

Lupus Nefritinde Biyolojik Tedavi

Biological Therapy in Lupus Nephritis: Review

Ayşegül ZÜMRÜTDAL^a

^aNefroloji Bölümü,
Başkent Üniversitesi
Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Adana

Geliş Tarihi/Received: 17.06.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 08.10.2013

Bu derleme yazısı, 15. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi (24-28 Nisan 2013, Antalya)'nde yazar tarafından LUPUS NEFRİTİ panelinde sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ayşegül ZÜMRÜTDAL
Başkent Üniversitesi
Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Nefroloji Bölümü, Adana,
TÜRKİYE/TURKEY
azumrutdal@yahoo.com

ÖZET Sistemik lupus eritematozis (SLE) için kullanılan mevcut tedaviler mortalite ve morbiditeyi azaltmada etkin olsalar da, bunlar özgül olmayan tedavilerdir ve ciddi yan etkileri vardır. Renal tutulum, SLE'nin major mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Tedavide kullanılan en etkin rejimler siklofosfamid ve steroid olmasına karşılık, bunlar toksisite açısından ideal değildir. Mikofenolat, ciddi lupus nefritinin indüksiyon ve idame tedavisinde intravenöz siklofosfamide yaklaşık olarak eşdeğerdedir. Ancak, bir grup hasta bu geleneksel tedavilere yanıt vermez. SLE patogenezinde ulaşılan son bilgiler, belirli molekülleri hedef alan daha etkin, daha özel, daha az toksik ve daha iyi, yeni tedavi arayışlarına yol açmıştır. Dolayısıyla tedavide yeni hedefler; B hücreleri, T hücre down-regülasyonu, ko-stimülator blokaj, sitokin inhibisyonu ve kompleman modülasyonu üzerinde odaklanmıştır. Son yıllarda pek çok biyolojik ajan geliştirilmiş olup, bunlar yeni ve hâlen devam etmekte olan çalışmalarda kullanılmaktadır. B hücre tabanlı biyolojiklerin kullanımı lupus nefriti ile ilgili klinik çalışmalarda hem hayal kırıklığı yaratmış, hem de umut vadetmiştir. Aksi kanıtlanmadığı sürece şimdiki bilgiler biyolojik ajan ritukzimabın dirençli lupus nefritinde kullanımını desteklemektedir. Ancak hâlen, sadece tekrarlayan ve standart tedaviye dirençli olan olgularda kullanılması önerilir. Bu tedavileri kabul etmeden ve yaygın kullanımına geçmeden önce dikkatli olunmalıdır Ciddi derecedeki lupus nefritinin tedavisinde, risk yarar oranı her durumda bireysel olarak iyi düşünülmelidir ve akılda tutulması gerekir ki; standart bir tedavi rejimi her hastaya uyma- yacağından, lupus nefriti tedavisi yaratıcılık gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Lupus nefriti; biyolojik tedavi; lupus eritematozis, sistemik; belimumab; ritukzimab; antikorlar, monoklonal

ABSTRACT Current treatments for systemic lupus erythematosus (SLE) are effective in reducing morbidity and mortality but are non specific and have severe adverse effects. Renal involvement is the cause of major mortality and morbidity of SLE. Although regimes including cyclophosphamide and corticosteroid are the most effective treatment modalities, they are not ideal for toxicity. Mycophenolate is at least equivalent to intravenous cyclophosphamide for induction and maintenance treatment of severe lupus nephritis. However, a subgroup of patients do not respond to conventional therapy. Advanced knowledge of the pathogenesis of SLE has lead to new therapeutic approaches targeting specific molecules to find better treatment possibilities which will be more effective, more specific and less toxic. So, new therapeutic approaches are focused on B-cell targets, T-cell down regulation and costimulatory blockade, cytokine inhibition, and the modulation of complement. In recent years, many different biological agents have been developed and used in recent and ongoing studies. Use of B-cell based biologics in clinical trials has shown both disappointment and promise in lupus nephritis. Until proven otherwise, current evidence currently supports the off-label use of biologic agent rituximab for refractory lupus nephritis and for now it should be only be used in relapsing patients or patients whose disease is resistant to standard therapy. However, caution must be exercised prior to the widespread use and acceptance of these treatments. While choosing the treatment of severe lupus nephritis, in every condition, risk benefit ratio should be thought individually. So, it should be kept in mind that creativity in treating lupus nephritis is needed; one standard regimen does not fit all.

Key Words: Lupus nephritis; biological therapy; lupus erythematosus, systemic; belimumab; rituximab; antibodies, monoclonal

Sistemik lupus eritematozis (SLE), her hastaya özgü farklı dinamiği olan karmaşık yapılı otoimmün bir hastalıktır. SLE tedavisinde kullanılan kortikosteroid, klorakin, siklofosamid, azatioprin, mikofenolat mofetil gibi ilaçların çoğu aslında lupus patogenezinin özgü olmayıp, başka hastalıklar için geliştirilmiş ilaçlardır. Bu ilaçlar, bağışıklık sisteminde seçici olmayan bir baskılanmaya neden olduğundan, kullanımları sırasında enfeksiyon, sepsis riski yüksektir, uzun dönemde infertilite, malignite gibi istenmeyen yan etkilere yol açabilirler.¹⁻³ Ayrıca, SLE'nin mortalite ve morbidite oranlarında son yıllarda belirgin azalma olsa da, mevcut geleneksel tedaviler ile sonu hâlâ ölümle biten olgular vardır. Bu nedenle SLE'de yeni tedavi seçenekleri beklentisi son yıllarda artmıştır ancak ilginç olarak, tüm çabalara karşın son 50 yılda, yeni tedavi seçeneği çıkmamıştır. Bu; bilimsel alanda yapılan çalışmaların azlığı ya da yokluğundan değil, hastalığın düşük insidansı, patogenezinin ve kliniğindeki karmaşık yapısı ve bireyler arası yanıt farklılıklarından kaynaklanır. SLE, ırklara ve sosyoekonomik düzeye göre de farklı seyredebilir. Doğru ve güvenilir sonuçlara ulaşmak için çok uluslu, çok merkezli, geniş çaplı ve hedefleri iyi tasarlanmış büyük çalışmalara gereksinim vardır.^{4,5}

Geçtiğimiz son 10 yılda, SLE'de altta yatan immünolojik mekanizmaların daha iyi aydınlatılması ve B hücrelerinin hastalığın patogenezinde ana rol oynadığının netleşmesi ile direkt hedefe yönelik tedaviler, dolayısıyla bunu sağlayan biyolojik ajanlar ilgi odağı olmuştur. Lupus nefritinde günümüzde artık hedef; hedefe yönelik tedavi ve B hücreleridir. Çünkü B hücreleri hem oto antikorların oluşumundan hem de self-antijen sunumu ve immün kompleks yapımından direk olarak sorumlu tutulmaktadır. Bu oluşumlar ise komplemanı aktive ederek doku enflamasyonu ve hasarına yol açar. Bu nedenle özellikle seçilmiş B lenfosit alt gruplarının özelleşmiş yolları SLE tedavisi için azaltılmaya çalışılır. Bu amaçla, günümüzde B hücre yüzey antikorlarını hedef alan ve hâlen devam eden pek çok çalışma vardır. Biyolojik tedavi kullanımında en çok monoklonal antikorlar üzerinde durulmakta, B hücre deplasmanı, T hücre down-regülasyonu, ko-

stimülatör blokaj, sitokin inhibisyonu ve kompleman modülasyonu çalışmalarının temel hedeflerini oluşturmaktadır. Uzun süren bekleme döneminden sonra 2011 yılında SLE tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı alan tek yeni ilaç; biyolojik ajan belimumab olmuştur.⁶⁻¹²

BIYOLOJİK TEDAVİ

1980'li yıllarda, doğada kendiliğinden gelişimi mümkün olmayan, çoğunlukla farklı biyolojik türlerden elde edilen DNA moleküllerinin genetik mühendislik teknolojisi ile kesilmesi ve elde edilen farklı DNA parçalarının birleştirilmesi işlemi kapsayan bir teknoloji olan rekombinant teknoloji ortaya çıkmış ve günümüze dek dev adımlarla ilerleme göstermiştir. Bu gelişmelerin sonucunda vücudun biyolojik yanıtını değiştirmeye ve etkilemeye yönelik olan biyolojik tedavi ortaya çıkmıştır. Biyolojik tedavi, geleneksel olarak bağışıklık sisteminin yanıtını düzenlemek için kullanılır. Pek çok biyolojik tedavi pro inflamatuvar T helper 1 hücre yanıtını baskılamak, ya da anti inflamatuvar T helper 2 sitokin yanıtını arttırmak üzere geliştirilmiştir. Genel olarak tüm klinik çalışmalarda T helper 1 inhibisyonu, T helper 2 sitokinlerin artırılmasına göre daha başarılı olmuştur.

Biyolojik ajanların sonlarına getirilen ekler, terminolojik olarak bu ajanların yapısı ile ilgili özel bilgiler verirler. Örneğin -mab- son eki monoklonal antikor için özeldir. Kimerik (melez) antikorlar, iki ya da fazla genetik yapının birleştirilmesi sonucunda elde edilirken, insan genetik yapısına benzetilmiş ya da gen yapısı tamamen insanınki ile aynı olan ajanların antijenitesi azaltılmış olduğundan organizmadan allerjik tepki görme riski daha azdır.⁷ Diğer son ekler orijinal haliyle Tablo 1'de gösterilmiştir.

Biyolojik ürünler dünya ilaç pazarının %20'sini oluşturmakta ve bu pazara her geçen gün yeni ilaçlar eklenmektedir. Reçete edilen ilaç oranı genelde %5,4 artarken, biyolojik ajanlar için bu artış %17 olmuştur. Günümüzde 370'den fazla biyoteknolojik ilaç ve aşı, iki yüzden fazla hastalığın tedavisinde, başta onkoloji, hematoloji, romatoloji olmak üzere hemen her branşta kullanılmaktadır. En çok satışı yapılan biyolojik ajanlar filgrastim,

TABLO 1: Biyolojik ajanların 'son ek' terminolojisi.

...mab	Monoklonal antikor
...omab	Fare (murine) kökenli
...ximab	Kimerik rekombinan antikor
...zumab	Humanize edilmiş monoklonal antikor
...cept	Rekombinan türetilmiş füzyon
...imib	İnhibitor
...imab	İmmünomodülatör
...umab	Bütünüyle insan antikoru

epoetin alfa ve interferon alfadır. Bu ilaçların ortalama yıllık maliyetleri 15000, 10000 ve 22000 dolar gibi yüksek rakamlara ulaşmaktadır.¹³

RİTUKZİMAB

İlk B hücre deplasmanı yapan kimerik monoklonal antikordur. Pre B ve matür B hücre yüzeyinde bulunan CD20'ye karşı geliştirilmiştir. FDA onayı 1997 yılında lenfoma tedavisi için alınmış, romatoid artrit tedavisinde başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Ritukzimab ile SLE'de iki büyük randomize, çok merkezli çalışma yapılmıştır. EXPLORER çalışmasında; renal ve nörolojik tutulumu olmayan, orta-ağır aktiviteli SLE hastaları seçilmiş, ritukzimab+ standart tedavi ile sadece standart tedavi rejimi alan plasebo grubuna göre fark bulunmamıştır. Olumlu yanıt; Afrika-Amerikan gibi bazı etnik alt gruplarda daha iyi iken, anti-DNA'da önemli düşüş ve hipokomplementemide düzelme kaydedilmiştir.^{9,14}

LUNAR çalışması, Tip 3 ve 4 lupus nefritli hastalar ile yapılmış olup, ritukzimab grubunda yanıt veren hasta daha çok olmakla birlikte standart tedavi alan gruba göre fark bulunmamıştır. Afrika-Amerikan ve Hispantiklerde yanıt daha iyi bulunmuştur.^{9,15} Her iki çalışmada da ritukzimab, 1 g, 2 doz, 15 gün ara ile ve mikofenolat mofetil ile birlikte verilmiştir. İlginç olarak, bu iki büyük plasebo-kontrollü çalışmada, hedeflenen primer sonlanım noktasına ulaşılmayıp ritukzimabın ek faydası gösterilemediyse de; nefroloji pratiği uygulamalarında bu durumun tersine yayımlanan olumlu sonuçlar oldukça fazladır ve özellikle tedaviye dirençli olgularda ritukzimab önerilmektedir. Bu çelişki nedeniyle Weidenbusch ve ark., 2013 yı-

lında önemli bir sistematik analiz çalışması yapmıştır.¹⁶ 'Ritukzimab ve lupus' sözcüklerinin anahtar olarak Medline'da taranması sonucunda toplam 412 yayına ulaşılmış, bunlardan 26'sını incelemeye uygun bulmuşlardır. Bu analizde lupus nefriti olan 300 hastada, 60 hafta sonunda ritukzimab tedavisine tam yanıt verme oranı %40 iken, kısmi yanıt %34, tedaviye yanıtızlık %26 bulunmuştur. Lupus nefriti tiplerine göre alt grup analizi yapıldığında ise; yanıtızlık oranı Tip 3 lupus nefritinde %13, Tip IV'te %24, Tip V'te %33 bulunmuştur. Sonuç olarak; lupus nefritinde ilk basamak tedavideki yeri hâlen net değilse de, dirençli ve tekrarlayan lupus nefritinde ritukzimabın yeri önemli olabilir görüşü ağırlıktadır.^{15,17} Diğer tedavi protokollerinin üzerine ekleme tedavisinden çok, standart tedavi ile yanıt alınamayan hastalarda tek başına endikasyon dışı kullanımı daha yaygındır. Kullanımı sırasında progresif multifokal lökoensefalopati tehlikesi bildirilmiştir. Daha net sonuçlara ulaşılmasını sağlayacak olan randomize kontrollü çalışmalar hâlen devam etmektedir.^{18,19}

EPRATUZUMAB

Anti-CD22 rekombinant humanize edilmiş monoklonal antikordur. B hücre apoptozisinde önemli rol oynar. İki adet, 48 haftalık plasebo-kontrollü faz III çalışmada, ciddi SLE'de, 360 mg/m², 720 mg/m² dozları ve plasebo karşılaştırılmıştır. Sonuçta, belirgin B hücre azalması (%35 düşük doz, %72 yüksek dozda), hastalık skorlarında düşüş ve steroid doz azaltımı ile daha iyi yaşam kalitesi gösterilmiştir. Yeni ve daha büyük faz III çalışması hâlen devam etmektedir. Beklentiler genel olarak olumlu olmakla birlikte lupus nefritine özel ek çalışmaların yapılması gerekmektedir.^{8,9}

BELİMUMAB

1957'den beri SLE tedavisinde onay alan ilk ilaçtır. Son yıllarda, SLE'de B lenfosit stimülatör (BLyS) yapımının aşırı fazla olduğu ve BLyS düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilgili olduğu gösterilmiştir. BLyS, tümör nekrozis faktör (TNF) ailesindedir. Belimumab, anti BLyS özellikte olan tam insan rekombinant IgG monoklonal antikordur. BLyS blokajı son dönemde en etkili B hücre hedefli yaklaşımlardan biridir. Ritukzimabın tersine, belimumabı geliştiren

program başarılı gitmiştir, ancak olumlu sonuçlara ulaşılmasını sağlayan BLİSS 52 ve BLİSS 76 adlı iki büyük çalışma pek çok yönden eleştirilmektedir.^{6,20-22} ANA pozitif ve/veya anti ds-DNA pozitif olan, standart tedaviye rağmen aktif hastalığı devam eden kişilerde denenmiştir. BLİSS 52’de, 24. haftada 1 ve 10 mg/kg’lık her iki dozda da hastalık aktivite skorları plaseboya göre anlamlı düşüş göstermiştir. BLİSS-76’da, 10 mg/kg belimumab + standart tedavi ile, plaseboya göre daha çok hastada hastalık aktivitesinde azalma olmuştur (%43’e 34). Yetmiş altıncı hafta sonunda yanıtarda düzelmeye ve alevlenmede azalma belimumab ile daha iyi olmakla birlikte, istatistiksel olarak fark gösterilememiştir. Belimumabın güvenlik sonuçlarına bakılacak olursa; doza bağlı artan yan etki gözlenmemiş olup en sık komplikasyon; enfeksiyonlardır. İnfüzyon reaksiyonları, depresyon, anksiyete, insomnia raporlanmıştır. İki büyük çalışmada; toplam 12 hasta ölmüştür (ölüm nedenleri; enfeksiyon, lupus alevlenmesi, kardiyovasküler hastalık, malignite, intihar). Belimumabın yıllık ortalama maliyeti oldukça yüksek olup, 35000 dolar civarındadır. Hastalık aktivitesini ve alevlenmeleri azaltma potansiyeli ve steroid gibi diğer ilaç dozlarının azaltılma potansiyeli olabilir. Lupus nefritinde yeri nedir diye bakılacak olursa, lupus nefriti olan hastalar BLİSS çalışmalarında dışlandığı için hâlen bu grupta faydası net olarak bilinmemektedir. Belimumab SLE tedavisinde onay almış olsa da, lupus nefritinde ayrıca çalışılması gerekmektedir. Bu konuda başlatılmış olan belimumab ile uluslararası lupus nefriti faz III çalışması hâlen devam etmektedir.²⁰⁻²⁴

ABETİMUS

LJP 394, B hücre tolerajanıdır. ‘Anti anti-DNA’ olarak hareket eder. Toleransın indüksiyonu, SLE tedavisinde yeni bir hedef tedavi stratejisidir. T hücre aktivasyonu için 2 sinyal gereklidir. Birincisi; antijenin B hücre reseptörüne bağlanması ve ikincisi; antijen sunan hücre üzerinde reseptör-ligand çifti etkileşimidir. İkinci ko-stimülatör sinyal olmadığında B hücre afinitesi kalkar, anergi ya da apoptozis gelişir. LJP 394’e afinitesi yüksek olan hastalarda abetimus ile anti-DNA düzeyleri çok iyi düşer. Class III, IV, V lupus nefritinde renal alevlenme üzerindeki etkisi belirgin çıkmamakla bir-

likte, faz III çalışma sonuçları şimdilik olumludur. Abetimus ile ilgili uluslararası lupus nefriti çalışması hâlen devam etmektedir.^{1,2}

ABATASEPT, BELATASEPT

CD28:B7 ligand çifti üzerinden T-hücre ko-stimülasyon blokajı yapan füzyon proteindir. CTLA4-IG, B7’ye, CD28’den daha yüksek afinite ile bağlanır. Anti-ds DNA titrelerini düşürür. Abatasept; sıklıkla psoriasis ve romatoid artrit tedavisinde kullanılmaktadır. Belatasept; akut allograft rejeksiyon önlenmesinde siklosporin A kadar etkin bulunmuştur. Lupus nefriti çalışması hâlen devam etmektedir.⁸

SİTOKİN BLOKAJINA YÖNELİK TEDAVİLER

TNF alfa, interferon alfa/gama, interlökin 1, 6, 10, 15, 18 yapımı SLE’de artmıştır. Bu sitokinler inflammatuar oluşuma katkı yaparak, doku ve organ hasarına yol açarlar. Romatoid artrit tersine SLE’de sitokin inhibisyonu ile ilgili olarak yapılmış geniş çaplı çalışma sonuçları hâlen yetersizdir. Olumlu raporlar küçük çalışmalar ve olgu sunumları ile kısıtlıdır. Dirençli lupus nefritinde düzelmeye yapsa da, özellikle TNF-alfa blokerlerinin otoantikör gelişimi ile ilgili olabileceği, enfeksiyon ve latent tüberküloz riskini arttırdığı, ilacın kesiminden sonra artrit relapsı olabileceği yönünde çekinceler vardır. Tek dozda ölüm bildirilmiştir. Değişik fazlarda anti sitokin yaklaşım çalışmaları hâlen devam etmektedir.^{4,12,17}

SONUÇ

Son yıllarda gelişen biyolojik ajanların kullanımı, bazı otoimmün hastalıklara muazzam katkılar yapmıştır. SLE’de ise biyolojik ajanların kullanımı ile ilgili çelişkili sonuçlar ve henüz tamamlanmamış pek çok faz III çalışma nedeniyle bu durum netlik kazanmamıştır. Lupus ve lupus nefritindeki heterojenite yüzünden tüm hastalarda anti-B hücre hedefli biyolojik ilaçların etkili olacağını düşünmek gerçekçi olmaz. Ancak bazı lupus nefritli hastaların böbrek biyopsilerinde intertisyumda -germinal merkez oluşturan- belirgin B hücre birikimi olduğu bilinmektedir. Bu tip hastalarda, B hücre tabanlı biyolojik tedaviler ile düzelmeye şansı çok daha yüksek olabilir.^{9,17,19,25}

SLE’de yaygın olan klinik, laboratuvar ve bireysel farklılıklar nedeniyle çalışmanın doğru tasarlanması, organ tutulumunun derecesi, eş zamanlı verilen diğer tedavilerin ne olduğu, genetik zemin gibi durumlar çalışma sonuçlarını etkileyebilir. Bazen, çalışmanın tekrar ve başka gözle incelenmesi, umut veren yeni yararlı ilişkileri ortaya çıkarabilir. Örneğin; belimumab faz II sonuçları negatif olduğu halde, seropozitif hastalar seçilerek yapılan faz III çalışma sonuçları olumlu çıkmıştır. Bu nedenle sonuçları doğru okumak ve yorumlamak, diğer pek çok hastalığa göre SLE’de daha önemlidir.

SLE tedavisinde bundan sonra geliştirilecek olan ve üzerinde çalışılan yeni tedavilerin artık direkt hücresel hedeflere ve patogeneze özgül olması beklenmektedir.^{19,25} Bu nedenle, hâlen bu konuda kesin söz söylemek için yeterli sayıda kanıt ve çalışma olmasa da, hastalığın önümüzdeki yıllarda biyolojik ajanlarla daha etkin ve güvenli bir şekilde tedavi edilebileceğine dair umutlar korunmaktadır. Biyolojik tedaviler ile uğraşmada sonuçlar ne olursa olsun, her geçen gün bu konuda yeni bilgilere ulaşıldığından “yolculuğun kendisi de, en az ulaşılabilecek hedef kadar değerlidir.”

KAYNAKLAR

- Bezalel S, Asher I, Elbirt D, Stoeber ZM. Novel biological treatments for systemic lupus erythematosus: current and future modalities. *Isr Med Assoc J* 2012;14(8):508-14.
- Kulkarni OP, Anders HJ. Lupus nephritis. How latest insights into its pathogenesis promote novel therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24(5):457-65.
- Esen BA, İnanç M. [Lupus nephritis and its treatment]. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2011;4(3):30-9.
- Postal M, Costallat LT, Appenzeller S. Biological therapy in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheumatol* 2012;2012:578641. doi: 10.1155/2012/578641.
- Appel GB. New and future therapies for lupus nephritis. *Cleve Clin J Med* 2012;79(2):134-40.
- Kim SS, Kirou KA, Erkan D. Belimumab in systemic lupus erythematosus: an update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis* 2012;3(1):11-23.
- Sifuentes Giraldo WA, García Villanueva MJ, Boteanu AL, Lois Iglesias A, Zea Mendoza AC. New therapeutic targets in systemic lupus. *Reumatol Clin* 2012;8(4):201-7.
- Jacob N, Stohl W. Autoantibody-dependent and autoantibody-independent roles for B cells in systemic lupus erythematosus: past, present, and future. *Autoimmunity* 2010;43(1):84-97.
- Bhat P, Radhakrishnan J. B lymphocytes and lupus nephritis: new insights into pathogenesis and targeted therapies. *Kidney Int* 2008;73(3):261-8.
- Harvey PR, Gordon C. B-cell targeted therapies in systemic lupus erythematosus: successes and challenges. *BioDrugs* 2013;27(2):85-95.
- Öner FA, Yavuz SK. [Biological therapies in systemic lupus erythematosus]. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2011;4(3):44-9.
- Davis LS, Hutchison J, Mohan C. The role of cytokines in the pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *J Interferon Cytokine Res* 2011;31(10):781-9.
- Fadıloğlu Ç, Tokem Y, Özçelik H. [Responsibilities of nurses in use of biologic agents]. *Turkish Journal of Oncology* 2008;23(1):45-53.
- Merrill J, Buyon J, Furie R, Latinis K, Gordon C, Hsieh HJ, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus* 2011;20(7):709-16.
- Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Ferrienza FC, Sanchez-Guerrero J, et al.; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64(4):1215-26.
- Weidenbusch M, Römmele C, Schröttele A, Anders HJ. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(1):106-11.
- Haubitz M. New and emerging treatment approaches to lupus. *Biologics* 2010;4:263-71.
- Aringer M, Burckhardt H, Burmester GR, Fischer-Betz R, Fleck M, Graninger W, et al. Current state of evidence on 'off-label' therapeutic options for systemic lupus erythematosus, including biological immunosuppressive agents, in Germany, Austria and Switzerland--a consensus report. *Lupus* 2012;21(4):386-401.
- La Cava A. Targeting B cells with biologics in systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10(11):1555-61.
- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al.; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(6):797-808.
- Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, D'Cruz DP, Askane A, Roth DA, et al. BLISS-52 and -76 Study Groups. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus* 2013;22(1):63-72.
- Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377(9767):721-31.
- Wallace DJ, Navarra S, Petri MA, Gallacher A, Thomas M, Furie R, et al. BLISS-52 and -76, and LBSL02 Study Groups. Safety profile of belimumab: pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013; 22(2):144-54.
- Lamore R 3rd, Parmar S, Patel K, Hilar O. Belimumab (benlysta): a breakthrough therapy for systemic lupus erythematosus. *P T* 2012; 37(4):212-26.
- Rovin BH. Targeting B-cells in lupus nephritis: should cautious optimism remain? *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(1):7-9.