

Опыт длительного применения белимумаба у больного системной красной волчанкой (описание случая)

Н.Г. Клюквина

ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

За последние годы достигнуты значительные успехи в лечении системной красной волчанки (СКВ), однако решены далеко не все вопросы. Арсенал лекарственных средств существенно увеличился. В статье приводится описание случая длительного применения нового генно-инженерного биологического препарата (белимумаб) у пациента с СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка, новые направления терапии, белимумаб.

Контакты: Наталья Геннадьевна Клюквина nataklykvina@yandex.ru

Experience of long-term belimumab use in patients with systemic lupus erythematosus (a case report)

N.G. Klyukvina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

In the past years considerable progress has been made in the treatment of systemic lupus erythematosus; however, not all questions have been answered. The range of medications has substantially increased. The paper describes a case of the long-term use of the new genetically engineered agent belimumab in a patient with systemic lupus erythematosus.

Key words: systemic lupus erythematosus, new therapy areas, belimumab.

Contact: Natalia Gennadyevna Klyukvina nataklykvina@yandex.ru

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание человека, характерной особенностью которого являются выраженные нарушения гуморального и клеточного иммунитета, в первую очередь синтез аутоантител к широкому спектру ядерных антигенов, представляющих собой диагностический серологический биомаркер заболевания [1]. Отложение аутоантител и иммунных комплексов в органах-мишенях лежит в основе системного воспаления, приводящего к тяжелому необратимому поражению внутренних органов. Клиническая картина СКВ гетерогенна, характеризуется вовлечением многих органов и систем, различной степенью активности, чередованием ремиссий и обострений, развитием необратимого органного повреждения и сопутствующих заболеваний, токсичностью лекарственных препаратов и снижением качества жизни. Перечисленные аспекты являются важными направлениями терапии и должны рассматриваться при проведении клинических испытаний и учитываться в практической работе [2].

Накопление данных относительно патогенетических механизмов заболевания сделало возможными более раннюю постановку диагноза СКВ и совершенствование схем лечения за счет внедрения новых комбинаций и лекарственных препаратов, что значительно улучшило показатели выживаемости больных по сравнению с серединой прошлого века. Однако следует отметить, что большинство лекарственных препаратов для лечения СКВ не получили официального одобрения регулирующих органов и используются по незарегистрированным показаниям, а терапевтические схемы подбирались эмпирически. Немаловажной проблемой является необходимость длительного, зачастую пожизненного приема иммуносупрессивных препаратов

для контроля активности заболевания и профилактики рецидивов, что влечет за собой немалый процент осложнений лекарственной терапии, в том числе развитие необратимого органного повреждения. Поэтому одна из основных задач ревматологии на современном этапе – разработка новых шадящих, но действенных подходов к терапии и создание возможности для длительного приема лекарств с доказанной эффективностью и хорошим профилем переносимости, а также обеспечение доступности амбулаторного мониторинга [3, 4].

При курации больных СКВ у врача возникает огромное количество вопросов, ответы на которые не всегда однозначны. Как долго можно назначать глюкокортикоиды (ГК)? Какова их минимально эффективная и максимально безопасная поддерживающая доза? Ни один из препаратов так не влиял на выживаемость больных СКВ, как ГК, и ни одно другое лекарство не ответственно за такое количество побочных эффектов. Полное исключение ГК из схем терапии СКВ (и только при условии наступления стойкой ремиссии) – вопрос далекого будущего [5, 6].

Отсутствуют четкие рекомендации относительно длительности терапии иммуносупрессантами. С одной стороны, в настоящее время применяется тактика длительного лечения цитотоксическими препаратами больных с поражением жизненно важных органов (почек и ЦНС) с целью достижения стойкой ремиссии и профилактики обострений. Общепринятой европейской практикой считается продолжительная поддерживающая терапия с использованием низких доз ГК в комбинации с азатиоприном или микофенолата мофетиллом. Однако, подобно ГК, иммуносупрессивные препараты ассоциируются с развитием нежелательных явлений, ча-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

стота которых возрастает по мере увеличения длительности лечения [5, 7–9].

Крайне скудна информация о корректном длительном лечении клинически стабильных больных, направленном на профилактику рецидивов заболевания. Нет однозначных лабораторных предикторов обострения, хотя в отдельных исследованиях высказывались предположения, что вспышки СКВ, в первую очередь волчаночного нефрита, можно предсказать на основании измерения уровня антител к двуспиральной ДНК и уровня С3- и С4-компонентов комплемента. В некоторых исследованиях обнаружено, что повышение уровня антител к двуспиральной ДНК может произойти на 8–10 нед раньше развития обострения, тогда как стабильность серологических маркеров указывает на низкую вероятность обострения [10, 11].

Новые методы терапии – применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при СКВ, арсенал которых постоянно увеличивается, – также являются объектом пристального внимания ревматологов: каковы показания для такой терапии, ее эффективность, длительность, безопасность?

Таким образом, лечение больных СКВ на современном этапе является достаточно сложной задачей и должно стать объектом тщательных, хорошо продуманных, контролируемых исследований.

Хотим поделиться собственным опытом длительного лечения больного СКВ белимумабом в сочетании со стандартной терапией.

Больной К., 1978 г. рождения, наблюдается в НИИР РАМН с ноября 2005 г. с диагнозом СКВ.

Анамнез: считает себя больным с ноября 2004 г., когда без видимой причины появились эритематозные высыпания на коже щек и переносицы без кожного зуда. Был поставлен диагноз дерматита, применял глюкокортикоидные мази местно. Через 1 мес отметил покраснение и жжение в кончиках пальцев рук. В феврале 2005 г. появился кашель, повысилась температура до фебрильных значений, поставлен диагноз пневмонии, назначались антибактериальные препараты без эффекта. Тогда же появились болезненные язвочки в полости рта, усиленное выпадение волос. Сохранялась лихорадка, похудел на 5 кг, в апреле госпитализирован в ревматологическое отделение. При физикальном обследовании выявлялись алопеция, «бабочка», капилляриты, язвенный стоматит, артриты мелких суставов кисти, пастозность голеней. При лабораторном обследовании – лейкопения, тромбоцитопения, увеличение СОЭ, протеинурия (0,7 г/л), эритроцитурия (15–20 в поле зрения), лейкоцитурия (20–25 в поле зрения), высокие уровни антител к двуспиральной ДНК, положительный антинуклеарный фактор (АНФ). Поставлен диагноз СКВ, начата терапия ГК (преднизолон 60 мг/сут). При госпитализации в НИИР РАМН на передний план в клинической картине выходили изменения в анализах мочи (протеинурия, патологический мочевого осадок). Суставы не беспокоили, кожно-слизистые проявления регрессировали. По техническим причинам нефробиопсия в данный период не проводилась. Однако учитывая вовлеченность почек в патологический процесс и сохраняющиеся высокие уровни антител к ДНК, к терапии был добавлен циклофосфамид по 600 мг внутривенно капельно 1 раз в 2 нед (проведено 3 курса, препарат был отменен из-за развития прикорневой пневмонии). Начато медленное снижение дозы ГК, назначены аминохинолиновые препараты и азатиоприн (после разрешения пневмонии). Больной принимал азатиоприн нерегулярно ввиду частого рецидивирования вирус-

ных инфекций. К октябрю 2006 г. доза ГК снижена до 15 мг/сут, продолжал прием 200 мг плаквенила. Клинические признаки активности СКВ не выявлялись, сохранялось повышение в 2 раза уровня антител к двуспиральной ДНК. В марте 2007 г. после стресса – эритематозные высыпания на лице, повышение температуры до субфебрильных значений, артриты мелких суставов кисти, лейкопения, увеличение СОЭ. Анализы мочи без патологии. В иммунологическом анализе крови – анти-ДНК 87 Ед (норма 0–20 Ед/мл), АНФ 1/640 гомогенного типа свечения, С3 – 0,74 (норма 0,9–1,8 г/л), С4 – 0,1 (норма 0,1–0,4 г/л), уровни антикардиолипиновых антител не повышены. Обращали на себя внимание побочные эффекты ГК-терапии – спондилопатия, катаракта, массивные стрии на туловище. Проведена нефробиопсия, признаки активности волчаночного нефрита не выявлены. Состояние расценено как умеренное обострение СКВ (активность по шкале SLEDAI – 11 баллов) без поражения жизненно важных органов на момент обследования. Больной был включен в рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы для оценки эффективности и безопасности препарата белимумаб у больных СКВ (BLISS-52). В течение года получал исследуемый препарат (как стало известно впоследствии, белимумаб в дозе 10 мг/кг массы тела по классической схеме) с положительным эффектом: нормализация температуры, исчезновение кожных высыпаний, суставного синдрома к 12-й неделе лечения, снижение уровня антител к двуспиральной ДНК и повышение уровня компонентов комплемента к 24-й неделе с нормализацией данных показателей к 52-й неделе исследования. Спустя год после начала исследования переведен в открытую фазу (белимумаб 10 мг/кг ежемесячно), которая продолжается до настоящего времени (5-й год терапии). За прошедшие 5 лет состояние больного оставалось стабильным, обострение СКВ не возникало, лабораторные параметры сохранялись в пределах нормы. Доза ГК постепенно снижена до 5 мг/сут, продолжает прием 200 мг плаквенила. За период наблюдения серьезные инфекционные осложнения не наблюдались.

Показания к назначению белимумаба:

- при включении в исследование – умеренное обострение СКВ с преимущественным поражением суставов, кожи и слизистых оболочек;
- повышенные уровни антител к двуспиральной ДНК, снижение уровня С3- и С4-компонентов комплемента;
- неэффективность и непереносимость предшествующей иммуносупрессивной терапии. Наличие побочных эффектов ГК терапии (что лимитировало увеличение дозы преднизолона);
- при включении в открытую фазу – доказанная эффективность препарата в отношении клинических и лабораторных проявлений, необходимость поддержания ремиссии, профилактика рецидивов (в том числе возможного почечного поражения).

Таким образом, вышеприведенный случай иллюстрирует эффективность и безопасность длительной терапии новым анти-В-клеточным препаратом белимумаб.

Обсуждение. Современная терапия СКВ направлена на решение многих задач – контроль над активностью и симптомами болезни, предупреждение ранней смертности и органного поражения, улучшение качества жизни.

Несмотря на успехи в лечении больных СКВ, на фоне длительной иммуносупрессивной терапии и заболевания как такового сохраняется высокий риск развития серьезных коморбидных состояний, включая инфекционные осложнения

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

(особенно инфекции дыхательных и мочевыводящих путей), сердечно-сосудистые заболевания и злокачественные новообразования. Вероятность летальных исходов у больных СКВ в 2–5 раз выше по сравнению с популяцией [12–14].

ГИБП – новое достижение в лечении больных СКВ. В-лимфоцитарная активность, по всей видимости, является центром патогенеза заболевания и развития тканевого и органного повреждения, поэтому анти-В-клеточную терапию следует считать перспективным направлением терапии СКВ [15].

В-лимфоцитарный стимулятор (BLyS, или BAFF, B-cell activating factor) является основным цитокином, необходимым для созревания и выживания В-клеток [16]. BLyS относится к суперсемейству факторов некроза опухоли, связывается с BAFF-рецепторами, воздействуя таким образом на активацию и дифференцировку В-лимфоцитов. Этот цитокин в избыточном количестве экспрессируется у больных СКВ и при других аутоиммунных заболеваниях, а его уровни коррелируют с повышенной активностью СКВ и титрами антител к двуспиральной ДНК [17–20].

В связи с этим BLyS представляет собой потенциальную мишень для лекарственной терапии у больных СКВ. Белимуаб является человеческим моноклональным антителом IgG1 λ , связывающимся с В-лимфоцитарным стимулятором и ингибирующим его биологическую активность [21–23].

Специфическое связывание белимуаба с растворимым BLyS предотвращает его взаимодействие с тремя рецепторами, экспрессированными главным образом на В-лимфоцитах: ВLyS-рецептором-3 (BR3), трансмембранным активатором, кальциевым модулятором и цитофилиновым лиганд-активатором TAC1 (transmembrane activator-1) и ВСМА (B-lymphocyte stimulator cell maturation antigen), что опосредованно приводит к снижению В-клеточной выживаемости и выработки аутоантител. Белимуаб оказывает наибольшее влияние на наивные клетки и в меньшей степени – на плазматические В-клетки. Он является первым представителем нового класса препаратов, воздействующим на В-стимулирующие факторы или их рецепторы. В противоположность другим лекарствам препарат не оказывает нейтрализующее действие на мембранный BLyS [24].

Было проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных оценке эффективности и безопасности белимуаба у больных СКВ. В 52- и 76-недельном исследовании получены более высокие показатели по сравнению с плацебо в отношении частоты терапевтического ответа, оцениваемого по индексу SRI. При многофакторном анализе были выделены исходные факторы более выраженного эффекта препарата: активная СКВ (индекс SELENA-SLEDAI >10 баллов), низкие уровни комплемента и высокие уровни антител к двуспиральной ДНК, потребность в терапии ГК [25]. Кроме того, было показано, что ранняя нормализация уровней С3 или антител к двуспиральной ДНК является предиктором снижения риска развития тяжелых обострений [26].

При анализе данных о больных, получающих белимуаб в течение около 5 лет, отмечен хороший профиль безопасности препарата. Наиболее частыми нежелательными явлениями были артралгии, инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, слабость и тошнота. Со временем частота нежелательных явлений снижалась, риск развития злокачественных новообразований не превышал таковой в популяции [27].

Однако, как и применение любых биологических препаратов, терапия с использованием белимуаба требует мониторинга развития реакций гиперчувствительности, инфекционных осложнений и опухолей. Необходим скрининг больных на наличие хронических инфекционных заболеваний (туберкулез, гепатит) для оценки риска реактивации. Рекомендована вакцинация больных противогриппозной, пневмококковой и гемофильной вакциной до начала лечения белимуабом.

При развитии острых или тяжелых бактериальных, вирусных и грибковых осложнений рекомендовано временное прекращение терапии до наступления регресса признаков инфекции. Данные о непосредственной связи препарата с развитием неоплазий пока отсутствуют, однако в этом отношении требуется проявление бдительности [28].

Следует обращать внимание и на психологический статус пациента, поскольку в исследованиях III фазы было зарегистрировано двукратное увеличение частоты психиатрических нарушений, в первую очередь депрессии, на фоне терапии белимуабом по сравнению с плацебо. Риск развития психических отклонений (депрессия, тревога, бессонница) возрастал у больных с наличием подобных изменений в анамнезе [29].

Немаловажно и то, что не были обнаружены значимые изменения фармакокинетики белимуаба при одновременном его применении с НПВП, аминохинолиновыми препаратами, ГК, метотрексатом, азатиоприном и микофенолатом мопетилом, однако данные о предшествующем или текущем введении других биологических препаратов отсутствуют [24, 30].

Наш опыт свидетельствует об успешном применении белимуаба у больного СКВ в течение длительного времени. Первоначально показаниями к применению белимуаба были умеренное обострение заболевания, наличие стойко повышенных серологических параметров активности (высокие уровни антител к двуспиральной ДНК, снижение уровня С3- и С4-компонентов комплемента), ограничение использования традиционных цитотоксических препаратов ввиду их непереносимости, а также развитие побочных эффектов ГК, что препятствовало увеличению дозы преднизолона, необходимой для подавления активности СКВ. Дальнейшее лечение было направлено главным образом на поддержание достигнутой ремиссии и профилактику рецидивов заболевания, в первую очередь волчаночного нефрита. 5-летний срок лечения препаратом в описанной клинической ситуации подтвердил возможность достижения всех поставленных целей.

Заключение. За последние 50 лет белимуаб оказался первым ГИБП, одобренным FDA (Управление США по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов) и ЕМА (Европейское агентство лекарственных средств) для лечения СКВ. Одобрение препарата явилось результатом комплексного подхода: использования современных знаний о патогенезе заболевания, мультидисциплинарной терапевтической стратегии, применения нового индекса оценки эффективности терапии (что позволило сделать конкретные выводы о необходимости назначения препарата и показаниях к его применению, выделению групп наиболее вероятных «ответчиков») и тесного контакта между врачами и пациентами [31].

В настоящее время белимуаб рекомендован в качестве средства «дополнительной терапии у взрослых больных ак-

К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

тивной серопозитивной СКВ (низкие уровни комплемента, высокие уровни антител к ДНК) при неэффективности стандартной терапии» [32].

Имеются четкие рекомендации по применению белимумаба у больных СКВ в различных клинических ситуациях. Во-первых, не следует назначать препарат лицам с выраженным обострением заболевания и поражением жизненно важных органов (почек и ЦНС), поскольку данных относительно его эффективности в подобных случаях нет и известно об отсроченном развитии эффекта. Во-вторых, назначение препарата наиболее целесообразно больным с умеренными обострениями заболевания при наличии повышенных серологических мар-

керов в случае резистентности к предшествующей терапии. Не рекомендуется назначение препарата чернокожим, по крайней мере до получения дополнительных данных [24].

Одобрение белимумаба свидетельствует о том, что биологические препараты в ближайшем будущем будут широко использоваться для лечения СКВ. Более специфичные механизмы действия ГИБП открывают новую эру в терапевтических подходах. Однако в клинической практике необходимы подтверждение их клинической эффективности и безопасности при длительном приеме, оценка соотношения риска и пользы, исследования баланса между эффективностью и стоимостью лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Системная красная волчанка. В кн.: Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010:429–81.
2. Ключкина Н.Г. Системная красная волчанка. В кн.: Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова и В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;419–46.
3. Pons-Estel G.J., Alarcon G.S., Scofield L. et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthr Rheum* 2010;39:257–68.
4. Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Денисов Л.Н. и др. Белимумаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. *Науч-практич ревматол* 2012;5:13–9.
5. Houssiau F.A., D'Cruz D., Sangle S. et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083–9.
6. Condon M.B., Griffith M.H., Cook H.T. et al. Treatment of Class IV lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil with no oral steroids is effective and safe. *J Am Soc Nephrol* 2009;21:419A.
7. El Hashmi M., Jadoul M., Lefebvre C. et al. Relapses of lupus nephritis: incidence, risk factors, serology and impact on outcome. *Lupus* 2003;12:692–6.
8. Moroni G., Gallelli B., Quaglini S. et al. Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1541–648.
9. Hahn B.H., McManon M.A., Wilkinson A. et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment and management of lupus nephritis. *Arthr Care Res* 2012;64(6):797–808.
10. Rovin B.H., Zhang X. Biomarkers for lupus nephritis: the quest continues. *Clin. J Am Soc Nephrol* 2009;4:1858–65.
11. Steinman A.J., Gladman D.D., Ibanez D., Urowitz M.B. Prolonged serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus: frequency and outcome. *J Rheum* 2010;37:1822–7.
12. Cervera R., Khamashta M.A., Font J. et al. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:299–308.
13. Goldblatt F., Chambers S., Rahman A., Isenberg D.A. Serious infections in British patients with systemic lupus erythematosus: hospitalizations and mortality. *Lupus* 2009;18:682–9.
14. Bernatsky S., Boivin J.F., Joseph L. et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2006;54:2550–7.
15. Moore P.A., Belvedere O., Orr A. et al. BLYS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. *Science* 1999;285:260–3.
16. Baker K.P., Edwards B.M., Main S.H. et al. Generation and characterization of LymphoStat-B, a B lymphocyte stimulator. *Arthr Rheum* 2003;48:3253–65.
17. Halpern W.G., Lappin P., Zanardi T. et al. Chronic administration of belimumab, a BLYS antagonist, decreases tissue and peripheral blood B-lymphocyte populations in cynomolgus monkeys: pharmacokinetic, pharmacodynamic, and toxicologic effects. *Toxicol Sci* 2006;91:586–99.
18. Cheema G.S., Roschke V., Hilbert D.M., Stohl W. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *Arthr Rheum* 2001;44:1313–9.
19. Petri M., Stohl W., Chatham W. et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2008;58:2453–9.
20. Zhang J., Roschke V., Baker K.P. et al. A role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2001;166:6–10.
21. Wallace D.J., Stohl W., Furie R.A. et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2009;61:1168–78.
22. Furie R., Petri M., Zamani O. et al. for the BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2011;63:3918–30.
23. Navarra S.V., Guzman R.M., Gallacher A.E. et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721–31.
24. Chiche L., Jourde N., Thomas G. et al. New treatment options for lupus – a focus on belimumab. *Therap Clin Risk Management* 2012;8:33–43.
25. Van Vollenhoven R.F., Petri M.A., Cervera R. et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1343–9.
26. Stohl W., Hiepe F., Latinis K.M. et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduced select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2012;64(7):2328–37.
27. Merrill J.T., Ginzler E.M., Wallace D.J. et al. Long-term safety profile of Belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2012;64(10):3364–79.
28. Lutalo P., D'Cruz D. Belimumab for the management of systemic lupus erythematosus. *Exp Opin Biol Ther* 2012;12(7):957–63.
29. Wallace D.J., Navarra S., Petri M.A. et al. Safety profile of belimumab: pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013;22:144–54.
30. Furie R., Stohl W., Ginzler E.M. et al. Biologic activity and safety of belimumab – a neutralizing anti-B-lymphocyte stimulator (BlyS) monoclonal antibody: a phase I trial in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr Res Ther* 2008;10(5):109.
31. Stohl W., Hilbert D.M. The discovery and development of belimumab: the anti-BLYS-lupus connection. *Nat Biotechnol* 2012;30(1):69–77.
32. Van Vollenhoven R.F., Petri M.A., Cervera R. et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1343–9.