

Pokroky v diagnostice a léčbě systémového lupus erytematodes

Martina Skácelová

III. interní klinika – nefrologická, endokrinologická a revmatologická, FN a LF UP Olomouc

Pokroky ve výzkumu cílené léčby značně rozšířily možnosti léčby pacientů se systémovým lupus erytematodes (SLE). Biologická léčba se stala nedílnou součástí nových doporučených postupů EULAR z roku 2023 pro léčbu SLE a lupusové nefritidy. Biologické léky (belimumab, anifrolumab) jsou indikovány v léčbě pacientů se závažnými formami nerenálního SLE bez život ohrožujícího orgánového postižení a těžkých neuropsychiatrických manifestací, tedy zejména při dominujícím extenzivním postižení kůže a kloubů; belimumab má své postavení i v léčbě lupusové nefritidy. Rituximab je indikován zejména v léčbě závažných, refrakterních projevů SLE včetně postižení CNS nebo těžké cytopenie. V současné době probíhá výzkum celé řady nových molekul, z nichž se slibnými jeví zejména obinutuzumab, dapirolizumab pegol a telitacicept. K dispozici jsou již první zkušenosti s terapií CAR-T buňkami a terapií TCE, které mohou mít potenciál v léčbě pacientů refrakterních na léčbu. Další výzkum biomarkerů může napomoci k identifikaci pacientů s časnými formami SLE nebo v predikci léčebné odpovědi na konkrétní typ léčby.

Klíčová slova: systémový lupus erytematodes, belimumab, anifrolumab, CAR-T terapie.

Advances in the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus

Advances in the research of targeted therapy have greatly expanded the treatment options for patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Biological therapies have become an integral part of the new 2023 EULAR recommendations for the treatment of SLE and lupus nephritis. Biologic drugs (belimumab, anifrolumab) are indicated in the treatment of patients with severe forms of non-renal SLE without life-threatening organ involvement and severe neuropsychiatric manifestations, i.e. especially when extensive skin and joint involvement predominates; belimumab also has a role in the treatment of lupus nephritis. Rituximab is particularly indicated in the treatment of severe, refractory manifestations of SLE, including CNS involvement or severe cytopenia. A number of new molecules are currently being investigated, including obinutuzumab, dapirolizumab pegol and telitacicept, which appear particularly promising. There is already initial experience with CAR-T cell therapy and TCE therapy, which may have potential in the treatment of patients refractory to therapy. Further research into biomarkers may help identify patients with early forms of SLE or predict treatment response to a particular type of therapy.

Key words: systemic lupus erythematosus, belimumab, anifrolumab, CAR-T therapy.

Systémový lupus erytematodes (SLE) je komplexní autoimunní zánětlivé onemocnění charakterizované hyperreaktivitou B-buněk s nadprodukcí řady orgánově nespecifických protilátek, z nichž mnohé se podílejí na tvorbě imunokomplexů. K orgánovému poškození dochází ukládáním imunokomplexů do tkání či cévní stěny, kde dochází k rozvoji zánětlivé reakce. Jedná se o multisystémové onemocnění, které zásadním způsobem ovlivňuje morbiditu a mortalitu nemocných a ovlivňuje jejich kvalitu života. Klinický obraz SLE je značně heterogen-

ní, choroba může probíhat pod různým klinickým obrazem, přičemž prvními projevy bývají často systémové příznaky, jako je únava, horečka a váhový úbytek. K nejčastějším projevům SLE patří zejména postižení kůže a kloubů, dále pak postižení glomerulů ledvin, kardiovaskulárního systému a plic, centrálního nervového systému a krevetvorby (1).

Celosvětová incidence onemocnění je 5,14 (1,4–15,13) osob na 100 000 osob/rok. Výskyt SLE je daleko častější u žen s incidencí 8,82 (2,4–25,99) na 100 000 osob/rok. Naopak u mužů se incidence onemoc-

MUDr. Martina Skácelová, Ph.D.

III. interní klinika – nefrologická, endokrinologická a revmatologická, FN a LF UP Olomouc

Martina.Skacelova@fnol.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2025;71(6):377-383

Článek přijat redakcí: 28. 7. 2025

Článek přijat po recenzích: 28. 8. 2025

nění pohybuje kolem 1,53 (0,14–4,46) na 100 000 osob/rok. Mezi země s největší incidencí patří Polsko, USA, Barbados a Čína. Celosvětová prevalence SLE se pohybuje kolem 43,7 (15,87–108,92) na 100 000 osob, přičemž u žen dosahuje prevalence 78,73 (28,61–196,33) na 100 000, u mužů je prevalence významně nižší a pohybuje se na úrovni 9,26 (3,36–22,97) na 100 000 osob. Mezi země s největší celkovou prevalencí SLE patří Spojené arabské emiráty, Barbados, Kuba a Brazílie (2).

SLE postihuje zejména ženy v produktivním věku, přičemž většina z nich onemocní mezi 25.–45. rokem života. Lze pozorovat dva vrcholy výskytu, a to mezi 20.–25. rokem, a poté v postmenopauzálním období. U mužů je onemocnění nejčastěji diagnostikováno mezi 65.–70. rokem života (3).

Diagnóza SLE je stanovena na základě klinického obrazu, laboratorních nálezů, výsledků zobrazovacích vyšetření, popřípadě i dalších specializovaných vyšetření včetně histologického vyšetření postižených tkání. V roce 2019 byla publikována doposud poslední EULAR/ACR (European Alliance of Associations for Rheumatology / American College of Rheumatology) klasifikační kritéria pro SLE. Základním vstupním kritériem je pozitivita antinukleárních protilátek (ANA) následovaná váženými kritérii v 7 klinických a 3 imunologických doménách, přičemž pro splnění diagnózy SLE musí být dosaženo alespoň 10 bodů. Nemocný nemusí splňovat všechna kritéria současně, některá mohou být přítomna i anamnesticky. Tato klasifikační kritéria dosahují senzitivity 96,1 % a specifity 93,4 % (4). Přehled klasifikačních kritérií z r. 2019 je uveden v tabulce 1.

V poslední době se klade stále větší důraz na identifikaci SLE v časnější fázi onemocnění, optimálně ještě před rozvojem závažného

orgánového postižení. Ke zlepšení diagnostiky a sledování aktivity jsou u SLE zkoumány nové biomarkery, zahrnující kromě cytokinů i genetické a epigenetické vlivy a dále i nejrůznější metabolity, například lipidový profil, které mohou odrážet aktivitu SLE. Jedná se o velmi komplexní problematiku přesahující rámec tohoto textu určeného především klinikům, proto budou zmíněny pouze některé z nich.

Recentní studie exprese genomu ukázaly, že většina pacientů se SLE se vyznačuje zvýšenou expresí genů regulovaných interferony (IFN) typu I, což se označuje jako genový podpis IFN, který je spojen s aktivitou onemocnění, jeho závažností a přítomností protilátek (5). U SLE jsou zvýšené hladiny chemokinů regulovaných signalizací interferonu typu I, jako například CXCL10 či galectinu 9, který kromě korelace s aktivitou SLE odráží i poškození ledvin u lupusové nefritidy a vzhledem ke své přítomnosti v mozkomíšním moku může být i potenciálním ukazatelem poškození CNS (6).

Z epigenetických faktorů mohou být potenciálním diagnostickým biomarkerem změny v metylaci (hypometylace) na promotoru IFI44L (7) či některé mikro RNA, zejména zvýšená exprese miR-124-3p a miR-377-3p v periferních mononukleárních buňkách i v séru (8). U pacientů s aktivním SLE bývají zvýšené hladiny solubilního IL (sIL)-1R4, které korelují indexem aktivity choroby s hladinami anti dsDNA a anti C1q protilátek, u pacientů s aktivní lupusovou nefritidou i s hodnotami proteinurie (10). Rovněž tak hladiny IL-15, IL-2R α (CD25) a makrofágového zánětlivého proteinu 1 α (MIP-1 α) a MIP-1 β jsou výrazně vyšší u pacientů s aktivním SLE ve srovnání se zdravými kontrolami (9). Dalším slibným markerem SLE mohou být kupř. protilátky anti-TCP1 (protilátky proti chaperoninu TCP1) a další (11). Klinická využitelnost celé řady potenciálních

Tab. 1. Klasifikační kritéria EULAR/ACR pro SLE

Klinické domény a kritéria		Imunologické domény a kritéria	
Konstitucionální doména		Antifosfolipidové protilátky	
Teplota	2	Antikardiolipinové protilátky nebo anti β 2GP protilátky nebo pozitivita lupus antikoagulans	2
Kožní doména		Komplement	
Nejizví se alopecie	2	Nízké C3 nebo C4	3
Orální ulcerace	2	Nízké C3 a C4	4
Subakutní kožní nebo diskoidní lupus	4		
Akutní kožní lupus	6		
Muskuloskeletální doména		SLE specifické protilátky	
Synovitida $\geq$ 2 kloubů nebo bolest $\geq$ 2 kloubů a $\geq$ 30minutová ranní ztuhlost	6	Anti-dsDNA	6
		Anti-Smith	6
Neurologická doména			
Delirium	2		
Psychóza	3		
Křeče	5		
Serozitida			
Pleurální nebo perikardiální výpotek	5		
Akutní perikarditida	6		
Hematologická doména			
Leukopenie	3		
Trombocytopenie	4		
Autoimunní hemolýza	4		
Renální doména			
Proteinurie ($>$ 0,5 g/24 hod)	4		
Biopsický průkaz LN třídy II nebo V	8		
Biopsický průkaz LN třídy III nebo IV	10		

Vstupním kritériem je současná nebo anamnestická pozitivita antinukleárních protilátek (ANA) v titru $\geq$ 1 : 80. Do výsledné kalkulace se započítává kritérium s nejvyšší bodovou hodnotou v dané oblasti, pozitivita ostatních kritérií z dané oblasti se nekalkuluje. Přítomnost definitivní choroby se opírá o bodovou hodnotu $\geq$ 10, přičemž musí být přítomno alespoň jedno klinické a jedno laboratorní kritérium choroby (4).

biomarkerů však vyžaduje další výzkum, jejich integrace do diagnostiky SLE může v budoucnu nabídnout komplexnější přístup k diagnostice a sledování aktivity tohoto klinicky výrazně heterogenního onemocnění.

Léčba systémového lupus erytematodes

V roce 2023 zveřejnil EULAR aktualizovaná doporučení pro léčbu systémového lupus erytematodes, která významným způsobem upravují doporučení předchozí a zapracovávají do nich nové poznatky (12). Publikace obsahuje jak doporučení pro léčbu nerenálního SLE, tak i samostatná doporučení pro léčbu lupusové nefritidy. Léčba lupusové nefritidy je rovněž součástí doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) (13).

Obecně je cílem léčby SLE dosažení remise nebo alespoň nízké aktivity choroby, prevence orgánového poškození a minimalizace vedlejších účinků léčby, dále pak zlepšení dlouhodobého přežívání nemocných a optimalizace kvality života. Dosažení kompletní remise SLE, definované jako absence klinických příznaků s klinickým SLEDAI = 0 (příčemž není zohledňován serologický nález) při terapii antimalariky a minimální dávkou glukokortikoidů (ekvivalentní dávka prednisonu ≤ 5 mg/den), je však poměrně vzácné, u většiny pacientů je tedy cílem léčby dosažení nízké aktivity onemocnění. Ta je definována jako klinický SLEDAI ≤ 4 při terapii antimalariky a nízkou dávkou glukokortikoidů (prednison ≤ 5 mg/den) a stabilní dávkou dobře tolerovaných imunosupresivních nebo biologických léků (12, 14).

U pacientů s lupusovou nefritidou (LN) je cílem léčby dosažení kompletní klinické odpovědi s cílovou proteinurií $< 0,5\text{--}0,7$ g/24 hodin se stabilní glomerulární filtrací (GFR) v průběhu 12–24 měsíců léčby. Zlepšení proteinurie o $\geq 25\%$ by mělo být patrné již po 3 měsících léčby a alespoň 50% redukce proteinurie s absolutními hodnotami pod 3 g/24 hodin v průběhu 6 měsíců (12). Je však nutno si uvědomit,

že u pacientů s nefrotickou proteinurií bývá nástup klinické odpovědi pomalejší, plný efekt léčby lze očekávat později. V těchto případech je třeba vyčkat déle a vyvarovat se předčasných a unáhlených změn imunosupresivní léčby. Současným cílem léčby je rovněž dosažení remise nebo nízké aktivity v extrarenálních doménách.

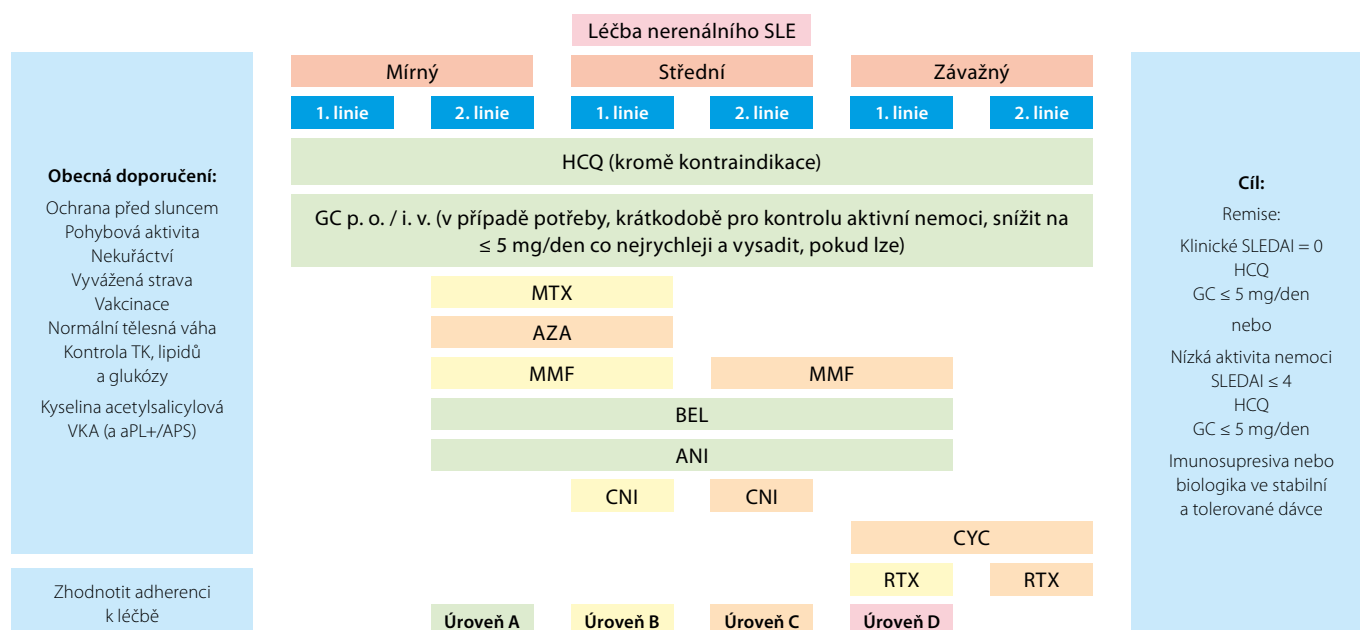
Strategie léčby SLE i lupusové nefritidy je přehledně uvedena v grafech 1 a 2.

Strategie léčby závisí na tíži a rozsahu postižení, léčba konvenčně užívanými léky (glukokortikoidy, antimalarika, imunosupresivní léky) však může být často doprovázena vysokým rizikem lékové toxicity, orgánového poškození, infekčních komplikací a možným rozvojem celé řady komorbidit. Cílem indukční léčby je rychlé dosažení kontroly nad aktivitou choroby (ať už nově diagnostikované či relapsu nebo nové orgánové manifestace), zastavení procesu tkáňového poškození, zlepšení funkce a indukce remise. Po zvládnutí akutního stavu následuje dlouhodobá udržovací terapie, jejímž cílem je udržení remise a prevence vzplanutí aktivity choroby.

Postavení biologických léků v léčbě SLE

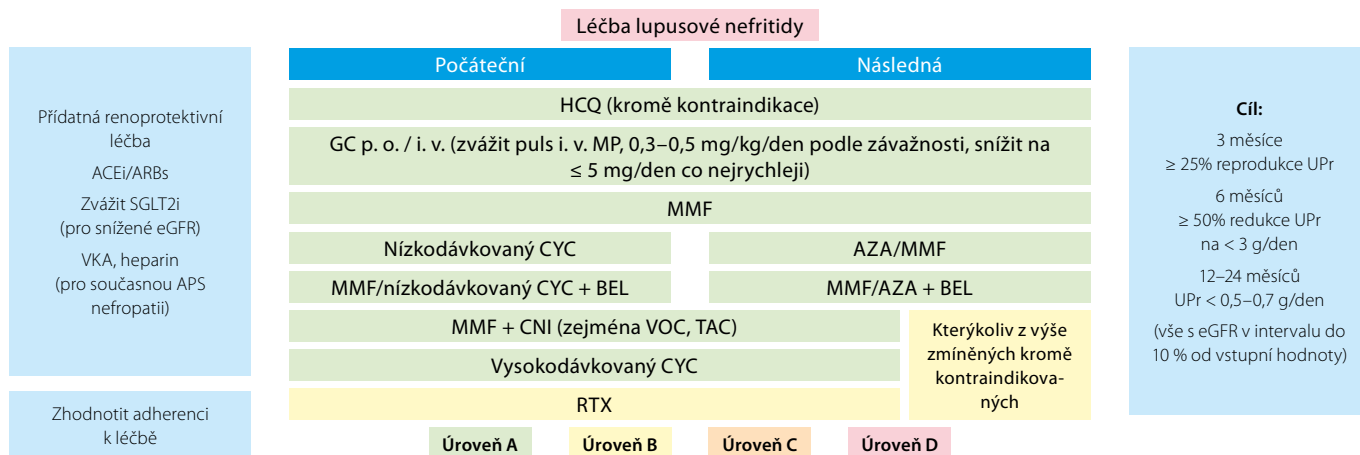
V současných doporučeních se významně posunula role biologických léků v léčbě SLE. Biologické léky (belimumab, anifrolumab) jsou indikovány v léčbě pacientů se závažnými formami nerenálního SLE bez život ohrožujícího orgánového postižení a těžkých neuropsychiatrických manifestací, tedy zejména při dominujícím extenzivním postižení kůže a kloubů. Belimumab je dále indikován i pro léčbu lupusové nefritidy, a to jak v iniciální terapii v kombinaci s nízkodávkovaným cyklofosfamidem, tak i v udržovací terapii v kombinaci s mykofenolát mofetilem nebo azathioprinem. Rituximab má pevné místo mezi léčebnými možnostmi hematologických manifestací SLE, jako jsou refrakterní trombocytopenie či hemolytická anémie, a dále pak u těžkých relabujících forem

Graf 1. Léčba nerenálního SLE



Použití zkratky: VKA – antagonisté vitamínu K; aPL – antifosfolipidové protilátky; APS – antifosfolipidový syndrom; HCQ – hydroxychlorochin; MTX – methotrexát; GC – glukokortikoidy; AZA – azathioprin; MMF – mykofenolát mofetil; BEL – belimumab; ANI – anifrolumab; CNI – kalcineurinové inhibitory; CYC – cyklofosfamid; RTX – rituximab

Upraveno podle: Fanouriakis et al. Ann Rheum Dis 2024;83:15-29

Graf 2. Léčba lupusové nefritidy

Použití zkratky: VOC – voklosporin; TAC – takrolimus; ACEi – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; ARBs – blokátory receptorů pro angiotenzin II; SGLT2i – inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2

Upraveno podle: Fanouriakis et al. *Ann Rheum Dis* 2024;83:15-29

choroby a u pacientů refrakterních na léčbu standardními režimy zahrnujícími cyklofosamid (12).

V České republice jsou aktuálně belimumab a anifrolumab hrazeny jako přídavná léčba u dospělých pacientů s aktivním systémovým lupus erythematoses (SLE) s pozitivními autoprotilátkami proti dvouvláknové DNA (anti-dsDNA) a/nebo antinukleárními protilátkami (ANA) a nízkou hladinou komplementu, kteří navzdory obvyklé léčbě SLE sestávající se z kortikoidů, antimalarik a dalších imunosupresiv setrvávají v klinicky aktivním onemocnění (SELENA-SLEDAI větší nebo rovno 10). Léčba se ukončí, pokud nedojde po 24 týdnech od zahájení léčby belimumabem nebo anifrolumabem k poklesu SELENA-SLEDAI skóre alespoň o 4 body. Účinnost léčby belimumabem nebo anifrolumabem se následně vyhodnocuje každých 6 měsíců, a pokud dojde ke zvýšení SELENA-SLEDAI skóre na 10 a více bodů, bude ukončena (15).

Belimumab je plně humánní rekombinantní IgG1 λ monoklonální protilátka, která blokuje vazbu solubilního BLYS (soluble B lymphocyte stimulator) na B lymfocyty. V ČR byl belimumab do nedávna používán pouze v intravenózní formě, nyní je nově dostupný i ve formě předplněných per určených k subkutánní aplikaci v dávce 200 mg 1x týdně. Subkutánní aplikace má oproti intravenóznímu podání celou řadu výhod, a to zejména méně invazivní způsob aplikace, snížení počtu nežádoucích účinků, pohodlí podání v domácím prostředí a snížení počtu návštěv zdravotnického zařízení (7). Dlouhodobou účinnost a bezpečnost belimumabu potvrdilo celkem 7 studií zahrnujících 4022 pacientů, z toho dvě studie byly věnovány pacientům s lupusovou nefritidou (16–22). Podávání belimumabu po dobu 52 týdnů vedlo k signifikantně vyšší SRI 4 (SLE Responder Index) odpovědi (RR 1,27; CI 1,18 až 1,38; $p < 0,0001$; 4 studie), zlepšení SRI 5 (RR 1,56; CI 1,20 až 2,03; $p = 0,0009$), SRI 6 (RR 1,57, CI 1,19 až 2,08, $p = 0,001$) a SRI 8 (RR 1,50; CI 1,01 až 2,22; $p = 0,05$) pak bylo dosaženo v jedné studii. Ve dvou ze studií bylo v 52. týdnu pozorováno zvýšení SRI 7 odpovědi (RR 1,43; CI 1,13 až 1,81; $p = 0,003$). Setrvalý efekt léčby belimumabem byl potvrzen i v 72. týdnu klinického hodnocení a následně poté i po více než 13letém sledování. Aplikace belimumabu u pacientů s lupusovou nefritidou neměla po roce podávání zásadní vliv na dosažení kompletní nebo

parciální renální remise (RR 1,28; CI 0,67 až 2,45; $p = 0,45$), po 2 letech sledování však již byl pozorován signifikantně lepší efekt v porovnání se standardní terapií (RR 1,29; CI 1,04 až 1,61; $p = 0,03$). Dlouhodobá léčba belimumabem umožnila signifikantně vyššímu počtu pacientů redukovat dávky prednisonu na ≤ 7,5 mg/den (RR 1,45; CI 1,16 až 1,08; $p = 0,0009$). Po celou dobu sledování byl pozorován stabilní počet nežádoucích příhod včetně infekcí nebo se jejich počet časem snižoval.

Anifrolumab je plně humánní IgG1κ monoklonální protilátka proti IFNAR1 (Interferon Alpha And Beta Receptor Subunit 1), která se váže na receptor IFN-α/β a blokuje tak signalizaci zprostředkovanou všemi typy interferonu 1. Jeho účinnost u SLE potvrdily výsledky 3 studií zahrnujících celkem 1 124 pacientů (23–25). Hlavními sledovanými cíli bylo dosažení SRI 4 a BICLA odpovědi. Snížení aktivity SLE hodnocené pomocí BICLA bylo signifikantně častěji pozorováno u pacientů léčených anifrolumabem po dobu 52 týdnů (RR 1,56; CI 1,33 až 1,84; $p < 0,0001$). Častější bylo i dosažení SRI 4 odpovědi, toto však nedosáhlo statistické signifikance. Léčba anifrolumabem rovněž umožnila ve všech třech studiích redukcí dávky glukokortikoidů na < 10 mg/den (RR 1,46; CI 1,16 až 1,84; $p = 0,001$). Podávání intenzifikovaných dávek anifrolumabu prokázalo účinnost i v léčbě lupusové nefritidy (26). Bezpečnost léku je přijatelná, po celou dobu sledování se častěji vyskytovaly infekce dýchacích cest a zejména vyšší výskyt infekce herpes zoster.

Rituximab je chimérická monoklonální protilátka typu 1 proti CD20 namířená proti antigenu CD20 na povrchu B lymfocytů, která způsobuje apoptózu, aktivaci komplementu a buněčnou cytotoxicitu. I přes dobré zkušenosti z klinické praxe jsou však výsledky použití RTX v klinických studiích u pacientů se SLE negativní (27, 28). Použití rituximabu u pacientů s lupusovou nefritidou nevedlo k vyššímu dosažení kompletní či parciální remise po roce léčby ve srovnání se standardní terapií; post-hoc publikovaná metaanalýza potvrdila, že dosažení kompletní deplece B buněk při léčbě rituximabem bylo asociováno s kompletní remisí LN v 78. týdnu sledování a lék dosahoval signifikantní účinnosti v podskupinách se závažnějším renálním postižením či u Afroameričanů (29).

Budoucnost biologické léčby SLE

V současné době probíhá intenzivní vývoj celé řady molekul s nej-různějším mechanismem účinku, které by v budoucnu mohly umožnit bezpečnou a dlouhodobou kontrolu nad tímto závažným autoimunním onemocněním.

Z dalších antiinterferonových protilátek byl zkoušen **rontalizumab** – humánní monoklonální protilátka proti IFN- α , která se váže na všech 12 podtypů IFN- α a zabraňuje signalizaci přes receptor IFN typu I, jeho efekt na dosažení SRI 4 odpovědi byl však minimální (30). **Sifalimumab** je plně humánní monoklonální protilátka proti imunoglobulinu G1 κ , která se váže na většinu podtypů IFN- α a neutralizuje je. V jediné studii (31) zlepšil sifalimumab po 52 týdnech SRI 4, (RR 1,28; CI 1,02 až 1,61; $p = 0,03$), zlepšení BICLA nedosáhlo významnosti, rovněž tak ani nebyla pozorována možnost redukce dávek glukokortikoidů.

Rovněž tak **abatacept** blokující kostimulační systém aktivace T lymfocytů CD28–CD80/86 prostřednictvím rekombinantní molekuly CTLA4 a Fc fragmentu IgG1 neměl signifikantní efekt u pacientů se SLE a s lupusovou nefritidou (32).

Z dalších inhibitorů BlyS byl v léčbě SLE studován **blisibimod**. Byl použit ve dvou studiích u celkem 988 pacientů, přičemž nedošlo k významnému zvýšení SRI 4 odpovědi po 52 týdnech sledování, rovněž tak nebyl pozorován významnější vliv na redukci dávek glukokortikoidů (33, 34). **Tabalumab** je plně lidská monoklonální protilátka IgG4, která váže a neutralizuje membránový i rozpustný BAFF. Dvě studie (35, 36) zahrnovaly 2 262 pacientů, přičemž došlo k významnému zvýšení SRI 5 odpovědi po 52 týdnech (RR 1,23; CI 1,06 až 1,42; $p = 0,005$), změna dávky glukokortikoidů nebyla signifikantní. Použití **ataceptu** u pacientů se SLE bez lupusové nefritidy nevedlo k významnému klinickému efektu, naopak použití subkutánního **telitaceptu** mělo dobrý vliv na dosažení SRI 4 odpovědi u pacientů s aktivním SLE (37, 38).

Obinutuzumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka anti CD20 II. typu třídy IgG1, která má ve srovnání s rituximabem lepší afinitu k receptorům Fc γ RIIIA na imunitních receptorových buňkách. Má výrazně zvýšenou protilátkou indukovanou cytotoxickou reakci (antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC) a působí také jako silnější induktor přímé buněčné smrti (direct cell death, DCD). Ve studii na 125 pacientech s aktivní lupusovou nefritidou třídy III/IV bylo při dobrém bezpečnostním profilu při přidání obinutuzumabu k léčbě mykofenolát mofetilem a glukokortikoidy dosaženo vyššího počtu kompletních nebo parciálních renálních odpovědí ve srovnání s placebem. Navíc u pacientů s nedostatečnou odpovědí na rituximab obinutuzumab zlepšil skóre aktivity onemocnění a dosáhl deplece B buněk, což naznačuje jeho potenciální roli jako alternativní léčby v refrakterních případech (39).

Naproti tomu **okrelizumab**, humanizovaná protilátka proti CD20, neprokázal efekt na dosažení kompletní/parciální renální odpovědi u pacientů s lupusovou nefritidou (40).

Dalším z léků zkoušených v léčbě aktivního SLE je **ustekinumab** plně humánní monoklonální protilátka, která vazbou na podjednotku p40 interleukinů 12 a 23 (IL-12 a IL-23) blokuje zánětlivou odpověď organismu. Jeho přidání ke standardní terapii vedlo po 24 týdnech sledování k dosažení SRI 4 odpovědi u 62 % pacientů oproti 33 % v placebové

skupině ($p = 0,006$), přičemž bezpečnostní profil léku byl dobrý, kromě zvýšeného počtu infekcí se nevyskytly jiné závažné komplikace (41).

Další slibnou molekulou je **dapirolizumab pegol**, PEGylovaný fragment protilátky anti-CD40L, který blokuje interakce CD40–CD40L, čímž zabraňuje aktivaci B buněk a produkci autoprotilátek. Ve studii fáze II u pacientů se středně až těžce aktivním SLE (42) vykazoval intravenózní dapirolizumab pegol (6/24/45 mg/kg) po 24 týdnech léčby klinické i imunologické zlepšení ve všech dávkovacích režimech, ačkoli nebyl prokázán jasný vztah mezi dávkou a odpovědí. Rovněž tak prokázal i přijatelný bezpečnostní profil bez zvýšeného trombotického rizika.

Studie fáze III PHOENYCS GO (43) prokázala vyšší účinnost dapirolizumab pegolu (24 mg/kg) ve srovnání s placebem u pacientů se středně těžkým až těžkým SLE. Léčba vedla k významně vyšší míře odpovědi na BICLA v léčené skupině (49,5 % vs. 34,6 %) spolu se zlepšením odpovědi SRI 4 (60,1 % vs. 41,1 %) a snížení počtu závažných vzplanutí (11,6 % vs. 23,4 %). Zatímco nežádoucí účinky související s léčbou byly častější u dapirolizumab pegolu, závažné nežádoucí účinky byly méně časté, což naznačuje přijatelný bezpečnostní profil. PEGylovaná struktura dapirolizumab pegolu navíc může omezit přenos léku placentou, což naznačuje jeho potenciální použití během těhotenství.

Litifilimab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG1, která je zaměřena na antigen 2 plazmacytoidních dendritických buněk (BDCA2), čímž potlačuje produkci interferonů typu I, cytokinů a chemokinů – klíčových mediátorů v patogenezi SLE. Tento mechanismus poskytuje nový přístup k modulaci interferonové dráhy u SLE, odlišný od přímé blokady cytokinů nebo receptorů.

Ve studii fáze II (LILAC) (44) prokázal subkutánní litifilimab (450 mg) podávaný po dobu 24 týdnů superioritu oproti placebu ve snížení počtu aktivních kloubů u pacientů se SLE s artritidou a aktivním kožním onemocněním; výsledky většiny sekundárních koncových ukazatelů (kožní skóre, globální aktivita SLE) však nebyly konzistentní. V průběhu léčby byl zaznamenán výskyt herpes zoster u 2 pacientů a jeden případ herpetické keratitidy. V současné době probíhají studie fáze III, které mají potvrdit účinnost a bezpečnost litifilimabu.

Upadacitinib je selektivní inhibitor Janusovy kinázy 1 (JAK1), který blokuje signalizaci prostřednictvím mnoha cytokinových drah zapojených do patogeneze SLE, včetně interferonů typu I a II a interleukinů IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 a IL-15.

Ve studii fáze II SLEek (45) dosáhlo odpovědi SRI 4 ve 24. týdnů více pacientů, kteří dostávali upadacitinib v dávce 30 mg jednou denně, ve srovnání s placebem (54,8 % vs. 37,3 %). Rovněž bylo prokázáno častější zlepšení odpovědi BICLA a dosažení LLDAS a pozorováno méně vzplanutí onemocnění. Bezpečnostní profil odpovídal profilu pozorovanému u jiných schválených indikací, jako je revmatoidní artritida a psoriatická artritida. V současné době probíhají další studie fáze III u středně těžkého až těžkého SLE.

Deukravacitinib je perorální selektivní alosterický inhibitor tyrozinkinázy 2 (TYK2), který inhibuje signální dráhy zprostředkované interferony typu I a interleukiny IL-10, IL-12 a IL-23, což jsou klíčové cytokiny v patogenezi SLE.

Ve studii fáze II zahrnující 363 pacientů s aktivním SLE (46) byla míra odpovědi na SRI 4 ve 32. týdnu významně vyšší u pacientů, kteří dostávali deukravacitinib v dávce 3 mg dvakrát denně, ve srovnání s placebem (58 % vs. 34 %). Bezpečnostní profil byl obecně přijatelný, i když byl zaznamenán zvýšený výskyt infekcí a kožních příhod. V současné době probíhají studie fáze III.

Naopak studium celé řady dalších molekul, jako např. JAK inhibitoru baricitinibu, anti CD22 monoklonální protilátky epratuzumabu, anti IL-6 protilátky vobarilizumabu, nevedlo k dosažení významných výsledků na snížení aktivity choroby (47).

CAR-T buněčná terapie SLE

Nový, velmi slibný přístup k léčbě těžkého SLE představuje terapie T buňkami s chimérickým antigenním receptorem (CAR) zaměřená na CD19, původně vyvinutá pro terapii B lymfomů. B buňky jsou ústředním prvkem v patogenezi SLE; konvenční terapie deplecí B buněk, jako je např. rituximab, však v klinických studiích prokázala omezenou účinnost. To je způsobeno zejména přítomností autoreaktivních B buněk v lymfatických orgánech a tkáních (48). CAR-T buňky jsou generovány tak, aby exprimovaly receptory cílené na CD19 na B buňkách, a tím dosáhly hluboké deplece B buněk, což nabízí potenciál eliminovat autoprottilátky vyvolávající onemocnění a podpořit tak obnovu imunitního systému, zejména u pacientů refrakterních na léčbu (49). Jednotlivá kazuistická sdělení i výsledky kohortových studií u pacientů s autoimunními chorobami potvrzují velmi dobrý efekt na dosažení remise SLE. Bezpečnostní profil se zdá být u pacientů s autoimunními chorobami příznivější než při léčbě malignit, závažné, život ohrožující komplikace, jako je zejména CRS (syndrom uvolnění cytokinů), hematotoxicita a neurologická toxicita, se vyskytují méně často (50). K posouzení úlohy CAR-T buněčné terapie v léčbě SLE je však zapotřebí dalšího výzkumu včetně kontrolovaných klinických studií.

Léčba T buněčnými engangery (TCE)

Tento přístup využívá bispecifické protilátky, které současně vážou CD3 na T buňkách a specifické antigeny na cílových buňkách, jako je např. antigen zraní B buněk (BCMA) nebo CD19 na B buňkách a plazmatických buňkách. To vede k aktivaci T buněk a cílené destrukci patogenních buněk u autoimunitních onemocnění (51). Byly publiko-

vány první kazuistiky o dobrém efektu teclistamabu (anti CD3 + BMCA) u pacientů s autoimunními chorobami včetně refrakterního SLE, rovněž tak blinatumomab (anti CD3 + CD19) prokázal dobrý klinický efekt a významné snížení hladin protilátek u pacientů s revmatoidní artritidou rezistentních na konvenční léčbu. V současnosti probíhá klinické hodnocení u pacientů se SLE (52, 53).

Závěr

Přístup k léčbě pacienta se systémovým lupus erythematosus by měl být vždy komplexní a zahrnovat jak farmakologické, tak i nefarmakologické postupy (54) s cílem dosažení remise nebo alespoň nízké aktivity onemocnění, prevence trvalého orgánového poškození a dlouhodobé optimalizace kvality života.

Pokroky ve výzkumu cílené léčby značně rozšířily možnosti léčby pacientů se SLE. Biologická léčba se stala nedílnou součástí doporučených postupů pro léčbu SLE i pro léčbu lupusové nefritidy. Dlouholetá data podporují účinnost cílené léčby belimumabem na B buňky, zejména u pacientů s vysokou aktivitou onemocnění a pozitivními serologickými markery. Antagonista interferonového receptoru typu I anifrolumab prokázal přínos zejména u pacientů s aktivním kožním a kloubním onemocněním. Rituximab je cenným lékem v léčbě závažných, refrakterních projevů SLE včetně postižení CNS nebo těžké cytopenie.

V současné době probíhá výzkum několika slibných látek, včetně obinutuzumabu, dapirolizumabu pegolu a telitaciceptu, z nichž každá je zaměřena na odlišné cesty v patogenezi SLE. Terapeutické možnosti mohou rozšířit i další přístupy, jako jsou například strategie duálního cílení a inhibitory malých molekul. Rovněž tak i první klinické zkušenosti s terapií CAR-T buňkami a terapií TCE naznačují jejich potenciál u závažných, na léčbu rezistentních případů.

Posun k precizní medicíně v léčbě SLE vyžaduje lepší stratifikaci pacientů na základě molekulárních a klinických charakteristik. Další výzkum biomarkerů může pomoci identifikovat pacienty, u nichž je největší pravděpodobnost, že budou mít prospěch z konkrétní terapie. Hlubší porozumění patogenezi SLE tak může napomoci v identifikaci spolehlivých prediktorů léčebné odpovědi a realizaci nových strategií léčby s cílem dosažení trvalé remise při minimalizaci trvalého orgánového poškození (55).

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892) a IGA LF UP_2025_003. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Horák P, Skácelová M, Schubertová M. Život ohrožující projevy systémového lupusu a antifosfolipidového syndromu ve vnitřním lékařství. *Vnitř Lék.* 2018;64(2):136-145.
- Tian J, Zhang D, Yao X, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(3):351-356.
- Fatoye F, Gebrye T, Mbada C. Global and regional prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in low-and-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2022;42(12):2097-2107.
- Aringer M, Costenbader K, Dai K, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400-1412.
- Mai L, Asaduzzaman A, Noamani B, et al. The baseline interferon signature predicts disease severity over the subsequent 5 years in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2021;23:29.
- Matsuoka N, Fujita Y, Temmoku J, et al. Galectin-9 as a biomarker for disease activity in systemic lupus erythematosus. *PLoS One.* 2020;15:e0227069.
- Zhao M, Zhou Y, Zhu B, et al. IFI44L promoter methylation as a blood biomarker for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(11):1998-2006.
- Yan L, Jiang L, Wang B, et al. Novel microRNA biomarkers of systemic lupus erythematosus in plasma: miR-124-3p and miR-377-3p. *Clin Biochem.* 2022;107:55-61.
- Zhang RJ, Zhang X, Chen J, et al. Serum soluble CD25 as a risk factor of renal impairment in systemic lupus erythematosus – a prospective cohort study. *Lupus.* 2018;27:1100-1106.

10. Italiani P, Manca M, Angelotti F, et al. IL-1 family cytokines and soluble receptors in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2018;20:27.
11. Suh CH, Kim SS, Hong SJ, et al. Novel diagnostic biomarker of systemic lupus erythematosus – antichaperonin containing T-complex peptide 1 antibody. *J Rheumatol.* 2025;52(Suppl 1):99-100.
12. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83:15-29.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. *Kidney Int.* 2024;105(1S):S1-S69.
14. Horák P. Principy léčby SLE dle aktualizovaných doporučení EULAR 2023 – komentář. *Čes Revmatol.* 2024;32(3):107-115.
15. www.sukl.cz. Available from: <https://www.sukl.cz>
16. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2009;61:1168-1178.
17. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3918-3930.
18. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377:721-731.
19. Stohl W, Schwarting A, Okada M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus: a fifty-two-week randomized, double-blind placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:1016-1027.
20. Zhang F, Bae SC, Bass D, et al. A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:355-363.
21. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of Belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2020;383:1117-28.
22. Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris KM, et al. Phase II Randomized Trial of Rituximab Plus Cyclophosphamide Followed by Belimumab for the Treatment of Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* <https://doi.org/10.1002/art.41466>. Epub ahead of print 4 August 2020.
23. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, et al. Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: Anifrolumab in moderate-to-severe SLE. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:376-86.
24. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol.* 2019;1:e208-19.
25. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of Anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382:211-21.
26. Jayne D, Rovin B, Mysler F, et al. Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:496-506.
27. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ 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 Jan;62(1):222-33.
28. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012 Apr;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9. PMID: 22231479.
29. Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J, et al. Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:1502-9.
30. Kalunian KC, Merrill JT, Maciuga R, et al. A phase II study of the efficacy and safety of ronalizumab (rhuMAB interferon- α) in patients with systemic lupus erythematosus (ROSE). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:196-202.
31. Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, et al. Sifalimumab, an anti-interferon- α monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1909-1916.
32. Furie R, Dooley MA, Wofsy D, et al. A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of abatacept or placebo on standard of care in patients with active class III or IV lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:176-177.
33. Furie RA, Leon G, Thomas M, et al. A phase 2, randomised, placebo-controlled clinical trial of blisibimod, an inhibitor of B cell activating factor, in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus, the PEARL-SC study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1667-1675.
34. Merrill JT, Shanahan WR, Scheinberg M, et al. Phase III trial results with blisibimod, a selective inhibitor of B-cell activating factor, in subjects with systemic lupus erythematosus (SLE): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:883-889.
35. Isenberg DA, Petri M, Kalunian K, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:323-331.
36. Merrill JT, van Vollenhoven RF, Buyon JP, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab, a monoclonal antibody to B-cell activating factor, in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-2, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:332-340.
37. Isenberg D, Gordon C, Licu D, et al. Efficacy and safety of atacicept for prevention of flares in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus (SLE): 52-week data (APRIL-SLE randomised trial). *Ann Rheum Dis.* 2015;74:2006-2015.
38. Wu D, Li J, Xu D, et al. Telitacicept in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a phase 2 b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2024;83:475-487.
39. Furie R, Aroca G, Alvarez A, et al. A phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of obinutuzumab or placebo in combination with mycophenolate mofetil in patients with active class III or IV lupus nephritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(Suppl 10).
40. Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2368-2379.
41. van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. *Lancet.* 2018;392:1330-1339.
42. Furie RA, Bruce IN, Dörner T, et al. Phase 2, randomized, placebo-controlled trial of dapirolizumab pegol in patients with moderate-to-severe active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2021;60:5397-5407.
43. Clowse M, Isenberg D, Merrill J, et al. Dapirolizumab pegol demonstrated significant improvement in systemic lupus erythematosus disease activity: efficacy and safety results of a phase 3 trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(Suppl 9). Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/dapirolizumab-pegol-demonstrated-significant-improvement-in-systemic-lupus-erythematosus-disease-activity-efficacy-and-safety-results-of-a-phase-3-trial/> [cited 2025 Jul 12].
44. Furie RA, van Vollenhoven RF, Kalunian K, et al. Trial of anti-BDCA2 antibody litifilimab for systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2022;387:894-904.
45. Merrill JT, Tanaka Y, D'Cruz D, et al. Efficacy and safety of upadacitinib or elsubrutinib alone or in combination for patients with systemic lupus erythematosus: a phase 2 randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76:1518-1529.
46. Morand E, Pike M, Merrill JT, et al. Deucravacitinib, a tyrosine kinase 2 inhibitor, in systemic lupus erythematosus: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75:242-252.
47. Chan J, Walters GD, Puri P, et al. Safety and efficacy of biological agents in the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE). *BMC Rheumatol.* 2023;7:37.
48. Schett G, Mackensen A, Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet.* 2023;402:2034-2044.
49. Schett G, Müller F, Taubmann J, et al. Advancements and challenges in CAR T cell therapy in autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2024;20:531-544.
50. Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med.* 2022;28:2124-2132.
51. Hagen M, Bucci L, Böltz S, et al. BCMA-targeted T-cell-engager therapy for autoimmune disease. *N Engl J Med.* 2024;391:867-869.
52. Alexander T, Krönke J, Cheng Q, et al. Teclistamab-induced remission in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2024;391:864-866.
53. Bucci L, Hagen M, Rothe T, et al. Bispecific T cell engager therapy for refractory rheumatoid arthritis. *Nat Med.* 2024;30:1593-1601.
54. Parodis I, Girard-Guyonvarc'h C, Arnaud L, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological management of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(6):720-729.
55. Saegusa K, Tsuchida Y, Komai T, et al. Advances in targeted therapy for systemic lupus erythematosus: current treatments and novel approaches. *Int J Mol Sci.* 2025;26(3):929.