

Mirikizumab v paletě léčiv idiopatických střevních zánětů

Jan Štovíček

Interní klinika FN v Motole, Klinika Restrial Praha

Mirikizumab je nově dostupnou biologickou možností cílené léčby idiopatických střevních zánětů, která rozšiřuje stávající spektrum terapeutických přístupů. Jako selektivní inhibitor interleukinu 23 prokazuje příznivý účinek u pacientů s ulcerózní kolitidou i Crohnovou chorobou, zejména u těch, u nichž selhala předchozí léčba. Klinické studie ukazují jeho dobrou účinnost a bezpečnostní profil, což podporuje jeho zařazení do současných léčebných algoritmů. Tento přehled shrnuje dosavadní poznatky o mechanismech účinku, výsledcích klinických hodnocení a praktických aspektech použití mirikizumabu v léčbě střevních zánětů.

Klíčová slova: mirikizumab, ulcerózní kolitida, Crohnova choroba, IL23, biologická léčba.

Mirikizumab in the therapeutic portfolio for inflammatory bowel diseases

Mirikizumab is a newly available biologic that expands the range of targeted therapies for inflammatory bowel disease. As a selective inhibitor of interleukin 23, it demonstrates beneficial effects in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease, particularly in those who have not responded to previous treatment. Clinical studies indicate a favorable efficacy and safety profile, supporting its inclusion in current therapeutic strategies. This review summarizes existing knowledge on the mechanism of action, key clinical trial findings, and practical considerations related to the use of mirikizumab in the management of intestinal inflammation.

Key words: mirikizumab, ulcerative colitis, Crohn's disease, IL-23, biologic therapy.

Úvod

Idiopatické střevní záněty (IBD) představují chronická imunitně zprostředkovaná onemocnění gastrointestinálního traktu, patří mezi ně zejména ulcerózní kolitida (UC) a Crohnova choroba (CD). Incidence IBD v České republice narůstá a blíží se 50 nových případů na 100 000 obyvatel ročně (1).

Patogeneze Crohnovy choroby je multifaktoriální a zahrnuje kombinaci genetické predispozice, porušené střevní bariéry, změny mikrobiomu a aberantní imunitní odpovědi. V posledních letech se jako zásadní patogenetický mechanismus vyprofilovala dysregulace osy IL-23/Th17, která zásadním způsobem přispívá k chronické perzistenci zánětu (2, 3, 4).

Interleukin 23 (IL-23) je klíčový cytokin, který podporuje expanzi, přežívání a patogenní vlastnosti Th17 buněk, zejména v přítomnosti zánětlivých podnětů. Tyto Th17 lymfocyty (a s nimi spojené subtypy

CD8+ Tc17 a ILC3) produkují široké spektrum prozánětlivých cytokinů, včetně IL-17 A, IL-17 F, IL-22, GM-CSF a také TNFα. Produkce těchto mediátorů vede k aktivaci střevního epitelu, zvýšené expresi chemokinů, infiltraci neutrofilů, zhoršení integrity slizniční bariéry a progresivní tkáňové destrukci (5).

Zvláště IL-17 a IL-22 se podílí na prozánětlivé signalizaci v epitelu a submukóze a přispívají k remodelaci sliznice, fibrotizaci a vzniku ulcerací. IL-23 je navíc nezbytný pro udržení patogenního fenotypu Th17 buněk – tzv. „ex-Treg“ Th17 – které mohou exprimovat i IFNγ a mají schopnost být rezistentní vůči regulačním mechanismům (např. IL-10) (6–9).

Dysregulace IL-23/Th17 osy je tak nejen spouštěčem, ale i udržovacím faktorem chronického zánětu v Crohnově chorobě. Účinnost blokády IL-23p19 (např. mirikizumab, risankizumab, guselkumab) v klinických studiích tuto patogenetickou osu přímo potvrzuje.

Terapeutickým cílem u pacientů s IBD je dosažení hluboké remise definované kombinací klinické, endoskopické a histologické inaktivitu (10). Navzdory dostupnosti inovativních léků – anti-TNF, anti-integrin, anti-IL12/23p40, S1PR modulátorů a JAK inhibitorů, zůstává léčebná odpověď omezená a až 40 % pacientů selhává na první biologické léčbě. V této souvislosti se do centra pozornosti dostávají selektivní inhibitory IL23p19, mezi nimiž je mirikizumab první molekulou s registrací pro UC.

Mechanismus účinku, farmakokinetika a farmakodynamika

Mirikizumab je humanizovaná monoklonální protilátka třídy IgG4 selektivně se vážící na podjednotku p19; tím blokuje vazbu IL-23 na receptor a následnou signalizaci. Na rozdíl od ustekinumabu (anti-p40) neovlivňuje IL-12, a proto teoreticky více zachovává Th1-zprostředkovanou antimykobakteriální a antivirovou imunitu (11, 15).

Po nitrožilním či subkutánním podání vykazuje mirikizumab lineární farmakokinetiku s dávkou úměrnou expozicí v širokém rozmezí dávek (i. v. 5–2400 mg; s. c. 120–400 mg) (11, 12, 13). Eliminační poločas činí přibližně 9,3 dne jak u UC (CL 0,0229 l/h), tak u CD (CL 0,0202 l/h). Clearance je na dávce nezávislá a klinicky významně ji neovlivňují věk, pohlaví, hmotnost ani běžně užívaná IBD medikace. Co se farmakodynamiky týče, v programu UC (LUCENT) byl prokázán pozitivní vztah expozice (průměrné koncentrace) k míře klinické odpovědi a remise. Obdobná data u Crohnovy nemoci zatím nejsou k dispozici (14).

Imunogenicitá mirikizumabu je nízká. U pacientů s UC vyvinulo během 52 týdnů protilátku proti léku (anti-drug antibodies, ADA) až 23 % léčených; častokrát s neutralizační aktivitou a většina měla nízký titr. Vyšší titry (~2 % pacientů) souvisely s nižšími sérovými koncentracemi a nižší pravděpodobností klinické odpovědi. U CD se ADA vyskytly přibližně u 12–13 % léčených přes 12 měsíců – převážně šlo o nízké titry, bez prokazatelného klinicky významného vlivu na účinnost či bezpečnost (15).

Dávkování mirikizumabu

U ulcerózní kolitidy se léčba zahajuje třemi intravenózními infuzemi mirikizumabu v dávce 300 mg podanými v nultém, čtvrtém a osmém týdnu (tzv. standardní indukce). Pokud ve dvanáctém týdnu přetrvává aktivita onemocnění, protokol umožňuje prodlouženou indukci, při níž lze pokračovat až třemi dalšími infuzemi (týdny 12, 16 a 20). Teprve po ukončení této intravenózní fáze pacient přechází na podkožní udržovací dávku 200 mg aplikovanou jednou za čtyři týdny. V případě sekundární ztráty odpovědi během udržování lze zcela obnovit indukční režim sestávající ze tří i. v. podání po 300 mg, na něž opět navazuje standardní podkožní léčba.

U Crohnovy choroby se používá vyšší intravenózní dávka 900 mg, která se podává v týdnech 0, 4 a 8. Po dokončení indukční fáze se pokračuje podkožním režimem 300 mg každé čtyři týdny. Možnost prodloužené indukce nebo re-indukce nebyla v randomizovaných studiích zkoumána a není pro Crohnovu chorobu schválena.

Klinická data potvrzující účinnost mirikizumabu

Účinnost mirikizumabu u ulcerózní kolitidy byla prokazována v programu LUCENT (16), který zahrnuje dvojici navazujících studií – indukční LUCENT1 (12 týdnů) a udržovací LUCENT2 (40 týdnů) – s následnou open-label prodlužující studií (LUCENT3).

V placebem kontrolované části LUCENT1 (n = 1 281) dosáhlo po 12 týdnech klinické remise (MMS modifikované Mayo, SF = 0 nebo 1, RB = 0, ES = 0 nebo 1 bez křehkosti) 24,2 % pacientů léčených mirikizumabem oproti 13,3 % při placebu (p < 0,001). Endoskopická remise (Mayo endoskopické subskóre = 0) byla zaznamenána u 36,3 % vs. 21,1 % pacientů (p < 0,001) a histologickoendoskopická remise u 22,2 % vs. 11,2 % (p < 0,001). Mirikizumab rovněž významně zlepšil počet urgentních defekací (pokles -3,1 vs. -1,5 bodu v Urgency Numeric Rating Scale; p < 0,001) a kvalitu života (IBDQ +43 bodů vs. +21 bodů).

Do udržovací studie LUCENT2 bylo randomizováno 544 respondentů z indukce. Po 52 týdnech setrvalo v klinické remisi 49,9 % pacientů na mirikizumabu oproti 25,1 % na placebu (p < 0,001). Endoskopickou remisi vykazovalo 58,6 % vs. 29,1 % a histologickoendoskopickou remisi 43,3 % vs. 21,8 %. Frekvence závažných nežádoucích příhod nepřevýšila 4 % během indukce a 10 % v udržovací léčbě, bez nových bezpečnostních signálů. Souhrnné hodnoty klíčových endpointů jsou uvedeny v tabulce 1.

Data z otevřené extenze LUCENT-3 potvrdila dlouhodobý přínos mirikizumabu v léčbě ulcerózní kolitidy. Po 104 týdnech kontinuální terapie dosáhla více než polovina pacientů klinické remise (54–70 % v závislosti na metodě imputace), přičemž udržení odpovědi bylo doloženo i v endoskopických a histologických ukazatelích. Významná část nemocných dosáhla také remise bez kortikosteroidů a zlepšení příznaků, včetně urgencye a bolesti břicha. Účinnost byla obdobná u pacientů po selhání biologické terapie i u biologicky naivních. Bezpečnostní profil zůstal příznivý, bez nových signálů oproti předchozím fázím studií (17).

Klinická data o účinnosti v léčbě Crohnovy choroby byla publikována v programu VIVID (18). V multicentrické, randomizované, aktivně kontrolované studii VIVID1 bylo 1 150 pacientů s aktivní Crohnovou chorobou randomizováno v poměru 6 : 3 : 2 k mirikizumabu, ustekinumabu nebo placebu. Mirikizumab byl podáván v indukci 900 mg i. v. (týdny 0, 4, 8) a od 12. týdne 300 mg s. c. Q4W.

Tab. 1. Klíčové end pointy programu LUCENT

End point	Mirikizumab	Placebo	Δ (p. b.) 95% CI	p
Klinická remise t12	24,2 %	13,3 %	+ 10,9,1	< 0,001
Endoskopická remise t12	36,3 %	21,1 %	+ 15,4	< 0,001
Klinická remise t52	49,9 %	25,1 %	+ 23,2	< 0,001
Endoskopická remise t52	58,6 %	29,1 %	+ 28,5	< 0,001
Histologickoendoskopická remise t52	43,3 %	21,8 %	+ 19,9	< 0,001

Tab. 2. Klíčové endpointy studie VIVID1

End point (kompozit)	Mirikizumab	Placebo	p (Miri vs. PBO)
PRO odpověď t12 + endoskopická odpověď t52	38,0 %	9,0 %	< 0,0001
PRO odpověď t12 + CDAI remise t52	45,4 %	19,6 %	< 0,0001

PRO odpověď T12= Patient-Reported Outcome, tj. výstup hlášený pacientem v týdnu 12

Tab. 3. Dávkovací schémata mirikizumabu

Indikace	Intravenózní indukce	Prodloužená indukce	Udržovací režim s. c.	Re indukce
UC	300 mg v týdnech 0, 4 a 8	3 další dávky 300 mg i. v. v týdnech 12, 16 a 20	200 mg s. c. Q4W	3 × 300 mg i. v. (0–8 t), poté 200 mg s. c.
CD	900 mg v týdnech 0, 4 a 8		300 mg s. c. Q4W	

Koprimární kompozitní endpoint (klinická odpověď v týdnu 12 + endoskopická odpověď v týdnu 52) splnilo 38,0 % pacientů léčených mirikizumabem oproti 9,0 % při placebu ($p < 0,0001$). Druhý koprimární endpoint (klinická odpověď v týdnu 12 + CDAI remise v týdnu 52) dosáhlo 45,4 % vs. 19,6 % pacientů (Δ 25,8 p. b.; $p < 0,0001$).

Ve srovnání s ustekinumabem prokázal mirikizumab noninferioritu v dosažení CDAI remise (54,1 % vs. 48,4 %) a trendově vyšší endoskopickou odpověď (48,4 % vs. 46,3 %). Incidence vážných infekcí činila 2,2 % (mirikizumab), 2,9 % (ustekinumab) a 2,8 % (placebo); u mirikizumabu nebylo hlášeno žádné s léčbou související úmrtí.

Detailní numerické údaje shrnuje tabulka 2.

Bezpečnost

Souhrnná analýza klinických programů LUCENT (UC) (6) a VIVID1 (CD) (7) zahrnující 2 431 pacientů ukázala, že celková incidence závažných nežádoucích příhod (SAE) činila 10,1/100 PY, což je srovnatelné s placebem (11,3/100 PY). Nejčastějšími nežádoucími účinky byly infekce horních cest dýchacích (≤ 9 %), nazofaryngitida a covid-19, převážně mírného průběhu. Závažné infekce se vyskytly u 1,8 % pacientů léčených mirikizumabem, oproti 2,7 % při placebu a 2,0 % při ustekinumabu (17, 19). Během sledování nebyl zaznamenán žádný případ oportunní mykózy, reaktive latentní tuberkulózy ani progresivní multifokální leukoencefalopatie.

Ve srovnání s antiTNF protilátkami (infliximab, adalimumab) je riziko závažných bakteriálních infekcí a hospitalizační mortality při léčbě mirikizumabem nižší, jak ukazuje nepřímá srovnávací analýza bezpečnosti biologik u IBD (21). Výskyt závažných infekcí při léčbě vedolizumabem (antiintegrin) se pohybuje okolo 1/100 PY, což je obdobné jako u mirikizumabu (17, 19, 20). Dosud nebyl popsán případ PML, známý rizikový faktor příbuzného natalizumabu. Bezpečnostní profil mirikizumabu je prakticky totožný s ustekinumabem; obě molekuly nevykazují zvýšenou incidenci malignit ani MACE. U ustekinumabu jsou však ve farmakovigilančních databázích sporadické případy nemelanomových kožních nádorů (15). Na rozdíl od JAK inhibitorů (tofacitinib, upadacitinib, filgotinib) postrádá mirikizumab signál pro žilní tromboembolickou chorobu, závažné kardiovaskulární události či herpetické infekce, které omezují použití JAK inhibitorů u starších a polymorbidních pacientů.

Tato data potvrzují, že mirikizumab nabízí příznivý bezpečnostní profil srovnatelný či lepší než stávající biologické a malé molekuly a je vhodnou volbou pro pacienty i s vyšším rizikem infekčních nebo kardiovaskulárních komplikací.

Komparace mirikizumabu s ustekinumabem a dalšími inhibitory IL-23p19

Nepřímé srovnání (network metaanalysis) naznačuje srovnatelnou indukční efektivitu mirikizumabu a risankizumabu v CD (21). Oproti ustekinumabu je mirikizumab selektivnější (neblokuje IL12), dosahuje vyšší redukce symptomu střevních urgencí a prokazuje rychlejší zlepšení kvality života (22, 23).

Mirikizumab v terapii IBD

Mirikizumab v léčbě ulcerózní kolitidy je nyní schválen ve druhé linii po selhání nebo intoleranci předchozí biologické léčby, jako je např. antiTNF terapie (16). Existují argumenty, které odůvodňují použití mirikizumabu jako léku právě již v druhé linii.

U pacientů s Crohnovou chorobou rezistentních na anti-TNF terapii dochází ke zvýšení počtu na apoptózu-rezistentních TNFR2⁺IL-23R⁺ T-buněk ve střevní sliznici, která je spojena se zvýšenou expresí IL-23 receptorů (24). Tím lze vysvětlit dobrou účinnost právě u této podskupiny pacientů. Krátký eliminační poločas a nízká imunogenita umožňují bezproblémový přechod z antiTNF terapie bez nutnosti washout intervalu, což zjednodušuje sekvenční postup a minimalizuje riziko vzplanutí. Kromě toho poskytuje mirikizumab rychlou a klinicky relevantní úlevu od urgentních defekací.

Praktické aspekty léčby

Jak již bylo zmíněno výše, léčba mirikizumabem probíhá ve dvou fázích – iníciální intravenózní indukci následuje subkutánní udržovací léčba. Dávkovací režim se liší dle indikace (ulcerózní kolitida vs. Crohnova choroba), nicméně v obou případech se subkutánní aplikace provádí pacientem v domácím prostředí po odpovídající edukaci. Aplikační forma je uživatelsky přívětivá – jedná se o předplněné pero s jednoduchou manipulací. Většina pacientů zvládá samostatnou aplikaci bez obtíží.

Před zahájením léčby je doporučeno provést standardní vstupní screening: testování na latentní tuberkulózu, hepatitidy B a C, HIV, laboratorní parametry včetně krevního obrazu, jaterních testů a zánětlivých markerů. Monitorace během léčby zahrnuje pravidelné laboratorní kontroly (zpravidla à 3 měsíce) a hodnocení účinnosti terapie – klinické skóre (např. Mayo skóre), fekální kalprotektin a CRP, případně kontrolní endoskopické vyšetření.

V současnosti je v ČR mirikizumab hrazen pouze pro léčbu středně těžké až těžké ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů po selhání nebo

INZERCE

intoleranci předchozí biologické terapie. Preskripce je vázána na centra specializovaná na biologickou léčbu IBD.

Závěr

Mirikizumab představuje významné rozšíření terapeutické palety pro IBD. Výsledky klíčových studií potvrzují jeho účinnost a příznivý

bezpečnostní profil u UC i CD. Díky selektivní blokádě IL23p19, rychlému nástupu účinku a flexibilnímu dávkování je vhodnou volbou zejména pro pacienty po selhání antiTNF terapie, kde nabízí klinicky relevantní zlepšení. Časnější zařazení mirikizumabu může vést k vyšší pravděpodobnosti hluboké remise a prevenci kumulativního poškození střeva.

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:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Jarkovský J, Benešová K, Hejduk K, Dušek L, Lukáš M. Epidemiologie, hospitalizační léčba a migrace IBD pacientů za období 2007–2015 v České republice. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;7(6):501509.
- Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):329342.
- Oppmann B, et al. Novel IL23 heterodimeric cytokine. *Immunity.* 2000;13:715725.
- Gálvez J. Role of Th17 cells in the pathogenesis of human IBD. *ISRN Inflamm.* 2014;2014:928461.
- Kobayashi T, et al. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in UC and CD. *Gut.* 2008;57(12):16821689.
- Friedrich M, et al. IL23 as a target in IBD therapy: current evidence and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5426.
- Chen L, Ruan G, Cheng Y, Yi A, Chen D, Wei Y. The role of Th17 cells in inflammatory bowel disease and the research progress. *Front Immunol [Internet].* 2023 Jan 9 [cited 2025 Sep 10];13:1055914. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1055914>
- Lochmatter C, Fischer R, Charles PD, et al. Integrative phosphoproteomics links IL23R signaling with metabolic adaptation in lymphocytes. *Sci Rep.* 2016;6:24491.
- Pastras P, Aggeletopoulou I, Papantoniou K, Triantos C. Targeting the IL23 receptor gene: a promising approach in IBD treatment. *Int J Mol Sci.* 2025;26:4775.
- Turner D, et al. STRIDEII: an update on therapeutic goals in IBD. *Gastroenterology.* 2021;160:14501463.
- European Medicines Agency. Omvoh (mirikizumab) – Summary of Product Characteristics [Internet]. EMA; 2025 [cited 2025 Sep 10]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/omvoh-epar-product-information_en.pdf
- Lilly. Mirikizumab Investigator's Brochure. Version 17 [Internet]. 2024 [cited 2025 Sep 10]. Available from: Lilly, data on file.
- U.S. Prescribing Information. OMVOH (mirikizumab-mrkz) injection. Eli Lilly and Company; revised 01/2025 [cited 2025 Sep 10]. Available from: <https://pi.lilly.com/us/omvoh-uspi.pdf>
- Friedrich S, Chua L, Adams DH, Crandall W, Zhang XC. Mirikizumab exposure–response relationships in UC. *Clin Pharmacol Ther.* 2024;116(2):435447.
- Chua L, Friedrich S, Zhang XC, et al. Mirikizumab pharmacokinetics in UC: results from LUCENT studies. *Clin Pharmacokinet.* 2023;62(10):14791491.
- Sandborn WJ, et al. Mirikizumab in UC – LUCENT 1 and 2. *N Engl J Med.* 2023;389:23892401.
- Sands BE, et al. TwoYear Efficacy and Safety of Mirikizumab Following 104 Weeks of Continuous Treatment for Ulcerative Colitis: Results From the LUCENT3 OpenLabel Extension Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2024;30(12):22452258.
- Ferrante M, et al. VIVID Study Group. Efficacy and safety of mirikizumab in patients with moderately to severely active Crohn's disease: a phase 3, multicentre, randomised, doubleblind, placebocontrolled and activecontrolled, treatthrough study. *Lancet.* 2024 Dec 14;404(10470):24232436. Label Extension Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2024 Dec 5;30(12):22452258.
- Feagan BG, et al. GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22;369(8):699710.
- Vuyyuru SK, Solitano V, Hogan M, MacDonald JK, Zayadi A, Parker CE, Sands BE, Panaccione R, Narula N, Feagan BG, Singh S, Jairath V, Ma C. Efficacy and Safety of IL12/23 and IL23 Inhibitors for Crohn's Disease: Systematic Review and MetaAnalysis. *Dig Dis Sci.* 2023 Sep;68(9):37023713.
- National Institute for Health and Care Excellence. Mirikizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease. NICE Technology Appraisal Guidance TA1080 [Internet]. London: NICE; 2025 [cited 2025 Sep 10]. Available from: ???
- National Institute for Health and Care Excellence. Mirikizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease. NICE Technology Appraisal Guidance TA1080 [Internet]. London: NICE; 2025 [cited 2025 Sep 10]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1080>
- Travis S, Hisamatsu T, Fischer M, Dubinsky M, Jairath V, Chen M, Ferrante M, Peyrin-Biroulet L, Siegmund B, Gobble T Hunter, Lin Z, Protic M, Morris N, Ghosh S, et al. Mirikizumab improves fatigue, bowel urgency, and quality of life in patients with moderately to severely active Crohn's Disease: Results from a phase 3 clinical trial. *J Crohns Colitis.* 2024;18(Suppl_1):i21-i23 (Supplement), January 2024. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad212.0012
- Schmitt H, et al. Expansion of IL23 receptor bearing TNFR2+ T cells is associated with molecular resistance to antiTNF therapy in Crohn's disease. *Gut.* 2019 May;68(5):814828.