

Böbrek Naklinde Kullanılan Yeni İmmüsupresif İlaçlar

New Immunosuppressive Drugs Used in Renal Transplantation

ÖZ

Son dönem böbrek yetmezliğinin en seçkin tedavi yöntemi böbrek naklidir. Ne yazık ki akut- kronik rejeksiyonlar ve ilaç toksisiteyi nakil sonrası dönemde organ sağ kalımını kısaltmaktadır. Bu yüzden son yıllarda rejeksiyonları ve ilaç toksisiteyi azaltabilecek yeni ilaçların bulunması amaçlanmıştır. Biz bu derlemede son yıllarda böbrek naklinde kullanıma girmiş yeni immüsupresif ilaçların başlıcalarını özetlemeyi amaçladık.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Böbrek nakli, Yeni, İmmüsupresif ilaçlar

ABSTRACT

Renal transplantation is the most prominent treatment of end-stage renal failure. Unfortunately, acute and chronic rejections and drug toxicities reduce graft survival in the post-transplantation period. An attempt has therefore been made in recent years to develop new drugs that can reduce rejections and drug toxicities. In this review, we intended to summarize the new immunosuppressive drugs that have entered use in recent years.

KEY WORDS: Renal transplantation, New, Immunosuppressive drugs

GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezliğinin en seçkin tedavi yöntemi böbrek naklidir. Başarılı bir böbrek nakli için, gerek indüksiyon, gerekse idame immüsupresif tedavinin hasta bazında bireyselleştirilmesi gerekir. Halen dünyada indüksiyon tedavisi için en sık Antitimosit globulin (ATG), idame tedavide ise kortikosteroid-kalsinörin inhibitörü-antimetabolit ilaç kombinasyonu tercih edilmektedir. Günümüzde halen akut hücresel ve humoral rejeksiyonlar ne yazık ki böbrek sağ kalımını olumsuz etkileyen önemli sorunlar olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir. Bir yıllık graft sürveyi %90'ların üzerinde iken beş yıllık sürveyi %72 civarındadır. Uzun süreli kullanımda ilaçların toksik etkilerinin ortaya çıkması son 10 yıl içerisinde böbrek naklinde indüksiyon ve idame tedavide farklı ajanların bulunması için bir gereklilik doğurmuştur. Özellikle

böbrek nakli tedavisinin köşetaşı ilacı olan kalsinörin inhibitörlerinin iki yıldan uzun süre kullanımında yüksek oranda toksisite gelişimi bu ihtiyacı zorunlu hale getirmiştir. Biz bu yazıda böbrek nakli hastalarında son yıllarda deneme aşamasında olan ve/veya kullanılmaya başlanan yeni immüsupresif ilaçların genel özelliklerini ve böbrek naklindeki deneyimlerini sunmayı amaçladık.

Eculizumab

Eculizumab insanlaştırılmış bir monoklonal IgG2/4 antikordur. Kompleman C5 proteinine bağlanarak C5 konvertaz ile C5a ve C5b'ye yıkımını önleyerek membran atak kompleksi oluşumunu engeller ve kompleman aracılı hücre hasarına engel olur (1). Eculizumab temelde terminal kompleman kaskadını hedefler, ancak proksimal kompleman yollarının etkisini ortadan kaldıramaz.

Özkan GÜNGÖR¹
Alper ALP²
İrem PEMBEĞÜL³
Bülent TOKGÖZ⁴

- 1 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye
- 2 Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bölümü, İzmir, Türkiye
- 3 Malatya Devlet Hastanesi, Nefroloji Bölümü, Malatya, Türkiye
- 4 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye



Geliş Tarihi : 18.01.2017

Kabul Tarihi : 04.05.2017

Yazışma Adresi:
Özkan GÜNGÖR
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi,
Nefroloji Bilim Dalı,
Kahramanmaraş, Türkiye
Tel : +90 506 664 80 54
E-posta : ozkan.gungor@yahoo.com

Food and Drug Administration (FDA) tarafından paroksizmal noktürnal hemoglobinüri ve atipik hemolitik üremik sendrom (aHÜS) tedavisinde kullanım onayı almıştır. Böbrek naklinde öncelikle akut antikor aracılı rejeksiyon (AMR) ve trombotik mikroangiopati tedavisinde kullanılmaktadır (2,3).

Molekül ağırlığı 148 kDA, yarı ömrü ise 11 gündür. Kandaki etkili konsantrasyonu 35 mikrogram/ml'dir. Eculizumab'ın 300 mg/30 ml flakon şeklinde ticari preparatı bulunmaktadır. Binde dokuzluk veya % 0.45'lik sodyum klorür ya da %5 dekstroz içinde 5 mg/dl olacak şekilde solüsyon hazırlanır ve 35-40 dk süre içerisinde intravenöz olarak verilebilir. Böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekmez, karaciğer yetmezliğinde kullanımı ile ilgili yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Gebelik kategorisi C'dir. Farklı protokollerde uygulanmakla birlikte genellikle dört hafta haftalık 900 mg, 5. haftada 1200 mg, daha sonra ise her iki haftada birkez 1200 mg şeklindedir ve vücut ağırlığı 40 kg'dan az olanlarda doz ayarlaması gerekir (4). Uygulama ile enfeksiyonlara eğilim artar. Uygulamadan en az 14 gün önce tüm hastalar *Neisseria meningitidis*' e karşı aşılanmalıdır. Ancak aşı yapıldıktan sonra daha kısa sürede tedavi başlanacaksa, aşılamadan sonra 14 gün geçene kadar uygun antibiyotikler ile tedavi edilmelidir. Yine bütün hastalar *Haemophilus influenza* ve *pnömokokal* enfeksiyonlara karşı da mutlaka aşılanmalıdır. Yan etkileri arasında en yaygın olarak; baş-sırt ağrısı, halsizlik, yorgunluk, myalji, öksürük ve influenza benzeri tablo sayılabilir (5,6).

İlk kez 2004 yılında humoral rejeksiyon tedavisinde donör spesifik antikor (DSA)'ların uzaklaştırılması için plazmafereze zaman sağlamak, komplemanı fikse eden antikorların neden olduğu doku hasarını önlemek veya minimize etmek gerekçesiyle bir olguda denenmiştir. Çalışma hastası dördüncü ayda allograft fonksiyon görür durumda iken masif pulmoner hemoraji nedeniyle kaybedilmiştir (7). Ayrıca literatürde HLA ve ABO uyumsuz böbrek nakilleri sonrası erken AMR' nin tedavisinde Eculizumab'ın faydalı olabileceğini ileri süren birkaç olgu sunumu da vardır (8,9).

Orandi ve ark. DSA'sı olan ve desensitizasyon yapılan 267 hastayı incelemişlerdir (10). Bu çalışmada, ilk 3 haftada 24 hastada AMR saptanmıştır, hastaların medyan takip süresi 533 gün olup Eculizumab'ın graft kaybının önlenmesinde tek başına etkili olmadığı görülmüştür. Eculizumab alan 5 hastanın dördünde (medyan takip süresi 95 gün), splenektomi yapılan 14 hastanın dördünde graft kaybı gözlenirken, splenektomiyle birlikte Eculizumab uygulanan 8 hastanın hiçbirinde graft kabı gözlenmemiştir.

Stegall ve ark. desensitizasyonda Eculizumab kullanımını incelemişlerdir (3). Eculizumab ile tedavi edilen hastalarda daha düşük (%7,7, 2/26) kontrol grubunda ise daha yüksek AMR (%41, 21/51) görülmüştür. Bir yıllık protokol biyopsilerinde saptanan transplant glomerulopati oranını, sadece plazmaferez uygulanan kontrol grubunda % 35,7 (15/42) iken Eculizumab grubunda ise % 6,7 (1/15) olarak saptamışlardır. Pozitif cross-

match olan ve plazmaferez ile birlikte Eculizumab alan 30 hasta sadece plazmaferez uygulanan 48 kontrolle karşılaştırıldığında, yazarlar AMR insidansını Eculizumab grubunda kontrolden daha düşük saptamışlardır (%6,7'ye karşı %43,8) (11). Buna rağmen, posttransplant ikinci yılda allograft sağ kalımında (95,8'e karşı %89,7) ve transplant glomerulopati (63,6'a karşı %45,4) anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada ek olarak, Eculizumab grubunda protokol biyopsi ile kanıtlanmış subklinik AMR oranı daha yüksek bulunmuştur (Posttransplant birinci yılda %36,7 ikinci yılda %27,3).

Ülkemizden Yelken ve ark. klasik tedaviye dirençli AMR olan sekiz böbrek nakil alıcısında Eculizumab kullanmışlardır (12). Dört hastaya pretransplant desensitizasyon yapmışlar ancak iki hastada erken posttransplant dönemde, diğer iki hastada ise geç posttransplant dönemde AMR ortaya çıkmıştır. Sensitize dört hastanın üçü Eculizumab tedavisine dirençli olup hemodiyalize başlanmıştır. Yazarlar bu veriler ile dirençli AMR tedavisinde, Eculizumab tedavisinin erken dönemde başlanılmasının olumlu sonuçları olabileceğini vurgulamışlardır.

Eculizumab son yıllarda trombotik mikroangiopatide özellikle de aHÜS tedavisinde kullanım alanı bulmuştur. aHÜS kötü klinik seyirli olan ve son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilen bir hastalıktır, hastalar plazmaferez ve Eculizumab tedavisinden yarar görebilir. Ancak bu hastalarda böbrek nakli sonrası hastalık nüks edebilir. Chatelet ve ark. ilk olarak 2009 yılında böbrek naklinden üç yıl sonra nüks eden atipik HÜS vakasına plazmaferez sonrası Eculizumab tedavisi uygulanmış ve başarılı sonuç almışlardır (13). Böbrek nakli sonrası tekrarlama riski yüksek olduğundan nakil sonrası dönemde profilaktik kullanımı gündeme gelmiştir. Zimmerhackl ve ark. atipik HÜS öyküsü olan bir pediatrik hastaya nakil sonrası erken dönemde plazmaferez başlamış ve Eculizumab tedavisi ile devam etmiş ve bir yıllık süre sonunda nüks görmemişlerdir (14). Nester ve ark. atipik HÜS öyküsü olan ve transplantasyon sonrası rekürrens nedeniyle böbreğini kaybeden hastaya ikinci defa nakil planlandığında preemtif plazmaferez ve Eculizumab başlamış ve ilk dört aylık izlemde herhangi bir nüks bulgusuna rastlamadıklarını bildirmişlerdir (15). Yine atipik HÜS dışında transplant sonrası trombotik mikroangiopati gelişen diğer olgularda da Eculizumab tedavisinden yarar görülebileceği bildirilmiştir.

Sonuç olarak, Eculizumab böbrek nakilli hastalarda AMR, atipik HÜS ve trombotik mikroangiopati tedavisinde kullanılabilir ve umut verici bir tedavi gibi gözükmektedir. Ancak tek başına DSA' yı düşürmez, antikor düşürücü bir tedavi ile birlikte verilmelidir. Ayrıca dozu ve optimal cevabı belirleyecek belirteçlerin hangileri olduğu, dolayısıyla terminal kompleman blokajından fayda görebilecek hasta grubu konusundaki veriler de yetersizdir. Tedavinin pahalı olması ve tedaviye ne kadar süre devam edileceğinin belirsiz olması da sınırlandırıcı özellikleridir. Eculizumab kullanımının orta dönem takip sonuçları henüz ümit verici değildir ve etkinliğini değerlendirmek için düzenlenmiş randomize klinik çalışmalar devam etmektedir.

Belatacept

Belatacept, spesifik bir T hücre aktivasyon bloke edicidir. İnsan sitotoksik T lenfosit antijen-4'ün (CTLA-4) rekombinant hücre dışı bölgesinden ve insan IgG1'in modifiye edilmiş Fc kısmının bir bölümünden oluşur (16). İlaç antijen stimüle edici hücrelerin CD 80/86 ligandlarına bağlanır ve böylece CD-28 aracılı T hücre aktivasyonunu engeller (16). T hücre aktivasyonu; majör histokompatibilite kompleksi (MHC)-T hücre reseptörü etkileşiminin olduğu Sinyal 1 ve ko-stimülator moleküllerin aracılık ettiği Sinyal 2 den oluşan iki sinyal yolağı gerektirir (17). Antijen sunan hücrelerdeki ko-stimülator moleküllerin CD80 /86 ligandları, immünolojik cevabı indüklemek için T hücrelerinin CD28'ine bağlanır (17). CD80/86 ile CD28 etkileşimi sitotoksik T hücrelerinin klonal proliferasyonu için de gereklidir ve bu hücreler organ reddinde ana rol oynamaktadırlar. Belatacept işte bu etkileşmeyi bloke ederek böbrek naklinde rejeksiyon gelişimini büyük oranda engelleyebilir (18). Aynı zamanda invitro çalışmalarda CD4 ve CD8 T hücre proliferasyonunu engellediği de gösterilmiştir (18). Belatacept etki mekanizması Abatacept'e benzemekle birlikte yapı olarak Abatacept'ten iki aminoasit farklıdır. Abatacept daha çok Dermatolojik ve Romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanım alanı bulmuştur (19,20). Belatacept ise daha çok böbrek nakli sonrası dönemde idame immünsupresif ilaç olarak kalsinörin inhibitörlerinin yerine kullanılmaktadır.

Belatacept genellikle 30 dk süre içerisinde intavenöz infüzyon olarak uygulanır. Yarılanma ömrü 8-10 gün olup karaciğer ve böbrek yetmezliği durumlarında doz ayarı gerekmemektedir (21). Diğer immünsupresif ilaçlarla arasında herhangi bir geçimsizlik bulunmamaktadır. Klinik uygulamalarda değişmekle birlikte genellikle; nakil sonrası ilk bir aylık dönemde 10 mg/kg dozda toplam dört doz, daha sonraki üç ayda ayda bir aynı doz, daha sonraki aylarda ise 5 mg/kg dozunda verilmektedir (22). Kan düzey takibinin gerekliliği, hedef aralık ve bunun klinik sonuçları hakkındaki veriler henüz yetersizdir. Yan etkileri arasında; gastrointestinal sistem yakınmaları (bulantı, diyare, konstipasyon), anemi, lökopeni, hiperkalemi ve hipokalemi bulunmaktadır. Çok nadir olarak lenfoproliferatif hastalık ve progresif multifokal lökoensefalopati de gelişebileceği bildirilmiştir (22). Kalsinörin inhibitörü ilaçlarda olduğu gibi bunlar da cilt kanseri gelişim riskini arttırmaktadır.

Böbrek naklinde ko-stimülasyon blokajı uygulama çalışmaları 1995 yılı ve sonrasında başlamıştır. Azuma ve ark. 1996 yılında deneysel böbrek transplantasyon modelinde T hücre ko-stimülasyon blokajının kronik rejeksiyon gelişimini engelleyebileceğini, Akalin ve ark. deneysel rat böbrek nakli modelinde ko-stimülasyon blokajının hücrel ve humoral immün yanıtı baskıladığını göstermişlerdir (23,24). Sonraki yıllarda da buna benzer birçok veri yayınlanmıştır. Belatacept ile ilgili yapılmış ilk randomize kontrollü çalışma 2005 yılında yayınlanmıştır. Vincenti ve ark.nın çalışmasında hastalar nakil sonrası dönemde Belatacept ve Siklosporin koluna ayrılmış ve

nakil sonrası ilk altı aylık dönemde akut rejeksiyon oranlarının benzer olduğunu, 12. ayda ise Belatacept kolunda kronik allograft nefropati gelişim riskinin daha düşük ve glomerüler filtrasyon hızlarının (GFH) daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (17). Vincenti ve ark.nın bir diğer çalışmasında (BENEFIT Study) hastalar Belatacept ve Siklosporine randomize edilmiş; 12.ay sonunda Belatacept grubunda GFH oranlarının daha iyi, greft sağ kalımlarının benzer, ancak akut rejeksiyon oranlarının ve posttransplant lenfoproliferatif hastalık riski oranlarının Belatacept kolunda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (25). Bu çalışmanın beşinci yıl sonundaki verilerine bakıldığında; Belatacept kolunda stabil seyreden GFH oranları, ciddi enfeksiyon riskinin % 16, malignite gelişim riskinin % 12 ve posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLH) riskinin ise belirgin olarak artmadığı (ilk iki yıla göre) görülmüştür (26). PTLH için risk artışı özellikle EBV negatif hastalar için daha belirgindir. Bu nedenle ilacın EBV IGG negatif hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Grinyo ve ark.nın çalışmasında Siklosporin veya Takrolimus kullanan hastaların bir kısmı Belatacept'e dönüşüm yapılmış ve dönüşüm yapılan hastaların izleminde, ikinci yıl sonunda GFH oranlarında iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir (27). Bu çalışmaların yayınından sonra Belatacept'e 2011 yılında FDA tarafından erişkin organ naklinde rejeksiyon profilaksisinde kullanım onayı verilmiştir. Grannas ve ark. 10 yıl süre Belatacept kullanan hastalarda (15 hasta) stabil renal fonksiyonların görüldüğünü, yan etki profili ve kronik allograft nefropati riskinin çok düşük olduğunu bildirmişlerdir (28). Cochrane Database sistemine göre 1535 hastanın verileri değerlendirilmiş, üç yıllık izlemde Belatacept kullanan hastalarla kalsinörin inhibitörü (KNİ) kullanan hastaların akut rejeksiyon, greft kaybı, diyalize dönme ve ölüm oranlarının benzer olduğu, Belatacept kullananlarda kronik allograft nefropati gelişim riskinin daha düşük olduğu, GFH'ların daha iyi korunduğu bulunmuştur (29). Belatacept kullanan hastalarda daha iyi kan basıncı kontrolü ve lipid profili, daha düşük diyabet gelişimi oranları olduğu tesbit edilmiştir (29). Talawilla ve Pengel Belatacept ve KNİ kullanan hastaları karşılaştıran altı randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarını metaanaliz halinde değerlendirmiş ve akut rejeksiyon oranlarının benzer, Belatacept alan hastalarda 12 ve 24. aylardaki GFH'ların daha iyi, yeni tanı diyabet oranının daha düşük, kan basıncı ve lipid profillerinin daha iyi olduğunu belirtmişlerdir (30). Yakın zamanda Vincenti ve ark. Belatacept veya KNİ kullanan 666 hastanın yedi yıllık verilerini yayınlamış; Belatacept kolunda ölüm veya greft kaybı oranının % 43 daha az olduğunu, izlemde Belatacept kolundaki hastaların GFH'ında artma olurken KNİ grubunda azalma olduğunu saptamışlardır (31).

Kalsinörin inhibitörlerinin bir önemli yan etkisi hastaların bir kısmında trombotik mikroanjyopati (TMA) gelişimine yol açmalarıdır. Yapılan olgu sunumlarında, Belatacept'e dönüşüm yapılan olguların izleminde TMA'nın düzeldiği ve izlemde tekrar gelişmediği gözlenmiştir (32). Enfeksiyon gelişim riski açısından bakıldığında; Bassil ve ark. çalışmalarında

Belatacept ve Siklosporin kullanan hastaların üç yıllık izleminde Cytomegalovirus ve Polyomavirüs enfeksiyon gelişim risklerinin benzer, Epstein-Barr virus (EBV) primer enfeksiyon oranlarının benzer, EBV reaktivasyon oranının Belataceptte daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (33).

Sonuç olarak; yapılan çalışmalarda Belatacept'in gerek indüksiyon gerekse idame tedavide kullanılabilceği, kronik allograft nefropati gelişimi, GFH'nın korunması, kan basıncı kontrolü, hiperlipidemi ve yeni tanı diyabet gelişimi açısından KNI'lere göre daha avantajlı olduğu, akut rejeksiyon gelişimi ve greft kaybı konusunda ise KNI'lerden daha üstün ya da onlara eşit oldukları gözlenmiştir.

Tofacitinib

Tofacitinib (CP-690,550) düşük moleküler ağırlığa (MA=504.49) sahip, potent bir immünomodülatör ve selektif janus kinaz (JAK) enzim inhibitörüdür. JAK/STAT bağımlı IL-2 ile uyarılan T-hücre proliferasyonunu inaktive eder. Janus kinaz ailesi dört farklı izoformdan oluşturmaktadır. Bunlar JAK1, JAK2, JAK3 ve TYK2'dir. Tofacitinib JAK3 ve JAK2 için yüksek afinite gösterir. JAK1 için daha düşük bir afinite, TYK2 için ise en düşük afiniteye sahiptir. JAK ve STAT sinyalizasyon yolu adaptif ve innat immun sistem için önemli bir yer tutmaktadır. İnsanlarda ve ratlarda yapılan çalışmalarda defektif ya da silinmiş JAK/STAT yolunun ciddi immundefisit sebepleri olduğu gösterilmiştir (34,35). JAK3 özellikle hematopoetik hücrelerde eksprese edilir ve lenfosit farklılaşması, çoğalması ve apoptozunda etkilidir. JAK2 ise Tip 1 eritropoietin sitokin reseptörü üzerinde etkilidir. JAK inhibisyonu birçok sitokin salınımını inhibe eder. Tofacitinib IL-2R γ sitokin reseptör zinciri aracılığıyla sitokin sinyalizasyonunu bloke eder ve T, B, NK hücrelerinin apoptoza yatkınlığını artırır (36).

Tofacitinib'in biyoyararlanımı %74 civarındadır ve %40 oranında albumine bağlanır. Karaciğerde primer (%53) olarak CYP(450)3A4 sisteminde, az bir kısmı (%17) ise CYP2C19 sisteminde metabolize edilir (36). Atılımı %30 renal yolla olur. Oral kullanılır, 5 mg'lık tabletleri mevcuttur. Plazmada 24-48 saatte etkin düzeye ulaşmasına rağmen lenfositler üzerine olan etkileri 8-10 haftada başlar (36). Ciddi karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir ve CYP3A4 inhibitörleri ve indükleyicileriyle birlikte kullanımına dikkat edilmelidir (36). Aktif enfeksiyonu olan hastalarda, lenfosit sayısı 500/mm³'ün altında, absolü nötrofil sayısı 1000/mm³, hemoglobin seviyesi 9 gr/dl altında olan hastalarda tedaviye başlanmaması önerilmektedir. Gebelik kategorisi C'dir.

Tofacitinib kullanımı fırsatçı enfeksiyonların (özellikle herpes zoster reaktivasyonu, pnömoni, selülit, vs) gelişme riskini artırır. Divertülit/gastrointestinal sistemde perforasyon, anemi, tüberküloz, lenfoma, non-melanoma cilt kanserleri ve diğer malignitelerin görülme sıklığı artar. Renal transplantlı hastalarda diğer immunsupresiflerle birlikte kullanımında Epstein-Barr virüsü ilişkili posttransplant lenfoproliferatif hastalık

riskinin artmış olduğu gözlemlenmiştir (36,37). Tofacitinib tedavisi başlanmadan önce hastaların latent tüberküloz, hepatit B ve C için taranması ve tedavi boyunca bunların izleminin devamı uygundur. Tofacitinib tedavisi altında olan hastalarda hiperkolesterolemi, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, anemi ve lökopeni görülebilir. Canlı aşılardan birlikte uygulanmamalıdır. Aktif enfeksiyon varlığında ilaç kesilmelidir. Tofacitinib romatoid artrit, ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve psoriasis gibi T-hücre aracılı otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Artrit bulgularında, psoriasis fonksiyonel skorlarında belirgin iyileşme sağlamıştır. Kasım 2012'de FDA tarafından metotreksat intoleransı/ yetersiz yanıtı olan orta-ciddi romatoid artritli hastaların tedavisinde monoterapi veya kombinasyon tedavisinde kullanımı onaylanmıştır.

Rousvoal ve ark.nın 2006 yılında yaptığı deneysel çalışmada Tofacitinib kullanımının aort transplantasyonu yapılan ratlarda intimal hiperplaziyi azaltarak allograft vaskülopatiyi önlediği gösterilmiştir (38). Renal transplantasyonlu hastalarda ise kalsinörin inhibitörlerinin yerine kullanıldığı iki klinik çalışmada Tofacitinib'in etkinliği gösterilmiştir. 2009 yılında Busque ve ark. yaptığı de novo böbrek nakilli hastalarda Tofacitinib 15 mg -30 mg ve Tacrolimus'un kıyaslandığı prospektif, randomize pilot çalışmada (her grupta tüm hastalar IL 2R antagonist, MMF ve steroid tedavisi almıştır) biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon oranları açısından Tacrolimus ve 15 mg Tofacitinib alan grup arasında anlamlı fark olmadığını göstermiştir (39). Bu çalışmada 30 mg Tofacitinib alan grupta BK virüs ve CMV hastalık sıklığı 15 mg Tofacitinib ve Tacrolimus grubuna göre daha sık izlenmiştir. Vincenti ve ark.nın düşük-orta riskli 331 de novo renal transplant hastasında gerçekleştirdiği Faz 2b çalışmasında (NCT00483756), Tofacitinib'in yüksek doz ve düşük doz gruplarıyla Siklosporin arasında altı ve 12 aylık izlemlerde biyopsiyle kanıtlanmış akut rejeksiyonun önlenmesinde anlamlı fark gözlenmemiştir. Yine bu hasta grubunda 12 aylık izlemlerde GFH her iki Tofacitinib grubunda Siklosporin'e göre daha yüksek (65 vs 54 ml/dk, p<0.01), allograft interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi miktarı ise daha düşük saptanmıştır (40). Tüm gruplarda hasta ve greft sağkalımı benzer oranlarda saptanmıştır.

Belimumab

B-lenfositler bağışıklık sisteminin fonksiyonunun devamlılığında önemli bir rol oynamaktadır. Antijen yanıtı olarak antikor üretimi, antijen sunumuyla T hücre fonksiyonlarının regülasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimi gibi görevleri vardır. B-lenfosit uyarıcısı (BLyS) bir diğer adıyla B hücre aktive edici faktör (BAFF, CD257) B-hücrelerinin çoğalmaları ve yaşamlarını sürdürebilmeleri için gerekli olan, önemli bir sitokindir. Belimumab (Benlysta®) solüble BLyS inhibe eden insan rekombinant IgG1 λ monoklonal antikorudur (41). Belimumab'ın solüble BLyS ile bağlanması sonucu B hücreleri üzerindeki reseptörüne (BAFF-R/BR 3) bağlanması inhibe olur ve bu da hücrelerde apoptoza, dolaşımdaki B

hücre klonlarının azalmasına, B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşümünün engellenmesine neden olur (41). Belimumab membrana bağlı BAFF için etkisizdir. Moleküler ağırlığı 147 kDa ve 1332 aminoasit rezidüsünden oluşmaktadır (41).

Klinik uygulamada premedikasyon (antihistaminik, antiipiretik) önerilmektedir. 120 mg ve 400 mg'lık liyofilize toz şeklinde ticari preparatları bulunmaktadır ve % 0,9 salin ile dilüe edilir. Doz rejimi 0.-14. ve 28. günlerde ve dört haftalık aralıklarla 10 mg/kg olarak tavsiye edilmektedir. İnfüzyon şeklinde bir saatte verilmeli ve bolus olarak uygulanmamalıdır. Yeterli derecede kanıt olmamakla beraber renal ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarı gerekmediği ifade edilmektedir. Uygulama esnasında veya uygulamadan birkaç saat sonra ciddi/hayatı tehdit edici seviyede hipersensitivite ve infüzyon reaksiyonları (anafilaktik reaksiyonlar, bradikardi, hipotansiyon, anjiyoödem, dispne) görülebilir. Bu etkilerin görülme sıklığı klinik çalışmalarda %1'in altında saptanmıştır (42). Raş, bulantı, miyalji, baş ağrısı gibi gecikmiş tip, akut olmayan semptomlar da oluşabilir. Fırsatçı enfeksiyon riski artabilir. Özellikle SLE nedeniyle tedavi edilen hastalarda progresif multifokal lökoensefalopati gelişimi dikkat çekmektedir. Anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik etkilenmeler de belirtilmiştir. Gebelik kategorisi C'dir ve canlı aşılarda Belimumab alan hastalarda uygulanmamalıdır.

BAFF/BLyS blokajı B hücre matürasyonunu, diferensiasyonunu ve sağkalımını inhibe eder. Deneysel çalışmalarda BLyS antagonizmasıyla (Belimumab) maymunlarda doz bağımlı olarak dalakta ve lenf nodlarında B lenfosit sayısında azalma görülmüştür (43). Benzer sonuçların alındığı deneysel çalışmaların sonrasında B hücre baskılayıcı tedaviler organ nakli pratiğinde yeni ve umut verici tedaviler olarak araştırılmaya başlanmıştır. Pretransplant yüksek BAFF seviyelerine sahip hastalarda daha yüksek anti-HLA antikor MFI değerleri saptanmıştır (44). Kronik rejeksiyonlu renal transplant hastalarının allograftlarında artmış BAFF mRNA seviyeleri ve BAFF-R pozitif B ve T hücreleri saptanmıştır (45). Thibault-Espitia ve ark. yaptığı çalışma daha yüksek solüble BAFF düzeyine sahip hastalarda donör spesifik antikor gelişme riskinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, bunun greft disfonksiyonu gelişme riskiyle de ilişkili olduğunu göstermiştir (46). Solid organ transplantasyonunda Belimumab'ın kullanımı ile ilgili prelinik ve klinik araştırmalar halen devam etmektedir. Nakil öncesi BAFF seviyelerinin nakil sonrası de novo anti-HLA antikor gelişimi ve antikor aracılı rejeksiyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Posttransplant endikasyon biyopsilerindeki BAFF seviyelerinin ise de novo HLA-DSA gelişimi, biyopsi bulguları veya allograft rejeksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilememiştir (47). Renal transplant hastalarında, BAFF seviyeleri ile HLA I ve HLA II antikorları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Xu ve ark. renal transplantasyonlu hastalarda zaman içerisinde BAFF seviyesinin tedrici olarak arttığını ve kötü greft fonksiyonlu

hastalarda da CD3-T hücrelerinde BAFF ekspresyonunun arttığını saptamışlardır (48). Belimumab+standart tedaviyle plasebo+standart tedavinin renal transplantlı erişkin hastalarda allograft rejeksiyonu önlemedeki etkinlik ve güvenilirliğini kıyaslayan çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz 2, pilot çalışma tamamlanmıştır ve sonuçların yayınlanması beklenmektedir (NCT01536379). Desensitizasyon ajanı olarak kullanıldığı çalışma 8 hasta alımından sonra primer hedefte etkinlik sağlanmadığı için sonlandırılmıştır (NCT01025193).

BAFF serum seviyelerinin SLE ve Sjögren sendromu gibi bazı otoimmün hastalıklarda yüksek saptandığı gösterilmiştir. Belimumab, SLE başta olmak üzere diğer romatolojik hastalıklarda da potansiyel bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir. Belimumab'ın en sık araştırıldığı ve kullanıldığı hastalık SLE'dir. SLE tanılı hastalarda sağlıklı kontrollere ve Romatoid artritli hastalara göre daha fazla plazma solüble BLyS saptanmıştır. Dolaşımdaki BLyS düzeyleri SLE hastalık aktivitesi (SELENA-SLEDAI skoru) ile korele bulunmuştur. Lupuslu hastalarda serum BLyS seviyelerinin sürekli yüksek seyrettiği gösterilmiş ve bunun, otoantikor gelişimi ve persistansında önemli olabileceği düşünülmüştür. Çok merkezli faz 3 çalışmada SLE hastalarında plaseboya oranla genel iyilik halinde artışa ve IgG, IgM, IgA konsantrasyonlarında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (49). SLE hastalarında yapılan başka bir randomize, plasebo kontrollü (BLISS-52) çalışmada (n=867) standart tedaviye eklenen Belimumab tedavisinin 72 haftada hastalık aktivitesini anlamlı olarak düzelttiği gösterilmiştir. Belimumab standart tedaviye rağmen aktif olan, otoantikor pozitif, yüksek hastalık aktivitesine sahip (anti-dsDNA pozitif, kompleman düşük) böbrek tutulumu olmayan SLE hastalarında ek tedavi olarak kullanılmaktadır ve FDA tarafından 2011 yılında onaylanmıştır (50). Lupus nefritli hastalarda Belimumab'ın renoproteksiyondaki etkileri tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı seviyelere ulaşmasa da, alt gruplarda proteinüride azalma ve serolojik aktivitede düzelmeye Belimumab lehine sonuçlar görülmüştür (51). Bununla birlikte ciddi aktif lupus nefritli hastalarda henüz kullanımı önerilmemektedir. B hücre bozukluğu olan Waldenström makroglobulinemili 12 hastada yapılan faz 2 çalışmada Belimumab'ın etkinliği gösterilememiştir. İdiyopatik membranöz glomerülenfritli hastalarda yapılan bir çalışma halen devam etmektedir (NCT01610492).

Sonuç olarak; böbrek nakli sonrası idame immünesupresif tedavide bazı yeni ilaçlar kullanılmaya başlandığı, bu konuda halen de devam eden çalışmalar da olduğu bilinmektedir. Kostimülasyon blokerleri böbrek nakli hastalarında kalinsörin inhibitörü ilaçlara göre daha az nefrotoksik, Eculizumab ise AMR ve atipik HÜS tedavisinde daha yararlı olarak bulunmuştur. Böbrek nakli hastalarında Belimumab ve Tofacitinib kullanımı ile ilgili bilgilerimiz sınırlı olup bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Webber A, Hirose R, Vincenti F: Novel strategies in immunosuppression: Issues in perspective. *Transplantation* 2011;91:1057-1064
2. Hadaya K, Ferrari-Lacraz S, Fumeaux D, Boehlen F, Toso C, Moll S, Martin PY, Villard J: Eculizumab in acute recurrence of thrombotic microangiopathy after renal transplantation. *Am J Transplant* 2011;11:2523-2527
3. Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, Cornell LD, Burns J, Dean PG, Cosio FG, Gandhi MJ, Kremers W, Gloor JM: Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2011;11:2405-2413
4. Soliris® (eculizumab), Alexion Prescribing Information. (http://alexionpharma.com/Documents/soliris_pi-4-2014.aspx)
5. Zaza G, Tomei P, Granata S, Boschiero L, Lupo A: Monoclonal antibody therapy and renal transplantation: Focus on adverse effects. *Toxins (Basel)* 2014;6:869-891
6. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, Moulin B, Servais A, Provot F, Rostaing L, Burtey S, Niaudet P, Deschênes G, Lebranchu Y, Zuber J, Loirat C: Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: A nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:554-562
7. Locke JE, Magro CM, Singer AL, Segev DL, Haas M, Hillel AT, King KE, Kraus E, Lees LM, Melancon JK, Stewart ZA, Warren DS, Zachary AA, Montgomery RA: The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2009;9:231-235
8. González-Roncero F, Suñer M, Bernal G, Cabello V, Toro M, Pereira P, Angel Gentil M: Eculizumab treatment of acute antibody-mediated rejection in renal transplantation: Case reports. *Transplant Proc* 2012;44:2690-2694
9. Stewart ZA, Collins TE, Schlueter AJ, Raife TI, Holanda DG, Nair R, Reed AI, Thomas CP: Case report: Eculizumab rescue of severe accelerated antibody-mediated rejection after ABO-incompatible kidney transplant. *Transplant Proc* 2012;44:3033-3036
10. Orandi BJ, Zachary AA, Dagher NN, Bagnasco SM, Garonzik-Wang JM, Van Arendonk KJ, Gupta N, Lonze BE, Alachkar N, Kraus ES, Desai NM, Locke JE, Racusen LC, Segev DL, Montgomery RA: Eculizumab and splenectomy as salvage therapy for severe antibody-mediated rejection after HLA-incompatible kidney transplantation. *Transplantation* 2014;98:857-863
11. Cornell LD, Schinstock CA, Gandhi MJ, Kremers WK, Stegall MD: Positive crossmatch kidney transplant recipients treated with eculizumab: Outcomes beyond 1 year. *Am J Transplant* 2015;15:1293-1302
12. Yelken B, Arpalı E, Görcin S, Kocak B, Karatas C, Demiralp E, Turkmen A: Eculizumab for treatment of refractory antibody-mediated rejection in kidney transplant patients: A single-center experience. *Transplant Proc* 2015;47:1754-1759
13. Chatelet V, Fremeaux-Bacchi V, Lobbedez T, Ficheux M, Hurault de Ligny B: Safety and long-term efficacy of eculizumab in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome. *Am J Transplant* 2009;9:2644-2645
14. Zimmerhackl LB, Hofer J, Cortina G, Mark W, Würzner R, Jungraithmayr TC, Khursigara G, Kliche KO, Radauer W: Prophylactic eculizumab after renal transplantation in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2010;362:1746-1748
15. Nester C, Stewart Z, Myers D, Jetton J, Nair R, Reed A, Thomas C, Smith R, Brophy P: Pre-emptive eculizumab and plasmapheresis for renal transplant in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1488-1494
16. Vanhove B, Souillou JP: Technology evaluation: Belatacept, Bristol-Myers Squibb. *Curr Opin Mol Ther* 2005;7:384-393
17. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, Wekerle T, Nashan B, Blanche G, Lang P, Grinyo J, Halloran PF, Solez K, Hagerty D, Levy E, Zhou W, Natarajan K, Charpentier B; Belatacept Study Group: Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005;353:770-781
18. Snanoudj R, Frangié C, Deroure B, François H, Créput C, Beaudreuil S, Dürrbach A, Charpentier B: The blockade of T-cell co-stimulation as a therapeutic stratagem for immunosuppression: Focus on belatacept. *Biologics* 2007;1:203-213
19. Kubo S, Nakano K, Nakayama S, Hirata S, Fukuyo S, Sawamukai N, Saito K, Tanaka Y: Clinical, radiographic and functional efficacy of abatacept in routine care for rheumatoid arthritis patients: Abatacept Leading Trial for RA on Imaging Remission (ALTAIR) study. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:834-841
20. Altmeyer MD, Kerisit KG, Boh EE: Therapeutic hotline. Abatacept: Our experience of use in two patients with refractory psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Ther* 2011;24:287-290
21. Biancone L: Belatacept: New prospects related to immunosuppression. *G Ital Nefrol* 2007;24:365
22. NULOJIX® (belatacept), Bristol-Myers Squibb Company, Prescribing Information, (<https://www.drugs.com/cdi/belatacept.html>)
23. Azuma H, Chandraker A, Nadeau K, Hancock WW, Carpenter CB, Tilney NL, Sayegh MH: Blockade of T-cell costimulation prevents development of experimental chronic renal allograft rejection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:12439-12444
24. Akalin E, Chandraker A, Russell ME, Turka LA, Hancock WW, Sayegh MH: CD28-B7 T cell costimulatory blockade by CTLA4Ig in the rat renal allograft model: Inhibition of cell-mediated and humoral immune responses in vivo. *Transplantation* 1996;62:1942-1945
25. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, Massari P, Mondragon-Ramirez GA, Agarwal M, Di Russo G, Lin CS, Garg P, Larsen CP: A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant* 2010;10:535-546
26. Rostaing L, Vincenti F, Grinyó J, Rice KM, Bresnahan B, Steinberg S, Gang S, Gaite LE, Moal MC, Mondragón-Ramirez GA, Kothari J, Pupim L, Larsen CP: Long-term belatacept exposure maintains efficacy and safety at 5 years: Results from the long-term extension of the BENEFIT study. *Am J Transplant* 2013;13:2875-2878

27. Grinyo J, Alberu J, Contieri FL, Manfro RC, Mondragon G, Nainan G, Rial Mdel C, Steinberg S, Vincenti F, Dong Y, Thomas D, Kamar N: Improvement in renal function in kidney transplant recipients switched from cyclosporine or tacrolimus to belatacept: 2-year results from the long-term extension of a phase II study. *Transpl Int* 2012;25:1059-1064
28. Grannas G, Schrem H, Klempnauer J, Lehner F: Ten years experience with belatacept-based immunosuppression after kidney transplantation. *J Clin Med Res* 2014;6:98-110
29. Masson P, Henderson L, Chapman JR, Craig JC, Webster AC: Belatacept for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD010699
30. Talawila N, Pengel LH: Does belatacept improve outcomes for kidney transplant recipients? A systematic review. *Transpl Int* 2015;28:1251-1264
31. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, Rice K, Steinberg S, Gaitte L, Moal MC, Mondragon-Ramirez GA, Kothari J, Polinsky MS, Meier-Kriesche HU, Munier S, Larsen CP: Belatacept and long-term outcomes in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2016;374:333-343
32. Koppula S, Yost SE, Sussman A, Bracamonte ER, Kaplan B: Successful conversion to belatacept after thrombotic microangiopathy in kidney transplant patients. *Clin Transplant* 2013;27:591-759
33. Bassil N, Rostaing L, Mengelle C, Kallab S, Esposito L, Guitard J, Cardeau-Desangles I, Weclawiak H, Izopet J, Kamar N: Prospective monitoring of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, BK virus, and JC virus infections on belatacept therapy after a kidney transplant. *Exp Clin Transplant* 2014;12:212-219
34. Boisson-Dupuis S, Kong XF, Okada S, Cypowij S, Puel A, Abel L, Casanova JL: Inborn errors of human STAT1: Allelic heterogeneity governs the diversity of immunological and infectious phenotypes. *Curr Opin Immunol* 2012;24:364-378
35. O'Shea JJ, Plenge R: JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease. *Immunity* 2012;36:542-550
36. Xeljanz [package insert]. New York: Pfizer Inc, 2012
37. Pharmacology profile and clinical findings of tofacitinib citrate (Xeljanz® tablet 5 mg). *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2014 Sep;144(3):133-4
38. Rousvoal G, Si MS, Lau M, Zhang S, Berry GJ, Flores MG, Changelian PS, Reitz BA, Borie DC: Janus kinase 3 inhibition with CP-690,550 prevents allograft vasculopathy. *Transpl Int* 2006;19:1014-1021
39. Busque S, Leventhal J, Brennan DC, Steinberg S, Klintmalm G, Shah T, Mulgaonkar S, Bromberg JS, Vincenti F, Hariharan S, Slakey D, Peddi VR, Fisher RA, Lawendy N, Wang C, Chan G: Calcineurin-inhibitor-free immunosuppression based on the JAK inhibitor CP-690,550: A pilot study in de novo kidney allograft recipients. *Am J Transplant* 2009;9:1936-1945
40. Cohney S, Weimar W, Kim YS, Lawendy N, Lan SP, Kudlacz E, Krishnaswami S, Chan G: Randomized phase 2b trial of tofacitinib (CP-690,550) in de novo kidney transplant patients: Efficacy, renal function and safety at 1 year. *Am J Transplant* 2012;12:2446-2455
41. Ding C: Belimumab, an anti-BLyS human monoclonal antibody for potential treatment of inflammatory autoimmune diseases. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:1805-1814
42. Wallace DJ, Navarra S, Petri MA, Gallacher A, Thomas M, Furie R, Levy RA, van Vollenhoven RF, Cooper S, Zhong ZJ, Freimuth W, Cervera R; 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;22:144-154
43. Baker KP, Edwards BM, Main SH, Choi GH, Wager RE, Halpern WG, Lappin PB, Riccobene T, Abramian D, Sekut L, Sturm B, Poortman C, Minter RR, Dobson CL, Williams E, Carmen S, Smith R, Roschke V, Hilbert DM, Vaughan TJ, Albert VR: Generation and characterization of LymphoStat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B lymphocyte stimulator. *Arthritis Rheum* 2003;48:3253-3265
44. Snanoudj R, Candon S, Roelen DL, Jais JP, Claas FH, Legendre C, Chatenoud L: Peripheral B-cell phenotype and BAFF levels are associated with HLA immunization in patients awaiting kidney transplantation. *Transplantation* 2014;97:917-924
45. Ye Q, Wang L, Wells AD, Tao R, Han R, Davidson A, Scott ML, Hancock WW: BAFF binding to T cell expressed BAFF-R costimulates T cell proliferation and alloresponses. *Eur J Immunol* 2004;34:2750-2759
46. Thibault-Espitia A, Foucher Y, Danger R, Migone T, Pallier A, Castagnet S, G-Gueguen C, Devys A, C-Gautier A, Giral M, Souillou JP, Brouard S: BAFF and BAFF-R levels are associated with risk of long-term kidney graft dysfunction and development of donor-specific antibodies. *Am J Transplant* 2012;12:2754-2762
47. Min JW, Kim KW, Kim BM, Doh KC, Choi MS, Choi BS, Park CW, Yang CW, Kim YS, Oh EJ, Chung BH: Clinical significance of pre- and post-transplant BAFF levels in kidney transplant recipients. *PLoS ONE* 2016;11:e0162964
48. Xu H, He X, Liu Q, Chen Y, Zhu Y, Shi D, Zhang X: The abnormal high expression of B cell activating factor belonging to TNF superfamily (BAFF) and its potential role in kidney transplant recipients. *Cell Mol Immunol* 2008;5:465-470
49. Chiche L, Jourde N, Mancini J: Belimumab for systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2011;377:2080;author reply 2080-2081
50. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, Li EK, Thomas M, Kim HY, León MG, Tanasescu C, Nasonov E, Lan JL, Pineda L, Zhong ZJ, Freimuth W, Petri MA; 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;377:721-731
51. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, D'Cruz DP, Askanase A, Roth DA, Zhong ZJ, Cooper S, Freimuth WW, Ginzler EM, for the 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;22:63-72