

Biologická terapie v revmatologii

Hana Ciferská¹, Pavel Horák¹, Jan Strojil², Martina Skácelová¹

¹III. interní klinika FN a LF UP v Olomouci

²Ústav farmakologie, LF UP v Olomouci

Článek si klade za úkol seznámit čtenáře s postavením a využitím biologické léčby u vybraných revmatických onemocnění. Prudký rozvoj biologické terapie v posledních dvou dekáдах a její zavedení 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. Autoři se zabývají vybranými skupinami biologických léků, jejich indikacemi, monitorací účinnosti, nežádoucími účinky a některými úskalími využití těchto léků.

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

Biological therapies in rheumatology

The goal of this short review is to inform readers about the position and utilization of biological agents in therapy of selected rheumatic disorders. The advancement of biological agents in last two decades and their introduction 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 authors discuss 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.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(4): 197–206

Úvod

Chronická autoimunitní kloubní onemocnění tvoří heterogenní skupinu autoimunitních abnormalit. Jejich manifestace se neomezuje pouze na klouby, ale mají i mnohé mimokloubní projevy, které limitují celkovou prognózu nemocných. Revmatoidní artritida (RA), psoriatická artritida (PsA) a ankylozující spondylitida (AS) svým průběhem postihují pohybový aparát. Klinicky aktivní a agresivní kloubní onemocnění, které nereaguje na konvenční terapii chorobu modifikující léky (DMARD), vede k postupnému rozvoji nenávratných strukturálních kloubních změn. Ztráta funkce kloubů a chronická bolest výrazně ovlivňují pohybové funkce a tím i soběstačnost a pracovní uplatnění nemocných. Narůstající incidence autoimunitních kloubních onemocnění v populaci produktivního věku vede k významným ekonomickým následkům (1).

Přesný patogenetický mechanismus vzniku těchto onemocnění dosud není plně objasněn. Je však zřejmé, že dochází k výrazné alteraci imunitního systému na úrovni deregulace prozánětlivých mechanismů humorální i buněčné imunity. Přežívání autoreaktivních klonů B a T lymfocytů vede k narušení imunitního systému a prohloubení chronického zánětu ústího k tkáňovému poškození.

Interleukin-6 (IL-6) se podílí na diferenciaci B lymfocytů na plazmatické buňky a aktivaci T lymfocytů. Rovněž stimuluje proliferaci syno-

viálních fibroblastů a diferenciaci osteoblastů. Tumor nekrotizující faktor α (TNF α) hraje roli v regulaci buněčné zánětlivé odpovědi (stimulaci exprese HLA molekul, angiogenezi, expresi adhezivních molekul a diferenciaci osteoklastů). Tento monomerní protein vyskytující se jak v transmembránové, tak v solubilní formě působí jako stimulant a regulátor pro další cytokiny, např. IL-1, IL-6, prostaglandiny a další (2, 3). Nízké hladiny TNF α zvyšují náchylnost k oportunním infekcím. Naopak jeho nadměrná exprese vede k alteraci zánětlivé odpovědi a potenciaci vzniku autoimunitních onemocnění. Zvýšené hladiny TNF α byly naměřeny v synoviální tekutině nemocných s RA, v séru a placích u PsA a v biosiích sakroiliakálních kloubů u AS.

K základní terapii RA patřily řadu let glukokortikoidy společně s nesteroidními antirevmatiky (NSA). NSA mají pouze symptomatický účinek bez vlivu na progresi choroby. Postupné zavádění DMARD – antimalarik, methotrexátu, solí zlata, penicilaminu, azathioprinu, cyklosporinu a leflunomidu vedlo ke zlepšení prognózy nemocných. Nicméně u velmi agresivních forem RA jejich použití nevede k navození plné remise onemocnění a nezabraňuje rentgenové progresi. U PsA je situace v podstatě obdobná. Systémové podávání steroidů je spjaté s vyšším rizikem exacerbace kožního postižení, proto se preferuje spíše jejich lokální aplikace. Chorobu modifikující léky, jako například methotrexát či sulfasalazin,

nemají zdaleka takový terapeutický efekt jako u RA. Alternativu pro ovlivnění kožních i kloubních projevů choroby představuje leflunomid.

Farmakoterapie AS byla donedávna omezena na nesteroidní antirevmatika či sulfasalazin v případě přítomnosti výrazné periferní artritidy či entezopatie a na lokální podávání glukokortikoidů (4, 5).

Objev syntézy monoklonálních protilátek Georgem F. Köhlerem a Caesarem Milsteinem (oceněný Nobelovou cenou 1984) umožnil rozvoj biologických přípravků, které cíleně ovlivňují zánětlivou odpověď na molekulární úrovni. Terapeutický zásah do jednotlivých nosných pílířů akcelerované imunitní odpovědi prostřednictvím monoklonálních protilátek se stal relativně efektivní cestou k dosažení remise chronických zánětlivých kloubních onemocnění. Biologická terapie revmatoidní a psoriatické artritidy, jakož i ankylozující spondylitidy, se stala v průběhu poslední dekády nedílnou součástí léčby nemocných s vysokou aktivitou onemocnění. Její zavedení vede nejen k zlepšení prognózy a kvality života těchto pacientů, ale má i přímý pozitivní farmako-ekonomický dopad (6).

Indikace biologické terapie a monitorace terapeutické odpovědi

Heterogenita příznaků a mimokloubních manifestací u RA, PsA a AS vyžaduje pečlivé

a přesné monitorování terapeutické odpovědi s včasným zachycením relapsu onemocnění. Průběh onemocnění je v některých případech monocyklický s jedním vzplanutím s následnou celoživotní remisí nebo má protahovaný mírný charakter táhnoucí se po celý život nemocného. Častější je však střídání relapsů s remisemi, avšak se setrvalou progresí. U nezanedbatelného procenta nemocných dochází k prudké manifestaci a setrvalé progresi postižení neregující na terapii a vedoucí k rychlé invalidizaci nemocného. Hlavním cílem léčby RA je navození remise nebo stavu blízkého remise, čili princip „treat to target“ – léčba směřující k cíli (6, 7). S nástupem nových léčebných možností je potřebná individualizace léčby. Pečlivé rozhodnutí o terapeutickém plánu vede nejen k navození remise onemocnění, ale i k účelnému vynaložení nákladů (8).

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je chronické autoimunitní zánětlivé onemocnění s charakteristickým polyartikulárním kloubním postižením. Je spojeno s řadou mimokloubních projevů postižujících řadu systémů – kardiovaskulární, plicní, kožní či nervový. Zkracuje střední délku života nemocných průměrně o 8–10 let (8). 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 dosahující hodnoty DAS28 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 remise.

Dle doporučení ČRS je indikován k biologické terapii nemocný s vysokou aktivitou onemocnění hodnocenou DAS28 s anamézou 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. Biologickou léčbu je třeba ve většině případů kombinovat s methotrexátem či jiným chorobu modifikujícím lékem. K terapii RA jsou užívány TNF α inhibitory, monoklonální protilátky

proti antigenu CD20, inhibitory kostimulace T lymfocytů a inhibitor IL-6 (9, 10, 11).

Psoriatická artritida

Lupenka (psoriáza) je chronické autoimunitní onemocnění kůže, které může mít i mimokožní manifestace. Jednou z nejdůležitějších mimokožních manifestací je artritida či entezitida, které se mohou projevit i před rozsevem exantému. Indikace biologické terapie u psoriatické artritidy předpokládá přítomnost aktivního onemocnění, u kterého selhala terapie chorobu modifikujícími léky (3 a více oteklých a bolestivých kloubů, raní ztuhlost, vysoké hodnoty vizuální analogové škály a laboratorní známky zánětu – sedimentace erytrocytů a CRP) (12).

Ankylozující spondylitida

Ankylozující spondylitida (Bechtěrevova choroba) je charakteristická postižením páteře (spondylitida, sakroileitida) a v některých případech i přítomností periferní artritidy či entezitidy. Může se vyskytnout postižení očí (uveitida) či doprovodná kolitida. Dobře známá je genetická souvislost s HLA-B27 antigenem. Biologická terapie je u AS indikována v případě selhání terapie alespoň dvěma nesteroidními antirevmatiky, sulfasalazinem, nebo lokální aplikace steroidů u nemocného s vysokou aktivitou onemocnění. Ta je vyhodnocována ve dvou následujících kontrolách v odstupu minimálně 4 týdnů a má být dokumentována elevace CRP \geq 10 mg/l a klinická aktivita hodnocená skórovacím systémem BASDAI (The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) \geq 40 mm. Biologická terapie (anti-TNF α preparáty) je ve většině případů podávána v monoterapii (13).

Biologické preparáty – rozdělení a charakteristika

Účelem biologické terapie je navodit a udržet remise onemocnění zásahem do cytokinové sítě, působením na depleci B lymfocytů nebo inhibicí aktivity T lymfocytů či dalšími mechanismy. Nejpočetnější a nejdéle používanou skupinou preparátů v terapii revmatických onemocnění jsou inhibitory TNF α . Nomenklatura

anticytokinových preparátů se řídí strukturou a funkcí těchto přípravků (tabulka 1) (9).

1) Inhibitory TNF α

Již v roce 1993 publikovali M. Elliott a R. N. Maini pilotní studii o využití chimérické anti-TNF α protilátky – infliximabu – v terapii RA (14). Dnes tvoří anti-TNF α preparáty nejvíce využívanou skupinu biologik v terapii revmatických onemocnění s dynamickým vývojem a s nově vyvíjenými preparáty (tabulka 2).

a) Infliximab

Infliximab je chimérická monoklonální IgG1 protilátka namířená proti TNF α , její molekula je složená z Fc fragmentu humánního imunoglobulinu, na něž je navázána část myšního Fab. Mechanismem účinku je vazba jak na solubilní, tak na transmembránovou formu TNF α . Ten je tímto inaktivován a zbaven schopnosti vazby na buněčné receptory. Infliximab není schopen blokovat TNF- β , ovlivňuje nicméně další cytokiny a chemokiny, například interleukiny (IL-1 β , IL-6, IL-8) (14). Infliximab je podáván v intravenózní infuzi (tabulka 2). Iničiální dávka je u RA 3 mg/kg v týdnech 0, 2, 4 a dále jsou pak infuze podávány co 8 týdnů. Řadou klinických studií byla potvrzena vyšší účinnost kombinované terapie s methotrexátem oproti monoterapii, například studie ATTRACT, nebo studie ASPIRE (15, 16). Dávkování a intervaly se liší u AS a PsA, kde je iničiální dávka 5 mg/kg opakovaná po 2 a 4 týdnech následně v intervalech 6–8 týdnů. Postupný nástup remise onemocnění byl prokázán při monoterapii infliximabem již po dvou týdnech u psoriatické artritidy (studie ASSERT) (17). U PsA dochází při terapii infliximabem k regresi jak kloubního, tak kožního nálezu (studie IMPACT) (18).

Opakovaná intravenózní podávání chimérické protilátky mohou vyvolat tvorbu protilátek namířených proti myšimu fragmentu Fc – HACA (humánní anti-chimérické protilátky). Vznik protilátek vede ke snížení účinnosti preparátu (19) (tabulka 3, graf 1).

b) Adalimumab

Adalimumab je na rozdíl od infliximabu plně humánní monoklonální protilátka třídy IgG1

Tabulka 1. Nomenklatura anticytokinových molekul dle struktury a funkce

Nomenklatura anticytokinových preparátů	
-cept	fuzní proteiny Fc fragmentu lidského IgG1 a receptoru
-mab	monoklonální protilátka (mAb)
-ximab	chimerická mAb
-mumab	humanizovaná mAb

Tabulka 2. Přehled, rozdělení a terapeutické využití biologických preparátů (9)

Přehled a rozdělení biologických preparátů					
Název	Mechanismus účinku	Indikace v ČR	Poločas eliminace	Dávkování	
Infliximab	Remicade®	inhibitor TNF- 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®	inhibitor TNF- α	RA, AS, PsA, JIA psoriáza Crohnova choroba	10–20 dní	40 mg s. c. jednou za 2 týdny
Etanercept	Enbrel®	inhibitor TNF- 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®	inhibitor TNF- α	RA, AS, PsA	7–20 dní	subkutánně 50 mg, jednou za 4 týdny
Certolizumab pegol	Cimzia®	inhibitor TNF- 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 TNF α , RA	20,8 dne	dvě i. v. infuze s 1 g rituximabu s odstupem 2 týdnů
Abatacept	Orencia®	inhibitor kostimulace	selhání TNF α , RA, JIA	13,1 dne	i. v. infuze v týdnech 0, 2, 4 a dále každé 4 týdny hmotnost < 60 kg 0,5 g hmotnost 60–100 kg 0,750 g hmotnost > 100 kg–1 g
Tocilizumab	RoACTEMRA®	inhibitor IL-6	selhání TNF α , RA	8–14 dní	každé 4 týdny – 8 mg/kg (event. 4 mg/kg) v i. v. infuzi

JIA – juvenilní idiopatická artritida, RA – revmatoidní artritida, AS – ankylozující spondylitida, PsA – psoriatická artritida

proti TNF α . Vazba na solubilní i membránový TNF α se děje s vysokou afinitou a specificitou. Vazba na TNF β nebyla prokázána. Podávání adalimumabu snižuje jak hladiny interleukinů (IL-1 a IL-6), tak i hladiny metaloproteináz. Laboratorně je u nemocných zjištěn pokles reaktantů zánětu CRP a sedimentace erytrocytů. Interval subkutánního podávání je 14 dní (tabulka 2). Souběžná terapie s methotrexátem u RA prodlužuje poločas eliminace adalimumabu. I u této látky může dojít po čase ke vzniku protilátek HAHA (lidské anti-humánní protilátky). Účinnost kombinované terapie u RA s methotrexátem byla potvrzena jak studií ARMADA, tak studiemi STAR a PREMIERE. Nemocní dosahovali snáze remise a rovněž došlo k výraznému ovlivnění rentgenové progresy hodnocené Sharpovým skóre (20, 21, 22).

Podávání adalimumabu u nemocných AS ve studii ATLAS prokázalo jak zlepšení celkového performance statusu hodnoceného skórovacími systémy hodnotícími aktivitu onemocnění (BASDAI), tak ke snížení akutních reaktantů zánětu.

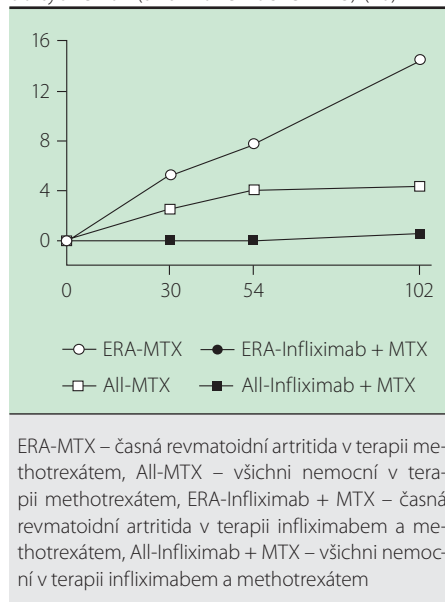
Rozsáhlá studie ADEPT prokázala dobrou účinnost podávání adalimumabu jak na kloubní, tak kožní projevy psoriázy (23, 24) (tabulka 3, graf 2).

c) Etanercept

Etanercept je fuzní protein složený z Fc oblasti lidského IgG a z extracelulární domény receptoru p75 pro tumor nekrotizující faktor.

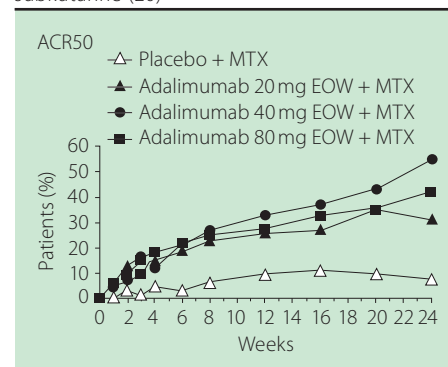
Tato molekula má dimerickou strukturu a působí jako kompetitivní inhibitor vazby TNF α na jeho buněčné receptory. Tím dochází k inhibici aktivace zánětlivého signálu prostřednictvím TNF α . Podává se v dávce 25 mg subkutánně 2x týdně, alternativou je možnost podání 50 mg subkutánně 1x týdně (tabulka 2). Dávkování se neliší mezi RA, PsA a AS (9), 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

Graf 1. Studie ATTRACT – Medián změn radiologické progresy u nemocných s RA a s časnou RA ve skupinách léčených methotrexátem a kombinovanou terapií infliximab + methotrexát od počátku podávání do týdne 102 (trvání onemocnění ≤ 3) (40)

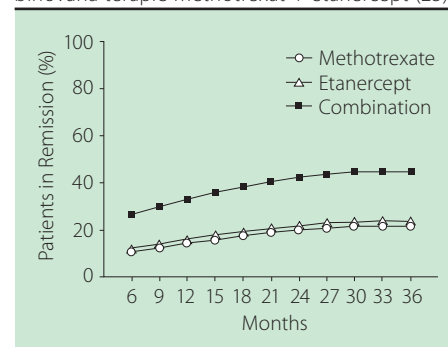


podporují mimo jiné i výsledky studie TEMPO (25) (tabulka 3, graf 3).

Graf 2. Studie ARMADA – Procento nemocných s RA, kteří dosáhli remise dle kritérií ACR50 v průběhu terapie s methotrexátem a placebem, nebo methotrexátem a adalimumabem podávaným jednou za 14 dní v dávkách 20 mg, 40 mg a 80 mg subkutánně (20)



Graf 3. Studie TEMPO – Procento nemocných s RA v remisii hodnocených DAS28 skóre rozdělených dle podávané terapie – methotrexát, etanercept a kombinované terapie methotrexát + etanercept (25)



Tabulka 3. Stručný přehled vybraných klinických studií s biologickými preparáty

Stručný přehled vybraných klinických studií			
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, steroidy)
		AS	Placebo vs. INF, remise u INF, navozující studie EASIC, hodnocena rtg a MR progresse
		PsA	IMPACT
Adalimumab	RA	ARMADA	Placebo+MTX, ADA 20 mg+MTX, ADA 40 mg+MTX, ADA80 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 u 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	Davis et al.	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 remise 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-TNF α 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 glukokortikoidy 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

Tabulka 3. Pokračování

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 bezpečnostikombinací, 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 TCZ v monoterapii
		OPTION	TCZ+MTX vs. placebo+MTX – 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 TCZ
		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 progresse

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

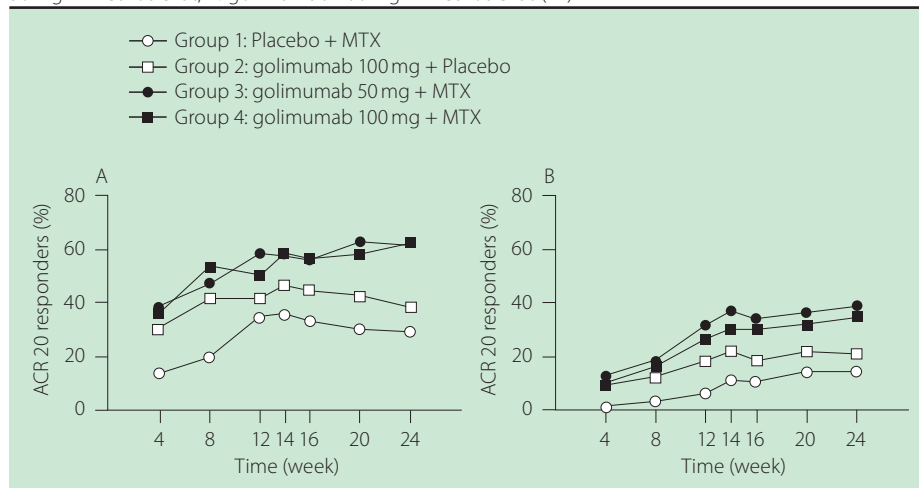
d) Golimumab

Golimumab je plně humánní monoklonální protilátka proti TNF α . Molekula golimumabu je schopna vytvořit stabilní komplexy jak se solubilní, tak i s transmembránovou formou TNF α . Golimumab se podává zatím pouze subkutánně v měsíčních intervalech, možnosti jeho intravenózního podávání jsou předmětem výzkumu. Efektivita terapie u různých populací nemocných s RA byla potvrzena studii GO-BEFORE, GO-FORWARD či GO-AFTER. Studie GO-RAISE u AS prokázala dobrou účinnost terapie golimumabem na aktivitu AS. Studie GO-REVEAL u PsA rovněž prokázala dobrou terapeutickou odpověď se zpomalením rentgenové progresse a zlepšením kožního nálezu (26, 27) (tabulka 3, graf 4).

e) Certolizumab pegol

Certolizumab pegol se skládá z Fab části humanizované monoklonální protilátky proti TNF, neobsahuje Fc část imunoglobulinu odpovědnou za aktivaci komplementu, místo toho jsou na Fab část navázány dvě molekuly polyetylen glykolu. 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 2). U RA pacientů je preferovaná a terapeuticky efektivnější kombinovaná terapie s methotrexátem (studie FAST4WARD, RAPID 1 a 2). Terapie certoli-

Graf 4. Studie GO-FORWARD – Procento nemocných s RA dosahujících remise dle ACR20 a ACR50 rozdělených podle terapie do skupin 1. placebo + methotrexát, 2. golimumab 100 mg + placebo, 3. golimumab 50 mg + methotrexát, 4. golimumab 100 mg + methotrexát (27)



zumabem je zatím indikována jen pro nemocné s RA, v některých zemích je také registrován pro Crohnovu chorobu (28, 29) (tabulka 3, graf 5).

2) Terapie ovlivňující B lymfocyty

Mnohé léky nyní využívané v terapii revmatických chorob měly původní uplatnění v léčbě nádorových onemocnění. Jedním z těchto preparátů je i rituximab používaný již řadu let v terapii non-Hodgkinských lymfomů (tabulka 2) (30).

Rituximab

Rituximab je chimerická 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. Tohoto efektu lze využít v léčbě revmatoidní artritidy. Rituximab patří k lékům druhé volby po selhání anti-TNF α . Studie DANCER a REFLEX prokázaly účinnost intravenózně podaného rituximabu u nemocných s velmi aktivním onemocněním nereagujícím na dosud podanou anti-TNF α terapii (31, 32) (tabulka 3, graf 6).

3) Terapie ovlivňující T lymfocyty

Aktivace T lymfocytů představuje klíčový bod v průběhu zánětlivého procesu. Prezentace

(auto) antigenu probíhá prostřednictvím antigen prezentujících buněk s účastí antigenů histokompatibilního systému II, T buněčných receptorů a kostimulačních molekul. Snížení aktivity imunokompetentních T buněk vede k potlačení zánětlivého procesu a umožňuje terapeutické ovlivnění autoimunitního procesu (9).

Abatacept

Molekula abataceptu je solubilní fuzní 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 2). Studie AIM a ATTEST potvrdila dobrou terapeutickou účinnost abataceptu v terapii RA nedostatečně odpovídající na metotrexát jakož i při selhání anti-TNF α terapie (59, 60). Studie ATTEST prokázala srovnatelnou účinnost abataceptu v porovnání s určitou tendencí k nárůstu efektu léčby v čase infliximabem (33, 34) (tabulka 3, graf 7).

4) Inhibice IL6

Interleukin 6 patří ke klíčovým prozánětlivým cytokinům a jako takový představuje vhodný terapeutický cíl u RA s vysokou klinickou aktivitou.

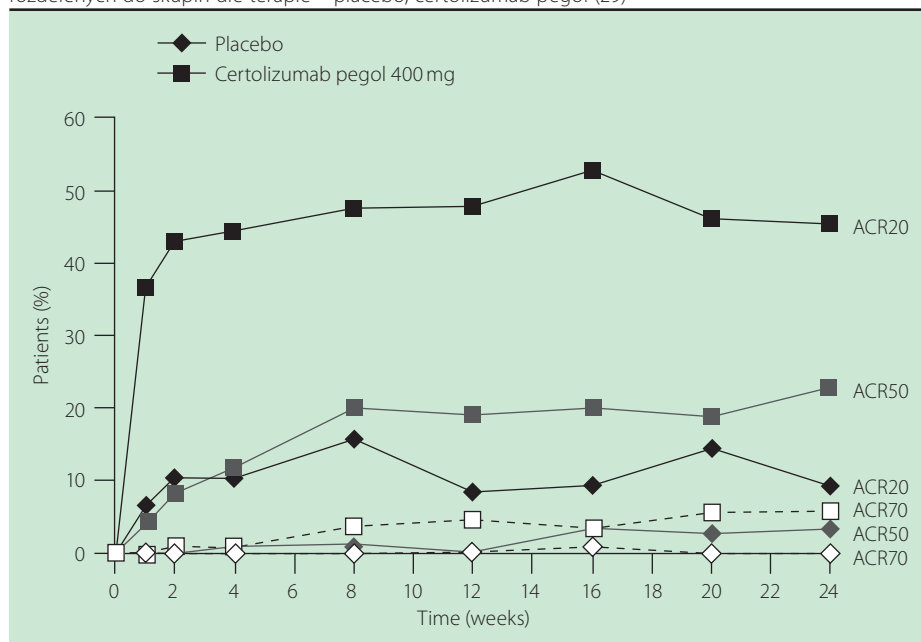
Tocilizumab

Tocilizumab patří do rodiny humanizovaných monoklonálních protilátek 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 blokovat jeho prozánětlivé působení. Intravenózní podávání je dnes indikováno u vysoce aktivní RA, u které selhala předchozí terapie jinými biologickými preparáty (tabulka 2), 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 progresy u různých populací pacientů s RA. Studie SATORI potvrdila poprvé v historii biologické léčby superioritu klinického efektu monoterapie tocilizumabem nad monoterapií methotrexátem (35, 36) (tabulka 3, graf 8).

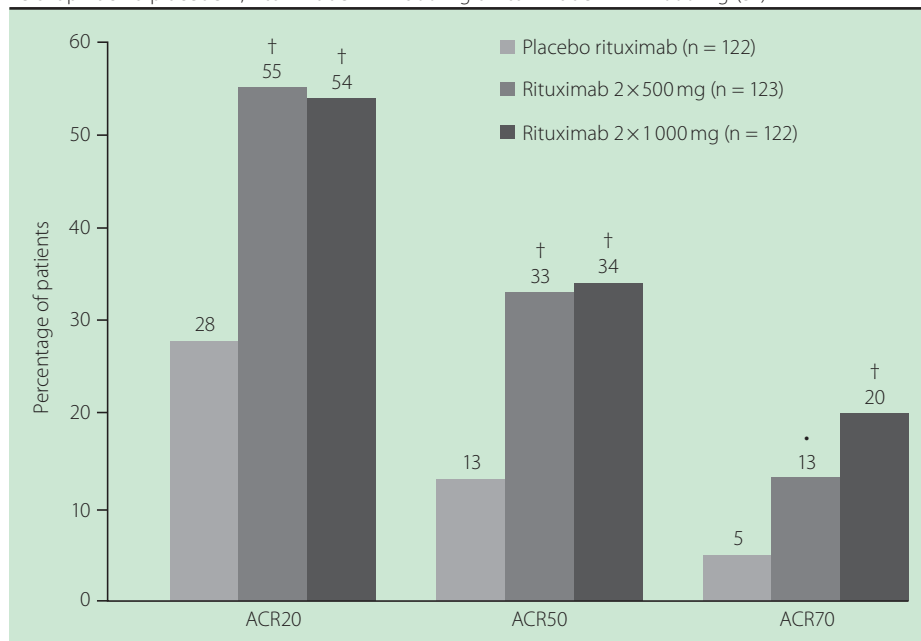
5) Inhibice IL-1

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

Graf 5. Studie FAST4WARD – Procento nemocných s RA dosahujících remise dle ACR20, ACR50 a ACR70 rozdělených do skupin dle terapie – placebo, certolizumab pegol (29)



Graf 6. Studie DANCER – Procento nemocných s RA dosahujících remise dle ACR20, ACR50 a ACR70 ve skupinách s placebem, rituximabem 2 × 500 mg a rituximabem 2 × 1 000 mg (31)



Anakinra je rekombinantní lidský receptor IL-1 (rHL1Ra), je v některých zemích registrovaná pro léčbu revmatoidní artritidy. Je efektivní rovněž v léčbě periodických horečnatých autoimunitních syndromů zvaných TRAPS (TNF receptor-1 spojený periodický syndrom). V ČR není registrovaná (37).

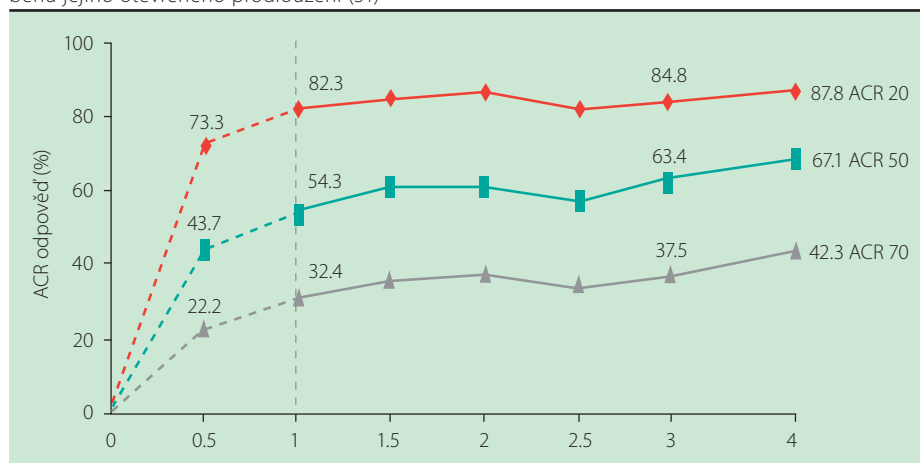
Rizika a nežádoucí účinky biologické terapie

Biologická terapie s sebou i přes svůj nesporný benefit přináší také rizika spojená s mechanismem jejich účinku, a to inhibice klíčových

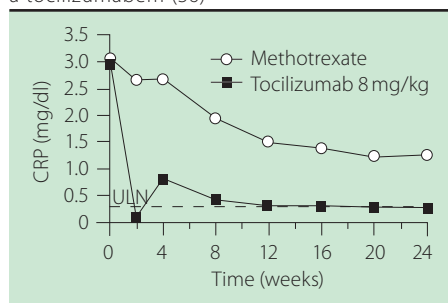
míst imunitního systému. Léčba sice dokáže navodit v optimálním případě remisi onemocnění, zpomalí či eventuálně zastaví jeho radiografickou progresi, ale samotné onemocnění vyléčit nedokáže. U mnoha nemocných je nutná dlouhodobá expozice léku, u jiných dochází k selhávání biologických preparátů s nutností jejich změny v průběhu léčby (10, 11).

Již v průběhu klinických studií byly zaznamenány některé nežádoucí účinky a komplikace. Velmi cenné informace o výskytu nežádoucích účinků léčby poskytují národní registry biologické léčby. V České republice je to registr ATTRA (38).

Graf 7. Výsledky studie kombinující data studií AIM a ATTEST prokazující setrvalou účinnost přípravku abataceptu hodnocenou kritérii ACR20, ACR50 a ACR 70 ve dvojitě zaslepené fázi studie, jakož i v průběhu jejího otevřeného prodloužení (31)



Graf 8. Studie AMBITION – Pokles CRP v průběhu 24 týdnů ve skupině nemocných s RA rozdělených dle terapie na skupinu léčenou methotrexátem a tocilizumabem (36)



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-TNF α terapii je možno zahájit po měsíci profylaktické léčby (9, 12, 13).

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. U léčby všemi anti-TNF α preparáty byla popsána možná pozitivita antinukleárních protilátek. Případy léky indukovaného lupusu jsou však po aplikaci těchto přípravků vzácné. Paradoxním nálezem při anti-TNF terapii je vzácně popisovano 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-TNF α léky, které ale

většinou po jejich vysazení mizí či se podstatně lepší (9, 11).

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) (39).

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 (10, 11, 12).

Budoucnost biologické terapie

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 iden-

tifikace vhodných nemocných pro biologickou léčbu. Přibývá důkazů o vhodnosti biologické terapie také v raných fázích revmatických chorob (raná revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida), což umožňuje ve 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 (8, 9).

Závažnou otázkou překračující rámec oboru revmatologie je také farmakoekonomická stránka léčby, která je finančně nesmírně náročná, nicméně v mnoha případech šetří druhotné náklady ve zdravotnictví i sociální sféře, prodlužuje práceschopnost a soběstačnost. Zhodnocení skutečného farmakoekonomického významu biologické léčby je úkolem blízké budoucnosti.

Současná biologická léčba je aplikována parenterálně, není prosta v některých případech i závažných nežádoucích účinků a je nákladná. To vede ke snaze získat levnější a bezpečné léky v perorálně dostupné formě, které budou přinejmenším stejně účinné jako současná biologická léčba. Budoucnost léčby zánětlivých artritid je spatřována v tzv. malých molekulách. Jedná se zejména o enzymatické inhibitory – inhibitory proteolytických enzymů (anti-MMPs), inhibitory enzymů konvertujících neaktivní formy TNF- α nebo IL-1, perorální inhibitory TNF- α a inhibitory molekul signální transdukce (janus kinázy, MAP kinázy) (1, 8). Zda tyto léky někdy nahradí biologické působky, ukáže teprve budoucnost.

Literatura

1. 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.
2. Hueber AJ, McInnes IB. Immune regulation in psoriasis and psoriatic arthritis—recent developments. *Immunol Lett*. 2007; 114(2): 59–65.
3. Bacquet-Deschryver H, Jouen F, Quillard M, et al. Impact of three anti-TNF α biologics on existing and emergent autoimmunity in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy patients. *J Clin Immunol*. 2008; 28(5): 445–455.
4. Atzeni F, Turiel M, Capsoni F, et al. Autoimmunity and anti-TNF- α agents. *Autoimmun Rev*. 2007; 7(1): 35–41.
5. 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.
6. 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; 15; 61(6): 801–812.
7. Combe B, Landewe RB, Lukas C, et al. EULAR recommendations for management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 66: 34–45.

8. Šenolt L. Perspektivy biologické léčby revmatoidní artritidy – nové terapeutické cíle. *Farmakoterapie* 2008; 4: 645–652.
9. Olejárová M. Biologická léčba v revmatologii. Mladá Fronta 2010 ISBN 9788020422811.
10. 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.
11. 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.
12. Štolfa J. Biologická léčba psoriatické artritidy. *Remedia* 2005; 15: 261–271.
13. Pavelka K, Štolfa J, Vencovský J. Doplněk standardních léčebných postupů u ankylozující spondylitidy. *Čes Revmatol* 2004; 12: 20–30.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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): 1021–108.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Revicki DA, Luo MP, Wordsworth 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.
24. 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.
25. van der Heijde D, Klareskog L, Landewé R, et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(12): 3928–3939.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Looney RJ. B cell-targeted therapy for rheumatoid arthritis: an update on the evidence. *Drugs*. 2006; 66(5): 625–639.
33. 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.
34. Schiff M, Keiserman M, Coddling 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): 1096–10103.
35. 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 therapy. *Mod Rheumatol*. 2009; 19(1): 12–19.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Vencovský J. a výbor České revmatologické společnosti. Bezpečnost biologické léčby – Doporučení České revmatologické společnosti. *Čes Revmatol* 2009; 17(3): 146–160.
40. Breedvela F, Emery P, Neystone E, et al. Anifliximab in active early rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis*. 2004; 63(2): 149–155.

MUDr. Hana Ciferská, Ph.D.

III. interní klinika, FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
hana.ciferska@volny.cz