Inhibice interleukinu-23

Produkce IL-17 je do jisté míry závislá na IL-23 a vzhledem k dobré odpovědi pacientů na IL-17 inhibici se předpokládalo, že blokáda IL-23 by mohla představovat další slibnou terapeutickou modalitou v léčbě axSpA. Ve studiích s ustekinumabem (inhibitor IL-12/23) a risankizumabem (selektivní inhibitor podjednotky p19 IL-23) však nebylo dosaženo primárních cílů (13, 14). Otázkou zůstává, proč inhibice IL-23 u axSpA selhává. Rozdíl v účinnosti inhibice IL-17 a IL-23 by mohl být způsoben tím, že část produkce IL-17 nezávisí na IL-23. Údaje ze zvířecích modelů SpA ukazují, že inhibice IL-23 ovlivní produkci IL-17 pouze v začátku onemocnění, což naznačuje, že IL-23 se podílí na iniciaci zánětu u axSpA, ne však tolik na jeho udržení (15). IL-17 není produkován pouze buňkami Th17, ale také přirozenými slizničně asociovanými invariantními T buňkami, vrozenými lymfoidními buňkami 3 (16). V rámci spektra SpA mají cytokiny zřejmě odlišné patogenetické účinky v závislosti na tkáni, ve které působí. Produkce IL-17 je více závislá na IL-23 v kůži než v synoviální membráně či kostní dřeni (17). Tento poznatek by mohl částečně vysvětlit nesrovnalosti účinků léčby napříč spektrem SpA: účinnost inhibice IL-23 u psoriázy, ale ne u axSpA, účinnost IL-12/23 inhibice u ulcerózní kolitidy a selhání IL-17 inhibice u Crohnovy choroby (17).

Inhibitory Janus kináz (JAKs)

Inhibice intracelulárních signalizačních drah Janus kináz (JAKs) cílenými syntetickými DMARD (tsDMARD) se ukazuje jako nová účinná strategie v efektivní léčbě axSpA. JAKs jsou spojeny s receptory mnoha cytokinů, mezi které patří i interleukiny osy IL-12–IL-23. Ve studii fáze 3 s inhibitorem JAK1/3 tofacitinibem u pacientů s axSpA bylo dosaženo primárního endpointu, ve 12. týdnu léčby bylo dosaženo skóre ASAS 20 ve skupině léčené tofacitinibem (5 mg 2× denně) signifikantně častěji než ve skupině placeba (80,8 % vs., 41,2 %, p < 0,001). To stejné platilo pro ostatní sekundární cíle. MR SI kloubů prokázala signifikantně vyšší redukci známek zánětu než při placebu (18–20).

Ve studii SELECT-AXIS se selektivním inhibitorem JAK1 upadacitinibem byl prokázán efekt v širokém spektru sledovaných parametrů aktivity. Primárním cílem byl dosažení odpovědi ASAS 40 ve 14. týdnu, což splnilo 52 % pacientů na upadacitinibu oproti 26 % pacientů na placebu (p < 0,0003) (21) (Obr. 6).

Filgotinib, novější silně selektivní JAK1 inhibitor, byl zkoušen v indikaci aktivní r-axSpA oproti placebu ve studii fáze 2 (TORTUGA) (22). Do studie bylo zařazeno celkem 116 pacientů. Průměrná změna ASDAS v týdnu 12 byla ve skupině na filgotinibu -1,47 (SD 1,04), ve skupině na placebu pak -0,57 (SD 0,82). Rozdíl mezi skupinami byl signifikantní 0,85 (95% CI -1,17 do -0,53, p < 0,0001) stejně jako rozdíly u všech sekundárních cílů onemocnění (22). Výskyt nežádoucích účinků, závažných nežádoucích účinků a přerušení terapie z důvodu nežádoucích účinků se nelišily v RCT při srovnání inhibitory JAK a placeba. Nebyly detekovány žádné nové bezpečnostní signály ve studiích (23). V současné době je upadacitinib jako jediný inhibitor JAK schválen Evropskou lékovou agenturou pro léčbu r-axSpA. Efekt inhibitorů JAKs čeká na vyhodnocení také v léčbě nr-axSpA.

Závěr

Přes nepochybný pokrok ve vývoji léků používaných v léčbě axiálních spondyloartritid zůstává nezodpovězena celá řada otázek. Jsou patogenetické cesty zprostředkované TNFα a IL-17 stejně důležité u všech pacientů? Byla by užitečná a bezpečná současná blokáda obou cytokinů? Inhibice které složky IL-17 je nejúčinnější a do jaké míry je produkce IL-17 závislá na IL-23? Dlouhodobá data RCT sledující vliv současných léčebných možností na radiografickou progresi onemocnění zatím nejsou k dispozici. Budoucí výzkum by nám mohl pomoci optimalizovat strategii léčby a také zlepšit naše chápání mechanismů spojujících zánět a novotvorbou kosti, abychom mohli vyvinout nové léčebné modality.

Podpořeno grantem IGA_LF_2022-03 a MZ ČR RVO FNOL-009889.

LITERATURA

1. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe' R et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):777-783.
2. Lories RJ, Haroon N. Evolving concepts of new bone formation in axial spondyloarthritis: insights from animal models and human studies. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017;31(6):877-886.
3. Regnaux JP, Davergne T, Palazzo C et al. Exercise programmes for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev. 2019;10:CD011321.
4. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S et al. Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). Cochrane Database Syst Rev. 2015;(7):CD010952.
5. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R et al. 2016 update of the ASASEULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):78-91.
6. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;4:CD005468.
7. Karmacharya P, Duarte-Garcia A, Dubreuil M et al. Effect of therapy on radiographic progression in axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheumatol. 2020;72(5):733-749.
8. Lian F, Zhou J, Wang Y et al. Efficiency of dose reduction strategy of etanercept in patients with axial spondyloarthritis. Clin Exp Rheumatol 2018;36(5):884-890.
9. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;4:CD005468.
10. Baraliakos X, Braun J, Deodhar A et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab 150 mg in ankylosing spondylitis: 5-year results from the phase III MEASURE 1 extension study. RMD Open. 2019;5(2):e001005.
11. Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebocontrolled trial. Lancet. 2020;395(10217):53-64.
12. Wang P, Zhang S, Hu B et al. Efficacy and safety of interleukin-17 A inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Rheumatol. 2021;40(8):3053-3065.
13. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2019;71(2):258-270.
14. Baeten D, Østergaard M, Wei JC-C et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-ofconcept, dose-finding phase 2 study. Ann Rheum Dis. 2018;77(9):1295-302.
15. van Tok MN, Na S, Lao CR et al. The initiation, but not the persistence, of experimental spondyloarthritis is dependent on interleukin-23 signaling. Front Immunol. 2018;9:1550.
16. Gracey E, Qaiyum Z, Almaghlouth I et al. IL-7 primes IL- 17 in mucosal-associated invariant T (MAIT) cells, which contribute to the Th17-axis in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2016;75:2124-32.
17. Noack M, Ndongo-Thiam N, Miossec P. Interaction among activated lymphocytes and mesenchymal cells through podoplanin is critical for a high IL-17 secretion. Arthritis Res Ther. 2016;18:14.
18. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis a phase II, 16 week randomised, placebo controlled study. Ann Rheum Dis. 2017;76:1340-1347.
19. Maksymowych WP, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Tofacitinib is associated with attainment of the minimally important reduction in axial magnetic resonance imaging inflammation in ankylosing spondylitis patients. Rheumatology. 2018;57:1390-1399.