

Biologická terapie v revmatologii

MUDr. Hana Ciferská¹, prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.¹, MUDr. Jan Strojil², MUDr. Martina Skácelová¹,
MUDr. Andrea Smržová¹

¹III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická FN a LF UP v Olomouci

²Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Zavedení biologické terapie do klinické praxe výrazně zlepšilo prognózu nemocných s velmi aktivní revmatoidní či psoriatickou artritidou a ankylozující spondylitidou, u kterých došlo k selhání podávané konvenční terapie. Článek se zabývá vybranými skupinami biologických léků, jejich indikacemi, monitorací účinnosti, nežádoucími účinky a některými úskalími ve využití těchto léků.

Klíčová slova: biologická léčba, anti-TNF α terapie, revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida, psoriatická artritida.

Biological therapies in rheumatology

The introduction of biological agents in clinical practice led to prognosis improvement in very active rheumatoid and psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis patients, who did not respond to conventional therapy. The paper discusses the selected biological agents – their indications, the follow up of their effects, the adverse events and pitfalls of their usage.

Key words: biological therapy, TNF α inhibitors, rheumatic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis.

Med. praxi 2012; 9(1): 13–19

Úvod

Pojem bio evokuje představu produktu vypěstovaného na ekologické farmě za minimálního použití pesticidů. Často vede pacienty k mylné domněnce, že biologická terapie pochází právě z takového prostředí.

Co je to vlastně biologická terapie? V roce 1984 dostali Georg F. Köhler a Caesar Milstein Nobelovou cenu za objev syntézy monoklonálních protilátek. To umožnilo rozvoj biologických přípravků, které cíleně ovlivňují zánětlivou odpověď na molekulární úrovni. Ve svém terapeutickém použití jsou monoklonální protilátky schopné zasahovat do jednotlivých nosných pilířů imunitní zánětlivé odpovědi (1, 2). Interakce biologického léku s imunitním systémem se děje jednak na úrovni interakce s cytokiny, dále prostřednictvím inhibice tzv. druhého signálu při aktivaci T lymfocytů a konečně interakcí s B lymfocyty (3, 4).

Biologická terapie je s velmi dobrým efektem využívána v léčbě revmatoidní artritidy, postupně se přidávala další onemocnění psoriatická a juvenilní artritida, systémový lupus erythematosus a osteoporóza (5).

Chronická autoimunitní onemocnění tvoří heterogenní skupinu různorodých kloubních i systémových onemocnění zahrnujících i orgánové postižení. Tíže orgánového postižení limituje celkovou prognózu nemocných. Revmatoidní artritida (RA), psoriatická artritida (PsA) a ankylozující spondylitida (AS) mají ve svém průběhu, i přes svou odlišnost, jeden společný rys, a to postižení pohybového aparátu. Agresivní průběh onemocnění s vysokou klinickou i humorální aktivitou, u kterého dochází k selhání konvenční

terapie chorobu modifikující léky (DMARD), vede k progresivnímu rozvoji strukturálních kloubních změn. Chronický zánět provázený tzv. cytokinovou bouří zasahuje postupně všechny kloubní struktury, které jsou v průběhu času nenávratně poškozeny. Chronická bolest a ztráta funkčnosti kloubu těžce limitují sociálněekonomické postavení nemocného ve společnosti (snížení či ztráta pracovního uplatnění, ztráta soběstačnosti a závislost na ošetrovatelské péči). Incidence kloubních autoimunitních onemocnění u populace v produktivním věku je alarmující a může potencionálně vést k významným ekonomickým následkům, i když se zdá, že se incidence výskytu RA mírně snižuje (6, 7, 8).

Je zřejmé, že na vzniku a průběhu autoimunitních onemocnění se podílí řada vlivů, jako jsou genetické predispozice, podíl hormonální a imunologické deregulace, včetně ovlivnění zevním prostředím. Přesný mechanismus vzniku těchto autoimunitních onemocnění není dosud plně objasněn.

Prozánětlivé mechanismy převažují nad protizánětlivými, dochází k přežívání autoreaktivních klonů B a T lymfocytů v organizmu s deregulací humorální imunity, které vede k vzniku a perzistenci zánětlivé odpovědi a v konečném důsledku pak k tkáňovému poškození.

Interleukin-6 (IL-6) ovlivňuje diferenciaci B lymfocytů na plazmatické buňky a aktivaci T lymfocytů. Další z jeho mnoha funkcí je stimulace proliferace synoviálních fibroblastů a diferenciacie osteoblastů (9, 10).

Tumor nekrotizující faktor α (TNF α) je potentním cytokinem zapojeným v regulaci bu-

něčné zánětlivé odpovědi (stimulace exprese HLA molekul, angiogeneze, exprese adhezivních molekul a diferenciacie osteoklastů). TNF α se nachází v organizmu v transmembránové i solubilní formě, má schopnost stimulovat a regulovat další cytokiny, např. IL-1, IL-6, prostaglandiny a další (11, 12). Dlouhodobě nadměrná exprese a perzistence TNF α v organizmu u autoimunitních onemocnění má za následek trvalou zánětlivou aktivitu. Zvýšené hladiny TNF α byly mimo jiné naměřeny i v synoviální tekutině nemocných s RA, v séru a kožních placích u PsA a v biopsiích sakroiliakálních kloubů u AS. Naopak nízké hladiny TNF α zvyšují náchylnost k oportunním infekcím (1, 3, 11).

Řadu let byly základní terapií RA glukokortikoidy a nesteroidní antirevmatika (NSA). Prognóza nemocných se zlepšila s postupným zaváděním chorobu modifikujících léků (DMARD) – antimalarik, leflunomidu, methotrexátu a solí zlata. Další léky využívané v terapii RA jsou penicilamin, azathioprin a cyklosporin. Přesto zůstává malá skupina nemocných a agresivní RA, u kterých i přes výše uvedenou terapii nedochází k remisi a postupně dochází k progresi kloubního postižení vedoucí k disabilitě či rozvoji závažných mimo kloubních manifestací RA (2, 4). Význam NSA ustoupil v terapii RA do pozadí, mají pouze symptomatický účinek bez vlivu na progresi choroby.

U PsA je situace ztížená o fakt, že systémové podávání glukokortikoidů může být spojené s vyšším rizikem exacerbace kožního postižení. Upřednostňována přednost jejich lokální aplikace. DMARD typu methotrexátu a sulfasalazinu

nemají zdaleka takový terapeutický účinek u těžkých kožních a kloubních forem onemocnění. Jistou alternativou je využití leflunomidu pro ovlivnění kloubních i kožních projevů, pokud i ten selže je zde prostor pro biologickou terapii jak z kožní, tak kloubní indikace (13, 14).

Farmakoterapeutické možnosti byly nejužší u AS jejíž léčba byla donedávna omezena na nesteroidní antirevmatika či sulfasalazin v případě přítomnosti výrazné periferní artritidy či entezopatie a na lokální podávání glukokortikoidů (9, 15).

Nástup biologické terapie do klinické praxe u revmatoidní a psoriatické artritidy i ankylozující spondylitidy vedl k zlepšení prognózy u pacientů s agresivními aktivními formami těchto onemocnění (1, 2).

Biologická terapie – indikace, rozdělení a charakteristika

Důsledná monitorace klinického stavu pacientů s RA, PsA a AS je nezbytná pro včasný záchyt relapsu onemocnění, či nežádoucích účinků terapie. Relaps onemocnění je jasným signálem o selhání dosavadní terapie. Průběh jednotlivých revmatologických onemocnění je velmi variabilní. Monocyklické vzplanutí s následnou celoživotní remisí na jedné straně a na druhé protahovaný mírný, ale setrvalý průběh se střídáním remisí a relapsů onemocnění. U malého procenta nemocných naopak choroba probíhá i přes veškerou podávanou konvenční terapii velmi agresivně. U těchto pacientů dochází k rozvoji těžkého invalidizujícího a potencionálně život ohrožujícího onemocnění. Jednoduché „treat to target“, čili léčba směřující k cíli, kterým je remise, nebo alespoň stav blízký remisí choroby, se stala hlavním mottem terapie revmatologických onemocnění. Nové léčebné možnosti umožňují individuální přístup k pacientovi dle charakteru jeho nemoci (4, 5, 16, 17).

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida patří mezi chronické autoimunitní zánětlivé onemocnění s typickým polyartikulárním kloubním postižením. V závažných případech je spojeno s řadou mimokloubních projevů postihujících řadu systémů – kardiovaskulární, plicní, kožní či nervový. Zkracuje střední délku života nemocných průměrně o 8–10 let (2, 17). Aktivitu onemocnění lze hodnotit jak laboratorními parametry (reaktanty zánětu: C-reaktivní protein (CRP), nebo sedimentace erytrocytů), tak klinickými skórovacími systémy a zobrazovacími

metodami (sonografie, rentgenové vyšetření). Česká revmatologická společnost (ČRS) zvolila pro užití v klinické praxi jednoduchý skórovací systém DAS28. Jedná se o výpočet aktivity choroby zahrnující klinickou aktivitu (počet oteklých a bolestivých kloubů ve vybraných lokalizacích), laboratorní složku (sedimentace erytrocytů) a subjektivně vnímanou aktivitu choroby. Jako vysoce aktivní se hodnotí RA, dosahují-li hodnoty DAS28 nad 5,1 bodu, středně aktivní 3,2 až 5,1 a mírně aktivní 2,6 až 3,2 bodu. Hodnoty pod 2,6 lze považovat za remisi (5, 17, 18, 19).

Dle doporučení ČRS je indikován k biologické terapii nemocný s vysokou aktivitou onemocnění hodnocenou DAS28 s anamnézou nedostatečné terapeutické odpovědi na léčbu methotrexátem (v případě jeho netolerance leflunomidem či sulfasalazinem), která byla podávána v dostatečně vysoké dávce po dobu 3–6 měsíců (5, 20). Biologickou léčbu je třeba ve většině případů kombinovat s methotrexátem či jiným chorobu modifikujícím lékem. K terapii RA jsou užívány TNFα inhibitory, monoklonální protilátky proti antigenu CD20, inhibitory kostimulace T lymfocytů a inhibitor IL-6 (21). I přes dobré výsledky biologické terapie u časných artritid, tato indikace není vysloveně specifikována v doporučeních ČRS.

Psoriatická artritida

Psoriáza je chronické autoimunitní onemocnění kůže, které v některých případech může mít i mimokožní manifestace. Jednou z nich je postižení pohybového aparátu (artritida, entezitida), které se může projevit i před samotnými kožními projevy lupénky (15). Indikace biologické terapie u PsA předpokládá přítomnost aktivního onemocnění, u kterého selhala terapie chorobu modifikujícími léky (3 a více oteklých a bolestivých kloubů, ranní ztuhlost, vysoké hodnoty vizuální analogové škály a laboratorní známky zánětu – sedimentace erytrocytů a CRP) (21, 22). Biologická terapie se využívá dermatology i u frustních forem kožního postižení.

Ankylozující spondylitida

Pro ankylozující spondylitidu (Bechtěrevovu chorobu) je charakteristické postižení páteře (spondylitida, sakroileitida), nicméně v některých případech i přítomností periferní artritidy či entezitidy. Méně časté je postižení očí (uveitida) či doprovodná kolitida AS. Dobře známá je genetická souvislost s HLA-B27 antigenem (23, 24). Biologická terapie je u AS indikována v případě selhání terapie alespoň dvěma nesteroidními antirevmatiky,

či sulfasalazinem, nebo lokální aplikací glukokortikoidů u nemocného s vysokou aktivitou onemocnění. Ta je vyhodnocována ve dvou následujících kontrolách v odstupu minimálně 4 týdnů a má být dokumentována elevace CRP ≥ 10 mg/l a klinická aktivita hodnocená skórovacím systémem BASDAI (The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥ 40 mm. Biologická terapie (anti-TNFα preparáty) je ve většině případů podávána v monoterapii (4, 18, 25).

Biologická terapie – před zahájením léčby

Před zahájením biologické terapie je dle doporučení ČRS nutno splnit výše uvedená kritéria aktivního onemocnění u RA, AS a PsA u kterého selhala předchozí terapie. Pacienti musí být před zahájením dobře vyšetřeni. Rentgenové snímky nezahrnují pouze ruce a nohy (popřípadě další klouby) u RA a PsA, nebo páteře a sakroiliakálního skloubení u AS, doplněním je i rentgen srdce a plic. Úvodem je nutné vyloučit aktivní i chronickou infekci a nádorové onemocnění standardními laboratorními a paraklinickými metodami. Terapie nesmí být zahájena u pacientů s floridním infekčním onemocněním a malignitou. Po eradikaci infekce může být léčba zahájena. Léčba by neměla být zahajována u srdečního selhávání NYHA III a více a u cytopenických nemocných.

Absolutní kontraindikací biologické terapie je tuberkulóza, je nezbytné nutné vyloučit jak aktivní, tak latentní formu tuberkulózy. Tuberkulóza, ať už získaná, či její reaktivace, vede k život ohrožujícím stavům u pacientů v terapii TNF α blokátory. Je ji nutno vyloučit jednak rentgenologicky, ale i laboratorně, a to provedením tuberkulinového testu a vyšetřením quantiferonového testu. V případě pozitivity je nezbytně nutná spolupráce s specialisty na tuto problematiku (5, 18, 26).

Biologické preparáty – stručná charakteristika

Biologická terapie je potentním nástrojem k navození a udržení remise choroby prostřednictvím zásahu do imunitního systému. Jednotlivá biologika se liší svým cílovým působením – zásah do cytokinové sítě, či ovlivnění B a T lymfocytů. Nejpočetnější skupinu s nejdelším klinickým využitím tvoří inhibitory TNFα. Nomenklatura jednotlivých biologických léčiv má svá pravidla podle struktury a funkce dané látky. Přípona –cept náleží fúzním proteinům Fc fragmentu lidského IgG1 a receptoru, –mab – monoklonální protilátka, –ximab chimérická protilátka s myší komponentou, –zumab – huma-

nizovaná protilátka a konečně –mumab – plně humánní monoklonální protilátka (5, 18, 27).

A. Inhibitory TNFa

Nejstarším inhibitorem TNFa využívaným v klinické praxi je infliximab, jednou z prvních prací popisujících jeho využití je publikace M. Elliotta a R. N. Mainiho z roku 1993 v podobě pilotní studie o využití chimérické anti-TNFa protilátky – infliximabu – v terapii RA (26, 28). Anti-TNFa preparáty patří dosud k nejpočetnější a nejvíce využívané skupině biologik v terapii revmatických onemocnění (tabulky 1 a 2).

1. Infliximab

Infliximab je chimérická monoklonální IgG1 protilátka namířená proti TNFa, její molekula je složená z Fc fragmentu humánního imunoglobulinu, na nějž je navázána část myšího Fab. Mechanismem účinku je vazba jak na solubilní, tak na transmembránovou formu TNFa. TNFa je tímto inaktivován a zbaven schopnosti vazby na buněčné receptory. Infliximab neblokuje TNF-β, ale nicméně ovlivňuje další cytokiny a chemokiny, například interleukiny (IL-1β, IL-6, IL-8) (26, 29) (tabulka 1).

RA – Infliximab je podáván v intravenózní infuzi (tabulka 1). Iničiální dávka je u RA 3 mg/kg v týdnech 0, 2, 4 a dále jsou pak infuze podávány co 8 týdnů v kombinaci s methotrexátem. Byla potvrzena vyšší účinnost kombinované terapie s methotrexátem oproti monoterapii, například studiemi ATTRACT, nebo studií ASPIRE (29, 30, 31, 32).

AS a PsA – Iničiální dávka intravenózní infuze infliximabu je 5 mg/kg a opakuje se po 2 a 4 týdnech a následně v intervalech 6–8 týdnů. Nástup remise u AS byl prokázán při monoterapii infliximabem již po dvou týdnech ve studii ASSERT (33). Dle výsledků studie IMPACT u PsA došlo při terapii k regresi jak kloubního, tak kožního nálezu (34).

Postupem doby byla u některých pacientů pozorována ztráta účinnosti infliximabu. Jedním z možných mechanismů selhání léčby je tvorba protilátek namířených proti myšímu fragmentu Fc – HACA (humánní anti-chimérické protilátky), která vede ke snížení účinnosti preparátu (35).

2. Adalimumab

Adalimumab je plně humánní monoklonální protilátka třídy IgG1 proti TNFa. Vazba na solubilní i membránový TNFa se děje s vysokou afini-

tou a specificitou, rovněž zde nebyla prokázána vazba na TNFβ. Podávání adalimumabu snižuje hladiny interleukinů (IL-1 a IL-6) a metaloproteináz (tabulka 1).

RA – Interval subkutánního podávání adalimumabu je 14 dní. Kombinace s methotrexátem u prodlužuje poločas eliminace adalimumabu a zvyšuje jeho účinnost. Nemocní dosahují snáze remise a rovněž dochází k výraznému ovlivnění rentgenové progresy hodnocené Sharpovým skóre (studie ARMADA, STAR a PREMIER) (36, 37, 38, 39, 40).

AS a PsA – Interval podávání adalimumabu je shodný jako u RA, ale podává se v monoterapii. Pokles humorální zánětlivé aktivity a zlepšení klinického stavu hodnoceného skórovacími systémy aktivity onemocnění (BASDAI, BASFI) bylo prokázáno studií ATLAS (41). Rozsáhlá studie ADEPT prokázala dobrou účinnost podávání adalimumabu jak na kloubní, tak kožní projevy psoriázy (42).

Při dlouhodobém podávání adalimumabu hrozí riziko vzniku protilátek HACA (lidské anti-humánní protilátky) proti této molekule, jejich přítomnost pochopitelně snižuje efektivitu terapie (43).

Tabulka 1. Přehled, rozdělení a terapeutické využití biologických preparátů využívaných t. č. v České republice (5)

Přehled a rozdělení biologických preparátů					
Název		Mechanismus účinku	Indikace v ČR	Poločas eliminace	Dávkování
Infliximab	Remicade®	inhibitorTNF-α	RA, AS, PsA psoriáza Crohnova choroba ulcerózní kolitida	8–9,5 dne	RA: i.v. infuze v týdnech 0, 2, 4 a dále každých 8 týdnů, 3 mg/kg v kombinaci s metotrexátem AS+PsA: 5 mg/kg každých 6 týdnů
Adalimumab	Humira®	inhibitorTNF-α	RA, AS, PsA, JIA psoriáza Crohnova choroba	10–20 dní	40 mg s.c. jednou za 2 týdny
Etanercept	Enbrel®	inhibitorTNF-α	RA, AS, PsA, JIA, psoriáza	70 hodin	RA: 2x týdně 25 mg nebo 1x týdně 50 mg s.c. AS: 2x týdně 25 mg s.c. nebo 1x týdně 50 mg s.c. PsA: 2x týdně 25 mg s.c. nebo 1x týdně 50 mg s.c. JIA: 2x týdně 0,4 mg/kg s.c.
Golimumab	Simponi®	inhibitorTNF-α	RA, AS, PsA	7–20 dní	subkutánně 50 mg jednou za měsíc
Certolizumab pegol	Cimzia®	inhibitorTNF-α	RA	14 dní	subkutánně 400 mg/den v týdnech 0, 2 a 4 a dále podávat udržovací dávku 200 mg s.c. každé 2 týdny
Rituximab	Mabthera®	apoptóza B-buněk	selhání TNFa RA	20,8 dne	dvě i.v. infuze s 1 g rituximabu s odstupem 2 týdnů
Abatacept	Orencia®	inhibitor kostimulace	selhání TNFa RA, JIA	13,1 dne	i.v. infuze v týdnech 0, 2, 4 a dále každé 4 týdny hmotnost < 60kg 0,5 g hmotnost 60–100 kg 0,750 g hmotnost > 100 kg – 1 g
Tocilizumab	RoACTEMRA®	inhibitor IL-6	selhání TNFa RA	8–14 dní	každé 4 týdny – 8 mg/kg (event. 4mg/kg) v i.v. infuzi
JIA – Juvenilní idiopatická artritida, RA – revmatoidní artritida, AS – ankylozující spondylitida, PsA – psoriatická artritida					

Tabulka 2. Stručný přehled vybraných klinických studií s biologickými preparáty

Látka	Onemocnění	Název	Stručný souhrn
Infliximab	RA	ATTRACT	Aktivní RA, srovnávání různých dávkovacích schémat: ■ MTX ■ MTX + INF – navození remise a zpomalení rtg progresse kombinované terapie MTX + INF
		ASPIRE	Randomizované: ■ MTX ■ MTX + INF (3 a 6 mg/kg) – navození remise, zpomalení rtg progresse, vyšší výskyt infekcí – pneumonie proti skupině s MTX
		BeSt	Porovnávání „step up“ a „step down“ kombinované terapie INF a vybraných DMARD (MTX, Sulfasalazin, glukokortikoidy)
	AS	ASSERT	Placebo vs. INF, remise u INF. Navozující studie EASIC. Hodnocena rtg a MR progresse
	PsA	IMPACT	Placebo vs. INF – navození kožní a kloubní remise, zpomalení rtg progresse
Adalimumab	RA	ARMADA	Placebo + MTX, ADA 20 mg + MTX, ADA 40 mg + MTX, ADA 80 mg + MTX ADA + MTX zpomalení rtg progresse, navození klin. remise
		STAR	ADA 40 mg + placebo ADA 40 mg + standardní DMARD ■ kombinovaná terapie navození remise a zpomalení rtg progresse
		PREMIERE	ADA 40 mg vs. ADA 40 mg + MTX ■ kombinovaná terapie navození remise a zpomalení rtg progresse
	AS	ATLAS	Placebo vs. ADA 40 mg Remise ve skupině ADA
	PsA	ADEPT	Placebo vs. ADA 40 mg. Remise u ve skupině ADA – kožní, klinická a rtg zpomalení
Etanercept	RA	TEMPO	ETN vs. ETN + MTX ■ kombinovaná terapie navození remise a zpomalení rtg progresse
		ADORE	ETN vs. ETN + MTX ■ kombinovaná terapie navození remise a zpomalení rtg progresse
	AS	(46)	Placebo vs. ETN ■ ETN – remise
	PsA	PRESTA	ETN 50 mg 2x týdně vs. ETN 50 mg 1x týdně ■ 2x týdně – zlepšení kožní i kloubní složky ■ 1x týdně dostatečné pro remisi artritidy
Golimumab	RA	GO-BEFORE	MTX, GO, MTX + GO ■ kombinovaná terapie navození remise
		GO-FORWARD	Aktivní RA. GO vs. MTX + GO ■ kombinovaná terapie navození remise, ale častější infekce
		GO-AFTER	RA po selhání předchozí anti-TNFa terapie. GO navození remise
	AS	GO-RAISE	Aktivní AS. Placebo vs. GO 50 mg X GO 100 mg ■ k udržení remise postačí dávka 50 mg
	PsA	GO-REVEAL	Placebo vs. GO 50 mg X GO 100 mg ■ GO navození remise, pozorován výskyt bazaliomu (n = 4) a malobuněčného karcinomu plic (n = 2)
Certolizumab pegol	RA	FAST4WARD	Placebo vs. CZP ■ remise při terapii CZP
		RAPID 1	Placebo + MTX, CZP 200 mg + MTX, CZP 400 mg + MTX ■ kombinovaná terapie navození remise a zpomalení rtg progresse
		RAPID 2	Placebo + MTX, CZP 200 mg + MTX, CZP 400 mg + MTX ■ kombinovaná terapie navození remise a zpomalení rtg progresse, pozorováno 5 případů TBC
Rituximab	RA	DANCER	RT 2 x 500 mg + MTX vs. RT 2 x 1 000 mg + MTX X MTX, dále terapie glukokortikoidy s a bez ■ RT navození remise, p.o glukortikoidy neměly vliv na navození remise, perinfuzně podávané omezovaly nežádoucí reakce
		REFLEX	RA po selhání předchozí terapie RT 1 000 mg + MTX X placebo + MTX ■ terapie s RT navození remise
Abatacept	RA	AIM	RA po selhání terapie MTX. Abatacept – remise, zpomalení rtg progresse
		ATTEST	Srovnatelné účinky abataceptu a infliximabu při kombinované terapii s MTX
		ASSURE	Aktivní RA nedostatečně reagující na léčbu biologickými i nebiologickými léky, účinek i bezpečností kombinací, a to i s jinými biologiky
		ATTAIN	Aktivní RA nedostatečně reagující na léčbu blokátory TNF
		ARRIVE	Bezpečnost u nemocných se selháním anti-TNF alfa terapie

Tocilizumab	RA	CHARISMA	TCZ v dávkách 2 mg 4 mg 8 mg/kg s nebo bez MTX vs. placebo + MTX ■ navození remise a v kombinaci s MTX v dávkách 4 mg a 8 mg/kg
		SATORI	TCZ 8 mg/kg s nebo bez MTX low dose 8 mg/týden vs. placebo + MTX ■ navození remise TZC v monoterapii
		OPTION	TCZ + MTX vs. placebo XMTX ■ navození remise u terapie s TCZ, častější výskyt infekcí ve skupině s TCZ
		RADIATE	Nemocní po selhání anti-TNF ■ TCZ + MTX vs. placebo + MTX ■ navození remise TZC
		AMBITION	Časná RA MTX X TCZ ■ monoterapie TCZ navození remise
		LITHE	Aktivní RA již v terapii MTX ■ TCZ (4 nebo 8 mg/kg + MTX X placebo + MTX ■ skupiny s TCZ zpomalení rtg progresu

MTX – methotrexát, INF – infliximab, ADA – adalimumab, ETN – etanercept, RA – revmatoidní artritida, AS – ankylozující spondylitis, PsA – psoriatická artritida, GO – golimumab, CZP – certolizumab pegol, RT – rituximab TCZ – tocilizumab

3. Etanercept

Etanercept je fúzní protein složený z Fc oblasti lidského IgG a z extracelulární domény receptoru p75 pro tumor nekrotizující faktor. Tato molekula má dimérickou strukturu a působí jako kompetitivní inhibitor vazby TNFα na jeho buněčné receptory. Tím dochází k inhibici aktivace zánětlivého signálu prostřednictvím TNFα.

Podává se v dávce 25 mg subkutánně 2x týdně, alternativou je možnost podání 50 mg subkutánně 1x týdně (tabulka 1). Dávkování se neliší mezi RA, PsA a AS (44, 45, 46), u juvenilní idiopatické artritidy se podává 2x týdně 0,4 mg/kg subkutánně. U RA se preferuje jeho využití v kombinované terapii s methotrexátem, což podporují mimo jiné i výsledky studie TEMPO (44, 45, 46, 47) (tabulka 2).

4. Golimumab

Golimumab je plně humánní monoklonální protilátka proti TNFα. Má schopnost vytvořit stabilní komplexy jak se solubilní, tak i s transmembránovou formou TNFα. Podává se subkutánně v měsíčních intervalech.

RA – Efektivita terapie u různých populací nemocných s RA byla potvrzena studiemi GO-BEFORE, GO-FORWARD či GO-AFTER.

AS – Studie GO-RAISE u AS prokázala dobrou účinnost terapie golimumabem na aktivitu AS.

PsA – Studie GO-REVEAL u PsA rovněž prokázala dobrou terapeutickou odpověď se zpomalením rentgenové progresu a zlepšením kožního nálezu (48, 49) (tabulka 1 a 2).

5. Certolizumab pegol

Certolizumab pegol se skládá z Fab části humanizované monoklonální protilátky proti TNFα, neobsahuje Fc část imunoglobulinu odpovědnou za aktivaci komplementu, místo

toho jsou na Fab část navázány dvě molekuly polyetylenglykolu. Tato modifikace snižuje riziko tvorby protilátek proti této molekule a prodlužuje významně poločas její eliminace. Absence Fc fragmentu zajišťuje nízkou imunitní odpověď. Preparát se podává subkutánně (tabulka 1). U RA pacientů je preferována a terapeuticky efektivnější kombinována terapie s methotrexátem (studie FAST4WARD, RAPID 1 a 2). Terapie certolizumabem je zatím indikována jen pro nemocné s RA, v některých zemích je také registrován pro Crohnovu chorobu (50, 51, 52) (tabulky 1 a 2).

B. Terapie ovlivňující B lymfocyty

Mnohé léky nyní využívané v terapii revmatických chorob měly původní uplatnění v léčbě nádorových onemocnění. Rituximab je již řadu let používán v terapii non-Hodgkinských lymfomů (tabulka 1) (53, 54).

Rituximab

Rituximab je chimérická monoklonální protilátka (variabilní myší části a lidská část v konstantní oblasti) proti CD-20 antigenu exprimovanému na B lymfocytech. Jeho podání vede k depleci B lymfocytů. Rituximab patří k lékům druhé volby po selhání anti-TNFα. Studie DANCER a REFLEX prokázaly účinnost intravenózně podaného rituximabu u nemocných s velmi aktivním onemocněním při selhání předchozí terapie (55, 56, 57) (tabulky 1 a 2).

C. Terapie ovlivňující T lymfocyty

Aktivace T lymfocytů představuje klíčový bod v průběhu zánětlivého procesu. Snižení aktivace imunokompetentních T buněk vede k potlačení zánětlivého procesu a umožňuje terapeutické ovlivnění autoimunitního procesu (10).

Abatacept

Abatacept je solubilní fúzní protein složený z modifikovaného Fc fragmentu a extracelulární domény lidského CTLA4 blokující vazbu kostimulačního systému CD28 a CD80/86. Abatacept inhibuje plnou aktivaci T lymfocytů u chronického zánětu u RA. Dávka abataceptu se řídí dle hmotnosti nemocného (tabulka 1). Studie AIM a ATTEST potvrdila dobrou terapeutickou účinnost abataceptu v terapii RA jako léku druhé volby po selhání terapie methotrexátem a TNFα blokátory (58, 59, 60, 61) (tabulky 1 a 2).

D. Inhibice IL6

Interleukin 6 patří k pro-zánětlivým cytokinům a jako takový představuje vhodný terapeutický cíl u RA s vysokou klinickou aktivitou.

Tocilizumab

Tocilizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru pro IL-6. Jeho molekula je složená z myší protilátky proti humánnímu IL-6 navázané na lidský imunoglobulin IgG1. Tocilizumab je schopen vázat jak membránovou, tak solubilní formu IL-6, a tím ho blokovat. Intravenózní podávání je indikováno u vysoce aktivní RA, u které selhala předchozí terapie jinými biologickými preparáty (tabulka 1), ačkoliv výsledky klinických studií prokazují jeho dobrý efekt i v rámci první linie léčby. Studie CHARISMA, OPTION a RADIATE prokázaly dobrou účinnost s navozením a udržením remise a zpomalením rentgenové progresu u pacientů s RA. Studie SATORI potvrdila poprvé v historii biologické léčby vyššího klinického efektu monoterapie tocilizumabem nad monoterapií methotrexátem (62, 63, 64) (tabulky 1 a 2).

E. Inhibice IL-1

Blokáda IL1 má v porovnání s inhibicí TNF u revmatoidní artritidy menší účinek.

Anakinra je rekombinantní lidský receptor IL-1 (rHIL1Ra), v některých zemích je registrována pro léčbu revmatoidní artritidy. Je efektivní rovněž v léčbě periodických horečnatých autoimunitních syndromů zvaných TRAPS (TNF receptor-1 spojený periodický syndrom). Anakinra má již evropskou registraci, v brzké době bude dostupná na českém trhu (65).

Rizika a nežádoucí účinky biologické terapie

Biologická terapie s sebou přináší také rizika spojená s mechanismem jejich účinku, a to inhibicí klíčových míst imunitního systému. Léčba sice dokáže navodit remisi onemocnění, zpomalí či eventuálně zastaví jeho radiografickou progresi, ale samotné onemocnění vyléčit nedokáže. U mnoha nemocných je nutná dlouhodobá nepřerušovaná terapie, u dalších dochází k selhávání biologických preparátů s nutností jejich obměny v průběhu léčby (5, 44).

Již v průběhu klinických studií byly zaznamenány některé nežádoucí účinky a komplikace. Cennější informace o výskytu nežádoucích účinků léčby pak poskytují národní registry biologické léčby. V České republice je to registr ATTRA (66).

Potlačení imunity zvyšuje riziko infekčních komplikací, z nichž nejzávažnější je v případě inhibitorů TNF α tuberkulóza. Vzhledem k dokumentovaným infekcím tuberkulózou je jednou z podmínek zahájení biologické terapie vyloučení této infekce (rtg vyšetření plic, Quantiferonový a tuberkulinový test). V případě podezření na latentní formu tuberkulózy je třeba podat terapii INH (isoniazidem), anti-TNFa terapii je možno zahájit až po měsíci profylaktické léčby (5, 44, 67).

Z hlediska nádorů a zejména non-Hodgkinových lymfomů nejsou existující data zcela konzistentní, metaanalýza randomizovaných studií toto riziko popsala, zatímco údaje z velkých kohortových studií a registrů zvýšené riziko nepotvrzují. Nicméně recentní práce Marietta, et al. prokázala mírné zvýšení incidence kožních nádorů, zejména maligního melanomu (68). U léčby všemi anti-TNFa preparáty byla popsána možná pozitivita anti-nukleárních protilátek. Případy léky indukovaného lupusu jsou však po aplikaci těchto přípravků vzácné. Paradoxním nálezem při anti-TNF terapii je vzácně popisováno vzplanutí kožní psoriázy, která je jinak ve většině případů právě těmito inhibitory dobře kontrolována. Vzácné jsou rovněž kazuistiky popisující vznik demyelinizačních onemocnění při terapii anti-TNFa léky, která ale většinou po jejich vysazení mizí, či se podstatně lepší (5, 20, 67).

Mezi nejčastější projevy účinků spojených s infuzí rituximabu patří horečka, třes, hypotenze,

bronchospasmus či angioedém, ve většině případů lze těmito příznaky předejít zpomalením infuze a premedikací antihistaminiky a metylprednisolonem. U většiny nemocných dochází k signifikantní depleci B lymfocytů, která však není v naprosté většině případů spojena se snížením koncentrace imunoglobulinů a častějším výskytem infekčních komplikací. Byla rovněž popsána hematologická toxicita – neutropenie, trombocytopenie vyskytující se u malého procenta případů. Pozornost je třeba věnovat vyloučení přítomnosti viru hepatitidy B a C, při kterých by podání léku mohlo vést k rozvoji těžké infekce s poškozením jater. V souvislosti s podáním rituximabu byly popsány, byť vzácně, případy fatálního virového onemocnění CNS – tzv. progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) (5, 44, 69, 70).

Údaje o bezpečnosti abataceptu pocházejí zatím většinou z klinických studií, kde byly popsány alergické reakce, mírně vyšší riziko infekcí a zejména riziko vzplanutí obstrukční plicní choroby. Ačkoliv nebyl hlášen vyšší výskyt tuberkulózy, doporučuje se standardně provést TBC screening a vyloučit rovněž přítomnost hepatitidy B a C (5, 44).

Rozšiřující se spektrum biologických léků znamená významný průlom v léčbě revmatických chorob. Jedná se často o velmi heterogenní onemocnění, v jejichž patogenезi se mohou častokrát uplatňovat různé mechanismy. Širší spektrum léků umožňuje optimalizaci farmakoterapie. Stále však chybí optimální metoda identifikace vhodných nemocných pro biologickou léčbu. Přibývá důkazů o vhodnosti biologické terapie také v raných fázích revmatických chorob (časná revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida), což umožňuje v mnoha případech nástup remise a následné vysazení léčby. U etablované revmatoidní artritidy je vysazení biologické léčby kontroverzní otázkou a vede ve většině případů k opětovnému vzplanutí artritidy (5, 17).

Závažnou otázkou je také farmakoekonomická stránka léčby, která je finančně nesmírně náročná, nicméně v mnoha případech šetří drobné náklady ve zdravotnictví i sociální sféře, prodlužuje pracovní schopnost a soběstačnost. Zhodnocení skutečného farmakoekonomického významu biologické léčby je úkolem blízké budoucnosti (6, 7).

Článek přijat redakcí: 19. 9. 2011

Článek přijat k publikaci: 29. 11. 2011

Literatura

1. Cooksey R, Brophy S, Gravenor MB, et al. Frequency and characteristics of disease flares in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(5): 929–932.

2. Aletaha D, Smolen JS. The rheumatoid arthritis patient in the clinic: comparing more than 1,300 consecutive DMARD courses. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41(12): 1367–1374.

3. Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, et al. Autoimmunity and anti-TNF-alpha agents. *Autoimmun Rev* 2007; 7(1): 35–41.

4. Kukar M, Petryna O, Efthimiou P. Biological targets in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of current and in-development biological disease modifying anti-rheumatic drugs. *Biologics* 2009; 3: 443–457.

5. Olejárová M. Biologická léčba v revmatologii. Mladá Fronta 2010 ISBN 9788020422811.

6. Young A, Dixey J, Kulinskaya E, et al. Which patients stop working because of rheumatoid arthritis? Results of five years' follow up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Ann Rheum Dis* 2002; 61(4): 335–340.

7. Boonen A, van der Heijde D, Landewé R, et al. Work status and productivity costs due to ankylosing spondylitis: comparison of three European countries. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(5): 429–437.

8. Kvamme MK, Kristiansen IS, Lie E, Kvien TK. Identification of cutpoints for acceptable health status and important improvement in patient-reported outcomes, in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(11): 1664–1670.

9. Möller B, Aeberli D, Egli S, et al. Class-switched B cells display response to therapeutic B-cell depletion in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(3): R62.

10. Cantaert T, Brouard S, Thurlings RM, et al. Alterations of the synovial T cell repertoire in anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(7): 1944–1956.

11. Hueber AJ, McInnes IB. Immune regulation in psoriasis and psoriatic arthritis—recent developments. *Immunol Lett* 2007; 115: 114(2): 59–65.

12. Bacquet-Deschryver H, Jouen F, Quillard M, et al. Impact of three anti-TNFalpha biologics on existing and emergent autoimmunity in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy patients. *J Clin Immunol* 2008; 28(5): 445–455.

13. Nannini C, Cantini F, Niccoli L, et al. Single-center series and systematic review of randomized controlled trials of malignancies in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis receiving anti-tumor necrosis factor alpha therapy: is there a need for more comprehensive screening procedures? *Arthritis Rheum* 2009; 61(6): 801–812.

14. de Vlam K, Lories RJ. Update in treatment options for psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2009; 5(6): 779–788.

15. Goh L, Samanta A. A systematic MEDLINE analysis of the therapeutic approaches in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2009; 29(10): 1123–1135.

16. Combe B, Landewe RB, Lukas C, et al. EULAR recommendations for management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 66: 34–45.

17. Šenolt L. Perspektivy biologické léčby revmatoidní artritidy – nové terapeutické cíle. *Farmakoterapie* 2008; 4: 645–652.

18. Vencovský J, Tegzová D, Krofta K, Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti k biologické léčbě blokádou TNF – doplněk standardních léčebných postupů u revmatoidní artritidy. *Čes Revmatol* 2004; 12: 14–20.

19. Prevoo ML, van't Hof MA, Kupper HH, et al. Modified disease activity scores that include 28 joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44–48.

20. Bečvář R, Vencovský J, Němec P, Suchý D, Procházková L, Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. Účinnost a strategie léčby. *Čes Revmatol* 2007; 15: 73–90.

21. Furst E, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(Suppl 3): 2–25.

22. Štolfa J. Biologická léčba psoriatické artritidy. *Remedia* 2005; 15: 261–271.

23. Ebringer A. Theoretical models to explain the association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1990; 87: 151–163.
24. Reveille JD, Maganti RM. Subtypes of HLA-B27: history and implications in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Adv Exp Med Biol.* 2009; 649: 159–76.
25. Pavelka K, Štolfa J, Vencovský J. Doplněk standardních léčebných postupů u ankylozující spondylitidy. *Čes Revmatol* 2004; 12: 20–30.
26. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Katsikis P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1993; 36(12): 1681–1690.
27. Lamberg LA. A host of novel agents for treating psoriasis, psoriatic arthritis stir interest. *JAMA* 2003; 289: 2779–2783.
28. van Vollenhoven RF. New and future agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Discov Med.* 2010; 9(47): 319–327.
29. F Breedveld, P Emery, E Keystone, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63(2): 149–155.
30. Smolen JS, Han C, Bala M, et al. ATTRACT Study Group. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(4): 1020–1030.
31. Kobelt G, Jönsson L, Young A, Eberhardt K. The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatology (Oxford).* 2003; 42(2): 326–335.
32. Smolen JS, Han C, van der Heijde DM, et al. Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(6): 823–827.
33. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005; 52(2): 582–591.
34. Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, et al. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol.* 2008; 35(5): 869–876.
35. van der Bijl AE, Breedveld FC, Antoni CE, Kalden JR, et al. An open-label pilot study of the effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and previous infliximab treatment: relationship to reasons for failure and anti-infliximab antibody status. *Clin Rheumatol.* 2008; 27(8): 1021–1028.
36. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(1): 35–45.
37. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(6): 753–759.
38. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1326–1335.
39. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, Fischkoff SA, Chartash EK. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol.* 2003; 30(12): 2563–2571.
40. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54(1): 26–37.
41. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van den Bosch F, Wellborne F, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis* 2009; 68(5): 702–709.
42. Revicki DA, Luo MP, Wordworth P, Wong RL, Chen N, Davis JC Jr. ATLAS Study Group. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). *J Rheumatol* 2008; 35(7): 1346–1353.
43. Aarden L, Ruuls SR, Wolbink G. Immunogenicity of anti-tumor necrosis factor antibodies toward improved methods of anti-antibody measurement. *Curr Opin Immunol.* 2008; 20(4): 431–435.
44. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(6): 976–986.
45. Baumgartner SW, Fleischmann RM, Moreland LW, Schiff MH, Markenson J, Whitmore JB. Etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis with recent onset versus established disease: improvement in disability. *J Rheumatol* 2004; 31(8): 1532–1537.
46. Davis JC Jr, van der Heijde DM, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48(11): 3230–3236.
47. de Vlam K, Lories RJ. Efficacy, effectiveness and safety of etanercept in monotherapy for refractory psoriatic arthritis: a 26-week observational study. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(3): 321–324.
48. Voulgari PV. Golimumab: a new anti-TNF-alpha agent for rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010; 6(5): 721–733.
49. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor [alpha] given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(6): 789–796.
50. Ramiro S, van Tubergen AM, Landewé RB. RAPID and FAST4WARD trials: certolizumab pegol for rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010; 6(5): 713–720.
51. Hazes JM, Taylor P, Strand V, et al. Physical function improvements and relief from fatigue and pain are associated with increased productivity at work and at home in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49(10): 1900–1910. Epub 2010 Jun 14.
52. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(6): 805–811.
53. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood.* 1998; 15: 92(6): 1927–1932.
54. Heinzerling L, Dummer R, Kempf W, et al. Intraleisional therapy with anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary cutaneous B-cell lymphoma. *Arch Dermatol.* 2000; 136(3): 374–378.
55. Cohen SB. Updates from B Cell Trials: Efficacy. *J Rheumatol Suppl.* 2006; 77: 12–7.
56. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(5): 1390–1400.
57. Looney RJ. B cell-targeted therapy for rheumatoid arthritis: an update on the evidence. *Drugs.* 2006; 66(5): 625–639.
58. Westhovens R, Luggen M, Russell A, et al. Abatacept provides durable improvements in RA disease status and a consistent safety profile through 3 years in the aim and attain trials. *Reumatology* 2008; 47(Suppl 2): 46.
59. Emery P, Kremer JM, Moreland R, et al. Long-term efficacy and safety of abatacept through 5 years of treatment in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate. *Rheumatology* 2008; 47(Suppl 2): 48.
60. Li T, Gignac M, Wells G, et al. Decreased external home help use with improved clinical status in rheumatoid arthritis: an exploratory analysis of the Abatacept in Inadequate responders to Methotrexate (AIM) trial. *Clin Ther.* 2008; 30(4): 734–748.
61. Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(8): 1096–1103.
62. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition on therapy. *Mod Rheumatol.* 2009; 19(1): 12–19.
63. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 88–96.
64. Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(8): 1096–1103.
65. Cunnane G, Madigan A, Murphy E, et al. The effects of treatment with interleukin-1 receptor antagonist on the inflamed synovial membrane in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40: 62–69.
66. Pavelka K, Forejtová S, Štolfa J, et al. Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA. *Clin Exp Rheumatol.* 2009; 27(6): 958–963.
67. Vencovsky J. A výbor České revmatologické společnosti. Bezpečnost biologické léčby – Doporučení České revmatologické společnosti. *Čes Revmatol* 2009; 17(3): 146–160.
68. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(11): 1895–1904.
69. Strangfeld A, Hierse F, Rau R, et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(1): R5.
70. Jansen TL. When rheumatology meets hepatology: are anti-TNFs safe in hepatitis B virus carriers? *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(1): 103.

MUDr. Hana Ciferská, Ph.D.

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
hana.ciferska@volny.cz