG B для любой системы органов. В среднем через 3 мес после начала лечения более

чем у половины пациентов (у 9 из 16) наблюдалась ремиссия по SLEDAI (<3). К 6-му месяцу у такого же числа больных была достигнута ремиссия по BILAG A и BILAG B. К этому времени у 13 пациентов на 50% снизилось количество баллов по SLEDAI в сравнении с исходным уровнем, средний балл $\pm$ стандартное отклонение (SD) снизился с $12,1 \pm 2,2$ до $4,7 \pm 1,1$, и у всех пациентов, кроме одного, зарегистрирован ответ по BILAG. Через 6 мес отмечено достоверное снижение дозы ГК по сравнению с исходным (p=0,01) [21]. М. Leandro и соавт. [22] вводили РТМ по 1000 мг в виде двух инфузий в сочетании с ЦФ и высокой дозой ГК перорально (n=18) или РТМ по 500 мг двумя инфузиями в комбинации с теми же препаратами (n=6). Отмечены не только благоприятные биологические эффекты, а именно значительное снижение уровней анти-дсДНК (p<0,02) и повышение уровней С3-компонента комплемента (p<0,0005), но и достоверное уменьшение общего индекса BILAG (p<0,00001) с улучшением состояния каждой из 8 систем органов через 6 мес после инфузий РТМ. I. Gunnarsson и соавт. [23] представили более подробные данные о 7 пациентах с тяжелым ВН, резистентным к ЦФ: зафиксированное первоначально количество баллов (в среднем 15) по классификации SLEDAI через 6 мес достоверно уменьшилось и составило в среднем 3 (p=0,0022).

Таблица 3 Критерии ренального ответа в исследовании LUNAR [20]

Ответ	Критерий
ПО	1. Сывороточный креатинин в норме (если исходно он был повышенным) или его уровень $\leq 115\%$ от исходного (если он был нормальным) 2. Неактивный мочевой осадок (эр. <5 в поле зрения) и отсутствие эритроцитарных цилиндров 3. Соотношение белка в моче и креатинина (Б/К) $<0,5$
ЧО	1. Уровень сывороточного креатинина $<115\%$ от исходного 2. Уровень эритроцитов в поле зрения превышает исходный менее чем на 50% и отсутствуют эритроцитарные цилиндры 3. Не менее чем 50% снижение соотношения Б/К до $<1,0$ (если исходно оно составляло $<3,0$) или до $<3,0$ (при исходном уровне $>3,0$)
ОО	1. Несоответствие критериям ПО и ЧО 2. Раннее выбывание пациента из исследования или невозможность оценить конечный эффект из-за отсутствия данных 3. Включение в курс лечения новых иммуносупрессивных препаратов до 52-й недели

При повторной биопсии почек отмечено существенное улучшение морфологических проявлений ВН. Состояние почек у всех пациентов сначала расценивалось как соответствующее степени А по BILAG, а спустя 6 мес было отмечено улучшение. В 2013 г. T. Jonsdottir и соавт. [24] представили данные длительного — 36 (9–95) мес — проспективного наблюдения пациентов с рефрактерным ВН ($n=25$). У подавляющего большинства использовали протокол, применяемый при лимфомах. В среднем через 12 мес у 22 пациентов отмечен полный (ПО) или частичный ответ (ЧО) в отношении нормализации функции почек. Через 24 мес ПО отмечен у 16 пациентов. В течение 29 мес имело место 6 эпизодов обострений. Через 6 мес отмечено достоверное снижение титров анти-дсДНК с 202 до 107 МЕ/мл ($p=0,0009$) и протеинурии (в течение 36 мес) с 3 до 0,1 г/сут ($p<0,002$). При повторных биопсиях (классификация ВОЗ) в среднем через 8 мес отмечено достоверное снижение индекса активности с 4,5 до 2,3 ($p=0,001$) без изменения индекса хронизации. Было также установлено, что низкие исходные уровни IgM ($p=0,53$; 95% ДИ 0,14–0,84; $p=0,04$) и удлинение срока репопуляции В-клеток (в среднем 10 мес против 6 мес; $p=0,03$) ассоциировались с достижением клинической ремиссии (BILAG D) в пределах первого года лечения [24]. М. Ramos-Casals и соавт. [17], проведя систематический обзор исследований РТМ при СКВ (2002–2007), установили, что из 188 пациентов с тяжелой рефрактерной СКВ у 171 продемонстрирован терапевтический ответ на РТМ. При ВН терапевтический эффект наблюдался у 91% (94 из 103) пациентов. Истинную клиническую эффективность РТМ при ВП трудно оценить в связи с неоднозначностью приводимых в литературе определений этого состояния. Но по материалам систематического обзора в большинстве случаев он определялся как «исчезновение симптомов, свидетельствующее в пользу препарата, или значительное снижение выраженности одного или более системных проявлений СКВ» [17]. У 44 пациентов наблюдались НР, чаще всего (19%) связанные с инфекциями легкой степени.

Контролируемые исследования

Единственным РКИ, посвященным оценке РТМ при ВН, было LUNAR (LUpus Nephritis Assessment with Rituximab study). Оно представляло собой рандомизированное (в соотношении 1:1) двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы, направленное на оценку эффективности и безопасности РТМ у пациентов с пролиферативным ВН, одновременно получавших также ММФ и ГК [20]. РТМ в дозе 1000 мг или плацебо (ПЛ) вводили в 1, 15, 168 и 182-й дни. Лечение ММФ началось с дозы 1,5 г/сут, разделенной на три приема, которая на

4-й неделе была увеличена до 3 г/сут и вводилась на протяжении ≥ 52 нед. В 1-й день за 30–60 мин до применения РТМ вводили 1000 мг МП внутривенно и продолжали этот курс в течение 3 дней. Для предупреждения НР на инфузии в 15, 168 и 182-й дни вводили внутривенно 100 мг МП. До 16-го дня пациенты перорально принимали ГК в дозе 0,75 мг/кг в день (максимально 60 мг), затем, к 16-й неделе, дозу снижали до 10 мг в день и менее. Первичным критерием исхода был ответ со стороны почек на 52-й неделе, а именно: ПО, ЧО или отсутствие ответа (ОО) (табл. 3).

Различие между числом пациентов с активным пролиферативным ВН, ответивших в целом (ПО+ЧО) на лечение РТМ, и пациентов, получавших ПЛ, было недостоверным ($n=144$; 56,9% против 45,8%; $p=0,18$) [20]. Отсутствовали достоверные различия и между числом пациентов с ПО, ЧО и ОО (26,4% против 30,6%; 30,6% против 15,3%; 43,1% против 54,2% соответственно; $p=0,55$). Однако выявлены достоверное снижение уровня анти-дсДНК и повышение уровня С3/С4, что подтверждает данные неконтролируемых исследований. Кроме того, при анализе в подгруппах пациентов, сформированных по этнической принадлежности, была выявлена тенденция к более высокой эффективности терапии у пациентов негроидной расы по сравнению с другими больными ($n=40$; 70% против 45%; $p=0,20$). Они составили около 30% от всех пациентов, включенных в исследование. Среди пациентов другой этнической принадлежности (испанцы — 38%, европеоиды — 32%) достоверных различий между получавшими РТМ или ПЛ не выявлено (55,1% против 47,8% и 52,6% против 50,0%).

Ритуксимаб в лечении системной красной волчанки без поражения почек Неконтролируемые исследования

По данным систематического обзора М. Ramos-Casals и соавт. [17], среди пациентов с рефрактерной к стандартной терапии СКВ, получавших лечение РТМ (off-label), у 91% (171 из 188) отмечена положительная динамика различных системных проявлений заболевания. Однако более чем у половины этих пациентов был диагностирован ВН. В табл. 4 приведены данные об эффекте РТМ в отношении не связанных с поражением почек проявлений СКВ.

По данным неконтролируемых исследований, РТМ очень эффективен у пациентов с гематологическими проявлениями СКВ [17], что может быть связано с подавлением синтеза антиэритроцитарных и антитромбоцитарных аутоантител [12]. Вместе с тем лечение РТМ пациентов, ре-

Таблица 4 Эффективность РТМ в отношении «внепочечных» проявлений СКВ, по данным систематического обзора

Неренальные органические проявления	Число ответивших на лечение/общее число пациентов	Доля ответивших на лечение, %
Сердечно-легочные	12/12	100
Гематологические	50/53	94
Суставные	92/101	91
Неврологические	26/29	89
Кожно-слизистые	79/88	89

Примечание. Воспроизводится с разрешения М. Ramos-Casals и соавт. [17].

зистентных к стандартной терапии, также весьма эффективно в отношении широкого спектра клинических проявлений СКВ, хотя их развитие не связано с синтезом специфических аутоантител.

Контролируемые исследования

Исследование фазы II–III EXPLORER (EXPLORatory Phase II/III SLE Evaluation of Rituximab) было первым РКИ эффективности РТМ при СКВ. Оно представляло собой рандомизированное (2:1) двойное слепое плацебоконтролируемое исследование II–III фазы, направленное на оценку эффективности и безопасности РТМ у пациентов с умеренными/тяжелыми внепочечными проявлениями СКВ на фоне приема иммуносупрессивных препаратов (АЗА, МТ или ММФ) [25]. Дозы и сроки применения РТМ были такими же, как и в исследовании LUNAR. В зависимости от индекса BILAG и дозы ГК, которую получали пациенты при включении в исследование, ГК назначали в дозе 0,5–1,0 мг/кг. На 16-й день дозу ГК начинали снижать и уменьшали ее за 10 нед до <10 мг в день и к 52-й неделе – до <5 мг в день. В зависимости от предшествующей терапии пациенты получали следующие дозы иммуносупрессивных препаратов: АЗА – 100–250 мг/сут, ММФ – 1–4 г/сут, ММФ – 7,5–27,5 мг/нед. Перед каждой инфузией вводили 100 мг ацетаминофена, дифенгидрамина и МП внутривенно. По данным исследования EXPLORER, по общему клиническому эффекту (полный и частичный; табл. 5) и действию в отношении отдельных умеренно тяжелых и тяжелых внепочечных проявлений СКВ (преимущественно кожно-слизистых, скелетно-мышечных и генерализованных) лечение РТМ не отличалось от ПЛ (n=257; 29,6% против 28,4%; p=0,97) [25].

Примечательно, что в ходе исследования по этническим подгруппам (представители европеоидной расы ~56%, негроидной расы ~25%, романской группы ~12%, азиатской группы/населения островов Тихого океана ~5%, другие ~2%) был отмечен хороший клинический ответ у представителей негроидной расы и романской группы (n~95; 33,8% против 15,7%; p=0,0408), на долю которых приходилось более 1/3 включенных в исследование пациентов. Гипотетически это можно объяснить тем, что у указанных пациентов в патогенезе СКВ В-клетки играют большую роль, чем у других. Специальный анализ подгруппы пациентов, получавших РТМ в комбинации с МТ, показал, что к 52-й неделе средние значения индексов BILAG достоверно снизились по сравнению с ПЛ (n=98; ~5 против ~9; p=0,007) [25]. Результаты анализа, как и в исследовании LUNAR, подтвердили достоверное снижение уровней анти-дсДНК и повышение уровней С3/С4 на фоне лечения РТМ. Хотя это представляет интерес, связь между антителами к дсДНК и неренальными проявлениями СКВ остается недоказанной [12].

Обсуждение

Почему различаются результаты неконтролируемых и контролируемых исследований?

Ритуксимаб и системная красная волчанка с вовлечением почек

Причины, объясняющие различия результатов между РКИ LUNAR и неконтролируемыми исследованиями, многообразны. Одно из возможных заслуживающих внимания объяснений заключается в том, что РТМ неэффективен при ВН. Можно также предположить, что применявшиеся в LUNAR сопутствующие препараты не были оптимальными для комбинации с РТМ. Вероятно, продолжительность исследования также не соответствовала требуемой.

Следует отметить, что в исследовании LUNAR вместо внутривенно вводимого ЦФ, использовавшегося в исследовании Т. Jonsdottir и соавт. [21, 24], в котором продемонстрирована высокая эффективность РТМ при ВН, применяли ММФ. Возможно, ММФ не дает такой же синергический эффект с РТМ, как ЦФ. Результаты систематического обзора М. Ramos-Casals и соавт. [17] также указывают на более высокий терапевтический эффект РТМ у пациентов, получавших внутривенно ЦФ (n=97), чем у тех, которые не получали этот препарат (n=91; 98% против 82%; p<0,001). В то же время в одном небольшом по числу пациентов ис-

Таблица 5 Критерии клинического ответа в исследовании EXPLORER [25]

Ответ	Критерии
ПО	Индекс С или более высокий по BILAG для всех органов после 24-й недели при отсутствии тяжелого обострения и отсутствие после достижения этого индекса умеренного или тяжелого обострения до 52-й недели
ЧО	1. Индекс С или более высокий по BILAG к 24-й неделе и сохранение такого ответа без присвоения индекса А или В еще для одного органа на протяжении 16 нед 2. Индекс В по BILAG не более чем для одного органа к 24-й неделе без присвоения индекса А или В еще для одного органа к 52-й неделе 3. Индекс В по BILAG для не более чем двух органов к 24-й неделе без присвоения индекса А или В для других органов к 52-й неделе, если первоначально пациенту был присвоен индекс А для одного органа + индекс В для двух органов, индекс А для двух органов или В для четырех органов
ОО	1. Несоответствие критериям благоприятного или частичного клинического ответа 2. Раннее выбытие из исследования

следовании (продолжительность 48 нед), в котором сравнивали эффективность индукционной комбинированной терапии РТМ в сочетании с ЦФ и монотерапии РТМ у пациентов с ВН, не отмечено различий в эффективности этих схем лечения [26]. Это следует иметь в виду, учитывая токсичность ЦФ и его отрицательное действие на репродуктивную функцию у женщин детородного возраста [27]. Результаты открытого испытания, проведенного недавно R. Perreg и соавт. [7], свидетельствуют о чрезвычайно высокой эффективности комбинированной терапии РТМ и ММФ на фоне терапии низкими дозами ГК у пациентов с недавно диагностированным ВН. Это исследование, инспирированное успехами лечения РТМ без использования ГК в трансплантологии, дает основание надеяться на возможность существенного сокращения назначения ГК и даже на полный отказ от них [7]. Таким образом, по-прежнему неясно, как лучше использовать РТМ – в качестве монотерапии, в сочетании с ГК либо без них и/или в комбинации с ММФ или ЦФ. Эта проблема требует дальнейшего изучения.

Клинический опыт лечения почечных заболеваний указывает на то, что для полноценной оценки эффективности различных схем терапии необходимы длительные наблюдения [24]. В этом отношении при планировании исследования LUNAR во внимание не принималось то, что у некоторых пациентов переход от частичного к полному эффекту мог занимать больше времени. При заведомо непродолжительном времени наблюдения, предусмотренном в этом исследовании (первичная оценка конечного эффекта на 52-й неделе), потенциал РТМ мог остаться невыясненным, при том что лечение привело к существенным благоприятным изменениям уровней анти-дсДНК и комплемента (С3 и С4). Наконец, в большинстве неконтролируемых исследований эффективность РТМ оценивают у пациентов, резистентных к ЦФ или ММФ, а пациенты, включенные в исследование LUNAR, не были рефрактерны к стандартной терапии. Результаты систематического обзора [17] свидетельствуют о том, что РТМ может проявлять заметную эффективность при лечении рефрактерного ВН.

Ритуксимаб и волчанка без вовлечения почек

План РКИ EXPLORER был аналогичен таковому в РКИ LUNAR: в качестве первичного конечного эффекта был принят клинический ответ на 52-й неделе. Следовательно, приведенные выше аргументы в пользу некорректного выбора времени для оценки эффективности РТМ можно отнести и к этому исследованию. Между тем следует признать, что РТМ не столь эффективен при СКВ с кожно-слизистыми и скелетно-мышечными проявлениями и в случаях, характеризующихся преобладанием генерализованных «внепочечных» проявлений. Однако результаты открытых исследований дают основание считать, что РТМ особенно эффективен у пациентов с СКВ с гематологической патологией [17]. К сожалению, пациенты с этой патологией составляли меньшинство среди включенных в исследование EXPLORER (конкретное число пациентов каждой категории не указано). Поэтому, учитывая успехи неконтролируемых исследований, было бы целесообразно включить пациентов данной категории в дальнейшие контролируемые испытания РТМ в лечении СКВ с «внепо-

чечными» проявлениями. Однако такие исследования потребовали бы значительных усилий со стороны многих центров для набора достаточного количества пациентов, поскольку СКВ с гематологическими нарушениями встречается довольно редко.

Схемы лечения ритуксимабом

Следует отметить, что в исследованиях EXPLORER и LUNAR не использовалась схема применения РТМ, разработанная для лечения лимфом (РТМ в дозе 375 мг на 1 м² поверхности тела 4-кратно еженедельно), об эффективности которой свидетельствуют данные T. Jonsdottir и соавт. [21, 24]. Вместо этого в двух указанных РКИ использовалась схема терапии, применяемая при РА (РТМ в дозе 1000 мг двукратно с интервалом 2 нед). M. Ramos-Casals и соавт. [17], сравнивая эти две наиболее часто используемые схемы применения РТМ (n=73 против n=42), обнаружили, что пациенты с СКВ, леченные в соответствии с первой схемой (лимфома), имели достоверно более высокие уровни терапевтического эффекта, чем пациенты, получавшие вторую схему (РА; 93% против 83%; p<0,001). Можно полагать, что в будущих РКИ целесообразно использовать схему, применяемую при лимфомах, и специально изучить возможность замены ЦФ в рамках комбинированной терапии с РТМ на ММФ.

Планируемые испытания

В нескольких планируемых РКИ предусматривается дальнейшее изучение эффективности РТМ в лечении СКВ. РКИ RITUXILUP (A Trial of RITUXImab and MMF Without Oral Steroids for the Treatment of LUPus nephritis) направлено на проверку гипотезы о том, что добавление РТМ к ММФ с исключением пероральных ГК не уступает по эффективности общепринятой терапии ВН с использованием ММФ и ГК. Если в исследовании RITUXILUP будет предпринята попытка ответить на вопрос, действительно ли ГК необходимы в лечении СКВ, открытое рандомизированное многоцентровое испытание RING (Rituximab for Lupus Nephritis With Remission as a Goal) поможет выяснить, почему в РКИ LUNAR не удалось продемонстрировать эффективность РТМ в комбинации с ММФ. Задача RING – определить, можно ли с помощью РТМ достичь полного клинического ответа у пациентов с ВН, у которых протеинурия (>1 г/сут) сохраняется, несмотря на традиционную терапию, проводимую в течение не менее 6 мес. Основное различие между исследованиями LUNAR и RING заключается в том, что во второе исследование будут включены только пациенты, резистентные к БПВП. Если в исследовании RITUXILUP будет применяться схема без ГК, то в RING ГК будут включены в обе схемы. Сравнение результатов этих исследований представляет огромный интерес. В качестве сопутствующей терапии в исследовании RING будут применяться АЗА 2 мг/кг в день или ММФ 2 г в день, а также ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/адреноблокаторы. Рекомендуется прием противомаларийных препаратов (ГХ) и в случае необходимости – гипотензивных средств. Доза ГК, принимаемых перорально, будет составлять 10 мг/день или меньше за исключением случаев обострения, не связанного с поражением почек. В исследовании RITUXILUP все пациенты будут получать ММФ начиная с двукратного приема 500 мг в 1-й день с еженедельным увеличением дозы (максимально 1,5 г дважды в день), а также

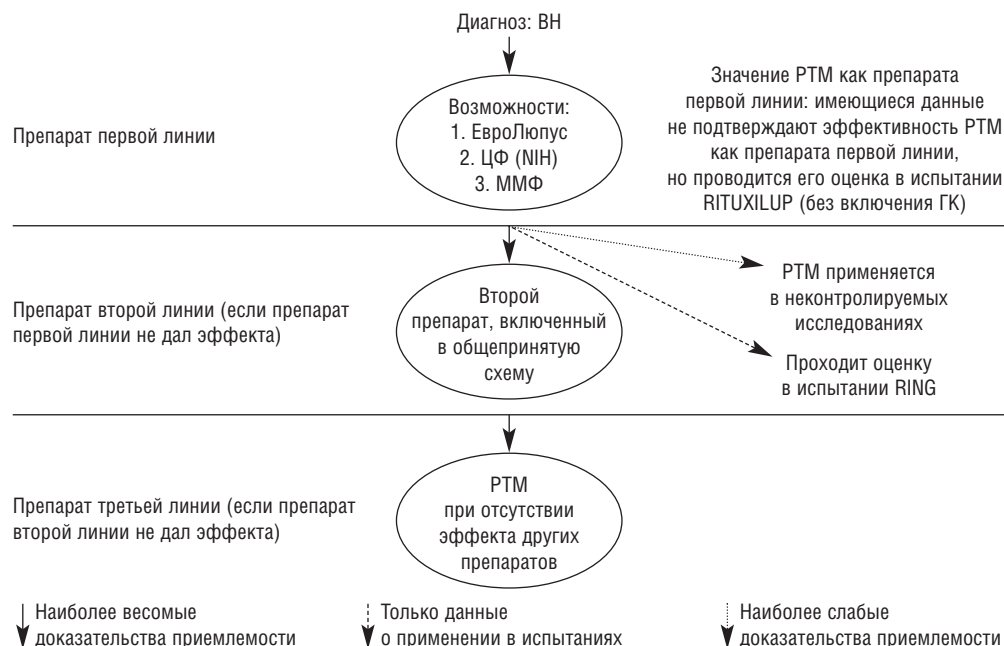


Рис. 2. Алгоритм выбора терапии ВН, включающий применение РТМ. NIH – National Institute of Health

ГХ. Пациентам группы ПЛ будут назначены ГК в начальной дозе 0,5 мг/кг (максимально 60 мг в день). При применении РТМ в обоих исследованиях будут придерживаться схемы, применяемой при РА. В исследовании RING: РТМ 1000 мг на 0, 2, 24, 26, 48, 50, 72 и 74-й неделях. В исследовании RITUXILUP: РТМ 1000 мг + МП 500 мг внутривенно в 0-й и 14-й дни. В RITUXILUP первичный конечный эффект будет оцениваться на 52-й неделе, а в исследовании RING – через 10 нед. Это даст возможность выяснить, существуют ли различия при оценке краткосрочного и долгосрочного эффектов. Третье запланированное испытание – TREES (Trial of Rituximab in REfractory Extra-Renal SLE). Это двойное слепое РКИ, направленное на оценку эффективности РТМ по сравнению с ПЛ при активной СКВ, рефрактерной к стандартной терапии, а оценку первичного конечного эффекта предполагается произвести на 52-й неделе. В РКИ будет использована схема лечения РТМ, применяемая при лимфомах: 375 мг/м² + 100 мг МП в 0, 7, 14 и 21-й дни. Таким образом, это испытание поможет выяснить, является ли данная схема более эффективной, чем схема, применяемая для лечения РА, которая будет использоваться в исследованиях RING и RITUXILUP. В период с 24-й по 28-ю неделю будет проведено повторное лечение по той же схеме без увеличения дозы ГК. Вначале ГК перорально можно будет применять в дозах, не превышающих 30 мг/сут, в течение ≤4 нед и в конце 4-й недели начать их уменьшение (при снижении на 2,5 мг в неделю доза составит примерно 25% от первоначальной). В пределах 8 нед доза ГК будет соответствовать той, которую пациент получал до развития обострения. В контрольной группе запланиро-

вано применение ПЛ и 100 мг МП в те же дни, когда пациенты основной группы будут получать инфузии РТМ. Непосредственно перед инфузией все пациенты будут принимать 1 г парацетамола и 10 мг хлорфенирамина. В заключение следует упомянуть, что члены центров SLICC (Systemic Lupus International Collaboration Clinics) инициировали создание Международного регистра биологических препаратов для лечения СКВ (International Registry for BIologics in SLE – IRBIS), в который будут направляться данные из разных стран о пациентах с СКВ, получающих ГИБП, в том числе РТМ.

Заключение

Суммируя вышеизложенное, можно было бы считать, что неконтролируемые испытания открывают большие возможности для оценки РТМ как средства лечения СКВ, однако контролируемые испытания LUNAR и EXPLORER это не подтвердили. Тем не менее терапевтический эффект у пациентов с активным пролиферативным ВН и даже у некоторых пациентов с СКВ без поражения почек достаточно убедительно свидетельствуют о целесообразности применения РТМ для оказания помощи больным, резистентным к стандартной терапии. На рис. 2 представлен возможный алгоритм терапии ВН с включенным в него РТМ в качестве средства для пациентов, которые безуспешно прошли один или два курса лечения по общепринятым схемам. Мы надеемся, что данный обзор поможет клиницистам в выборе тактики лечения СКВ. Чтобы более точно определить роль РТМ в лечении пациентов с активной СКВ, потребуются дальнейшие рандомизированные клинические испытания.

ЛИТЕРАТУРА

- Wallace D.J. Management of Nonrenal Systemic Lupus erythematosus. In: M.H. Weisman, M.E. Weinblatt, J.S. Louie, R.F. van Vollenhoven (eds). Targeted Treatment of the Rheumatic Diseases. 1st ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2010;9:91–105.
- Ishimori M., Weisman M.H., Setooden K., Wallace D.J. Principles of Therapy, Local Measures, and Nonsteroidal Medications. In: D.J. Wallace, Hannahs Hahn (eds). Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2012;47:582–90.

3. Touma Z., Gladman D.G., Urowits M.B. Clinical Measures, Metrics, and Indices. In: D.J. Wallace, Hannahs Hahn (eds). *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2012;46:563–9.
4. Navarra S.V., Naidas O.D. Management of Systemic Lupus Erythematosus Renal Disease. In: M.H. Weisman, M.E. Weinblatt, J.S. Louie, R.F. van Vollenhoven (eds). *Targeted Treatment of the Rheumatic Diseases*. 1th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2010;10:108–20.
5. Carrido J. Diffuse and Focal Proliferative Lupus Nephritis Treatment Review. The Role of Mycophenolate mofetil. CIN 2011 6th Congress of Nephrology in Internet. 2011; <http://trabados.cin2011.uninet.edu/132/garrido.pdf>
6. Appel G.B., Contreras G., Dooley M.A. et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103–12.
7. Pepper R., Griffith M., Kirwan C. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2009;1–7.
8. Chan T.M., Li F.K., Tang C.S.O. et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000;343:1156–62.
9. Dooley M.A., Jayne D., Ginzler E.M. et al. Mycophenolate versus azathioprine (as maintenance therapy of lupus nephritis). *N Engl J Med* 2011;365:1886–95.
10. Houssiau F.A., Cruz D.D., Sangle S. et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from MAINTAIN Nephritis trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083–9.
11. Van Vollenhoven R.F. Novel Therapies for SLE: Biological Agents Available in Practice Today. In: D.J. Wallace, Hannahs Hahn B. (eds). *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2012;53:642–5.
12. Van Vollenhoven R.F. Rituximab – Shadow, illusion or light? *Autoim Rev* 2012;11:563–7.
13. Badin F., Hayslip J. Rituximab in the treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma, focus on outcomes and comparative effectiveness. *Clin Econom Out Res* 2010;2:37–45.
14. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthr Rheum* 2006;54:2793–806.
15. Jayne D. Rituximab Treatment for Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2010;5:1359–62.
16. Gorman C., Leandro M., Isenberg D. Does B-cell depletion have a role to play in the treatment of systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2004;13:312–6.
17. Ramos-Casals M., Soto M.J., Cuadrado M.J., Khamashta M.A. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009;18:767–76.
18. DrugBank (1997). Open Data Drug & Drug Target Database. FDA Label: RITUXAN, Rituximab. IDEC Pharmaceuticals Corporation and Genentech, Inc. Retrieved December 20th, 2012, from: <http://www.drugbank.ca/system/fda/labels/DB00073.pdf?1265922801>
19. Smith M.R. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene* 2003;22:7359–68.
20. Rovin B.H., Furie R., Latinis K. et al. Efficacy and safety of rituximab in with Rituximab study. *Arthr Rheum* 2012;64:1215–36.
21. Jonsdottir T., Gunnarsson I., Lisselada A. et al. Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2008;67:330–4.
22. Leandro M.J., Edwards J.C.W., Cambridge G., Ehrenstein M.R. B-cell repopulation occurs mainly from naive B-cells in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus treated with rituximab. *Arthr Rheum* 2003;48(Suppl):464.
23. Gunnarsson I., Sundelin B., Jonsdottir T. et al. Histopathologic and clinical proliferative lupus nephritis. *Arthr Rheum* 2007;56:1263–72.
24. Jonsdottir T., Zickert A., Sundelin B. et al. Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab – clinical and histopathological response. *Rheumatology (Oxford)* 2013 [Epub ahead of print]; PubMed PMID: 23287364.
25. Merrill J.T., Neuwelt C.M., Wallace D.J. et al. Efficacy and safety of rituximab in moderate-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthr Rheum* 2010;62:222–33.
26. Li E.K., Tam L.S., Zhu T.Y. et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology* 2009;48:892–8.
27. Hahn B. The Pathogenesis of SLE. In: D.J. Wallace, Hannah Hahn B. (eds). *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2012;3:29–32.

Rituximab in the management of systemic lupus erythematosus

Adrian Levitsky, Sara Linder, Ronald F. van Vollenhoven

Отделение терапии, отдел клинических терапевтических исследований, секция воспалительных заболеваний (ClinTRID) Каролинского института, Стокгольм, Швеция

Department of Medicine, Unit for Clinical Therapy Research, Inflammatory Diseases (ClinTRID), Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Поступила 25.04.13

Objective: To review the effects of the biologic monoclonal anti-CD-20 antibody, rituximab, on renal and non-renal systemic lupus erythematosus in both uncontrolled and controlled studies.

Summary: Uncontrolled studies have demonstrated potential for rituximab in treating lupus patients, but two controlled trials, one each in renal and non-renal lupus, did not confirm this. There remain reasons to believe that these controlled trials may have not been designed optimally and additional controlled trials are currently being planned to provide more data on this issue. In this review, we introduce rituximab and investigate both controlled and uncontrolled observations involving this drug. We also discuss possible reasons for the differences between their findings and provide suggestions for potential avenues of investigation, i.e. treatment dosages, concomitant treatment, and study length. Finally, we introduce three upcoming controlled trials that seek to address these important unsolved questions.

Introduction

Systemic lupus erythematosus

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a complex multisystem autoimmune disorder with a vast array of clinical expression and disease course, including renal, mucocutaneous, neurological, musculoskeletal, vascular, hematological, cardiovascular and respiratory manifestations. General symptoms are very common and include fever, weight loss, anorexia, splenomegaly, adenopathy, fatigue, malaise and lethargy [1a]. Of all symptoms, fatigue is perhaps the most common disabling problem for patients and management often proves to be difficult (with the symptom appearing in 50 up to 90% of cases) [2a]. The complexity of SLE creates a need for expert knowledge and a careful assessment of the specific manifestations at hand because each manifestation may require specific workup or treatment.

i. Disease activity indices

Disease activity indices are utilized in SLE so as to quantify potentially reversible inflammatory manifestations of organ involvement. These include global indices such as the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) introduced in 1985, which is based on the physicians determination of disease activity in a prespecified list of organ systems during the last 10 days. Another global index is the Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), first published in 1989, which assesses the disease activity during the previous month. There are also indices which are tailored to specific organ systems. The British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) index (1988) a ranging from severe to no involvement, or A to E has been used successfully to monitor and demonstrate new organ-specific flares. In addition, for cutaneous lupus there is the Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI) (2005). Scores are based on skin manifestation activity and/or damage [2b]. Finally, there are outcome measures as well as criteria for renal SLE described below.

ii. Lupus nephritis

Renal SLE, known as lupus nephritis (LN) or SLE glomerulonephritis, is a potentially serious, relatively common SLE manifestation affecting the kidneys. Approximately half of SLE patients are affected by LN [1b]. This condition is often first discovered through urinalysis (by noting proteinuria, erythrocyturia, leukocyturia, and/or cellular casts) and then requires more thorough assessments to delineate the level of glomerular inflammation and renal function, including quantitative measurement of proteinuria by 24 hour urine collection or urinary protein/creatinine ratio, and, in most cases, a renal biopsy.

Renal biopsies can be utilized to determine prognosis and guide choice of treatment. Renal biopsy also allows the categorization of LN into specific classes. The World Health Organization (WHO) first classified LN in 1974, but these classifications were further extended by the International Society of Nephrology/Renal Pathological Society (ISN/RPS) in 2003 [1b].

Furthermore, these classifications have been modified or complemented through the development of activity and chronicity indices, which utilize systematic scoring to indicate the level of both active inflammatory and potentially reversible, as well as chronic irreversible LN manifestations. These include, but are not limited to, scoring of the level of hypercellularity (activity index) and glomerular sclerosis (chronicity index) [1b].

Treatment

Therapies for SLE typically involve glucocorticoids (GCs) such as prednisone/prednisolone as well as antimalarials such as hydroxychloroquine (HCQ) and disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) such as methotrexate (MTX), azathioprine (AZA), cyclosporine A, and mofetyl-mycophenolic acid (MMF). Important additional therapeutic modalities include exercise, physical therapy, and reha-

Table 1 ISN/RPS 2003 Classification of LN

Class I	<i>Minimal mesangial LN:</i> Normal glomeruli by light microscopy and mesangial immune deposits by immunofluorescence.
Class II	<i>Mesangial proliferative LN:</i> Any degree of purely mesangial hypercellularity or mesangial matrix expansion by light microscopy, with mesangial immune deposits. A few isolated subepithelial or subendothelial deposits by immunofluorescence or electron microscopy, but not by light microscopy.
Class III	<i>Focal LN:</i> Active or inactive focal, segmental or global endo- or extracapillary glomerulonephritis involving < 50% of all glomeruli, typically with focal subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations.
A	Active lesions: focal proliferative LN.
A/C	Active & chronic lesions: focal proliferative and sclerosing LN.
C	Chronic inactive lesions with glomerular scars: focal sclerosing LN.
Class IV	<i>Diffuse LN:</i> Same criterion as general Class III, in addition to being divided into diffuse segmental (IV-S) LN when $\geq$ 50% of involved glomeruli have segmental lesions, and diffuse global (IV-G) LN when $\geq$ 50% of involved glomeruli have global lesions. Segmental: a glomerular lesion that involves less than half of the glomerular tuft, including cases with diffuse wire loop deposits but with little or no glomerular proliferation.
IV-S(A)	Active lesions: diffuse segmental proliferative LN.
IV-G(A)	Active lesions: diffuse global proliferative LN.
IV-S(A/C)	Active & chronic lesions: diffuse segmental & sclerosing LN.
IV-G(A/C)	Active & chronic lesions: diffuse global proliferative & sclerosing LN.
IV-S(C)	Chronic inactive lesions with scars: diffuse segmental sclerosing LN.
IV-G(C)	Chronic inactive lesions with scars: diffuse global sclerosing LN.
Class V	<i>Membranous LN:</i> Global or segmental subepithelial immune deposits or their morphologic sequelae by light microscopy and by immunofluorescence or electron microscopy, with or without mesangial alterations. Class V LN may occur in combination with classes III or IV in which case both will be diagnosed. Class V LN show advanced sclerosis.
Class VI	<i>Advanced sclerosis LN:</i> >90% of glomeruli globally sclerosed without residual activity.

bilitation [1a, 1b, 2a]. Treatments may also include cytotoxic drugs such as cyclophosphamide (CyX); and, finally, some biologics are being used both off-label and, very recently, by labeled indication in some countries.

Treatment of SLE generally includes the usage of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) which are in fact utilized by the majority (nearly 80%) of SLE patients for fever, arthritis, serositis, and headaches. In addition to treating non-renal SLE, NSAIDs also affect renal symptoms as they target prostaglandins, which produce inflammatory effects such as swelling, erythema, vascular permeability alteration, and neutrophil chemotaxis [2a]. However, NSAIDs may also have negative effects on renal function and are not generally recommended for patients with LN.

SLE treatment often includes an induction phase to suppress inflammation and achieve remission as well as a maintenance phase which aims to sustain the therapeutic effect. The induction phase often involves high amounts of GCs which are tapered to lower doses over time, and, when combined with immunosuppressives or cytotoxic drugs (e.g. AZA or CyX), may lower the risk of renal insufficiency and dialysis in the case of LN patients. Recently, MMF has become an important alternative in both the inductive and maintenance phase of LN treatment [1b, 3]. Due to the fact that patients with focal proliferative and diffuse proliferative LN (Class III and IV, respectively) have a high risk of renal disease progression and renal dysfunction, these types of LN should, if possible, always be treated with immunosuppressives such as MMF or CyX [3]. This may also be true for some patients with membranous LN (Class V).

Some studies suggest that MMF may offer advantages over other immunosuppressives. This was shown in one of the

largest clinical trials conducted on proliferative LN (ALMS), which compared induction intravenous (IV) CyX (CytoXan) with oral MMF (CellCept) and revealed no difference in terms of their efficacy [4]. Though the study was designed as a superiority trial, one can argue it was a success due to the fact that MMF, although not superior, worked as well as CyX. In addition, the safety profile of MMF is to be considered when compared to CyX with GCs. Following DMARD treatment with CyX, there are patients who fail to respond or even relapse within a short time frame [5]. Progressive renal failure was reported in up to 25 percent of patients within five years of LN diagnosis, even after treatment with GCs and IV CyX [6]. The combination of these drugs can lead to high levels of morbidity, particularly concerning premature ovarian failure and acquisition of major infections. GCs alone, in addition to making the patient more susceptible to infection, can lead to obesity, diabetes, osteoporosis, and may also be linked to cardiovascular complications [5]. Although MMF is an immunosuppressive agent with possible side effects, it is an important alternative to CyX, especially in younger female patients where it avoids the risk for ovarian failure. Dooley et al. compared another immunosuppressive, AZA, with MMF and showed that, for patients who responded to induction therapy, MMF was superior in maintaining a renal response to treatment and in preventing relapse (hazard ratio, 0.44; $P = 0.003$) [7]. Also, the rate of withdrawal due to adverse events was significantly higher with AZA than with MMF (39.2% vs. 25.2%, $P = 0.02$). Another study conducted by Houssiau et al. with the same treatments showed that renal flares occurred less frequently in the MMF group, but the difference was not statistically significant (25% AZA vs. 19% MMF) [8]. The number of adverse events did not differ between the groups except for

cytopenias, which were significantly higher in the AZA group ($P = 0.03$). These results may lead one to consider MMF as generally having a better safety profile than other immunosuppressive agents [3].

Biologics are potentially more effective and/or safer therapies and have been studied with regard to their ability to complement or possibly even replace immunosuppressives. These include the anti-Tumor Necrosis Factor α (TNF α) agent, infliximab; the T cell costimulation inhibitor, abatacept; as well as the B cell activating factor inhibitor, belimumab which holds a very special position as the first and, so far, only biologic specifically approved by regulatory authorities in the US and in most European countries for the treatment of SLE. However, the subject of this review is the monoclonal anti-CD20 antibody, rituximab (RTX; Mabthera; Rituxan) [2c].

Rituximab

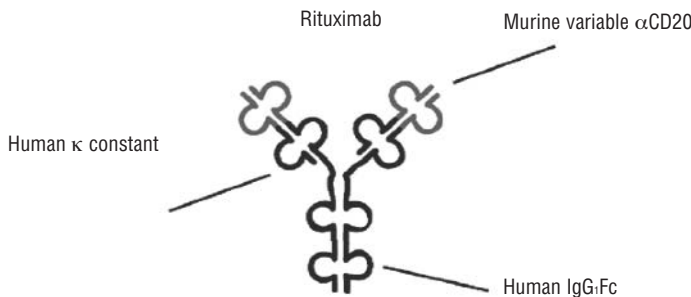
RTX has multiple immunologic effects that could benefit patients with autoimmune diseases, including reduction of autoantibodies, increase of apoptosis, and T-cell deactivation [1b]. This drug was first created to target B-cell lymphoma in the 90s, and, due to its effectiveness in treating this condition and later, in treating RA it has become one of the most widely used biologic treatments [9, 10]. The double-blind REFLEX trial demonstrated that RTX is efficacious for treating individuals with severe active RA who failed to respond to anti-TNF α agents [11]. This drug is also the first new treatment approved for ANCA-associated vasculitis since CyX several decades ago [12]. After the US Food and Drug Administration (FDA) first

approved RTX to treat B-cell lymphoma at the end of the last century, it has also been used for treating not only RA or ANCA-associated vasculitis but also several other autoimmune diseases, such as chronic idiopathic thrombocytopenia, dermatomyositis, type II mixed cryoglobulinemia, and Wegener's granulomatosis [13].

For SLE, RTX, being a chimeric monoclonal antibody specific for human CD20, which is a non-glycosylated phosphoprotein expressed on the surface of most normal and malignant B cells, may show promise, as it is generally thought that pathogenic T cells activate B cells, which leads to autoantibody production [14]. Thus far, the data showing a significant effect of RTX in SLE treatment come from uncontrolled trials which mostly involved patients receiving concurrent immunosuppressive therapy with GCs and either CyX or MMF. In addition to renal SLE, several open label studies in non-renal SLE have shown encouraging data [14]. However, it remains unclear why, despite almost immediate B-cell depletion following treatment, it may take several months before patients improve clinically [13].

In addition to the capability of synergizing with other anticancer drugs for high-grade lymphoma treatment, RTX has a relatively mild side-effect profile and is generally well-tolerated [2c]. A few patients, however, have acquired dangerous infections when RTX was included in their treatment. Progressive multifocal leukoencephalopathy has been documented in a few patients, which resulted in a warning from the FDA. The risk of this often fatal complication is increased in autoimmune disease patients and is linked with several

Table 2 RTX structure, pharmacology/toxicology, and pharmacokinetics/dynamics

Description	RTX, a genetically engineered chimeric murine/human monoclonal antibody, targets the CD20 antigen found on B lymphocytes. It is an IgG, kappa immunoglobulin with murine light- and heavy-chain variable region sequences and human constant region sequences. The composition of the antibody has two heavy chains (451 amino acids) and two light chains (213 amino acids) via cDNA analysis and has a molecular weight approximating to 145 kD. It has a binding affinity for the CD20 antigen of approximately 8.0 nM.
	
	*Figure 1: Chimeric RTX structure. The binding areas from the original murine anti-CD20 (which consists of variable regions of immunoglobulin heavy and light chains) are merged into human IgG1 heavy-chain and human kappa light-chain constant regions. The Fc portion from human IgG1 was selected for its ability to restore complement and activate antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Figure 1: reproduced with permission, Smith MR [16]
Mechanism of action	Fab binds to the CD20 antigen on B-lymphocytes and Fc mediates B-cell lysis in vitro through stimulation of immune effector functions. Possible mechanisms of cell lysis include complement-dependent cytotoxicity and antibody-dependent cellular cytotoxicity. RTX can induce apoptosis in the DHL-4 human B-cell lymphoma line.
Normal tissue cross-reactivity	Binding of RTX was observed on thymus lymphoid cells, the white pulp of the spleen, and large quantities of B-lymphocytes in peripheral blood and lymph nodes. Little to no binding in examined non-lymphoid tissues was observed.
Kinetics/dynamics	When RTX is given in single doses of 10, 50, 100, 250 or 500 mg/m ² as an IV infusion for patients, serum levels and the half-life of the antibody were proportional to the dose. In 9 patients given 375 mg/m ² as an IV infusion, four doses, the mean serum half-life was 59.8 hours (range 11.1 to 104.6 hours) after the first infusion and 174 hours (range 26 to 442 hours) after the fourth infusion. This variation of half-lives may reveal the variable tumor burden among patients and the changes in CD20 positive B-cell populations with repeated administration.

*RITUXAN, Rituximab, Drugbank.ca [15].

immunosuppressives, though whether RTX has a higher associated risk remains unclear [2c].

Rituximab in renal lupus

Uncontrolled observations

In theory, RTX is a promising treatment for renal SLE, as studies have suggested B cells are involved in LN pathogenesis and B cell aggregates have been observed in renal biopsy specimens from LN patients [17]. In addition, major biologic effects are apparent in uncontrolled observations, as improvements in anti-dsDNA and complement (C3) levels have been noted [14].

Autoantibodies that are involved in SLE with renal manifestation may indeed be affected by the RTX approach. For example, J^{nsd}?ttir et al. used a blymphoma courser of treatment, consisting of 375 mg/m² RTX weekly during a total of four weeks, combined with IV CyX and IV methylprednisolone (MP) for the first and last infusions, followed by oral GCs tapered down to the lowest possible dose [18]. All patients (n = 16) had severe and refractory LN, and at baseline all patients had at least one BILAG A score or two BILAG B scores for any organ system. SLEDAI-defined remission (SLEDAI < 3) was obtained by more than half of all patients (9/16) after a mean of three months. The same number of patients had achieved remission, defined as the absence of any BILAG A or B, by month six. During this time, all but three had a 50% reduction in the SLEDAI score from baseline (SLEDAI-50) where the mean (SD) decreased from 12.1 (2.2) to 4.7 (1.1) and all but one had a BILAG response. The GC doses at six months were significantly reduced (P = 0.01) [18]. Leandro et al. (n = 24) utilized two infusions of 1000 mg RTX together with CyX and high-dose oral GCs in 18 patients or two infusions of 500 mg RTX with the same concomitant treatment in 6 patients and demonstrated not only major biologic effects with significant reductions of anti-dsDNA (P < 0.002) and increases in complement (C3) levels (P < 0.0005), but also a significant decrease in the global BILAG score (P < 0.00001) with an improvement in each of the eight BILAG organ systems six months after RTX infusion [19]. Gunnarsson et al. provided more detail on seven of these patients with severe CyX-resistant LN and found that after a mean SLEDAI score of 15 at inclusion, the score significantly decreased at month six to a mean of 3 (P = 0.0022) and found that repeat renal biopsies confirmed the striking improvements. All patients started with BILAG A for renal involvement and all had improved at the six-month follow-up [20]. More recently, J^{nsd}?ttir et al. demonstrated long-term follow-up benefits. Here, 25 patients with refractory LN were followed for a mean time period of 36 months (9-95 months),

with practically all patients on the blymphoma courser described earlier. Twenty-two patients had complete renal response (CRR) or partial renal response (PRR) after a median of 12 months. After a median of 24 months, 16 patients achieved CRR. Six flares occurred after a mean of 29 months. Serology and complement levels were affected, showing significant reductions of anti-dsDNA antibodies after six months from a mean titre of 202 to 107 UI/ml (P = 0.0009), and proteinuria decreased significantly from baseline to 36 months (from 3 to 0.1 g/day; P < 0.0002). Re-biopsies categorized according to WHO class revealed a significant reduction in the activity index at a mean of eight months (from 4.5 to 2.3; P = 0.001) with no changes in the chronicity index. They also found that low baseline levels of immunoglobulin M (IgM) (r = 0.53; 95% CI 0.14, 0.84; P = 0.04) as well as longer B-cell repopulation time (mean 10 vs. 6 months; P = 0.03) were associated with achieving clinical remission (BILAG D) within the first year of treatment [21].

A systematic review conducted by Ramos-Casals et al. analyzed SLE studies published from 2002-2007. This review revealed that, among 188 severe, refractory SLE patients, 171 showed a therapeutic response to RTX. Of those with LN, a therapeutic response was seen in 91% (94/103) of patients. This clinical response was difficult to define due to a heterogeneity of definitions in the literature, but in the systematic review it was defined by the majority of studies as the disappearance of the symptoms motivating the use of biologic therapy or significant improvement in one or more of the systemic SLE manifestations [14]. Considering safety, 44 patients had adverse events a most frequently comprised of mild infections (19%).

Controlled studies

The only controlled trial involving RTX and LN thus far, LUNAR (The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study), was a 1:1 randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study to evaluate the efficacy and safety of RTX in patients with proliferative LN concurrently treated with MMF and GCs [17]. A RTX dose of 1000 mg or placebo was given on days 1, 15, 168, and 182. Treatment with MMF began with 1.5 g/day divided into three doses and was increased to 3 g/day at week 4, which was continued through at least week 52. IV MP 1000 mg was given 30-60 minutes prior to RTX on the first study day, and again within three days. To prevent infusion reactions, IV MP 100 mg was administered in the same way on days 15, 168, and 182. Oral GCs 0.75 mg/kg/day (60 mg max) were given until day 16 and reduced to B 10 mg/day by week 16. The primary end point was renal response at week 52: namely, CRR, PRR, or no response (NR).

Table 3 LUNAR criterion for renal response [17]

Response	Criterion
CRR	1) Normal serum creatinine (if abnormal at baseline), or serum creatinine level of B 115% of baseline (if normal at baseline) 2) Inactive urinary sediment (< 5 red blood cells [RBCs]/high power field [HPF] & absence of RBC casts) 3) Urine protein:creatinine (UPC) ratio < 0.5
PRR	1) Serum creatinine level of B 115% of baseline 2) RBCs/HPF B 50% above baseline & absence of RBC casts 3) At least a 50% decrease in UPC ratio to < 1.0 (if baseline ratio was B 3.0) or to B 3.0 (if baseline ratio was > 3.0)
NR	1) Criteria for CRR or PRR were not met 2) Early termination from the study or inability to assess the end point due to missing data 3) New immunosuppressive was initiated before week 52

Table 4 Systematic review of rituximab for off-label refractory SLE patients

Non-renal organ involvement	Number of responders/total patients	% of response
Cardiopulmonary	12/12	100
Hematological	50/53	94
Articular	92/101	91
Central nervous system	26/29	89
Mucocutaneous	79/88	89

*Table 4: reproduced with permission, Ramos-Casals et al. [14]

There was no significant difference between the number of patients with active proliferative LN who achieved an overall renal response (CRR + PRR) with RTX compared to placebo ($n = 144$; 56.9% vs. 45.8%; $P = 0.18$) [17]. There were also no significant differences in CRR, PRR, or NR (26.4% vs. 30.6%; 30.6% vs. 15.3%; 43.1% vs. 54.2%, respectively; $P = 0.55$). However, results did confirm significant reductions in anti-dsDNA levels and increases in C3/C4, as was demonstrated in uncontrolled studies. In addition, a subgroup analysis based on ethnicity of the patients did reveal that there was a numerically higher overall response in black patients compared to other patients ($n = 40$; 70% vs. 45%; $P = 0.20$). They constituted approximately 30% of the total study population, whereas in the rest of the population (Hispanic, ~38% [55.1% vs. 47.8%]; white, ~32% [52.6% vs. 50.0%]), the study showed no meaningful numerical differences between RTX and placebo.

Rituximab in non-renal lupus

Uncontrolled observations

As mentioned earlier, the systematic review conducted by Ramos-Casals et al. revealed that for refractory patients treated with RTX off-label, 91% (171/188) showed improvement in one or more systemic manifestation [14]. Over half of these patients, however, had LN. The non-renal manifestations in this study are shown in Table 4.

Uncontrolled observations suggest that patients with hematological lupus benefit quite dramatically from treatment with RTX [14], which may be due to specific autoantibodies involved (i.e. antierythrocyte and antiplatelet antibodies) [9], but clearly, several other non-renal manifestations in patients refractory to first-line therapy have also improved from the treatment, not all of which are known to be associated with specific autoantibodies.

Controlled studies

The EXPLORatory Phase II/III SLE Evaluation of Rituximab (EXPLORER) was the first controlled trial of RTX

conducted in SLE. It was a 2:1 randomized, double-blind, placebo-controlled phase II/III trial with the objective of evaluating the efficacy and safety of RTX in patients with moderate to severe non-renal SLE manifestations receiving background immunosuppressives (AZA, MTX, or MMF) [22]. The doses and treatment periods of RTX were the same as those used in LUNAR. The oral GCs given ranged from 0.5–1.0 mg/kg based on the BILAG score and steroid dose taken upon entry. On day 16, GCs were reduced with a goal of reaching a dosage of B 10 mg/day over 10 weeks and B 5 mg/day by week 52. Patients used the following immunosuppressive dosages, where applicable (as based on their background therapy prior): AZA 100–250 mg/day, MMF 1–4 g/day, and MMF 7.5–27.5 mg/week. Each infusion was preceded by IV acetaminophen, diphenhydramine, and MP 100 mg.

The EXPLORER results revealed that RTX vs. placebo in terms of overall clinical response (complete + partial clinical response; Table 5) was neither efficacious nor even numerically different for several moderate to severe non-renal manifestations of SLE ($n = 257$; 29.6% vs. 28.4%; $P = 0.97$) a which were mostly comprised of mucocutaneous, musculoskeletal, and generalized lupus [22].

Interestingly, a substudy of the ethnicities of the study population (white ~56%; black ~25%; Hispanic ~12%; Asian/Pacific Islander ~5%; and other ~2%) did reveal a significant overall clinical response for black and Hispanic patients ($n = 95$; 33.8% vs. 15.7%; $P = 0.0408$), who accounted for more than one third of the study population. This may generate the hypothesis that the pathogenesis of lupus in these patients is more based on the involvement of B cells than in other patients. An ad hoc analysis of the subgroup of RTX patients treated with MTX found that mean BILAG scores had improved at week 52 compared to the placebo group ($n = 98$; ~5 vs. ~9; $P = 0.007$) [22]. Results did confirm, as also shown in LUNAR, significant reductions in anti-dsDNA levels and increases in C3/C4 following RTX treatment. Although this is of interest, there is no proven connection between anti-dsDNA antibodies and non-renal SLE [9].

Discussion

Why do uncontrolled and controlled observations differ?

i. Rituximab and renal lupus

The reasons why the results of the LUNAR controlled trial differed from uncontrolled observations may be complex. One possible explanation that must be acknowledged is that RTX lacks efficacy in LN. However, it is also possible that the concomitant treatments utilized in LUNAR were not the most ideal in combination with RTX. Perhaps the length of the study was not appropriate.

We note that LUNAR utilized MMF instead of IV CyX, as was, for example, utilized in the Jonsdottir et al. observa-

Table 5 EXPLORER criterion for clinical response [22]

Response	Criterion
Complete	1) BILAG C score or better in all organs after 24 weeks without a severe flare and no moderate or severe flare after this point up till week 52
Partial	1) «BILAG C scores or better at week 24 and maintaining this response without a new BILAG A or B score for 16 consecutive weeks...» 2) «Achieving no more than 1 organ with a BILAG B score at week 24 without achieving 1 new BILAG A or B score to week 52...» 3) «Achieving a maximum of 2 BILAG B scores at week 24 without developing BILAG A or B scores in new domains until week 52 if the baseline BILAG score for the patient was 1 A score plus 2 B scores, 2 A scores, or 4 B scores...»
None	1) Failure to meet the major or a partial clinical response criterion 2) Early termination

tional study which found higher renal responses with RTX [18, 21]. It is thus possible that MMF may not have the same synergistic effect with RTX as CyX has. The systematic review by Ramos-Casals et al. also found that a higher therapeutic response was observed in those patients who received concomitant IV CyX ($n = 97$) than in patients who did not ($n = 91$; 98% vs. 82%; $P < 0.001$) [14]. While the use of CyX instead of MMF may have changed the results of LUNAR or EXPLORER, one small study compared RTX + CyX vs. RTX alone as an induction therapy for LN patients over 48 weeks. The study suggested that RTX is effective and that no additional effectiveness was found with the addition of CyX [23]. This is important to keep in mind, considering the toxicity of CyX and the risk for generating premature ovarian failure (with the vast majority of SLE patients being female and typically of child-bearing age) [2d]. A recent uncontrolled trial conducted by Pepper et al. suggested remarkable efficacy in treating newly diagnosed LN with the combination of MMF + RTX with only minimal exposure to GCs. This finding, which was inspired by the successes of GC-free treatments in the transplant arena, suggests the possibility of a substantial reduction or even complete removal of GCs [5]. In summary, it remains unclear whether to use RTX as a stand-alone therapy, with or without GCs, and/or in combination with MMF or CyX, as this must be further evaluated.

For renal disease, clinical experience shows that long-term follow-up is required in order to truly differentiate the effects of different treatments [21]. With this argument in mind, LUNAR design may not have taken into account the patients who might proceed from a PRR to a CRR over a longer period of time. LUNAR, with its selectively short duration (primary end point evaluation at week 52), may have thus been designed in such a way that the potential of RTX was not revealed as the treatment did bring forth significant improvements in anti-dsDNA and complement (C3 & C4) levels. Finally, most uncontrolled observations studied RTX in cases refractory to CyX or MMF, whereas the cases in LUNAR were not refractory. It may be possible that RTX has notable efficacy for treating refractory LN patients, as was seen in the systematic review [14].

ii. Rituximab and non-renal lupus

The EXPLORER trial was designed in a similar fashion to the LUNAR trial, namely with the primary end point being the clinical response at week 52. Thus the aforementioned argument also applies here, that the time of evaluation for the primary end point may not have been appropriate. Nonetheless, it should be acknowledged that RTX is not so effective for mucocutaneous or musculoskeletal lupus, and where generalized non-renal symptoms dominate as has been revealed in this controlled trial. There is, however, one non-renal manifestation of SLE that appears promising to treat with RTX. Uncontrolled observations suggest that RTX is particularly effective for patients with hematological lupus [14]. Unfortunately, patients with this manifestation were only a minority of patients enrolled in the EXPLORER study (with no specific number of patients in each category mentioned). Therefore if further controlled studies are to be conducted on non-renal SLE with RTX it would be best to do a study on this population, based on uncontrolled successes. However, the ability to conduct such an investigation would require a very large multicenter operation to generate enough patients, as hematological SLE is a rare disease to begin with.

iii. Rituximab treatment course

It is interesting to note that neither the EXPLORER nor the LUNAR trial used a blymphoma courser of treatment (4×375 mg/m² body surface area RTX weekly) as was done successfully by Jonsdottir et al. [18, 21]. Instead, these two controlled trials used a course equivalent for treating RA (2×1000 mg RTX separated by two weeks). Ramos-Casals et al. compared these two treatment regimens ($n = 73$ vs. $n = 42$) which are the two most frequently used RTX regimens and found that SLE patients treated with the blymphoma courser had a significantly higher rate of therapeutic response than patients with the bRA courser (94% vs. 83%; $P < 0.001$) [14]. Controlled trials involving RTX in the future should therefore consider utilizing the blymphoma courser of treatment, and in this case it would also be interesting to observe if concomitant CyX can be replaced with MMF.

Planned Trials

There are a handful of upcoming controlled trials that further aim to test RTX efficacy in treating SLE. The randomized trial, RITUXILUP (a trial of RITUXImab and MMF without oral steroids for the treatment of LUPus nephritis), hypothesizes that the addition of RTX to MMF without oral GCs is equivalent to conventional therapy with MMF plus GCs in treating LN patients.

While RITUXILUP will attempt to answer if oral GCs are truly necessary in treatment of SLE, the open-label randomized multicenter trial, RING (Rituximab for lupus Nephritis with remission as a Goal), will seek to understand why LUNAR failed to demonstrate effectiveness of treatment with RTX combined with MMF. The aim of RING is to test whether RTX can achieve CRR in LN patients who have persistent proteinuria (>1 g/day) despite at least six months of conventional therapy. The major difference between LUNAR and RING is that the latter will include only cases refractory to DMARDs. While RITUXILUP will have an arm without oral GCs, in RING oral GCs are included in both arms. Thus, it will be interesting to compare the future results of these new trials.

As concomitant treatment, RING will use AZA 2 mg/kg/day or MMF 2 g/day as well as ACEI/ARB. Antimalarials are advised and other blood pressure-lowering drugs will be given where applicable. The dosage of oral GCs will be 10 mg/day except for when treating non-renal flares. For RITUXILUP, all patients will receive MMF starting on day one with 500 mg twice daily and titrated up weekly (max 1.5 g twice daily), in addition to HCQ. The placebo arm will receive oral GCs starting with 0.5 mg/kg (max 60 mg/day). For the RTX arm, RITUXILUP and RING will feature the bRA courser (RING: 1000 mg RTX at w0, w2, w24, w26, w48, w50, w72 and w74; RITUXILUP: 1000 mg RTX plus 500 mg IV MP at day 0 & day 14). While the primary outcome of RITUXILUP will again be at week 52, for RING it will be at week 104. Consequently, one may be able to determine if there is a difference in evaluating short- or long-term responses.

A third upcoming controlled trial with anti-CD20 therapy which is directed at non-renal SLE is known as the Trial of Rituximab in REfractory Extra-Renal SLE (TREES). This double-blind randomized study hypothesizes that anti-CD20 is superior to placebo in the management of active refractory SLE, with a primary end point evaluation at week 52. This trial may utilize the blymphoma courser for RTX infusions, which includes 375 mg/m² plus 100 mg MP

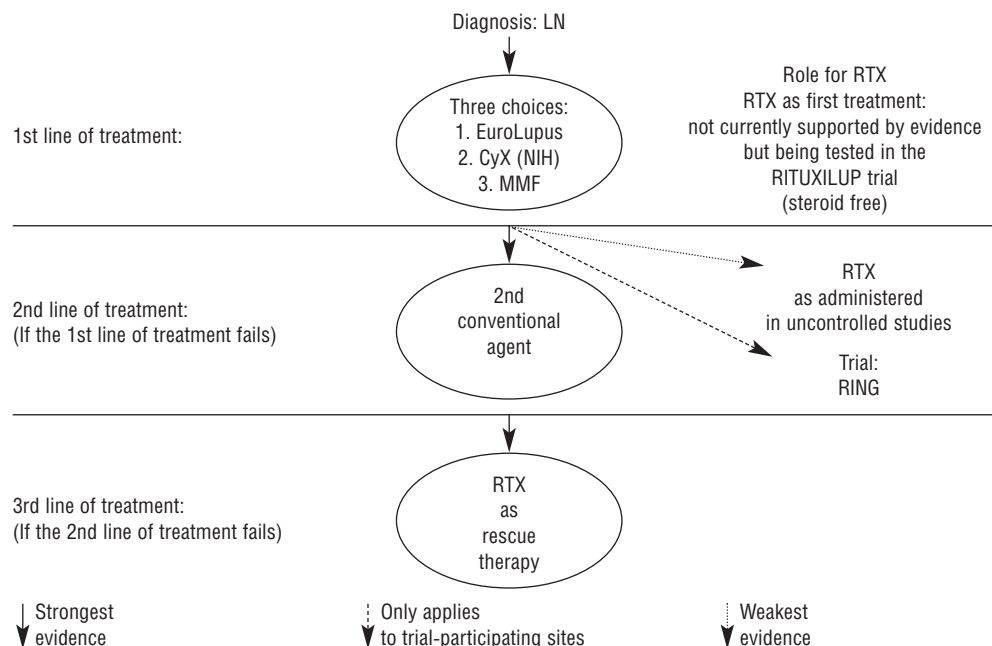


Figure 2: Framework of considering RTX treatment

on days 0, 7, 14, and 21. Consequently, this trial may help to determine whether this course is more effective when compared to the vRA courser used in RING and RITUXILUP. Retreatment with the same regimen will occur at weeks 24 through 28, with no increase in oral GCs. Doses of oral GCs may begin no higher than 30 mg daily for a maximum of four weeks and a GC tapering regime will begin at the end of week four (~25% dose, rounded to the nearest 2.5 mg reduction/week). The tapering will reduce the amount back to the patient's usual pre-flare dose within eight weeks. The control arm will receive placebo plus 100 mg MP on the same days as the treatment arm. All patients will receive 1 g paracetamol and 10 mg chlorpheniramine immediately prior to infusion.

Finally, it is worth mentioning that members of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) group have initiated the International Registry for Biologics in

SLE (IRBIS). Here, data is being gathered internationally for SLE patients receiving biologics, including RTX.

Final points

In summary, uncontrolled observations suggested a major potential for RTX in treating patients with SLE, but the controlled LUNAR and EXPLORER trials failed to confirm this. Nonetheless, the therapeutic responses seen in patients with active proliferative LN, and even in some non-renal lupus patients, were sufficiently compelling that the use of RTX as a rescue medication is medically reasonable. Figure 2 demonstrates a possible therapeutic algorithm in the management of LN where RTX is included as an option for patients who have failed one or two conventional treatments. We hope that clinicians may find this review of RTX beneficial when considering treatment for their SLE patients. Further randomized clinical trials will be required to more soundly determine the proper role of RTX in treating patients with active SLE.

REFERENCES

1. Targeted Treatment of the Rheumatic Diseases / edited by Weisman MH, Weinblatt ME, Louie JS, van Vollenhoven RF (2010). First Edition. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA ISBN 978-1-4160-9993-2.
 - a. Wallace DJ. Management of Nonrenal Systemic Lupus Erythematosus, Chapter 9, 91–105.
 - b. Navarra SV, Naidas OD. Management of Systemic Lupus Erythematosus Renal Disease. Chapter 10, 108–120.
2. Duboise Lupus Erythematosus and Related Syndromes / edited by Wallace DJ, Hannahs Hahn B (2012). Eighth Edition. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA ISBN 978-1-4377-1893-5.
 - a. Ishimori M, Weisman MH, Setoodeh K, Wallace DJ. Principles of Therapy, Local Measures, and Nonsteroidal Medications. Chapter 47, 582–90.
 - b. Touma Z, Gladman DG, Urowitz MB. Clinical Measures, Metrics, and Indices. Chapter 46, 563–9.
 - c. van Vollenhoven, RF. Novel Therapies for SLE: Biological Agents Available in Practice Today. Chapter 53, 642–5.
 - d. Hahn B. The Pathogenesis of SLE. Chapter 3, 29–32.
3. Garrido, J (2011). Diffuse and Focal Proliferative Lupus Nephritis Treatment Review. The Role of Mycophenolate mofetil. CIN 2011 6th Congress of Nephrology in Internet. Retrieved September 3rd, 2012, from: <http://trabajos.cin2011.uninet.edu/132/garrido.pdf>
4. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. (2009). Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 20:1103a12.
5. Pepper R, Griffith M, Kirwan C, Levy J, Taube D, Pusey C, et al. (2009). Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant* 1–7.
6. Chan TM, Li FK, Tang CSO, Wong RWS, Fang GX, Ji YL, et al. (2000). Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 343:1156–62.
7. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. (2011). Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 365(20):1886–95.
8. Houssiau FA, Cruz DD, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, et al.

- (2010). Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAIN-TAIN Nephritis trial. *Ann Rheum Dis* 69:2083–9.
9. van Vollenhoven, RF (2012). Rituximab a Shadow, illusion or light? *Autoimmunity Reviews* 11:563–7.
 10. Badin F, Hayslip J (2010). Rituximab in the treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma, focus on outcomes and comparative effectiveness. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2:37–45.
 11. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. (2006). Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 54(9):2793–806.
 12. Jayne, D (2010). Rituximab Treatment for Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 5:1359–1362.
 13. Gorman C, Leandro M, Isenberg D (2004). Does B cell depletion have a role to play in the treatment of systemic lupus erythematosus? *Lupus* 13:312–6.
 14. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA (2009). Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 18:767–76.
 15. DrugBank (1997). Open Data Drug & Drug Target Database. FDA Label: RITUXAN, Rituximab. IDEC Pharmaceuticals Corporation and Genentech, Inc. Retrieved December 20th, 2012, from: http://www.drugbank.ca/system/fda_labels/DB00073.pdf?1265922801
 16. Smith MR (2003). Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene* 22:7359a68.
 17. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC (2012). Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis & Rheumatism* 64(4):1215–36.
 18. Jonsdottir T, Gunnarsson I, Risselada A, Henriksson EW, Klareskog L, van Vollenhoven RF (2008). Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response. *Ann Rheum Dis* 67:330–4.
 19. Leandro MJ, Edwards JCW, Cambridge G, Ehrenstein MR. B-cell repopulation occurs mainly from naive B cells in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2003; 48(Suppl.): S464 (abstract).
 20. Gunnarsson I, Sundelin B, Jonsdottir T, Jacobson SH, Henriksson EW, van Vollenhoven RF (2007). Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 56: 1263a1272.
 21. Jonsdottir T, Zickert A, Sundelin B, Henriksson EW, van Vollenhoven RF, Gunnarsson I (2013). Long-term follow-up in lupus nephritis patients treated with rituximab a clinical and histopathological response. *Rheumatology (Oxford)* [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23287364.
 22. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. (2010). 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* 62(1):222–33.
 23. Li EK, Tam LS, Zhu TY, Li M, Kwok CL, Li TK, et al. (2009). Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology* 48(8):892–8.