

≥ 4 body v SELENA-SLEDAI skóre, žádné A a maximálně jedno B skóre při hodnocení orgánového postižení podle BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) a žádné zhoršení ($< 0,3$ zvýšení) v PGA hodnocení (Physician's Global Assessment). Celkem bylo zařazeno 867 pacientů (289, 290, 287 v jednotlivých skupinách), přičemž signifikantně vyšší SRI odpovědi bylo v týdnu 52 dosaženo ve skupinách léčených belimumabem 1 mg/kg (51 %, OR 1,55 [95 % CI 1,10–2,19]; $p = 0,0129$) a 10 mg/kg (58 %, 1,83 [1,30–2,59]; $p = 0,0006$) než ve skupině placebové (44 %). Signifikantní rozdíly ve prospěch léčby belimumabem pak byly pozorovány i při posuzování SELENA-SLEDAI, BILAG a PGA. Bezpečnostní profil belimumabu byl dobrý, výskyt nežádoucích příhod byl srovnatelný s placebem (14).

Design studie BLISS-76, ve které bylo sledováno celkem 819 pacientů, byl obdobný (15), přičemž v týdnu 52 bylo dosaženo ve skupině léčené belimumabem v dávce 10 mg/kg k signifikantně vyššímu zlepšení SRI oproti placebo (43,2 % versus 33,5 %; $p = 0,017$). Ve skupině léčené dávkou 1 mg/kg bylo zlepšení SRI pozorováno u 40,6 % pacientů ($p = 0,089$). Léčebná odpověď v týdnu 76 byla 32,4 % v placebové skupině, 39,1 % ve skupině léčené belimumabem 1 mg/kg a 38,5 % při dávce 10 mg/kg (15).

V současné době jsou již k dispozici výsledky více než 13letého sledování pacientů užívajících belimumab podávaný intravenózně ve čtyřtýdenních intervalech v kombinaci se standardní terapií SLE, přičemž medián délky expozice belimumabu byl 3 334 dnů (260–4 332 dnů), celková expozice belimumabu činila 2 294 patiento-roků, a medián počtu infuzí 115,5 (7–155). Více než jedna třetina sledovaných pacientů pokračovala v terapii déle než 10 let, po celou dobu sledování byl pozorován stabilní počet nežádoucích příhod včetně infekcí nebo se časem jejich počet snižoval. Podíl pacientů, kteří dosáhli SRI léčebné odpovědi, postupně narůstal z 32,8 % v prvním roce sledování až k 75,6 % pacientů v roce 12. Nízké aktivity onemocnění (SELENA-SLEDAI ≤ 2 a dávka prednisonu ≤ 5 mg/den) dosáhlo v prvním roce léčby 14 % pacientů, ve 13. roce léčby to bylo již 57 % léčených pacientů. Dlouhodobá léčba belimumabem rovněž umožnila postupné snižování dávek glukokortikoidů (16).

V souladu s doporučeními pro léčbu SLE je místo pro léčbu belimumabem zejména u pacientů s extrarenálním postižením, u kterých přes standardní terapii, kterou je většinou kombinace glukokortikoidů s hydroxychlorochinem a dalšími imunosupresivními léky, přetrvává aktivita choroby nebo dochází k jejím opakovaným vzplanutím (3). Z léčby belimumabem mají prospěch především pacienti s kožním a muskuloskeletálním postižením s vysokou aktivitou choroby (SLEDAI > 10) užívající vyšší dávky glukokortikoidů ($> 7,5$ mg/den) se serologicky aktivním onemocněním (nízké hladiny C3 a/nebo C4 složky komplexu a vysoké titry anti dsDNA protilátek) (17, 18).

Účinnost belimumabu u pacientů s biopticky potvrzenou aktivní lupusovou nefritidou potvrdily výsledky multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie III. fáze BLISS-LN, která porovnávala efekt belimumabu v dávce 10 mg/kg i.v. přidaného ke standardní terapii LN (mykofenolát mofetil nebo cyklofosfamid/azathiopirin) oproti placebo (9). Primárním cílem studie bylo dosažení renální odpovědi charakterizované jako poměr močový

protein/kreatinin $\leq 0,7$ a pokles odhadované glomerulární filtrace (eGFR) maximálně o 20 % ve srovnání s výchozími hodnotami nebo GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² a nepoužití záchranné medikace. Hlavním sekundárním cílem pak bylo dosažení kompletní renální odpovědi (poměr protein/kreatinin $< 0,5$, zhoršení eGFR max. o 10 % nebo ≥ 90 ml/min/1,73 m² a nepoužití záchranné medikace). Z celkového počtu 448 pacientů (224 léčeno belimumabem, 224 placebem) bylo po 104 týdnech sledování dosaženo renální odpovědi signifikantně častěji ve skupině léčené belimumabem (43 % vs. 32 %; OR 1,6; 95 % CI, 1,0–2,3; $p = 0,03$), rovněž tak i kompletní renální odpověď byla častější ve skupině léčené belimumabem (30 % vs. 20 %; OR 1,7; 95 % CI, 1,1–2,7; $p = 0,02$). Bezpečnostní profil belimumabu byl konzistentní s předchozími studiemi (9).

Rituximab (RTX) je chimérická monoklonální protilátka proti CD20 povrchovému antigenu B lymfocytů. Lék nemá oficiální registraci pro použití v léčbě SLE, v současných doporučeních pro léčbu SLE však místo má a je v této indikaci poměrně široce používán. Rituximab může být podáván v monoterapii nebo jako add-on terapie u pacientů se závažným renálním nebo extrarenálním (zejména hematologickým nebo neuropsychiatrickým) postižením refrakterním na léčbu imunosupresivními léky a/nebo belimumabem nebo u pacientů, kteří mají kontraindikace k jejich použití (3). I přes dobré zkušenosti z klinické praxe jsou však výsledky použití RTX v klinických studiích u pacientů se SLE negativní. Studie EXPLORER (The Exploratory Phase II/III SLE Evaluation of Rituximab) sledovala účinnost a bezpečnost léčby RTX oproti placebo u pacientů se střední až vysokou aktivitou SLE s extrarenálním postižením. Po léčbě rituximabem nebyl pozorován rozdíl v dosažení BILAG odpovědi mezi jednotlivými skupinami (19). Rovněž tak ve studii III. fáze LUNAR (Lupus Nephritis Assessment with Rituximab), kde byl porovnáván rituximab oproti placebo u pacientů s lupusovou nefritidou třídy III a IV, nebyla prokázána v 52. týdnu sledování superiorita RTX oproti placebo v dosažení renální odpovědi (20). Nicméně post-hoc publikovaná metaanalýza této studie 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 (21).

V imunopatogenezi SLE hraje důležitou roli aktivace interferonu 1. typu. Anifrolumab je plně humánní IgG1k monoklonální protilátka proti IFNAR1 (Interferon Alpha And Beta Receptor Subunit 1), která byla v srpnu 2021 schválena FDA pro léčbu středně těžkého a těžkého SLE. Anifrolumab prokázal účinnost ve studiích II. a III. fáze u pacientů se SLE. Ve studii II. fáze (22) byl porovnáván efekt anifrolumabu v dávce 300 mg i.v. každé 4 týdny oproti placebo na kožní raš a artritidu u pacientů se středně těžkým a těžkým SLE. Ke zlepšení kožních projevů hodnocených pomocí SLEDAI-2 K (SLE Disease Activity Index 2000) došlo u 44,3 % pacientů v léčené skupině ve srovnání s 14,8 % pacientů v placebové skupině (OR (90 % CI) 4,56 (2,48–8,39), $p < 0,001$; zlepšení v BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) u 58,5 % versus 28,2 % pacientů (OR (90 % CI) 3,59 (2,08–6,19), $p < 0,001$; a ≥ 50 % zlepšení v mCLASI (modified Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity