

Biologická terapie revmatických onemocnění

L. Procházková, J. Böhmová, M. Souček

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Pokroky v chápání patogeneze autoimunitních onemocnění během posledních dvou desetiletí vedly k novým terapeutickým cílům, jejichž dosažení vyžaduje nové léčebné postupy. Tzv. biologické léky doplňují nebo nahrazují konvenční imunosupresivní terapii autoimunitních onemocnění. Celosvětově jsou v terapii revmatických onemocnění v současnosti používány preparáty blokující TNF α a IL-1, ve fázi klinických zkoušení či probíhající registrace jsou látky blokující IL-6, protilátky proti B lymfocytům a blokáda aktivace T buněk inhibicí kostimulace pomocí CTLA4Ig. V České republice jsou schváleny k léčbě revmatických onemocnění – revmatoidní artritidy, ankylozující spondylitidy a psoriatické artritidy – preparáty blokující TNF α . Terapie těmito léky je soustředěna do center biologické léčby a pacienti jsou zařazováni do registru léčených preparáty blokujícími TNF α (ATTRA), jež umožňuje dlouhodobé sledování účinnosti i toxicity.

Klíčová slova: revmatická onemocnění – TNF α – TNF α blokující léky – biologická terapie

Biological treatment of rheumatic diseases

Summary: During recent two decades the progress in the understanding of the pathogenesis of the autoimmune diseases have led to new treatment targets, whose achievement claims new therapeutic advancements. Biological drugs complete or replace conventional immunosuppressive therapies in the treatment of autoimmune diseases. In the treatment of rheumatic diseases are currently used TNF α inhibitors and blockade of the IL-1, in phase of clinical trials or actual registration are agents blocking IL-6, the antibodies against B cell and inhibition of activation of T-cells by costimulating blockade with CTLA4Ig. In the Czech Republic are for treating of rheumatic diseases approved TNF blocking drugs. Treatment with this drugs is centred in biological therapy centres and patients are enrolled into Registry of patients treated with anti TNF α drugs (ATTRA), which enable long-term observation of efficacy and toxicity.

Key words: rheumatic diseases – TNF α – TNF blocking agents – biological treatment

Úvod

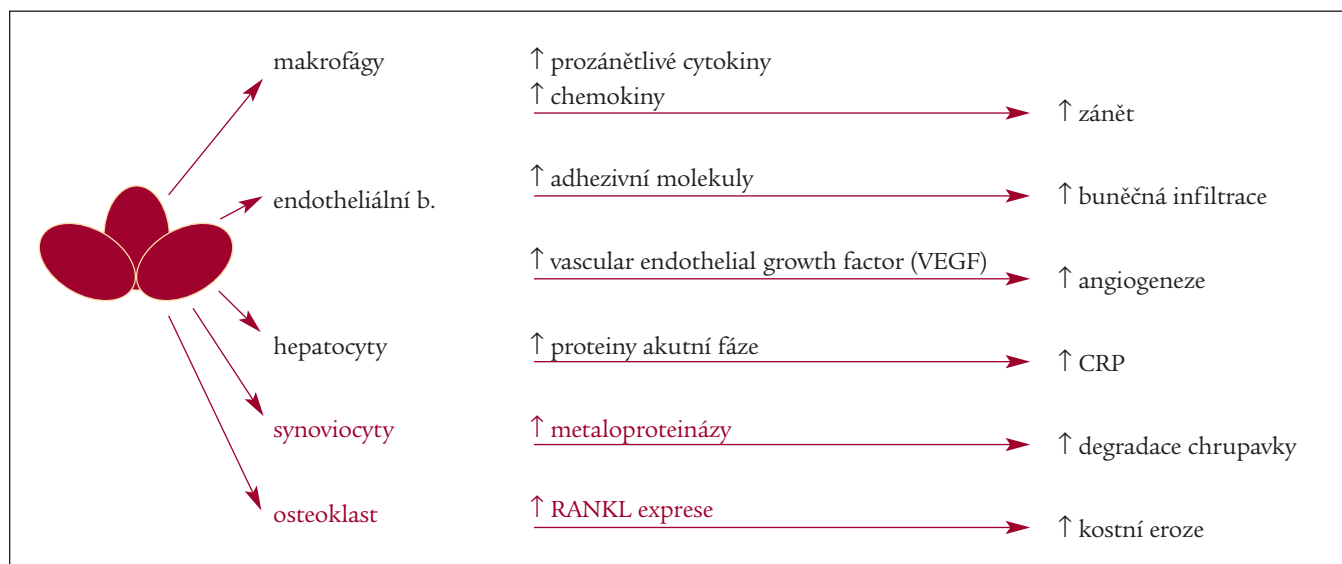
Pod souhrnným názvem biologická léčba rozumíme zejména terapii zaměřenou proti prozánětlivým cytokinům (tumor nekrotizující faktor α – TNF α , interleukin 1 – IL-1, interleukin 6 – IL-6), dále protilátky proti B buňkám a blokátory kostimulace. Biologická terapie zaujímá své místo v revmatologii od roku 1998, kdy byla zavedena do léčby revmatoidní artritidy (RA). Od roku 2003 je indikace této terapie rozšířena o ankylozující spondylitidu (SpA) a psoriatickou artritidu (PsA). V České republice jsou schváleny k léčbě revmatických onemocnění – revmatoidní artritidy, juvenilní idiopatické artritidy (JIA), ankylozující spondylitidy a psoriatické artritidy – preparáty blokující TNF α . Pro terapii RA a PsA jsou uží-

vány všechny 3 toho času dostupné anti-TNF preparáty, pro léčbu SpA je určen infliximab a etanercept (indikace pro adalimumab je plánována na 2. pololetí roku 2006). Pro terapii JIA je schválen zatím pouze etanercept. Mimo revmatologii je terapie TNF blokátory indikována pro léčbu Crohnovy nemoci (aktuálně infliximab, indikace pro adalimumab je plánována na rok 2007, etanercept je v této indikaci neúčinný) a nejnověji i psoriázy.

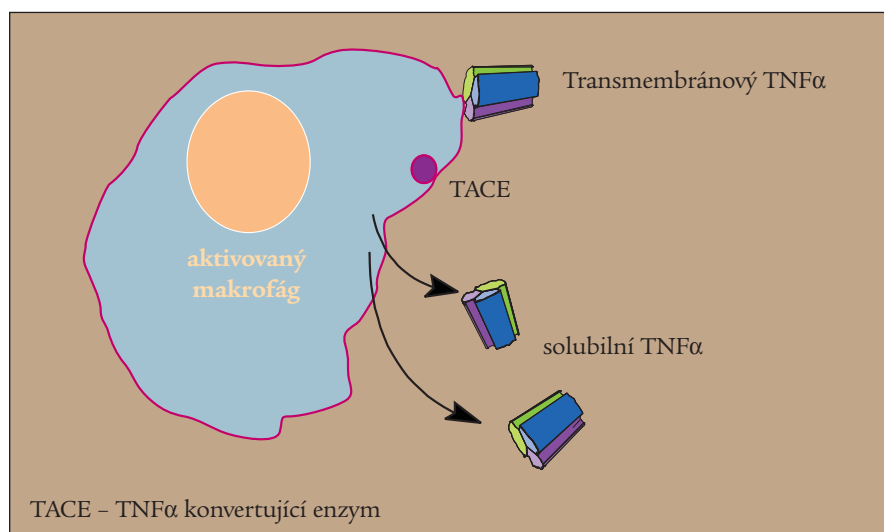
TNF α – klíčový cytokin

Na základě nových poznatků bazálního výzkumu byl TNF α identifikován jako molekula hrající jednu z hlavních rolí v regulaci mnoha chronických zánětlivých autoimunitních onemocnění (obr. 1). Součástí

zánětlivého procesu v kloubu je kumulace Th-1 lymfocytů, buněk monocyto-makrofágového systému a vystupňovaná neoangiogeneze vedoucí k tvorbě zánětlivé, vaskularizované tkáně – panu. V důsledku těchto změn dochází k převaze v produkci prozánětlivých cytokinů (zejména TNF α , IL-1 a IL-6) oproti protizánětlivě působícím látkám (solubilní TNF-receptor – sTNF-R, IL-10, interleukin 1 receptor antagonist – IL-1ra), jejichž produkce je u aktivní revmatoidní artritidy snížena. TNF α je také stimulačním faktorem pro tvorbu IL-1, IL-6 a IL-8, které dále stimulují chondrocyty, osteoklasty a fibroblasty, jež uvolňují mimo jiné metaloproteinázy a ostatní proteolytické enzymy vedoucí k erozím kosti a chrupavky. TNF α hraje tedy klíčo-



Obr. 1. TNF – klíčový patogen u revmatických onemocnění.



Obr. 2. Produkce TNFα.

vou roli zejména v regulaci kaskády prozánětlivě působících cytokinů a neoangiogenezi u revmatoidní artritidy [1,2].

TNF je produkován aktivovaným makrofágem jako prekurzor o vyšší molekulové hmotnosti (pro TNF, 26 kDa). Tento membránově vázaný TNF je poté odštěpován pomocí TNFα-konvertujícího enzymu (TACE) jako solubilní TNFα o molekulové hmotnosti 17 kDa a sloučením 3 těchto molekul vzniká aktivní trimer TNF (52 kDa), obr. 2.

Blokáda TNFα se uskutečňuje v zásadě dvěma způsoby. V prvním případě monoklonální protilátkou pro-

ti TNFα, což je mechanismus účinku infliximabu – chimérické monoklonální protilátky proti TNFα a adalimumabu – rekombinantní plně humánní monoklonální protilátky proti TNFα (obr. 3).

Druhou možností blokady TNFα je podání solubilního receptoru p75. Tuto variantu reprezentuje etanercept – rekombinantní solubilní TNF receptor (p75) fúzovaný s Fc fragmentem humánního imunoglobulinu IgG1 (obr. 4).

Anti TNF preparáty (tab. 1)

Infliximab je chimérická monoklonální protilátka proti TNFα obsahu-

jící myši Fab část imunoglobulinu (25 %) a humánní komponentu (75 %). Váže se na solubilní i transmembránovou formu TNFα. Aplikace je intravenózní, v dávce 3–10 mg/kg váhy po 8 týdnech a u terapie RA je podmíněna současným podáním metotrexátu (MTX). Podávání infliximabu může vyvolat vznik protilátek proti myši komponentě (human antichimeric antibodies – HACA), jejichž výskyt významně snižuje právě současné podání MTX. Při monoterapii infliximabem je výskyt HACA 21 % oproti 7 % při kombinované terapii infliximab + metotrexát [3].

Adalimumab je rekombinantní humánní monoklonální protilátka IgG1 proti TNFα. Váže se na solubilní i transmembránový TNFα, je schopen i vazby na oba TNF receptory. Je aplikován podkožně, v dávce 40 mg 1krát za 2 týdny. Podání je možné samostatně či v kombinaci s ostatními DMARDs. Současné podání s MTX má synergistický účinek a taktéž snižuje tvorbu protilátek proti adalimumabu (12,6 % při monoterapii adalimumabem oproti 0,6 % při kombinované terapii adalimumab + metotrexát) [4].

Etanercept je solubilní fúzícký protein složený ze dvou extracelu-

lárních částí humánního receptoru pro $\text{TNF}\alpha$ p75 spojených lidským IgG1. Váže volný $\text{TNF}\alpha$, čímž zabíjí jeho interakci s membránovým receptorem. Podáván je jak v monoterapii, tak i v kombinaci s MTX, subkutánně v dávce 25 mg 2krát týdně, nově i dávkování 1krát týdně v dávce 50 mg (v indikaci pro RA) [5].

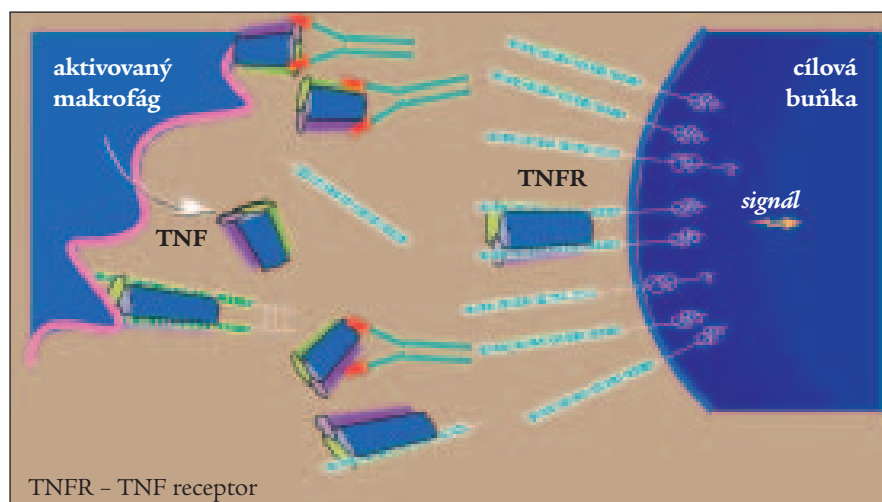
Doposud neexistují data prokazující rozdíly v účinnosti mezi jednotlivými anti-TNF preparáty. Dle doporučení mezinárodní skupiny, která každoročně připravuje konsenzus o biologické terapii, je nutno považovat všechny tři TNF blokátory za rovnocenné a taktéž selhání terapie jedním z těchto léků nevylučuje efekt jiného anti-TNF preparátu [6].

Klinické studie prokazující účinnost anti-TNF terapie

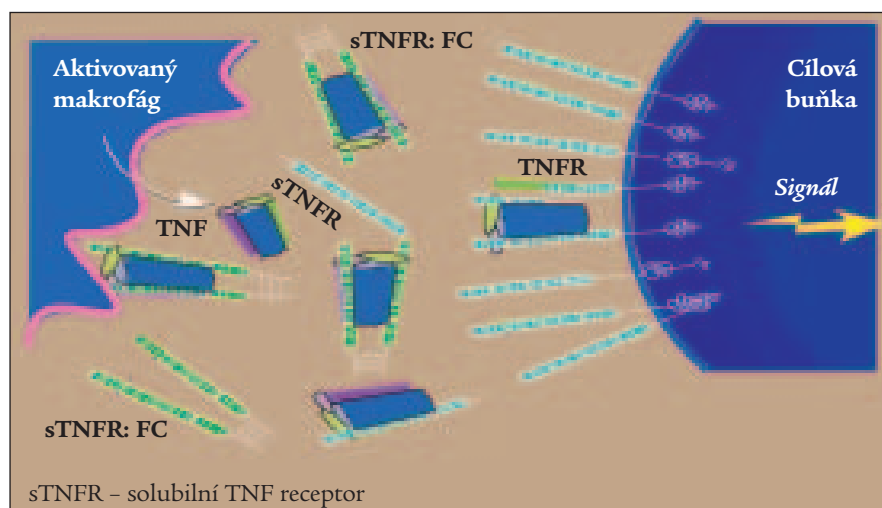
Blokáda $\text{TNF}\alpha$ vede k potlačení strukturálního poškození i klinických příznaků onemocnění a zlepšuje kvalitu života pacientů s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou i ankylozující spondylitidou. Účinek anti-TNF terapie je ve srovnání se standardní léčbou velmi rychlý. Významné je ovlivnění RTG progresu, kdy při terapii anti-TNF preparáty dochází k jejímu výraznému zpomalení až prakticky k zastavení (obr. 5). V některých studiích u RA byly zjiš-

těny i negativní změny Sharpova skóre (hodnocení kostních erozí), což naznačuje možnost hojení erozí [8].

Vzhledem k délce a rozsahu používání anti-TNF preparátů jsou největší zkušenosti jak z klinických studií,



Obr. 3. Infliximab/Adalimumab – způsob účinku.

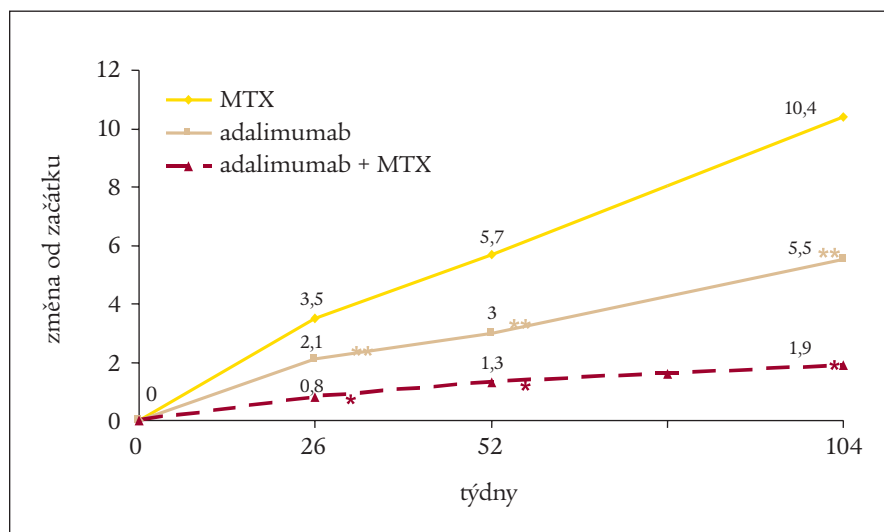


Obr. 4. Etanercept – způsob účinku.

Tab. 1. Farmakokinetika anti TNF léků [7].

	adalimumab	etanercept	infliximab
charakteristika	humanizovaná monoklonální pl.	solubilní IgG $\text{TNF}\alpha$ receptor	chimérická monoklonální pl.
vazebný cíl	$\text{TNF}\alpha$	$\text{TNF}\alpha$, $\text{TNF}\beta$	$\text{TNF}\alpha$
aplikace	40 mg s.c. 1× až 2 týdně	25 mg s.c. 2× týdně, 50 mg s.c. 1× týdně	3–10 mg/kg váhy i.v. až 6–8 týdně
způsob aplikace	monoterapie nebo adalimumab + DMARDs	monoterapie nebo etanercept + MTX	infliximab + MTX
poločas	12–14 dní	4,8 dne	8–9,5 dne
afinita	$2,3 \times 10^{10}$	1×10^{10}	$1,8 \times 10^9$

MTX – metotrexát, TNF – tumor nekrotizující faktor



Obr. 5. Studie PREMIER. Změna v celkovém Sharpově skóre.

tak i léčebného užití u revmatoidní artritidy. Výsledky nejdůležitějších studií s anti-TNF terapií u RA jsou shrnuty v tab. 2. Jsou zde klinická hodnocení monoterapie anti-TNF i výsledky řady zásadních studií, u nichž byl TNF blokující lék přidá-

ván k nedostatečně fungujícímu metotrexátu (studie ATTRACT, ARMA-DA) [9–16]. Právě kombinovaná terapie s metotrexátem měla v řadě klinických studií lepší výsledky než monoterapie TNF blokátory (studie TEMPO, PREMIER) [13,16].

Vyšetření

Pacienti před zahájením léčby podstupují kompletní klinické vyšetření, RTG plic, je prováděno základní laboratorní vyšetření a hodnocen tuberkulinový test (PPD – purified protein derivate). U pacientů s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou a periferní formou ankylozující spondylitidy je proveden vstupní RTG snímek rukou a nohou, u nemocných s axiální formou SpA je v rámci vstupního vyšetření proveden RTG snímek SI skloubení, krční a bederní páteře a kyčelních kloubů. Stejná RTG vyšetření jsou prováděna po roce léčby. Klinické vyšetření včetně kontrolních laboratorních testů a revmatologického vyšetření jsou dále prováděna pravidelně v průběhu celé terapie.

Kontraindikace a komplikace anti-TNF terapie

Vylučujícím kritériem pro anti-TNF terapii jsou aktivní či závažnější

Tab. 2.

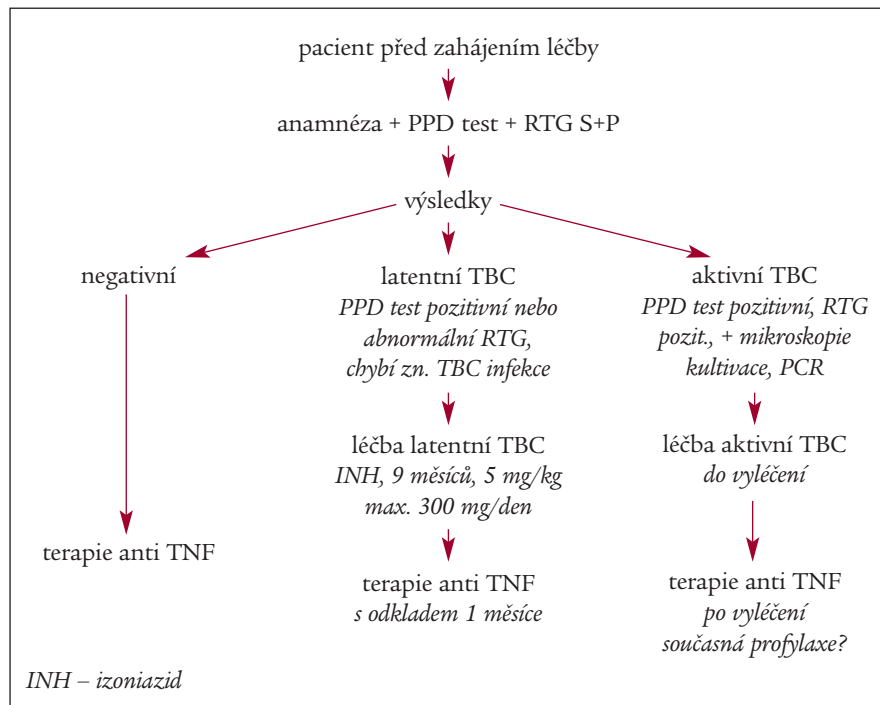
Studie	Pacienti	Trvání RA	Charakteristika	% ACR 20 odezvy	Počet pacientů
infliximab					
• ATTRACT	MTX refrakterní	9–11 let	INF + MTX vs placebo + MTX	59 % INF vs 20 % placebo	428
• ASPIRE	MTX naivní	0,9 let	INF 3 mg/kg + MTX vs INF 6 mg/kg + MTX	66 % INF 6 mg/kg + MTX	1 049
adalimumab					
• ARMADA	MTX refrakterní	12,3 let	ADA + MTX vs MTX	67,2 % ADA vs. 14,5 % placebo	271
• Burmistr	monoterapie	11 let	dlouhodobá účinnost (po 4 letech)	46 % ADA vs 19 % placebo	544
• PREMIER	MTX naivní	<3 roky	ADA vs MTX vs ADA + MTX	ADA + MTX 73 % ADA 54 % MTX 63 %	799
etanercept					
• Weinblatt	MTX refrakterní	13 let	ETA + MTX vs placebo + MTX	71 % ETA vs 27 % placebo	89
• ERA (srovnání s MTX)	MTX naivní	<3 roky	ETA 25mg 2× týdně	68 % (po 5 letech)	632
• TEMPO	DMARD refrakterní (mimo MTX)	7 let	ETA + MTX	85 %	682

INF – infliximab, ADA – adalimumab, ETA – etanercept

chronická infekční onemocnění, latentní tuberkulóza (podrobněji níže), těhotenství či kojení, roztroušená skleróza, malignita s výjimkou bazocelulárního karcinomu, demyelinizační onemocnění a srdeční selhání NYHA III a IV.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky anti-TNF léčby všeobecně patří alergické reakce či reakce v místě subkutánní aplikace, dále infekční onemocnění, komplikace hematologické (pancytopenie), autoimunitní reakce (pozitivita protilátek, lupus-like syndrom), z neurologických komplikací zejména demyelinizační onemocnění. Ve srovnání s běžnou populací byl popsán vyšší výskyt lymfomů, nicméně toto zvýšení bylo srovnatelné s všeobecně vyšším rizikem výskytu lymfomů u pacientů s aktivní revmatoidní artritidou.

Nejobávanější komplikací anti-TNF terapie je výskyt tuberkulózy. U nemocných s RA je incidence TBC dvojnásobně vyšší než u běžné populace a přidání anti-TNF medikace těmto pacientům zvyšuje riziko vzniku TBC na čtyřnásobek. Z těchto důvodů je také před zahájením anti-TNF terapie prováděno důsledné vyšetření k vyloučení latentní TBC (obr. 6). Význam těchto opatření potvrzuje i pokles výskytu TBC u pacientů léčených TNF blokátory, u nichž byla prováděna vyšetření na vyloučení latentní formy TBC (pokles výskytu TBC/100 paciento-roků ze 1,3 před zahájením screeningových opatření na 0,19 u pacientů vyšetřovaných před zahájením anti-TNF terapie) [17]. I přes řadu problémů provázejících hodnocení těchto vyšetření (hodnocení tuberkulinového testu u proočkované populace, validita testu u pacientů léčených imunosupresivní terapií, problém mimoplicní tuberkulózy apod), lze tento postup považovat při současných možnostech a zkušenostech za opodstatněný. Vzhledem k rozporům v hodnocení a validitě PPD testu u populace pacientů léčených imunosupresivní te-



Obr. 6. Doporučení pro prevenci TBC u pacientů léčených TNF blokujícími léky.

rapii jsou hledány novější postupy k diagnostice latentní TBC. Jedním z nich je i detekce sekrece interferonu γ (IFN γ) periferními T buňkami jako odezva na stimulaci purifikovaným proteinem z *Mycobakteria tuberculosis* (Quantiferon), ale i tato novější vyšetření potřebují další validizaci u populace pacientů léčených imunosupresivou.

Indikace biologické léčby Revmatoidní artritida (RA)

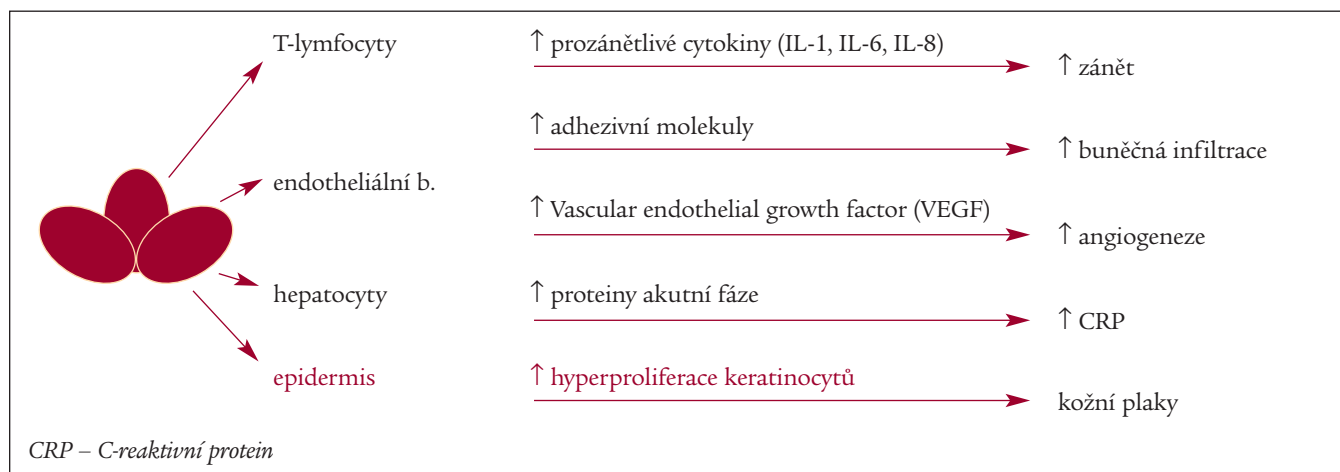
Revmatoidní artritida je chronické systémové zánětlivé onemocnění, jehož etiologie není dodnes objasněna. Prevalence výskytu RA je 1–2 %. Průběh onemocnění je různorodý, od velmi mírných forem bez výraznějšího strukturálního poškození až k formám rychle progredujícím, s trvalou vysokou aktivitou, jež vedou rychle k funkčnímu poškození. Typickým projevem je symetrické poškození periferních kloubů s ranní ztuhlostí, choroba může být provázena celkovými příznaky i extraartikulárními manifestacemi. Ve svém konečném důsledku vede ke kloubním destruk-

cím a z toho plynoucím zvýšení morbidity a mortality. V průběhu prvních 2–3 let trvání choroby je čtvrtina pacientů práce neschopných, do 10 let od počátku choroby je až 50 % pacientů invalidních, mortalita je téměř dvojnásobná a předpokládaná délka života je zkrácena o 3–7 let.

Cílem terapie RA je dosažení klinické remise, ovlivnění radiografické progrese a kvality života.

Zatím není k dispozici kauzální terapie, pacienti jsou standardně léčeni tzv. chorobu modifikujícími léky (DMARDs – disease modifying antirheumatic drugs), z nichž nejužívanější je metotrexát, z dalších pak leflunomid, sulfasalazin (SFS) či cyklosporin, ať již v monoterapii či v kombinacích. Nicméně mnoho pacientů nedosáhne dostatečné odpovědi na terapii DMARDs, efekt terapie lze popsat pouze jako zpomalení, nikoliv však zastavení nemoci.

Anti-TNF terapie ať již samostatně nebo v kombinaci s MTX vede ke snížení aktivity RA, je dosaženo zpomalení, v některých případech i úplné zástavy RTG progrese. Ve srovnání se



Obr. 7. Klíčová úloha TNF u psoriázy.

standardní léčbou RA je rychlejší v nástupu účinku.

Indikační kritéria České reumatologické společnosti (ČRS) pro anti-TNF α terapii u RA [18]

Léčba je indikována pro pacienty s vysoce aktivní RA či JIA (polyartikulární juvenilní idiopatická artritida), kteří nedosáhli dostatečné odpovědi na terapii minimálně 2 DMARDs podávanými alespoň 6 měsíců v dostatečné či maximální tolerované dávce. Jedním z těchto léků by měl být metotrexát.

Aktivita onemocnění je hodnocena dle DAS28 skóre (DAS28 – disease activity score, hodnotící počty oteklých a bolestivých kloubů, FW a pacientovo hodnocení bolesti na vizuální analogové škále). Za vysokou aktivitu jsou považovány hodnoty DAS28 > 5,1 [19]. Podmínkou pro zahájení terapie je provedení aktivního screeningu k vyloučení latentní TBC a chybění všeobecných kontraindikací terapie anti-TNF preparáty.

12 týdnů po zahájení léčby je hodnocen její efekt, přitom pouze u pacientů s pozitivní odpovědí – pokles skóre DAS28 > 1,2 oproti výchozí hodnotě – je doporučeno pokračovat v terapii. Toto zlepšení by mělo setrvávat i ve dvou následujících kontrolách v odstupu 2 měsíců.

Psoriatická artritida (PsA)

PsA je chronické zánětlivé onemocnění kloubů a kůže. Kožní projevy většinou předcházejí výskytu artritidy, i když u části pacientů (asi 10 %) je tomu naopak. Údaje o prevalenci onemocnění jsou značně rozdílné, nejčastěji jsou udávány hodnoty mezi 5–8 % pacientů s psoriázou. Asi u 20 % pacientů onemocnění progreduje v těžkou destruktivní, deformující formu [20]. Remise při konvenční terapii je dosažena u 17,6 % pacientů, pouze v 8,7 % je dosaženo skutečné remise, v 52 % dojde k následnému vzplanutí [21].

V terapii PsA jsou v současnosti užívána nesteroidní antirevmatika a DMARDs, z nichž efekt byl prokázán u terapie sulfasalazinem, metotrexátem, leflunomidem a cyklosporinem v monoterapii či kombinacích režimech. Konvenční terapie ovlivní některé symptomy, minimální je však ovlivnění progresu kloubního postižení.

Novou možností pro terapii PsA refrakterní na standardní léčbu představuje biologická terapie ovlivňující kožní i kloubní projevy nemoci. Opodstatnění pro tuto terapii vychází ze současných znalostí patogenese PsA a potvrzení z klinických studií s anti-TNF léčbou psoriatické artritidy. Zvýšená hladina TNF α je u PsA prokázána v synovii, séru

i psoriatických placích [22,23], a také v místě entezitid, tedy zánětlivé změněných úponů šlach a kloubního pouzdra do kosti. Entezitida je v současnosti považována za primární zánětlivou afekci jak u periferních artritid, tak i u spondylitid a spondylartritid a postižení sakroiliakálních skloubení. Anti-TNF terapie je tedy schopna ovlivnit jak periferní kloubní syndrom, tak axiální postižení (obr. 7).

Pro terapii psoriatické artritidy jsou v ČR indikovány všechny 3 dostupné anti-TNF preparáty (adalimumab, etanercept i infliximab).

Indikační kritéria pro anti-TNF terapii periferní formy PsA [24]

Léčba je určena pacientům s aktivním onemocněním, u nichž došlo k selhání standardní léčby. Toto je definováno jako přetrvávající aktivita onemocnění přes adekvátní léčbu minimálně dvěma NSA, alespoň dvěma lokálními injekcemi kortikoidů a také alespoň dvěma DMARDs, přitom léčba NSA má trvat alespoň 3 měsíce a v maximální doporučené nebo tolerované dávce. U DMARDs je požadována terapie alespoň po dobu 4 měsíců v maximální doporučené nebo tolerované dávce. Za aktivní je považováno onemocnění s > 3 oteklými a ≥ 3 bolestivými klouby a přítomností nejméně jednoho

z následujících kritérií: FW $\geq$ 25 mm/h nebo CRP $\geq$ 15 mg/l, ranní ztuhlost $\geq$ 45 min, globální hodnocení onemocnění pacientem na Linkertově škále (0–4) minimálně 2. Takto definovaná aktivita musí být průkazná při dvou následných návštěvách s odstupem minimálně 4 týdnů. Kontraindikace a vylučující kritéria léčby se řídí výše uvedenými všeobecnými postupy.

Jsou definována kritéria odpovědi na léčbu a v případě jejich absence po 14 týdnech od zahájení terapie či v případě ztráty odpovědi kdykoliv v průběhu terapie při dvou po sobě jdoucích kontrolách je doporučeno léčbu ukončit.

Indikační kritéria pro anti-TNF terapii axiální formy PsA

Jsou shodná s kritérii pro ankylozující spondylitidu.

Ankylozující spondylitida (SpA)

Ankylozující spondylitida je chronické zánětlivé onemocnění ze skupiny spondylartritid. Podle predilekčního postižení páteře či periferních kloubů a úponů rozlišujeme formu axiální, periferní a entezitickou. Za primární lézi u SpA je považována entezitida. Charakteristickým rysem pro toto onemocnění, jež postihuje převážně mladé muže, je zánětlivá bolest zad spojená s ranní ztuhlostí, s možností extraskeletárních manifestací, jako jsou postižení očí – uveitida, dále postižení srdce a plic. Choroba může vést k těžkým deformitám páteře, přibližně 30 % pacientů dospěje do stadia s výrazným funkčním omezením páteře. Přibližně 95 % pacientů kavkazoidní populace je HLA B27 pozitivních.

Dosavadní terapeutické možnosti představují nesteroidní antirevmatika, pravidelné cvičení – obojí se schopností ovlivnit ranní ztuhlost a bolestivost, nikoliv však vlastní průběh onemocnění. U chorobu modifikujících léků je situace poněkud složitější

ší než u RA. Je zde nedostatek randomizovaných studií prokazujících dlouhodobý efekt DMARDs, u sulfasalazinu je prokázán jeho efekt na bolest, ztuhlost, snížení zánětlivých markerů, u periferních forem onemocnění i snížení počtu bolestivých a oteklých kloubů. U ostatních léků ze skupiny DMARDs tato evidence chybí. Lokální aplikace kortikoidů u periferní formy je účinná [25].

I z těchto důvodů představuje biologická terapie pro pacienty s SpA skutečně velký přínos. Důvodem pro použití anti-TNF léčby u SpA je evidence průkazu zvýšených hladin TNF α v sakroiliakálních skloubeních [26], průkaz TNF α a IL-6 u pacientů s ankylozující spondylitidou oproti nemocným s nezářetlivou bolestí zad [27], stejně jako průkaz TNF α v místě entezitid [28] či zvýšené hladiny TNF α v séru a synovialis u pacientů s SpA [29].

Indikační kritéria pro anti-TNF terapii SpA

Terapie je určena pro pacienty s diagnózou axiální, periferní i entezitické formy, u nichž je prokázána aktivita onemocnění hodnocena jako BASDAI $\geq$ 40 mm a CRP $\geq$ 10 mg/l při dvou návštěvách v odstupu minimálně 4 týdnů (BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, index aktivity onemocnění). Dále je nutné selhání standardní terapie, za což je považována nedostatečná odpověď na léčbu minimálně 2 NSA podávanými dostatečně dlouhou dobu (minimálně 3 měsíce) a v maximální doporučené nebo tolerované dávce, pokud nejsou kontraindikace (KI). U periferní formy je za selhání léčby považováno kromě neúčinné terapie NSA, i neúčinnost minimálně dvou intraartikulárních aplikací kortikoidů a neúspěšná léčba SFS po dobu minimálně 4 měsíců v maximální doporučené (3 g/den) nebo tolerované dávce, pokud nejsou KI. V případě entezitické formy je neúspěšná léčba deklarována jako

selhání NSA a minimálně 2 lokálních aplikací steroidů.

Vylučovací kritéria a riziko nežádoucích účinků je shodné s všeobecnými doporučeními pro anti-TNF terapii, tato léčba není doporučována u pacientů s obrazem terminálního RTG stadia nemoci – bambusové páteře.

Pro posouzení účinnosti léčby byl vypracován protokol zahrnující hodnocení aktivity onemocnění dle BASDAI, dále funkční index BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), hodnocení pohyblivosti páteře, bolesti, ztuhlosti, periferních artritid, entezitid a reaktantů akutní fáze. Důvodem pro ukončení terapie je absence odezvy na léčbu při dvou následných vyšetřeních (hodnocení je prováděno nejdříve po 12 týdnech soustavné terapie), stejně jako ztráta odezvy v průběhu léčby kdykoliv ve dvou po sobě jdoucích kontrolách [30].

Revmatologická ambulance II. interní kliniky LF MU a FN u sv. Anny v Brně je od roku 2002 jedním z center pro biologickou terapii revmatických onemocnění. Naše vlastní zkušenosti s anti-TNF léčbou revmatických onemocnění zahrnují doposud terapii 61 pacientů s revmatoidní artritidou, z novějších indikací jsou na našem centru léčeni zatím 3 pacienti s ankylozující spondylitidou a 1 pacient s psoriatickou artritidou. Výsledky terapie jsou – stejně jako u ostatních center biologické léčby – zpracovávány centrálně v Registru ATTRA pod vedením České revmatologické společnosti. Taktéž jsme měli a máme možnost se podílet na klinických studiích s novými potenciálními biologickými léky.

Závěr

Anti-TNF terapie reprezentuje významnou novou terapeutickou skupinu, jež je schopna signifikantně a rychle zlepšit nejen klinické projevy, ale i funkční omezení a kvalitu života, indukovat remisi a redukovat

strukturální poškození u pacientů s chronickými zánětlivými revmatickými onemocněními. Vedlejší účinky těchto léků nejsou příliš časté, nicméně mohou být závažné. Tento fakt, stejně jako výrazná ekonomická náročnost této terapie, jsou důvody pro přísná indikační kritéria a soustředění léčby TNF antagonisty do vybraných center biologické léčby. Taktéž je nutností další sledování a studium dlouhodobého efektu a bezpečnosti této terapie.

Literatura

1. Maini RN, Bredweld FC, Kalden JR et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusion of anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1552–1563.
2. Pavelka K et al. Farmakoterapie revmatických onemocnění. Praha: Grada Publishing 2005; 147–163.
3. Maini R, St. Clair EW, Breedweld F et al. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354: 1932–1939.
4. HumiraTM Package Insert
5. ENBREL[®] Package Insert
6. Furst DE, Breedweld FC, Kalden JR et al. Updated consensus statement of biological agents, specifically tumour necrosis factor α (TNF α) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: iv2–iv14.
7. Pavelka K. Biologická léčba revmatoidní artritidy a dalších revmatických onemocnění. *Remedia* 2005; 1: 53–66.
8. Klareskog L, van Der Heide D, Jager JP et al. Therapeutic effect of combination of etanercept and MTX compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double blind randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 675–85.
9. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594–1602.

10. St Clair EW, van der Heijde DM, et al. Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3432–3443.
11. Weinblatt ME, Keystone EC, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35–45
12. Burmest GR, van der Gutte LBA et al. Sustained efficacy of adalimumab monotherapy for more than four years in DMARD-refractory RA. *EULAR* 2003; Lisabon, Abstract.
13. Breedweld FC, Kavanaugh AF et al. Early treatment of RA with adalimumab (Humira) plus MTX vs adalimumab alone or MTX alone: The Premier study *Arthritis Rheum* 2004; ACR, Abstract.
14. Weinblatt ME, Kremer, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253–259.
15. Bathon JM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586–1593.
16. Klareskog L, van der Heijde D, et al. TEMPO study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675–681.
17. Perez J, Kupper H, Spencer-Green G. Impact of screening for latent TB prior to initiating anti-TNF therapy in North America and Europe. In: Program and abstract of the European League Against Rheumatism 2005 Annual Scientific Meeting; June 8–11, 2005; Vienna, Austria. Abstract OP0093.
18. Vencovský J, Tezová D, Krofta K et al. Doporučení České reumatologické společnosti k biologické léčbě blokádou TNF – doplněk standardních léčebných postupů u revmatoidní artritidy. *Čes Revmatol* 2004; 12: 20–29.
19. Prevo ML, van't Hof MA, Kuper HH et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 440–448.

20. Gladman D. In: Wright V, Helliwell PS (eds). *Psoriatic Arthritis in Balliere's Clinical Rheumatology*. London: Balliere Tindall 1994; 379.
21. Remission in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1045–1048.
22. Fraser A, Fearon U, Billingham RC et al. Turnover of type II collagen and aggrecan in cartilage matrix at the onset of inflammatory arthritis in humans: relationship to mediators of systemic and local inflammation. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3085–3095.
23. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol* 1998; 25: 1544–1552.
24. Štolfa J, Pavelka K, Vencovský J. Standardní postupy v léčbě psoritické artritidy. *Čes Revmatol* 2005; 13: 97–105.
25. Ferraz MB, Tugwell B, Goldsmith CH et al. Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990; 70: 1482.
26. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1346–1352.
27. Gratacos J, Collado A, et al. Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 927–931.
28. McGonagle D, Khan, et al. Enthesitis in spondylarthropathy. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 244–250.
29. Patterns of expression of tumor necrosis factor alpha, tumor necrosis factor beta, and their receptors in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1703–1710.
30. Pavelka K, Štolfa J, Vencovský J. Doporučení České reumatologické společnosti k biologické léčbě blokádou TNF – Doplněk standardních léčebných postupů u ankylozující spondylitidy. *Čes Revmatol* 2004; 12: 30–39.

MUDr. Leona Procházková

www.fnusa.cz

e-mail: leona.prochazkova@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 26. 1. 2006

Přijato po recenzi: 16. 2. 2006