

vliv na neuropsychiatrické manifestace choroby. Podávání cyklofosfamidu je indikováno u pacientů se závažnými manifestacemi (renální, kardiovaskulární, neuropsychiatrické) nebo jako záchranná medikace u onemocnění refrakterního na léčbu.

U pacientů s lupusovou nefritidou je doporučeno provést renální biopsii k ozřejnění histologického typu poškození. Imunosupresivní terapie je indikována v případě aktivní LN III. a IV. třídy s/bez histologických známek chronicity. U pacientů s čistou LN V. třídy je imunosupresivní léčba indikována v případě nefrotické proteinurie; naopak při poškození II. třídy není terapie imunosupresivní nutná (4).

U lupusové nefritidy III/IV třídy se v iniciační terapii využívá podávání mykofenolát mofetilu (MMF) v dávce 2–3 g denně dle tolerance a event. nežádoucích účinků nebo nízkodávkovaného (500 mg co 14 dnů v 6 dávkách) intravenózně podávaného cyklofosfamidu, u pacientů s nedostatečnou odpovědí by mělo být zváženo jeho podání ve vyšších dávkách (0,5–0,75 g/m² měsíčně po dobu 6 měsíců). V úvodu léčby se podávají intravenózní glukokortikoidy v celkové dávce 500–2500 mg, následná perorální dávka by měla být 0,3–0,5 mg/kg s postupnou redukcí na ≤ 7,5 mg/den v průběhu 3–6 měsíců. Další možností je podání kalcineurinových inhibitorů (CNI), ať už samotných, nebo v kombinaci s MMF. Používá se zejména tacrolimus, méně často cyklosporin. Při průkazu LN V. třídy je lékem první volby mykofenolát mofetil, při nedostatečném efektu lze přidat kalcineurinové inhibitory (4).

Udržovací terapie by měla být dlouhodobá, její trvání je individuální. V případě proliferativní lupusové nefritidy by měla trvat minimálně 36 měsíců (7), k relapsům lupusové nefritidy však často může dojít i po této době. U pacientů po indukční terapii cyklofosfamidem se doporučuje pokračovat dále v terapii mykofenolát mofetilem nebo azathioprinem, který může být s výhodou použit zejména u žen plánujících graviditu. V případě indukční terapie MMF se doporučuje v této terapii nadále pokračovat, převedení pacienta na azathioprin s sebou nese vyšší riziko relapsu LN. U pacientů, kteří dosáhli kompletní klinické odpovědi, může být léčba velmi pozvolna redukována. První se doporučuje redukovat dávky glukokortikoidů, až následně je možné redukovat dávky imunosupresiv, jejichž opatrné vysazení je možné v případě dlouhotrvající remise.

U pacientů s LN refrakterní na léčbu se doporučují léky používané v indukční terapii – MMF, cyklofosfamid, CNI (zejména tacrolimus) ve vyšších dávkách či v kombinační terapii. V indikovaných případech lze použít rituximab, jeho nástup účinku však může být velmi variabilní. Rovněž tak může být použit i belimumab, který však zatím nemá oficiální indikaci pro léčbu LN, ale v post hoc analýze randomizovaných studií BLISS-52 a BLISS-76 prokázal v kombinaci s MMF efekt na redukcii proteinurie a snížení rizika relapsu LN (8), rovněž tak jsou k dispozici i první data o jeho účinnosti u pacientů s biopticky potvrzenou aktivní lupusovou nefritidou (9). V literatuře jsou i zmínky o použití kombinace rituximabu s belimumabem v léčbě refrakterní lupusové nefritidy (10). Ve výjimečných případech, zejména při kontraindikaci vysokých dávek glukokortikoidů nebo imunosupresiv, lze podat intravenózní imunoglobuliny; zcela výjimečně je indikováno provedení výměnných plazmaferéz (zejména v případě hemolyticko uremického syndromu/trombotické trombocytopenické purpury, katastrofické formy antifosfolipidového syndromu).

Nová imunosupresiva v léčbě SLE

V lednu 2021 schválila FDA (Food and Drug Administration) pro léčbu lupusové nefritidy nový kalcineurinový inhibitor voclosporin. Jedná se o molekulu strukturálně podobnou cyklosporinu, která však má větší vazbu na kalcineuriny. Snižuje proliferaci lymfocytů, blokuje imunitní odpověď mediovanou T buňkami a zvyšuje integritu podocytů v ledvině. Jeho farmakokinetický profil a biologická dostupnost při perorálním podání je více konzistentní než u jiných kalcineurinových inhibitorů, při jeho podávání odpadá monitorace hladin léčiva. Rovněž tak u něj nebyly popsány lékové interakce s mykofenolát mofetilem. Lék má příznivý efekt na lipidové spektrum a glykemický profil (11).

Jeho účinnost u lupusové nefritidy při podávání v dávce 23,7 mg dvakrát denně v kombinaci s mykofenolát mofetilem a s glukokortikoidy byla potvrzena již ve studii II. fáze AURA-LV (12). Ve studii III. fáze AURORA-1 (Aurinia Renal Response in Active Lupus With Voclosporin) byl sledován efekt kombinační terapie voclosporinu s mykofenolát mofetilem a glukokortikoidy s rychlou detrací dávek oproti placebo v kombinaci se standardní terapií MMF plus glukokortikoidy. Do klinického hodnocení bylo zařazeno celkem 357 pacientů s aktivní lupusovou nefritidou třídy III, IV nebo V (i v kombinaci), která byla prokázána biopticky nejdéle dva roky před zařazením do studie. Primárním cílem studie hodnoceným v 52. týdnu byla kompletní renální odpověď, která zahrnovala poměr protein/kreatinin v moči (UPCR) ≤ 0,5 mg/mg; dále stabilní renální funkce definované jako GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² nebo bez většího než 20% poklesu; stav bez podání záchranné medikace; a maximální povolenou dávkou kortikosteroidů definovanou protokolem. Primárního cílového ukazatele se podařilo dosáhnout významně častěji u pacientů léčených voclosporinem (u 73 [41 %] ze 179 pacientů) než při podávání placebo (40 [23 %] ze 178 pacientů; OR, 2,65; 95 % confidence interval [CI], 1,64–4,27; P < 0,0001) (12). Bezpečnostní profil léku byl velmi příznivý, závažné nežádoucí příhody byly pozorovány u 37 (21 %) pacientů léčených voclosporinem a u 38 (21 %) pacientů v placebové skupině. Z infekčních komplikací se nejčastěji jednalo o pneumonii, která se vyskytla v průběhu sledování u 7 (4 %) pacientů v aktivní skupině a u 8 (4 %) pacientů ve skupině placebové (13).

Současné možnosti použití biologických léků v léčbě SLE

Prvním oficiálně registrovaným biologickým lékem pro léčbu SLE je belimumab. Jedná se o plně humánní rekombinantní IgG1λ monoklonální protilátku, která blokuje vazbu solubilního stimulatoru B lymfocytů (B lymphocyte stimulator, BlyS) na B lymfocyty, které hrají klíčovou roli v patogenezi SLE. Jeho účinnost a bezpečnost byla prokázána ve studiích I. a II. fáze a dále potom zejména ve dvou velkých studiích III. fáze v délce trvání 52 a 76 týdnů (14, 15); v současné době jsou k dispozici již více než 13letá bezpečnostní a účinnostní data u pacientů léčených belimumabem (16).

Studie BLISS-52 byla placebem kontrolovaná studie III. fáze, ve které byli pacienti s aktivním SLE randomizováni k léčbě belimumabem v dávce buď 1 nebo 10 mg/kg nebo k léčbě placebem (14). Primárním cílem pak bylo zlepšení SRI skóre (the Systemic Lupus Erythematosus Responder Index) v 52. týdnu sledování charakterizované jako pokles