

Асланова А.К.,

*Студент, 5 курс, Педиатрический факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им Н. И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва*

Яхьяева М.М.,

*Студент, 5 курс, Педиатрический факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им Н. И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва*

Лапина Д. А.,

*Студент, 5 курс, Педиатрический факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им Н. И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва*

Валяев А.В.,

*Студент, 5 курс, Международный факультет
ФГАОУ ВО РНИМУ им Н. И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва*

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ СИСТЕМНОГО СКЛЕРОЗА

***Аннотация:** Системный склероз (ССК) - редкое системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии. Среди системных ревматических заболеваний СКВ характеризуется самой высокой смертностью, что отчасти объясняется историческим отсутствием терапии, модифицирующей заболевание. Недавно были проведены знаковые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), которые продемонстрировали гетерогенную природу SSc и углубили наше понимание ключевых воспалительных и фиброзных путей, участвующих в патогенезе SSc*

***Ключевые слова:** системный склероз, интерстициальная болезнь легких, кожный склероз, нинтеданиб, тоцилизумаб.*

***Annotation:** Systemic sclerosis (SSc) is a rare, systemic autoimmune disease of unknown etiology. Among the systemic rheumatic diseases, SSc carries the highest*

mortality, in part due to the historical lack of disease modifying therapies. Recently, landmark randomized controlled trials (RCTs) have been conducted that have illustrated the heterogeneous nature of SSc and furthered our understanding of the key inflammatory and fibrotic pathways involved in SSc pathogenesis

Keywords: *systemic sclerosis, interstitial lung disease, cutaneous sclerosis, nintedanib, tocilizumab.*

Введение

Системный склероз (ССк; склеродермия) - редкое хроническое заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии, которое характеризуется самой высокой смертностью среди системных ревматических заболеваний [1]. Хотя патологическая васкулопатия, иммунная дисрегуляция и фиброз вносят уникальный вклад в повреждение органов при ССД, существует значительная вариабельность фенотипических проявлений, скорости прогрессирования заболевания и ответа на терапию среди больных. Исторически склеродермический почечный криз (СПК) был связан с самым высоким риском смертности; однако внедрение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ-I) в начале 1980-х годов снизило частоту смертности при СПК с 42% до 6% в течение трех десятилетий [2]. В настоящее время интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) и легочная гипертензия (ЛГ), ассоциированные с ССЦ, являются основными причинами смерти при ССЦ; однако новые данные свидетельствуют о том, что улучшение ранней диагностики ИБЛ и ЛГ, а также открытие новых методов лечения этих осложнений привели к улучшению выживаемости [3,4]. Кроме того, в настоящее время исследуется несколько новых терапевтических средств для лечения ССЦ. Целью данной статьи является обзор существующих и новых терапевтических средств для лечения ССЦ с акцентом на последние исследования, направленные на кожные и легочные проявления этого заболевания.

Современный подход к лечению

Лечение SSc может быть сложным из-за редкости и гетерогенности проявлений заболевания. Перед началом терапии необходимо провести предварительное обследование для выявления активного поражения органов и стратификации риска. Терапия должна быть направлена на активные органоспецифические осложнения заболевания, при этом предпочтение следует отдавать препаратам, которые могут быть направлены на более чем одну активную систему органов или на перекрывающееся заболевание соединительной ткани, если оно присутствует.

Современные методы лечения SSc-ILD

Исследования склеродермии легких

ССЦ-ИЛД признан основной причиной смертности, связанной с заболеванием; однако обзор современной литературы свидетельствует об улучшении выживаемости пациентов с ССЦ-ИЛД благодаря более агрессивному мониторингу и лечению [4,14]. В клинических исследованиях SSc-ILD изменение форсированной жизненной емкости (FVC) обычно используется в качестве первичного показателя, поскольку низкая FVC предсказывает заболеваемость и смертность [15]. Два знаковых клинических исследования, SLS-I [9] и SLS-II [10], утвердили CYC и MMF в качестве терапии, модифицирующей заболевание, для пациентов с SSc с активной ИЛД. В SLS-I лечение CYC привело к клинически значимому улучшению FVC%-прогнозируемой, общей емкости легких (ОЕЛ) %-прогнозируемой и рентгенографического фиброза по сравнению с плацебо через 12 месяцев [10]. В SLS-II лечение MMF в течение 24 месяцев или CYC в течение 12 месяцев привело к значительному улучшению течения FVC%-прогнозируемой за 24 месяца [11]. Лечение MMF и CYC также ассоциировалось с улучшением рентгенографического фиброза [16] и одышки [17]. Учитывая благоприятную переносимость и профиль побочных эффектов, MMF в настоящее время считается препаратом первой линии терапии для пациентов с SSc-ILD. Для

пациентов с прогрессирующим ССД с ИЛД, рефрактерных к иммуносупрессивной терапии, может быть рассмотрена возможность проведения аутологичной ГСКТ, поскольку исследования продемонстрировали улучшение FVC [12] и снижение прогрессирования дыхательной недостаточности [13] у пациентов, рандомизированных на ГСКТ, по сравнению с ЦИК.

Нинтеданиб

Нинтеданиб ингибирует внутриклеточную тирозинкиназу и рецептор роста фибробластов (FGFR) [18]. В РКИ, включавшем 576 пациентов с SSc-ILD, лечение нинтеданибом замедлило скорость снижения FVC в течение 52 недель по сравнению с плацебо; скорректированная годовая скорость изменения FVC составила -52,4 мл в год в группе нинтеданиба и -93,3 мл в год в группе плацебо ($P=0,04$) [19]. Фоновая иммуносупрессивная терапия была разрешена, и почти половина (48,4%) пациентов принимали ММФ в течение как минимум 6 месяцев до включения в исследование. Пациенты, принимавшие ММФ в исходном состоянии и рандомизированные на нинтеданиб, медленнее снижали функцию легких; однако, поскольку пациенты не были рандомизированы на ММФ, сбивающие факторы могут объяснять эти различия в результатах. В настоящее время необходимо получить больше данных, чтобы определить, когда следует начинать антифибротическую терапию при SSc-ILD. Результаты текущего исследования SLS III (ММФ против ММФ плюс антифибротический препарат пирфенидон) могут помочь нам понять, является ли раннее начало комбинированной терапии преимуществом при SSc-ILD.

Тоцилизумаб

Интерлейкин-6 (IL-6) - это провоспалительный цитокин, который часто экспрессируется при системном склерозе, способствуя развитию воспаления и профибротических эффектов через путь Янус-киназа (JAK) 2/сигнальный трансдуктор и активатор транскрипционного белка (STAT) 3 [20].

Тоцилизумаб - гуманизированное моноклональное антитело, которое функционирует как антагонист рецептора IL-6, блокируя тем самым его последующие эффекты. Тоцилизумаб при системном склерозе (focuSSced) - это исследование III фазы, в которое были включены 210 взрослых пациентов с относительно ранней формой СКВ с признаками усугубления кожного склероза и системного воспаления. Пациенты были рандомизированы для получения тоцилизумаба 162 мг подкожно еженедельно или плацебо. Хотя преимущества тоцилизумаба в отношении первичной конечной точки (изменение mRSS) не наблюдалось, исследователи обнаружили, что лечение тоцилизумабом было связано со стабилизацией FVC%-прогнозируемого показателя от исходного уровня до 48 недель [21,22]. Хотя данные исследования focuSSced привели к одобрению FDA тоцилизумаба для лечения SSc-ILD, неясно, будут ли пациенты SSc-ILD с lcSSc или пациенты SSc-ILD без повышенных маркеров воспаления также получать пользу от тоцилизумаба. Кроме того, неизвестно, можно ли безопасно сочетать тоцилизумаб с существующими иммуносупрессивными препаратами для лечения СКВ (например, MMF) у пациентов с СКВ-ИЛД.

Ритуксимаб

Дисрегуляция адаптивного иммунитета вовлечена в патогенез ССЦ [8]. Ритуксимаб - это гуманизированное химерное анти-CD20 моноклональное антитело, которое уничтожает периферические В-клетки посредством антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Несмотря на отсутствие крупных РКИ, изучающих эффективность ритуксимаба при ССЦ, мета-анализ 24 статей позволил сделать вывод, что ритуксимаб улучшает mRSS, качество жизни и может эффективно стабилизировать поражение внутренних органов при ССЦ [26]. В небольшом РКИ (DESIREs), проведенном в Японии, пациенты как с dcSSc, так и с lcSSc были рандомизированы на ритуксимаб (375 мг/м²) (N=28) или плацебо (N=28) 1 раз в неделю в течение 4 недель [27]. Через 24 недели абсолютное изменение

mRSS по сравнению с исходным уровнем в группе, получавшей ритуксимаб, составило -6,30 по сравнению с +2,14 в группе, получавшей плацебо ($P=0,0001$). Ритуксимаб хорошо переносился во время исследования, а частота нежелательных явлений была сходной между группами ритуксимаба и плацебо. В этом исследовании ритуксимаб продемонстрировал преимущество лечения независимо от длительности заболевания и подтипа SSc. Однако недавний post-hoc анализ этого же исследования показал, что высокий уровень положительных клеток CD-19 и высокий показатель mRSS определяют ответ на лечение ритуксимабом [28].

В исследовании DESIRES в качестве ключевой вторичной конечной точки анализировалось абсолютное изменение прогнозируемого FVC% от исходного уровня до 24 недель [27]. Среди пациентов, рандомизированных на ритуксимаб, 25 пациентов (89%) и 23 пациента (88%) имели ИЛД в группах ритуксимаба и плацебо, соответственно. У пациентов, рандомизированных на ритуксимаб, наблюдалось увеличение FVC%-прогнозируемого (среднее изменение 0,09), в то время как у пациентов в группе плацебо наблюдалось снижение (среднее изменение -2,87) ($P=0,044$). У пациентов, рандомизированных на ритуксимаб, также наблюдалось значительное рентгенографическое улучшение процента легочных полей, занятых интерстициальными изменениями. В открытом 24-недельном РКИ, проведенном в Индии, сравнивались безопасность и эффективность ритуксимаба 1000 мг \times 2 дозы в 0 и 15 дней с внутривенным CYC 500 мг/м² ежемесячно у пациентов с ДКБС и SSc-ILD. В этом исследовании у пациентов, получавших ритуксимаб ($N=30$), наблюдалось улучшение прогнозируемого FVC% через 6 месяцев (+6,22), в то время как у пациентов, получавших CYC ($N=30$), наблюдалось снижение прогнозируемого FVC% (-1,19) ($P=0,003$) [29]. Недавно завершилось РКИ (RECITAL), в котором оценивалась эффективность ритуксимаба в сравнении с CYC для пациентов с СТД-ILD, включая SSc-ILD [30]. Хотя результаты еще не опубликованы, это исследование, несомненно,

даст более полное представление об эффективности ритуксимаба в лечении SSc-ILD. Исходя из современных клинических данных, ритуксимаб может сыграть многообещающую роль в лечении как кожного склероза, так и ИЛД.

Ромилкимаб

При СКВ повреждение эндотелия приводит к активации Т-клеток, которые дифференцируются в Т-хелперы 2-го типа (Th2) с последующим выбросом интерлейкина-4 (IL-4) и интерлейкина-13 (IL-13). Ромилкимаб представляет собой гуманизированное антитело IgG4, которое связывает и нейтрализует IL-4/IL-13, останавливая развитие фиброза. В недавнем исследовании 97 пациентов с dcSSc, как с фоновой иммуносупрессивной терапией, так и без нее, были рандомизированы для получения ромилкимаба или плацебо в течение 24 недель. Первичной конечной точкой было изменение mRSS по сравнению с исходным уровнем. Через 24 недели у пациентов, рандомизированных на ромилкимаб, наблюдалось большее снижение mRSS (-4,76) по сравнению с плацебо (-2,45) (P=0,029) [31]. Среди участников исследования 18 пациентов (38%) в группе ромилкимаба и 18 пациентов (37%) в группе плацебо имели в анамнезе SSc-ILD, при этом средний исходный показатель FVC%-predicted составил 92,8 в обеих группах. Наблюдалась тенденция к улучшению FVC в группе ромилкимаба по сравнению с группой плацебо. Хотя вышеупомянутые результаты обнадеживают, необходимо провести исследование фазы III, так как предыдущие кандидаты на лечение ДКСС, показавшие многообещающие данные исследования фазы II, в конечном итоге не продемонстрировали преимущества лечения в исследовании фазы III (например, ленабазум, тоцилизумаб).

Аллогенные мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, полученные из костного мозга

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) обладают иммуномодулирующими, проангиогенными и антифибротическими терапевтическими свойствами и представляют собой новое вмешательство для

пациентов с СКВ [32]. В недавнем открытом исследовании фазы 1/2 20 пациентов с тяжелой формой СКВ получили однократную инфузию аллогенных МСК, полученных из костного мозга [33]. У всех 20 пациентов были признаки SSc-ILD. Однократные инфузии как 1×10^6 МСК из костного мозга на кг массы тела, так и 3×10^6 МСК из костного мозга на кг массы тела были безопасными и хорошо переносились в течение короткого и долгосрочного наблюдения. После первой инфузии МСК было отмечено улучшение mRSS, которое сохранялось в течение 12 месяцев, в то время как FVC оставалась стабильной в течение 12 месяцев. В отличие от ГСКТ, которая связана с высоким риском осложнений и смертности, МСК может представлять собой более безопасный вариант лечения тяжелой ДКСС. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять, какие пациенты могут выиграть от этой терапевтической стратегии по сравнению с традиционной иммуносупрессией при ДКБС.

Выводы

С улучшением понимания важных путей, определяющих патогенез ССЦ, в настоящее время доступен ряд новых методов лечения кожных и легочных проявлений ССЦ. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить оптимальное время для внедрения этих методов лечения, понять, приводит ли комбинированная терапия к улучшению исходов, и разработать более совершенные стратегии для персонализации лечения пациентов на основе молекулярного профилирования.

Использованные источники:

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. Lancet. 2017;390(10103):1685–1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. Ann Rheum Dis. 2007. Jul;66(7):940–4. doi:

10.1136/ard.2006.066068. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

3. Chung L, Domsic RT, Lingala B, Alkassab F, Bolster M, Csuka ME, Derk C, Fischer A, Frech T, Furst DE, et al. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(3):489–95. doi: 10.1002/acr.22121.

[[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

4. Volkmann ER, Fischer A. Update on Morbidity and Mortality in Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease. *J Scleroderma Relat Disord*. 2021;6(1):11–20. doi: 10.1177/2397198320915042 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

[[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

5. Bossini-Castillo L, López-Isac E, Mayes MD, Martín J. Genetics of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol*. 2015;37(5):443–51. doi: 10.1007/s00281-015-0499-z.

[[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

6. Ferri C, Arcangeletti MC, Caselli E, Zakrzewska K, Maccari C, Calderaro A, D'Accolti M, Soffritti I, Arvia R, Sighinolfi G, et al. Insights into the knowledge of complex diseases: Environmental infectious/toxic agents as potential etiopathogenetic factors of systemic sclerosis. *J Autoimmun*. 2021;124:102727. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102727.

[[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

7. Truchetet ME, Brembilla NC & Chizzolini C Current Concepts on the Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Clinic Rev Allerg Immunol* (2021).

10.1007/s12016-021-08889-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google](#)

[Scholar](#)]

8. Volkmann ER, Varga J. Emerging targets of disease-modifying therapy for systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(4):208–224. doi: 10.1038/s41584-019-0184-z.

[[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

9. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, Arriola E, Silver R, Strange C, Bolster M, et al. Cyclophosphamide versus placebo in

- scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006;354(25):2655–66. doi: 10.1056/NEJMoa055120. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, Goldin J, Arriola E, Volkmann ER, Kafaja S, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(9):708–719. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Namas R, Tashkin DP, Furst DE, Wilhalme H, Tseng CH, Roth MD, Kafaja S, Volkmann E, Clements PJ, Khanna D; Participants in the Scleroderma Lung Study I and members of the Scleroderma Lung Study II Research Group. Efficacy of Mycophenolate Mofetil and Oral Cyclophosphamide on Skin Thickness: Post Hoc Analyses From Two Randomized Placebo-Controlled Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(3):439–444. doi: 10.1002/acr.23282. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, Schuerwegh AJ, Marijt EW, Vonk MC, Schattenberg AV, et al. EBMT/EULAR Scleroderma Study Group. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 311(24):2490–2498. doi: 10.1001/jama.2014.6368 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, Welch B, Mayes MD, Nash RA, Crofford LJ, Eggleston B, et al.; SCOT Study Investigators. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N Engl J Med.* 2018;378(1):35–47. doi: 10.1056/nejmoa1703327. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis*

Rheum. 2014;44(2):208–219. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.010 [[PubMed](#)]
[[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

15. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr., Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(9):1283–9. doi: 10.1002/art.1780370903 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

16. Goldin JG, Kim GH, Volkmann ER, Clements P, Tseng C-H, Furst DE, Brown M, Roth M, Tashkin DP. Longitudinal changes in quantitative lung disease on CT after immunosuppression in the Scleroderma Lung Study II. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:1286–95. doi: 10.1513/AnnalsATS.201802-079OC [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

*17. Volkmann ER, Tashkin DP, LeClair H, Roth MD, Kim G, Goldin J, Clements PJ, Furst DE, Khanna D. Treatment with mycophenolate mofetil and cyclophosphamide leads to clinically meaningful improvements in patient-reported outcomes in scleroderma lung disease: Results of Scleroderma Lung Study II. *ACR Open Rheumatology* 2020;2:362–70. doi: 10.1002/acr2.11125 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)] This study demonstrated that treatment with either cyclophosphamide and mycophenolate lead to improvements in patient reported outcomes in patients with SSc-ILD. Trials of other agents for SSc-ILD have failed to demonstrated improvements in these important patient-centered outcomes.

18. Wollin L, Maillet I, Quesniaux V, Holweg A, Ryffel B. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;349:209–220. doi: 10.1124/jpet.113.208223 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

**19. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, et al.; SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2518–2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)] This was the largest RCT conducted for SSc and was

the first to demonstrate the efficacy of using an anti-fibrotic agent to treat SSc-ILD. This study also demonstrated that nintedanib can be safely combined with mycophenolate.

20. Khan K, Xu S, Nihtyanova S, Derrett-Smith E, Abraham D, Denton CP, Ong VH. Clinical and pathological significance of interleukin 6 overexpression in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1235–1242. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200955 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

**21. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, Allanore Y, Matucci-Cerinic M, Distler O, Shima Y, et al.; focuSSced investigators. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2020. Oct;8(10):963–974. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30318-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)] Using a unique trial enrichment design, this study illustrated that IL-6 inhibition leads to stabilization of lung function in patients with early, progressive diffuse cutaneous SSc with increased inflammatory markers.

22. Roofeh D, Lin CJF, Goldin J, Kim GH, Furst DE, Denton CP, Huang S, Khanna D; focuSSced Investigators. Tocilizumab Prevents Progression of Early Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(7):1301–1310. doi: 10.1002/art.41668 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

23. Spiera R, Kuwana M, Khanna D, Hummers L, Frech T, Stevens W, Gordon J, Kafaja S, Matucci-Cerinic M, Distler O, et al. Phase 3 trial of lenabasum, a CB2 agonist, for the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(1): 102. 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1795 [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

24. Khanna D, Spino C, Johnson S, Chung L, Whitfield ML, Denton CP, Berrocal V, Franks J, Mehta B, Molitor J, et al. Abatacept in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: Results of a Phase II Investigator-Initiated, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.*

2020; 72(1):125–136. 10.1002/art.41055 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

25. Khanna D, Allanore Y, Denton CP, Kuwana M, Matucci-Cerinic M, Pope JE, Atsumi T, Becvar R, Czirjak L, Hachulla E, et al. Rituximab in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis (RISE-SSc): randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79: 618–625. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216823. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

26. Moradzadeh M, Aghaei M, Mehrbakhsh Z, Arab-Bafrani Z, Abdollahi N. Efficacy and safety of rituximab therapy in patients with systemic sclerosis disease (SSc): systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021;40:3897–3918. 10.1007/s10067-021-05698-4 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

**27. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, Watadani T, Fukasawa T, Miura S, Yoshizaki-Ogawa A, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(7):E489–E497 10.1016/S2665-9913(21)00107-7 [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)] This is the first randomized controlled trial to demonstrate a treatment benefit for rituximab in SSc-ILD and cutaneous sclerosis.

28. Ebata S, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, Watadani T, Fukasawa T, Miura S, Yoshizaki-Ogawa A, Yoshihide A, Yoshizaki A, Sato S. Predictors of Rituximab Effect on Modified Rodnan Skin Score in Systemic Sclerosis: a machine learning analysis of the DESIREs trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2022. Feb 8:keac023. doi: 10.1093/rheumatology/keac023. Epub ahead of print. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

29. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, Ghosh A, Ghosh P. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*.

2018. Dec 1;57(12):2106–2113. doi: 10.1093/rheumatology/key213. [[PubMed](#)]
[[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

30. Saunders P, Tsipouri V, Keir GJ, Ashby D, Flather MD, Parfrey H, Babalis D, Renzoni EA, Denton CP, Wells AU, Maher TM. Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (RECITAL): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017. Jun 15;18(1):275. doi: 10.1186/s13063-017-2016-2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

31. Allanore Y, Wung P, Soubrane C, Esperet C, Marrache F, Bejuit R, Lahmar A, Khanna D, Denton CP; On behalf of the investigators. A randomised, double-blind, placebo-controlled, 24-week, phase II, proof-of-concept study of romilkimab (SAR156597) in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2020. Dec;79(12):1600–1607. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218447. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

32. Peltzer J, Aletti M, Frescaline N, Busson E, Lataillade JJ, Martinaud C. Mesenchymal Stromal Cells Based Therapy in Systemic Sclerosis: Rational and Challenges. *Front Immunol*. 2018; 9:2013. doi: 10.3389/fimmu.2018.02013 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

*33. Farge D, Loisel S, Resche-Rigon M, Lansiaux P, Colmegna I, Langlais D, Charles C, Pugnet G, Thibault Jacques Maria A, et al. Safety and preliminary efficacy of allogeneic bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells for systemic sclerosis: a single-centre, open-label, dose-escalation, proof-of-concept, phase 1/2 study. *Lancet Rheumatol* 2022;4: e91–104. 10.1016/S2665-9913(21)00326-X. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)] This forward-thinking study evaluated the disease-modifying potential of allogeneic mesenchymal stromal cells for the treatment of SSc, and found that this intervention was safe and well tolerated. If future studies demonstrated efficacy in larger cohorts, this could emerge as a potentially safer intervention than autologous hematopoietic stem cell transplantation.