

tinib (selektivní inhibitor JAK1), které pozitivně ovlivňují příznaky IBD. V současnosti byl nově pro léčbu axSpA a psoriatické artritidy schválen bimekizumab, první inhibitor IL-17 A a IL-17 F.

U pacientů s psoriatickou artritidou, u kterých nebyla dostatečná terapeutická odpověď na léčbu csDMARD, jsou jako další linie léčby doporučeny již výše zmíněné inhibitory TNF a IL-17. V posledních letech se do popředí dostává i inhibice signální cesty IL-12/IL-23. Do této skupiny patří ustekinumab, lidská IgG1 monoklonální protilátka, která se váže se sdílenou specificitou na protein p40 IL-12 a IL-23. Účinek této terapie byl prokázán u pacientů s ložiskovou psoriázou a také u pacientů s PsA (PSUMMIT I, PSUMMIT II), kde bylo pozorováno významné zlepšení příznaků, kvality života a zpomalení radiografické progresy. Navíc byl pozorován příznivý účinek této léčby u pacientů s IBD, pro které má tento preparát rovněž schválenou indikaci. Dalším přípravkem je risankizumab, humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka, která se s vysokou afinitou selektivně váže na 19p podjednotku IL-23 bez vazby na IL-12. Její účinek byl prokázán v několika studiích na pacientech s ložiskovou psoriázou a následně u pacientů s PsA (KEEPSAKE-1, KEEPSAKE-2), kde byl prokázán významný účinek na potlačení aktivity onemocnění, zlepšení kvality života a zpomalení radiografické progresy (5). Guselkumab je lidskou monoklonální protilátkou IgG1, která se s vysokou specificitou a afinitou selektivně váže na IL-23. Efekt léčby plakové psoriázy byl prokázán ve studiích VOYAGE 1 a VOYAGE 2, v případě PsA ve studiích DISCOVER 1 a DISCOVER 2 s prokázaným účinkem na aktivitu nemoci, kvalitu života a radiografickou progresi (6). Celá skupina inhibitorů IL-12/IL-23 je indikována po nedostatečné odpovědi na předchozí terapii nebo intoleranci csDMARDs, čímž se dostávají na úroveň TNFi a IL-17i. Mezi cílené syntetické léky pro terapii PsA inhibitory januskináz (tofacitinib a upadacitinib) a inhibitor fosfodiesterázy 4 (apremilast) modifikující expresi prozánětlivých a protizánětlivých cytokinů tím, že zvyšuje intracelulární hladiny cyklického adenosin monofosfátu. Výše zmíněná cílená syntetická léky jsou rovněž indikována u pacientů s PsA po selhání nebo intoleranci minimálně jednoho csDMARDs. V případě použití inhibitorů januskináz je nutné přihlížet k rizikovým faktorům kardiovaskulárních onemocnění a malignit, jak je uvedeno výše.

Systémový lupus erythematoses – mnoho nových léků a naděje spojené s CAR T-buněčnou terapií

Systémový lupus erythematoses (SLE) je autoimunitní onemocnění charakterizované aktivací adaptivního imunitního systému, tvorbou řady autoprotiátok a zánětlivým orgánovým poškozením. Vývoj bezpečné a účinné léčby pro pacienty se SLE stále představuje zásadní výzvu pro lékařský výzkum a rok 2022 byl v tomto směru pro SLE velmi zajímavý (7). Anifrolumab (inhibitor receptoru pro interferon) se stal teprve druhou cílenou látkou, která byla v Evropě schválena pro léčbu SLE. Kromě toho byly také zveřejněny výsledky post-hoc analýzy shromážděných dat ze dvou randomizovaných klinických zkoušení (RCT) fáze 3 (TULIP-1/2), která podpořila konzistentní účinnost a dobrý bezpečnostní profil anifrolumabu napříč různými podskupinami pacientů se SLE. Integrovaná data z několika RCT umožnila dále prozkoumat bezpečnost první dosud schválené cílené léčby SLE –

belimumabu (inhibitor BAFF, aktivátoru B-lymfocytů). Wallace a kol. provedli souhrnnou post-hoc analýzu ze studie fáze 2 a pěti studií fáze 3 s belimumabem zahrnující více než 4 000 dospělých pacientů se SLE. Výskyt všech nežádoucích příhod (AE) byl mezi placebem a belimumabem srovnatelný s výjimkou mírně vyššího podílu systémových reakcí po infuzi/injekci ve skupině léčené belimumabem. Díky této rozsáhlé integrované analýze je belimumab jedním z nejméně prostudovaných léků z hlediska bezpečnosti léčby SLE. Van Vollenhoven a spol. publikovali konečné výsledky dvouleté nezaslepené extenze studie fáze 2 hodnotící účinnost a bezpečnost ustekinumabu (inhibitor IL-12/IL-23) u SLE. Byla pozorována klinicky významná zlepšení v měření globální a orgánově specifické aktivity SLE. Do 120. týdne mělo 86 % všech pacientů léčených ustekinumabem alespoň jednu AE, nejčastěji infekce; 17 pacientů léčených ustekinumabem mělo závažnou nežádoucí příhodu (SAE). Nevyskytla se ale žádná úmrtí, malignita, oportunní infekce nebo tuberkulóza. Furie a kol. publikovali výsledky RCT (NOBILITY) hodnotící léčbu obinutuzumabem (humanizovanou protilátkou proti CD20 typu II) oproti placebo pro léčbu proliferativní lupusové nefritidy (LN) v kombinaci se standardními terapiemi. Dosažení kompletní odpovědi bylo větší u obinutuzumabu v 52. týdnu (35 % vs. 23 %) a ve 104. týdnu (41 % vs. 23 %). Léčebný účinek obinutuzumabu se zdál být největší u pacientů s vysokými hladinami proteinurie na začátku studie a u pacientů s LN třídy IV. Obinutuzumab vedl k rychlé a významné depleci periferních CD19+ B buněk bez zvýšení incidence SAE, infekcí nebo úmrtí ve srovnání s placebem. Litifilimab (monoklonální protilátka proti BDCA2, antigenu 2 na plazmacytoidních dendritických buňkách) byla studována v léčbě kožního i systémového lupusu. Ve studii fáze 2 byla léčba litifilimabem lepší, pokud jde o měření kožní aktivity. Následně byl litifilimab studován také u pacientů se systémovým onemocněním, tentokrát ale s negativními výsledky z hlediska účinnosti. Werth et al. publikovala výsledky RCT fáze 2 studující využití lanraplenibu (inhibitoru SYK, slezinné tyrozinkinázy) a filgotinibu (preferenčního inhibitoru JAK1) u pacientů s aktivním kožním lupusem. Primární cíl nebyl splněn, léčba filgotinibem však vedla k trendu naznačujícímu zlepšení kožních projevů ve srovnání s placebem u podskupin pacientů se závažnějšími projevy. Povzbudivé výsledky pocházejí ze studie fáze 2 pacientů s aktivním SLE s deukravacitinibem (inhibitorem Tyk2, tyrozinkinázy 2). Léčba deukravacitinibem vedla k vyšší odpovědi SRI-4 (SLE responder index) a jeho bezpečnostní profil byl přijatelný. Další novou molekulou, která je hodnocena pro léčbu SLE, je iberdomid (modulátor transkripčních faktorů Ikaros a Aiolos), který ovlivňuje vývoj leukocytů a autoimunitu. Ve studii fáze 2 iberdomid vedl u vyššího procenta pacientů k odpovědi SRI-4 než placebo. AE spojené s iberdomidem zahrnovaly infekce močových cest a horních cest dýchacích a neutropenii. V multicentrické studii RCT fáze 2 LUPIL-2 byl hodnocen potenciální přínos nízkodávkové terapie interleukinem-2 (IL-2) u aktivního SLE, avšak primární cíl nebyl splněn. Konečně byla v časopise Nature Medicine publikována průlomová práce o účinku CAR-T buněčné terapie u pacientů s velmi závažným průběhem SLE refrakterním na konvenční léčbu (8). Pět pacientů se SLE a vysoce aktivním onemocněním (medián SLEDAI 16) refrakterním na řadu imunosupresivních léků bylo zařazeno do programu využití chimerických antigenních receptorů (CAR) T buněk v terapii SLE. Autologní