

i fakt, že u pacientů se střední aktivitou se častěji dosáhne cíle léčby, tzn. stavu nízké aktivity nebo remise, jak potvrzují i naše poslední výsledky z národního registru biologické léčby ATTRA (6). Anti TNF léky působí rychle, robustně a dlouhodobě. Kromě symptomatického účinku, tzn. potlačení bolesti a ztuhlosti, zlepšují i funkci, kvalitu života a zpomalují rentgenovou progresi onemocnění (7). Lékem první volby zatím v oblasti biologických DMARDs zůstávají anti TNF preparáty a preparáty s jiným mechanismem účinku (rituximab, IL-6 inhibitory, abatacept) zůstávají léky druhé volby po selhání anti TNF. Výjimkou jsou situace, kdy je anti TNF nevhodný a kdy je možné použít lék druhé linie již v linii první (příkladem je situace, kdy má pacient lymfom v anamnéze a je vhodnější aplikovat rituximab). Dlouhodobého dobrého efektu je dosaženo asi u 70 % pacientů, ale u 30 % není dosaženo cíle léčby a mluvíme o tzv. „selhání“. Toto selhání je buď primární, tzn. že není vůbec dosaženo cíle léčby, anebo je sekundární, kdy je sice cíle léčby dosaženo, ale tento efekt je pak ztracen. Důvodů může být více, ale jedním z nich je i tvorba protilátek proti léku, jinými slovy imunogenicita preparátu. Při selhání léčby je vhodné změnit biologický lék a pro tuto změnu se používá v anglické literatuře a stále častěji i v české výraz switch. Zatím nebylo jednoznačně prokázáno, jestli je účinnější switchovat na bDMARDs se stejným mechanismem účinku, nebo s jiným mechanismem účinku (například po selhání anti TNF použít IL-6 inhibitor). Jinou otázkou strategie biologické léčby je otázka, jak postupovat u pacientů, u kterých je dosaženo trvalé remise či stavu nízké aktivity. Výrazem trvalé se myslí nejméně 6 měsíců léčby a nízká aktivita nejméně při dvou vyšetřeních v intervalu 3 měsíců. Při vysazení biologické léčby dochází velmi často ke vzplanutí aktivity, a proto se příliš nedoporučuje. Výhodnější strategií je asi detrakce dávek, čímž myslíme snížení dávky či prodloužení intervalu biologické léčby. Nejméně u poloviny pacientů je možné v této strategii dlouhodobě pokračovat a vede to ke značnému ušetření nákladů, jak například prokázal J. Závada ve své studii z národního registru ATTRA (8). Biologická léčba by měla být vždy, pokud je to možné, podávána v kombinaci s MTX, a u některých preparátů je to dokonce povinnost (infliximab, rituximab, abatacept). Nicméně zkušenosti z evropských registrů ukazují, že asi 1/3 pacientů je na vynucené monoterapii. Určitá data ze studií signalizují, že v případě monoterapie je výhodnější používat inhibitory IL-6 než anti TNF preparáty (9).

Bezpečnost biologických léků

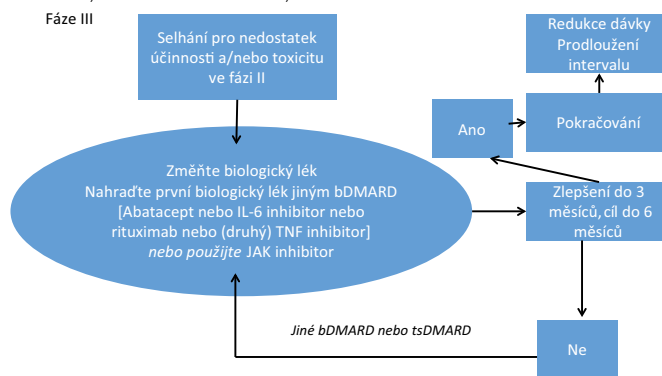
Dvacetiletá zkušenost s biologickými léky již přinesla dostatek bezpečnostních dat. Zatímco zlatým standardem pro průkaz účinnosti biologických léků zůstávají randomizované, placebem kontrolované studie, v oblasti bezpečnosti jsou to pak navíc data z dlouhodobých extenzí těchto studií a především data z registrů, která odrážejí zkušenosti z běžné klinické praxe i neselektované populace.

Biosimilární léky prokázaly v přímých srovnávacích studiích s originálními preparáty stejnou účinnost i stejné bezpečnostní ukazatele.

Bezpečnost anti TNF preparátů

Globálně lze říci, že anti TNF preparáty jsou relativně bezpečné a poměr účinnost/riziko je vysoce kladný. Nicméně se mohou zřídka

Obr. 2c. EULAR doporučený algoritmus léčby revmatoidní artritidy 2016
Smolen J, Ann Rheum Dis 2020; 79: 685–699



EULAR – Evropská liga proti revmatismu

vyskytnout i závažné nežádoucí účinky. Nejdůležitější potenciální rizika při anti-TNF léčbě zahrnují infekce, malignity, infuzní reakce nebo reakce v místě vpichu, neurologické projevy, indukovaná autoimunitní onemocnění, kardiovaskulární nežádoucí účinky, hematologické projevy a kožní reakce, plicní, případně další komplikace.

Nejčastější je výskyt nezávažných infekcí. Závažné infekce se vyskytují ve 2–4 % a jsou jen mírně častější než u pacientů s RA neléčených anti TNF preparáty. Častější závažné infekce jsou na kůži, měkkých tkáních a kloubech. Obecně je zvýšená tendence ke granulomatózním infekcím, jako je tuberkulóza, listerióza a nokardióza. Anti TNF léčba je spojena s vyšším výskytem tuberkulózy, který se ale velmi liší podle epidemiologické situace v jednotlivých státech. Riziko tuberkulózy je vyšší po monoklonálních protilátkách proti anti TNF než po etanerceptu (10). Riziko vzniku tuberkulózy (ať již reaktivace starého procesu, nebo vznik nové) se podstatně snížilo skrínováním na latentní tuberkulózu. Mírně může být také zvýšena frekvence infekce herpes zoster a pravděpodobná je zvýšená frekvence chronické infekce hepatitidou B. Proto se doporučuje před zahájením léčby vyšetření k vyloučení virové hepatitidy. Nejúčinnější prevencí infekce je očkování a pacientům se doporučuje před zahájením biologické léčby očkování proti pneumokoku, chřipce a u rizikových pacientů proti hepatitidě.

Infuzní a injekční reakce jsou asociovány s imunogenicitou preparátu. Lokální reakce jsou vzácné a většinou nevedou k nutnosti přerušit léčbu. Závažnější infuzní reakce při aplikaci infliximabu se vyskytují v méně než 1 % případů, ale je nutné být na ně připraveni.

Ani dlouhodobá zkušenost z registrů nepotvrdila vyšší výskyt lymfomů ani vyšší výskyt solidních nádorů. Mírně zvýšený je pouze výskyt melanomových a nemelanomových kožních nádorů (11).

Při léčbě anti TNF preparáty mohou vznikat i autoimunitní komplikace a někdy i onemocnění, z nichž nejčastější je léky indukovaný lupus, ale jde o velmi vzácný výskyt, většinou bez závažnější orgánové manifestace (12). Vyskytovat se může i psoriáza.

Výskyt demyelinizačních onemocnění je velmi vzácný, ale existující demyelinizační onemocnění je kontraindikací k zahájení léčby. Diskutována je i kardiovaskulární bezpečnost anti TNF preparátů.

Anti TNF léky mohou zhoršovat kardiální selhávání, a proto jsou kontraindikovány u pacientů s NYHA 3 a 4. Na druhé straně při úspěšné