



Bases patogénicas de la terapia dirigida a las células B en el lupus eritematoso sistémico (LES)

Jose Luis Pablos Álvarez

Servicio de Reumatología, Centro de Investigación, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de abril de 2010

Aceptado el 14 de abril de 2010

On-line el 4 de agosto de 2010

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Linfocitos B

Terapia

Rituximab

RESUMEN

El éxito de las terapias dirigidas a las células B en la artritis reumatoide (AR) sugiere que pueden ser eficaces en otras enfermedades autoinmunes mediadas por autoanticuerpos. Actualmente existen diferentes agentes en desarrollo dirigidos a diferentes dianas específicas de células B. Algunas tienen efectos funcionales y otras son citolíticas como anti-CD20 o anti-CD19 aunque la mejor estrategia está por definir. El mecanismo de acción de rituximab (anti-CD20) sugerido por los estudios en la AR es una reducción secundaria de las células plasmáticas de vida corta, productoras de autoanticuerpos localmente (sinovial), o sistémicamente.

Con estas premisas es esperable que estas terapias sean eficaces en el LES, donde la hiperfunción B y los autoanticuerpos desempeñan un papel importante en su patogenia. Los ensayos clínicos han confirmado los efectos sobre las células B, algunos signos tardíos de actividad sobre la síntesis de autoanticuerpos, y sobre todo la viabilidad de estas terapias en el LES. Sin embargo, no han generado aún datos suficientes que confirmen su utilidad cuando se añaden a la terapia convencional. Aunque múltiples estudios abiertos sugieren que rituximab puede ser útil en manifestaciones refractarias, son necesarios más estudios controlados para establecer mejor sus indicaciones y estrategias de utilización en el LES.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pathogenic basis of B cell targeted therapy in systemic lupus erythematosus (SLE)

ABSTRACT

Recent success of B-cell targeted therapies in rheumatoid arthritis suggests their potential efficacy for other autoantibody-mediated autoimmune diseases. Currently, multiple agents directed toward different B-cell specific targets are under development. Although the best strategy is yet to be defined, multiple functional inhibitors or cytotoxic agents such as anti-CD20 or anti-CD19 are available. According to studies in RA, the most likely mechanism of action of rituximab (anti-CD20) consists of a secondary reduction in local (synovial) or systemic autoantibody producing short-lived plasma cells.

According to this data, it is expected that these therapies will be efficacious in SLE, where B-cell enhanced function and autoantibodies play relevant pathogenetic roles. Clinical trials confirm B-cell effects, delayed activity on autoantibody synthesis, and most importantly, the feasibility of these therapies to treat SLE. However, there are no sufficient data confirming their therapeutic value when added to conventional therapy. Although multiple open trials suggest that rituximab might be useful for refractory manifestations of SLE, more controlled trials are needed in order to establish the indications and strategies of its use in SLE.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Systemic lupus erythematosus

B lymphocytes

Therapy

Rituximab

Introducción

Las terapias inmunosupresoras habitualmente utilizadas en el LES, como los esteroides o la ciclofosfamida, ejercen efectos importantes sobre las células B tales como la inhibición de la síntesis de autoanticuerpos por las células plasmáticas y de la proliferación de las células B^{1,2}. Sin embargo, el amplio espectro de acciones de estos

fármacos impide atribuir sus efectos terapéuticos a sus acciones sobre los linfocitos B (LB). La primera terapia con efectos específicos sobre los LB ensayada en el LES ha sido el anticuerpo anti-CD20 rituximab (RTX), del que no se conocen otras dianas celulares³. RTX ejerce un efecto citolítico muy potente, eliminando casi por completo los LB maduros circulantes por periodos prolongados de tiempo. Estos se recuperan posteriormente desde precursores medulares B inmaduros, CD20-negativos, denominados pro-B o pre-B, que son respetados.

La mayor experiencia con RTX en el tratamiento de enfermedades autoinmunes ha sido adquirida en la artritis reumatoide (AR).

Correo electrónico: jl.pablos@h12o.es

En la AR se ha obtenido una valiosa información acerca de los efectos de RTX sobre las respuestas B normales y autoinmunes. Recientemente, RTX y otras nuevas terapias específicas de células B han sido utilizadas en pacientes con LES, síndrome de Sjögren, vasculitis y otras enfermedades autoinmunes caracterizadas por la presencia de autoanticuerpos, tanto de forma no controlada como en ensayos clínicos controlados. Estos estudios no proporcionan una respuesta concluyente sobre su eficacia, ni sobre otras cuestiones muy importantes como son sus indicaciones o estrategias de utilización clínica en el LES. Sin embargo, sí proporcionan elementos importantes de referencia para comprender mejor los mecanismos de acción de RTX y mejorar el diseño de futuros ensayos que establezcan futuras pautas de aplicación clínica en la terapia del LES.

Dianas terapéuticas específicas de las células B

Existen dos estrategias dirigidas a modular específicamente poblaciones celulares B o sus funciones. La primera consiste en utilizar anticuerpos completos, citolíticos, que actúan bien por activación del complemento o bien por citotoxicidad celular anticuerpo-dependiente, específicamente dirigidos a moléculas de superficie de LB como CD19 o CD20. La segunda, bloquear mediante anticuerpos o receptores solubles, la función de ligandos o receptores con funciones importantes en el desarrollo o función de los linfocitos B, entre los que los más importantes son los ligandos BlyS y APRIL y sus receptores TACI, BR3 y BCMA⁴. Un caso intermedio son los anticuerpos anti-CD22, de cuya interacción con la molécula de membrana CD22 podría resultar la lisis celular, pero que fundamentalmente inducen efectos funcionales antiproliferativos, reduciendo la población B madura en menor medida que las terapias citolíticas⁵. En la tabla 1 se resumen las principales moléculas anticélula B en diferentes fases de desarrollo clínico para la terapia del LES.

Los ligandos del sistema BlyS/APRIL pertenecen a la superfamilia del TNF y ejercen efectos activadores de señales intracelulares superponibles en parte a las activadas por TNF, pero sus receptores se expresan de forma casi exclusiva por los LB⁶. Sus funciones son promotoras del crecimiento y la supervivencia de las células B, pero también participan en su maduración en respuesta a antígenos T-dependientes. Debe señalarse que el bloqueo de estos ligandos, particularmente APRIL, afecta

Tabla 1
Agentes biológicos dirigidos a dianas específicas de células B en diferentes fases de desarrollo

| | |
|--------------------------------------|---|
| Anti-CD20 | |
| ● Rituximab (AC quimérico) | Depleción de células B |
| ● Ocrelizumab (AC humanizado) | Depleción de células B |
| ● Veltuzumab (AC humanizado) | Depleción de células B |
| ● Ofatumumab (AC humano) | Depleción de células B |
| ● TrU015 (AC humano) | Depleción de células B |
| Anti-CD19 | |
| ● MDX1342 (AC humano) | Depleción de células B |
| Anti-CD22 | |
| ● Epratuzumab (AC Humanizado) | Bloqueo funcional, Depleción parcial de células B |
| Anti-BAFF (BlyS) o -APRIL | |
| ● BAFF Belimumab (AC anti-BlyS) | Bloqueo funcional, Depleción parcial de células B |
| ● BAFF Briobcept (Br3-IgFc) | Bloqueo funcional, Depleción parcial de células B |
| ● BAFF AMG623 | Bloqueo funcional, Depleción parcial de células B |
| ● BAFF y APRIL Atacicept (TACI-IgFc) | Bloqueo funcional, Depleción parcial de células B |

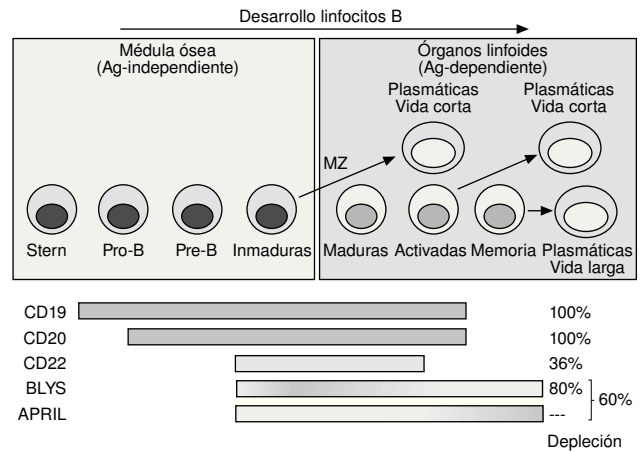


Figura 1. Desarrollo de LB en sangre periférica.

parcialmente a las células plasmáticas, al contrario que la eliminación o bloqueo de las otras dianas (CD19, CD20, CD22) presentes en LB pero no en células plasmáticas, y que por tanto no modifican directamente la producción de anticuerpos. Este aspecto se resume en la figura 1, señalándose la diferente representación o importancia funcional de estas moléculas en las diferentes poblaciones B. Una consecuencia directa es que las terapias dirigidas a unas u otras dianas reducen directa o indirectamente en diferente medida la población de LB en sangre periférica como se indica en la figura 1.

Las terapias citolíticas de más amplio espectro (CD19 o CD20) carecen de efectos sobre las células plasmáticas y sobre los precursores B medulares. De esta forma la síntesis de anticuerpos protectores se mantiene inicialmente intacta, aunque también en parte la producción de autoanticuerpos patogénicos. La capacidad de regeneración y futura respuesta también se conservan, permitiendo la posterior recuperación del repertorio B tras un periodo prolongado. Las terapias B persiguen una interferencia máxima con el desarrollo de células productoras de autoanticuerpos y mínima de las productoras de anticuerpos protectores, conservando a la vez la capacidad regenerativa del repertorio B. Este difícil equilibrio solo podría explicarse por la diferente longevidad y dependencia de precursores de las células plasmáticas autoinmunes y de las protectoras, de las que depende el balance de eficacia/seguridad de estas terapias. Los datos clínicos post-RTX sugieren que las células plasmáticas de vida larga protectoras (antitoxoide tetánico o antipolisacárido neumocócico), y las productoras de autoanticuerpos tienen una vida media diferente⁷. Incluso, las plasmáticas productoras de diferentes autoanticuerpos (i.e. anti-DNA, anti-ENA, FR o anti-CPA) podrían tener una variable longevidad, aunque los datos disponibles del efecto de las diferentes terapias sobre estos anticuerpos no aclaran suficientemente este punto.

Estos factores temporales también explicarían la cinética de los efectos de estas terapias, de inicio lento pero duración prolongada, y sin un paralelismo claro en ninguno de estos dos aspectos con la cinética de depleción/recuperación de LB en sangre periférica. Los datos obtenidos de pacientes con AR tratados con RTX aportan una valiosa información al respecto.

Dinámica de las células B post-RTX

El éxito de la depleción terapéutica de células CD20 con RTX en la AR ha permitido contestar numerosas preguntas sobre su seguridad y mecanismos de acción. RTX produce una desaparición completa e inmediata de las células B circulantes en la práctica

totalidad de los pacientes con AR que se prolonga durante un periodo muy variable, con una media de unos 8 meses, tras el cual se produce una progresiva recuperación⁸. De manera similar, también se produce una depleción rápida, aunque más variable y generalmente incompleta de los LB maduros en compartimentos tisulares, como la médula ósea o el tejido sinovial reumatoide^{9,10}. Estos efectos no tienen una buena correlación con la mejoría clínica: no todos los pacientes deplecionados responden, la respuesta clínica es bastante más tardía que la depleción B, y las recaídas clínicas pueden producirse tanto antes como después de la recuperación celular B.

Numerosos estudios han aprovechado esta discordancia para investigar qué otros parámetros se asocian a la respuesta y recidiva clínica en los diferentes tiempos, o diferenciar a los pacientes respondedores de los no respondedores. Casi todos estos estudios apuntan a que una reducción secundaria de las células plasmáticas o sus precursoras inmediatas (preplasmáticas), que se produce de una forma más variable, es la que verdaderamente correlaciona con las respuestas clínicas¹⁰⁻¹². Estos datos son muy importantes porque subrayan la relevancia de la función B productora de autoanticuerpos sobre otras potenciales funciones de las células B en la patogenia de la inflamación. La limitada eficacia de RTX en la AR seronegativa también apoya este concepto.

Estudios secuenciales de membrana sinovial de pacientes tratados con RTX indican que el grado de reducción tardía (al 4.º mes) del infiltrado de células plasmáticas correlaciona la respuesta clínica, mientras que el grado de reducción precoz (a la 4.ª semana) del infiltrado de células B no predice la respuesta clínica¹⁰. El tratamiento con RTX produce una reducción del título medio de autoanticuerpos (factor reumatoide o antipéptido citrulinado) pero esta no predice bien la respuesta clínica. La gran variabilidad individual en los títulos puede explicar esta dificultad predictiva, aunque es interesante señalar que la variación de las plasmáticas sinoviales si correlaciona con la variación en los niveles de autoanticuerpos circulantes.

Las células B tienen otras funciones importantes sobre otros elementos del sistema inmune, particularmente las relacionadas con las respuestas T (tabla 2)¹³. La inhibición de estas funciones tras la depleción B podría también contribuir a la mejoría clínica como apuntan algunos datos indirectos¹⁴⁻¹⁶. Sin embargo no existen pruebas directas de que la modificación de alguna de estas funciones explique las respuestas terapéuticas a RTX en la AR.

Por último, existen numerosos datos sobre el comportamiento de las respuestas B implicadas en la defensa tras la terapia con RTX. Aunque los datos relativos a la tasa de infecciones en pacientes tratados a largo plazo apuntan a un aumento moderado, el perfil de estas infecciones es similar al observado con otras terapias y no se asocia a un déficit global en la producción de inmunoglobulinas (hipogammaglobulinemia)¹⁷. La reducción en los niveles de IgG o IgM en pacientes tratados a largo plazo es moderada y proporcionalmente menor que la reducción en los niveles de autoanticuerpos. Algunas respuestas de memoria (IgG anti-toxoide tetánico o antipolisacárido neumocócico)

se mantienen inalteradas por esta terapia. Sin embargo las respuestas primarias a nuevas inmunizaciones se alteran profundamente tras la depleción de células B¹⁸. Esta mayor dependencia de precursores B para mantener las plasmáticas productoras de autoanticuerpos respecto a las productoras de anticuerpos protectores podría estar relacionada con su diferente vida media. Recientes datos en el modelo animal de artritis mediada por autoanticuerpos anti-GPI apoyan esta posibilidad, al demostrar que las células plasmáticas autoinmunes tienen una menor longevidad¹⁹. Sin embargo, la vida media de las plasmáticas productoras de los diferentes autoanticuerpos es difícil de estudiar en humanos.

Estudios en el LES

Los datos disponibles sobre terapias anticélulas B en el LES proceden bien de estudios individuales en pequeñas series abiertas no controladas, o bien de ensayos clínicos controlados en fases I-III. Paradójicamente, los datos procedentes de los numerosos estudios abiertos indican que RTX es eficaz, mientras que los ensayos no demuestran efectos clínicamente relevantes²⁰⁻²⁶. La mayor dificultad para interpretar ambos tipos de estudios es que los pacientes reciben simultáneamente terapia convencional (esteroides e inmunosupresores), por lo que atribuir los cambios clínicos y biológicos al tratamiento con RTX es arriesgado. Quizás los estudios abiertos en pacientes considerados refractarios a la terapia convencional son más informativos sobre el potencial efecto de RTX^{21,22}. En cambio, los ensayos controlados en pacientes no refractarios, a los que se trata con terapia convencional con o sin RTX, dejan un estrecho margen de acción a RTX^{23,24}.

Los estudios en LES demuestran que RTX produce una depleción de LB en sangre periférica similar a la observada en la AR, y que otras terapias, como anti-CD22 (epratuzumab), belimumab (anti-BLYS) o atacicept (TACI soluble) también producen una depleción secundaria aunque más variable y tardía como corresponde a su mecanismo de acción^{5,20,25}. Respecto a sus efectos sobre la producción de anticuerpos anti-DNA los datos no son concluyentes. Los anticuerpos anti-DNA son considerados de vida corta por su rápida variación con otras terapias, y son unos excelentes biomarcadores en el LES, por su implicación en la patogenia y su buena correlación con la actividad clínica. Los estudios abiertos sugieren que RTX induce una rápida reducción en los niveles de anti-DNA, mientras que en los ensayos controlados esta es similar con la terapia convencional (esteroides e inmunosupresores) con o sin RTX²⁰⁻²⁶. Únicamente, en los grupos con RTX se observó una reducción significativamente mayor en los niveles de anti-DNA de forma tardía (a los 6 o 9 meses en dos ensayos)^{23,24}. Esta última observación es interesante porque correlaciona con mayores niveles de complemento en esos puntos respecto a los no tratados con RTX, pero en ninguno de los dos casos esto se asoció a una mejor respuesta clínica renal, global, ni con la prevención de nuevos brotes.

En pacientes con LES tratados con belimumab (anti-BLYS) o atacicept los datos no son tampoco concluyentes, en este caso por el pequeño número de pacientes y la baja proporción de pacientes con anti-DNA positivos al inicio. En el caso de belimumab asociado a terapia convencional se observó una tendencia, también tardía, a una menor actividad clínica, comparada con la terapia convencional²⁵.

Lecciones para el futuro

Los estudios con RTX y otros fármacos activos sobre células B en LES confirman su acción biológica, y proporcionan información

Tabla 2
Funciones de las células B

- Producción de anticuerpos
- Presentación antigénica y coestimulación de células T
- Generación de respuestas T de memoria
- Modulación de la función de células dendríticas
- Modulación de la polarización Th1/Th2
- Secreción de múltiples citoquinas y quimioquinas
- Desarrollo de la microarquitectura linfóide (en órganos linfoides o ectópicamente)

cinética sobre dosis-respuesta, que será útil para futuros estudios. Los resultados negativos obtenidos en diferentes ensayos controlados podrían considerarse más bien no informativos que negativos. Las únicas señales de modificación clínica o biológica (anti-DNA/complemento) de la enfermedad han aparecido en fases muy tardías (> 6–9) meses. Esto sugiere que el efecto es verdaderamente tardío, o bien que el diseño de los estudios impide identificar efectos más precoces de RTX enmascarados por la terapia convencional simultánea. Lo primero es plausible de acuerdo a la población celular diana de RTX, células precursoras de plasmáticas pero no plasmáticas productoras de autoanticuerpos, de acuerdo a lo observado en la AR. Sin embargo en la AR, en la que los títulos de auto-AC parecen menos informativos que en el LES, la mejoría y descenso de niveles de autoanticuerpos suele producirse a las 12–14 semanas, coincidiendo con la depleción secundaria de células plasmáticas.

La interferencia de la terapia convencional es un claro factor de confusión, puesto que es esperable que una alta proporción de pacientes respondan a esteroide más inmunosupresor, ocultando así el potencial efecto de RTX como el de cualquier otra terapia superpuesta. En el diseño de futuros estudios deberá considerarse o bien la selección de pacientes refractarios a la terapia convencional con altos índices de actividad, o bien analizar el efecto de RTX frente a placebo^{21,22}. Estos dos modelos han permitido obtener pruebas de eficacia de múltiples terapias en la AR, pero plantean mayores problemas clínicos y éticos en el LES.

Tampoco puede descartarse que los efectos de RTX sean verdaderamente muy tardíos, de acuerdo a recientes observaciones en el tratamiento de la trombocitopenia autoinmune refractaria a esteroides. Frente a la opinión procedente de series no controladas de la rápida eficacia de RTX en esta situación, los resultados del primer ensayo controlado, indican que RTX no produce ningún beneficio sobre las cifras de plaquetas antes del 6.º mes de tratamiento^{27,28}.

En conjunto los datos obtenidos tanto en LES como en otras enfermedades mediadas por autoanticuerpos dan señales suficientes para alentar el desarrollo de las terapias anti-célula B para el tratamiento del LES. Los futuros estudios deberán identificar mejor el potencial nicho terapéutico de estas terapias de manera que pueda definirse su estrategia de uso en relación con las terapias convencionales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Weisbart RH, Colburn K. Effect of corticosteroids on serum antinuclear antibodies in man. *Immunopharmacology*. 1984;8:97–101.
- McCune WJ, Fox D. Intravenous cyclophosphamide therapy of severe SLE. *Rheum Dis Clin North Am*. 1989;15:455–77.
- Edwards JC, Leandro MJ, Cambridge G. B lymphocyte depletion in rheumatoid arthritis: targeting of CD20. *Curr Dir Autoimmun*. 2005;8:175–92.
- Dörner T, Radbruch A, Burmester GR. B-cell-directed therapies for autoimmune disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5:433–41.
- Jacobi AM, Goldenberg DM, Hiepe F, Radbruch A, Burmester GR, Dörner T. Differential effects of epratuzumab on peripheral blood B cells of patients with systemic lupus erythematosus versus normal controls. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:450–7.
- Cancro MP, D'Crux DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 2009;119:1066–73.
- Cambridge G, Leandro MJ, Teodorescu M, Manson J, Rahman A, Isenberg DA, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: effect on autoantibody and antimicrobial antibody profiles. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3612–22.
- Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein MR, Salden M, Bodman-Smith M, et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2146–54.
- Leandro MJ, Cooper N, Cambridge G, Ehrenstein MR, Edwards JC. Bone marrow B-lineage cells in patients with rheumatoid arthritis following rituximab therapy. *Rheumatology*. 2007;46:29–36.
- Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, Zwinderman AH, Gerlag DM, Tak PP. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:917–25.
- Vital EM, Dass S, Rawstron AC, Buch MH, Goëb V, Henshaw K, et al. Management of non-response to rituximab in rheumatoid arthritis: Predictors and outcome of retreatment. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan 25. [Epub ahead of print].
- Dass S, Rawstron AC, Vital EM, Henshaw K, McGonagle D, Emery P. Highly sensitive B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2993–9.
- Browning JL. B cells move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:564–76.
- Anolik JH, Barnard J, Owen T, Zheng B, Kemshetti S, Looney RJ, et al. Delayed memory B cell recovery in peripheral blood and lymphoid tissue in systemic lupus erythematosus after B cell depletion therapy. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3044–56.
- Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, Vigklis V, Fragiadaki KG, Iniotaki A, et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:501–13.
- Takemura S, Klimiuk PA, Braun A, Goronzy JJ, Weyand CM. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. *J Immunol*. 2001;167:4710–8.
- Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3896–908.
- Bingham 3rd CO, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:64–74.
- Huang H, Benoist C, Mathis D. Rituximab specifically depletes short-lived autoreactive plasma cells in a mouse model of inflammatory arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:4658–63.
- Dall'Era M, Chakravarty E, Wallace D, Genovese M, Weisman M, Kavanaugh A, et al. Reduced B lymphocyte and immunoglobulin levels after atacept treatment in patients with systemic lupus erythematosus: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56:4142–50.
- Lu TY, Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein M, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum*. 2009;61:482–7.
- Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus*. 2009;18:767–76.
- Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:222–33.
- Furie R, Looney RJ, Rovin B, Latinis KM, Appel G, Sánchez-Guerrero J, et al. Efficacy and Safety of Rituximab in Subjects with Active Proliferative Lupus Nephritis (LN): Results From the Randomized, Double-Blind Phase III LUNAR Study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(Suppl 10):1149.
- Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, 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;61:1168–78.
- Looney RJ, Anolik J, Sanz I. A perspective on B-cell-targeting therapy for SLE. *Mod Rheumatol*. 2010;20:1–10.
- Braendstrup P, Bjerrum OW, Nielsen OJ, Jensen BA, Clausen NT, Hansen PB, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2005;78:275–80.
- Zaja F, Baccarani M, Mazza P, Bocchia M, Gugliotta L, Zaccaria A, et al. Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Feb 3. [Epub ahead of print].