

léčbě anti TNF preparáty a snížení aktivity nemoci pravděpodobně dochází ke snížení kardiovaskulárního rizika (infarktu a ischemické choroby srdeční) (13).

Bezpečnost léčby rituximabem

Bezpečnostní profil rituximabu je podobný jako u anti TNF s některými odlišnostmi. Relativně častější jsou infuzní reakce, které se mohou vyskytnout až u 30% pacientů při prvním podání, jsou však většinou nezávažné, i když zřídka se vyskytují i těžší reakce. Výskyt závažných infekcí po rituximabu je stejný nebo mírně vyšší jako po anti TNF preparátech. Stále je diskutován výskyt infekcí v kontextu dlouho trvající deplece B buněk a imunoglobulinu IgM a IgG. Monitorování hladin imunoglobulinů je stále doporučováno. Není žádná evidence o tom, že by rituximab zvyšoval riziko malignit, a proto se často používá u pacientů s malignitami v anamnéze, kde je anti TNF léčba nevhodná. Byly také popsány případy progresivní multifokální leukoencefalopatie, ale vzácně u pacientů s revmatoidní artritidou, častěji u pacientů onkologické indikace nebo SLE. Rituximab také snižuje účinnost očkování.

Bezpečnost tocilizumabu

Tocilizumab se zpočátku podával převážně v infuzích, vyskytovaly se infuzní reakce. V současné době má většina pacientů subkutánní podávání, kde se mohou občas vyskytnout lokální bolestivé reakce. Tocilizumab může vyvolávat hepatopatie. Byly také popsány perforace střeva při divertikulitidě a divertikulóza je kontraindikací léčby tocilizumabem. Při aplikaci tocilizumabu také dochází ke změnám lipidového spektra a zvýšení celkového cholesterolu, HDL cholesterolu, LDL cholesterolu a triacylglycerolu, přičemž výskyt ve studiích byl 15–24%. Část pacientů musí být léčena statiny. Prospektivní studie ENTRACTE však zvýšený výskyt kardiovaskulárních komplikací léčby oproti anti TNF léčbě neprokázala (14).

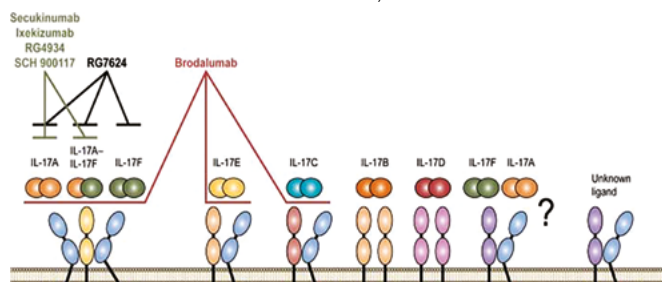
Bezpečnost abataceptu

Abatacept byl rovněž zpočátku aplikován intravenózně a v pozdější době subkutánně, takže lokální reakce jsou možné. Nebyl zaznamenán vyšší výskyt malignit. Některé studie z registrů ukazují mírně snížené riziko závažných infekcí, a proto je abatacept doporučován u pacientů, kteří prodělali závažnou infekci v první linii biologické léčby.

JAK inhibitory

JAK inhibitory vstupují do cytoplazmy buněk a inhibují signální transdukcii (Obr. 3). Různé cytokiny se váží na receptory na povrchu buněk a aktivují různé signální dráhy. V patofyziologii RA se uplatňuje celá řada prozánětlivých cytokinů včetně TNF alfa IL-1, IL-6, IL-7, IL-15, IL-17, IL-18, IL-21, IL-23, IL-32, IL-33 a GM-CSF, které fungují tak, že po vazbě na receptor buňky aktivují jeden enzym z rodiny tyrozinkináz JAK 1, JAK 2, JAK 3 a TYK 2. Tyto pak aktivují molekuly STAT, které pak stimulují sekreci genové exprese v jádře. V současné době jsou již v klinické praxi uvedeny 4 inhibitory januskináz nazývané také JAK inhibitory. Někdy se člení na JAK inhibitory první generace, mezi které patří inhibitory JAK 1–3 tofacitinib (15), inhibitor JAK1, JAK 2 baricitinib

Obr. 3. Biologie a mechanismus účinku IL-17 inhibitorů
Podle Patel DD et al. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: iii116–123



- 6 cytokinů IL-17 rodiny: IL-17 A-F
- klinicky významné: IL-17 A a IL-17F
- IL-17F má menší prozánětlivou a destruktivní aktivitu, oba mají ekvivalentní roli v obranyschopnosti proti extracelulárním infekcím
- IL-17 A a IL-17F: homodimery
- IL-17A/F heterodimer

(16), a dále inhibitory druhé generace, které selektivně inhibují JAK 1, tzn. upadacitinib (17) a filgotinib (18). JAK inhibitory prokázaly velmi dobrou účinnost u celého spektra pacientů s revmatoidní artritidou, tzn. MTX naivních, MTX selhávajících i TNF selhávajících. V komparativních studiích byl tofacitinib (19) a filgotinib (20) nejméně tak účinný jako adalimumab, baricitinib (21) a upadacitinib (22) pak účinnější. Kromě symptomatického účinku také výrazně zpomalují strukturální progresi revmatoidní artritidy.

Postavení JAK inhibitorů v algoritmu léčby RA

Z výše uvedených srovnávacích studií vyplývá, že JAK inhibitory jsou nejméně tak účinné nebo dokonce účinnější než anti TNF léky. V nových Doporučeních EULAR (3) jsou proto kladeny na úroveň biologických léků v první linii biologické či cílené léčby. Zvláště jsou vhodné pro pacienty s vynucenou monoterapií (většinou nesnášenlivostí MTX). Výhodou může být i perorální aplikace, což je důležité zvláště v době covid krize, protože JAK inhibitory lze, na rozdíl od biologických léků, poslat e-receptem. Nevýhody JAK inhibitorů mohou spočívat ve faktu, že je zatím méně dlouhodobých bezpečnostních dat. Problémem může být i vyšší cena.

Bezpečnost JAK inhibitorů

Dosavadní výsledky ukazují, že bezpečnost JAK inhibitorů je srovnatelná s biologickými DMARDs. Frekvence infekcí a závažných infekcí je obdobná. Výjimku představují častější infekce herpes zoster (23). Toto nebezpečí je především u starších pacientů a u pacientů s asijským původem. Některé studie prokázaly zvýšené riziko hluboké žilní trombózy a plicního embolismu a tyto preparáty mají upozornění na riziko u starších pacientů (24). Z laboratorních rizik je nutné upozornit na možné zvýšení lipidů v séru. Určitá opatrnost je doporučena u i pacientů s divertikulózou (25). Nebyl zjištěn zvýšený výskyt nádorů.

Axiální spondyloartritidy

Anti TNF preparáty

Podle nových Doporučení pro klasifikaci spondyloartritid dělíme tato onemocnění na formu axiální, kam řadíme formu ankylozující