

## Nová možnost léčby nemocných se SLE: belimumab

*Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2011;377:721–731.*

**S**ystémový lupus erythematoses (SLE) je multisystémové autoimunitní onemocnění, které je zodpovědné za větší morbiditu a mortalitu a snižuje kvalitu života svých nositelů. V patogenezi SLE hrají velmi důležitou roli B-lymfocyty především tím, že se podílejí na zvýšené produkci autoprotilátek. Stimulátor B-lymfocytů (B-lymphocyte stimulator – BLYS), který působí jako klíčový cytokin pro přežívání B-lymfocytů,

je u nemocných se SLE produkován ve vyšší koncentraci a je zodpovědný za udržování aktivity onemocnění včetně produkce anti-dsDNA autoprotilátek (Cancro et al., 2009). Belimumab (Benlysta) je plně humánní monoklonální protilátka, která se váže na solubilní část humánního BlyS, a tím inhibuje jeho aktivitu. Tato selektivní vazba blokuje CD20+ B-lymfocyty a plazmatické buňky s krátkým poločasem.

Účinek belimumabu byl testován v několika menších a jedné randomizované, placebem kontrolované studii (Wallace et al., 2009). V této studii bylo u 71,5 % nemocných dosaženo snížení koncentrace autoprotilátek (ANAb a anti-dsDNA) a snížení či stabilizace aktivity onemocnění hodnocené podle SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). Otevřené čtyřleté sledování těchto nemocných ukázalo dlouhodobý účinek léčby se snížením aktivity SLE.

Potvrzení tohoto pozitivního účinku léčby belimumabem měla přinést studie fáze 3, které se účastnilo 90 center ze 13 zemí. Do studie byli zařazeni nemocní, kteří splňovali kritéria ACR (American College of Rheumatology) pro SLE, měli SELENA-SLEDAI  $\geq 6$  a měli pozitivní ANAb a anti-dsDNA v požadovaném titru. Nemocným bylo povoleno zůstat na jejich chronické udržovací terapii včetně kortikoidů ( $< 40$  mg/den prednisonu) či antimalarik a jiných imunosupresiv; jejich dávka se ale nesměla měnit v průběhu posledních 30 dní. Kontraindikací pro zařazení byla přítomnost aktivní infekce (např. HBV), těžká lupusová nefritida a CNS postižení. Dále nemocní nesměli být v posledních šesti měsících léčeni terapií cílenou na B-lymfocyty (včetně rituximabu a cyklofosfamidu) či intravenózními imunoglobuliny. Celkem byl vyšetřeno 1 266 nemocných, z nichž 867 bylo zařazeno do studie: 288 nemocných bylo randomizováno k léčbě belimumabem v dávce 1 mg/kg, 290 k léčbě belimumabem v dávce 10 mg/kg a 287 k užívání placeba. Dvě nemocné byly vyřazeny, jedna z důvodu gravidity a druhá kvůli logistickým problémům se studijní medikací. Randomizace probíhala centrálně prostřednictvím interaktivní hlasové randomizace (IVR). Randomizace byla dále stratifikována podle hodnoty SELENA-SLEDAI (6–9 vs.  $\geq 10$ ), proteinurie ( $< 2$  g/den vs.  $\geq 2$  g/den) a etnika. Studie byla zaslepená až do 52. týdne, do kterého se podávala terapie. Léčba se podávala formou intravenózní infuze nultý, 14. a 28. den a dále po 28 dnech až do 48. týdne. Nemocní byli sledováni každé čtyři týdny. Během sledování se kromě standardní laboratoře stanovoval SELENA-SLEDAI, modifikovaný SELENA-SLEDAI index relapsu (SFI-SELENA Flare Index), BILAG a PGA (Physician's Global Assessment). Pacienti vyplňovali dotazník týkající se kvality života SF-36.

Primárním cílem studie bylo zlepšení v indexu SRI (SLE Responder Index) v 52. týdnu od zahájení studie. Index SRI je definován jako: redukce v SELENA-SLEDAI  $\geq 4$  body, žádný nový výskyt orgánového postižení dle BILAG A a ne více než jeden nový výskyt v BILAG B, nezhoršování se v PGA. Sekundární cíle byly stanoveny jako: proporce nemocných, u nichž došlo ke zlepšení SELENA-SLEDAI o  $\geq 4$  body; průměrná změna PGA a průměrná změna v SF-36 ve 24. týdnu; proporce nemocných, u nichž bylo možné redukovat dávku prednisonu na 7,5 mg během 40.–52. týdne studie. Jednotlivé skupiny se nelišily v základních parametrech, udržovací imunosupresivní léčba byla podávána ve všech skupinách zhruba ve stejném procentu nemocných, přičemž antimalarika se méně často podávala ve východní Evropě v porovnání s Asií a Latinskou Amerikou, v Evropě se naopak podávaly vyšší dávky kortikosteroidů.

Podávání belimumabu bylo spojeno s lepší odpovědí na léčbu než při užívání placeba. Odpověď byla hodnocena jako procento nemocných s poklesem indexu SRI. Ve skupině léčené belimumabem v dávce 10 mg/kg docházelo ke kontinuálnímu snižování indexu SRI, které se v porovnání s placebem stalo významným od 28. týdne léčby ( $p = 0,048$ ), v 52. týdnu studie pak byl rozdíl vysoce signifikantní ( $p = 0,0006$ ). U skupiny léčené belimumabem v dávce 1 mg/kg byl významný efekt v porovnání s placebem zaznamenán v 28. týdnu léčby ( $p = 0,0074$ ), zatímco v 52. týdnu studie byl rozdíl také významný ( $p = 0,0129$ ), ale ne již tak dramaticky. Důležité je, že ke zlepšení došlo v obou léčených skupinách ve všech bodech složeného SRI indexu, tzn. jak ve zlepšení SELENA-SLEDAI, tak BILAG i PGA.

Léčba belimumabem vedla také ke snížení incidence relapsů a prodloužení času do relapsu SLE (rozdíl by patrný již od 12. týdne léčby; riziko malého či středně velkého relapsu bylo u nemocných sníženo o 25 % při dávce 1 mg/kg a o 24 % při dávce 10 mg/kg v porovnání s placebem). Ve skupině léčené belimumabem v dávce 10 mg/kg bylo navíc riziko vzniku závažného SFI relapsu sníženo o 43 %, stejně jako došlo k významnému zlepšení v PGA ( $p = 0,0002$ ).

U obou skupin léčených nemocných se také podařilo snížit dávky podávaného prednisonu a dále u nich došlo k významnému zlepšení biochemických parametrů (vzestup C3 a C4 složky komplementu [ $p < 0,0001$ ] a pokles anti-dsDNA protilátek [ $p = 0,0008$ ]).

Z výsledků bylo pozorováno, že léčba byla o něco účinnější u nemocných bělošské populace (z vývodní Evropy) než u pacientů z Asie či Latinské Ameriky ( $p = 0,18$ ), i když rozdíly nebyly významné.

Pokud jde o výskyt nežádoucích účinků, nebyl mezi skupinami (belimumab vs. placebo) významný rozdíl. Byly zaznamenány tři závažnější (anafylaktické) reakce v souvislosti s aplikací první infuze obsahující belimumab, které bylo nutné řešit podáváním kortikoidů a antihistaminik. Celkem došlo během studie k devíti úmrtím (2 ve větvi léčené belimumabem v dávce 1 mg/kg, 4 ve větvi s 10 mg/kg a 3 v placebové větvi). Většina úmrtí ve větvích s belimumabem byla způsobena infekcemi. Během sledování nebyl zaznamenán žádný výskyt nádorového onemocnění.

Závěrem tedy autoři studie konstatují, že belimumab je nadějnou, přímo cílenou léčbou s velmi dobrým efektem a minimálními nežádoucími účinky.

## ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**

*Komentovaná studie ukázala, že belimumab významně zvyšuje pravděpodobnost odpovědi na léčbu u nemocných s aktivním SLE v porovnání s placebem, pokud je přidán ke standardní udržovací imunosupresi. Odpověď je závislá na délce podávání terapie a na dávce (dávka 10 mg/kg dosáhla většího procenta odpovědi, a to ve všech sledovaných parametrech, zatímco dávka 1 mg/kg byla spojena s vyšším procentem odpovědi v porovnání s placebem jen u parametru SELENA-SLEDAI a PGA). Pozitivní je, že zlepšení SRI bylo při léčbě belimumabem v dávce 10 mg/kg pozorováno už po 16 týdnech, zlepšení klinických symptomů (hodnoceno pomocí PGA) se dostavilo již po 4–8 týdnech. I samotní nemocní hodnotili léčbu pozitivně, což dokumentuje i výrazné zlepšení skóre při vyplňování dotazníku SF-36. Dříve koncipované studie fáze II totiž naznačovaly, že k významnému poklesu aktivity onemocnění je potřeba delší interval, než je 24 týdnů.*

Určitým nedostatkem studie je skutečnost, že z ní byli vyloučeni nemocní s postižením CNS, ale především s těžšími formami lupusové nefritidy, což je právě ta skupina pacientů, u nichž často standardní léčba selhává a je pro ně nutné hledat alternativní léčebné postupy, včetně cílené terapie. Na základě těchto skutečností a nastavení vstupních kritérií je třeba poznamenat, že ve studii byli nemocní se středně aktivními formami SLE, kteří velmi dobře na léčbu reagovali, ale je sporné, zda by léčba byla stejně účinná i u těch nejtěžších forem onemocnění. Vzhledem k profilu studie nelze tedy léčbu indikovat jako léčbu indukční, ale spíše jako léčbu udržovací, která kromě snížení aktivity onemocnění může zajistit snížení potřeby podávání kortikosteroidů. Z pohledu nefrologa je škoda, že výsledky studie neukazují, jaká byla renální odpověď na léčbu, ať již šlo o vývoj renálních funkcí, tak močového nálezu. Na tato data si zřejmě budeme muset počkat.

Velmi zářející skutečností je celkem 20 případů gravidity u pacientek v průběhu studie (nejvíce jich bylo ve skupině léčené belimumabem v dávce 10 mg/kg, celkem 11), ačkoli protokol jasně požadoval dvojitou antikoncepční bariéru. Sedmnáct nemocných bylo dále sledováno a je znám výsledek jejich gravidity, který nebyl příliš radostný (9/17 těhotenství skončilo spontánním potratem či narozením mrtvého plodu; rozvržení mezi skupinami bylo rovnoměrné). Z této skutečnosti jasně vyplývá, že ve studiích se SLE, kde převahu tvoří mladé ženy ve fertlím věku, je potřeba otázce kontracepce věnovat větší pozornost.

Ačkoli výsledky studie jsou velmi povzbudivé, je třeba určité opatrnosti s ohledem na krátkou dobu sledování nemocných po ukončení léčby. Jsou známy údaje, které prokazují, že po ukončení jiné cílené léčby s delším poločasem účinku (rituximab) dojde k relapsu u 53 % nemocných, přičemž tři čtvrtiny z nich se objeví do roka od ukončení terapie (Hughes, 2009). Určitě velkým přínosem by bylo získat data v odstupu šesti či 12 měsíců od ukončení léčby belimumabem k posouzení pravděpodobnosti vzniku relapsu.

#### **Literatura**

Cancro MP, D'Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 2009;119:1066–1073.  
Hughes G. Rituximab in lupus and beyond: The state of the art. *Lupus* 2009;18:639–644.  
Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;61:1168–1178.