

Bezpečnost biologické a cílené léčby v revmatologii

Marta Olejárová

Revmatologický ústav, Revmatologická klinika 1. LF UK Praha

Biologická a cílená léčba zásadně proměnila terapeutický přístup k pacientům se zánětlivými revmatickými onemocněními, mezi něž patří revmatoidní artritida (RA), axiální spondyloartritida (axSpA), psoriatická artritida (PsA) a nověji také systémový lupus erythematodes (SLE) či systémová sklerodermie (SSc). Díky cílené modulaci klíčových struktur imunitní odpovědi vykazují biologická léčiva ve srovnání s konvenčními syntetickými chorobu-modifikujícími antirevmatiky (csDMARDs) vyšší terapeutickou účinnost a často i příznivější bezpečnostní profil.

Biologická a cílená syntetická terapie však není prostá rizik. Spektrum a charakter nežádoucích účinků se v mnoha ohledech liší od tradičních imunosupresiv a vyžadují specifický přístup v rámci monitorace a komplexní strategie léčby. Tento přehledový článek se zaměřuje na bezpečnostní profil všech v současnosti dostupných biologických a cílených syntetických DMARDs (bDMARDs, tsDMARDs) používaných v terapii zánětlivých revmatických onemocnění, a to s důrazem na jejich praktické uplatnění. Mezi tyto léčivé přípravky patří inhibitory TNF α , inhibitory IL-6, blokátory kostimulačního signálu, anti-CD20 protilátky, inhibitory IL-17, IL-23, IL-12/23, inhibitory BLYS a léčiva cílená na interferony typu I.

Znalost potenciálních nežádoucích účinků a jejich včasná identifikace a řešení představují základní předpoklad úspěšné, bezpečné a dlouhodobě udržitelné biologické léčby v klinické praxi.

Klíčová slova: zánětlivá revmatická onemocnění, biologická léčba, cílené syntetické DMARDs, bezpečnost léčby, nežádoucí účinky, revmatoidní artritida, psoriatická artritida, axiální spondyloartritida, systémový lupus erythematodes, systémová sklerodermie, inhibitory TNF α , inhibitory IL-6, blokátory kostimulačního signálu, anti-CD20 protilátky, inhibitory IL-17, inhibitory IL-23, inhibitory IL-12/23, inhibitory BLYS, inhibitory interferonů typu I.

The safety of biological and targeted therapies in rheumatology

Biological and targeted synthetic agents have fundamentally transformed the therapeutic approach to patients with inflammatory rheumatic diseases, including rheumatoid arthritis (RA), axial spondyloarthritis (axSpA), psoriatic arthritis (PsA), and more recently also systemic lupus erythematosus (SLE) and systemic sclerosis (SSc). By targeting key components of the immune response, biologic therapies demonstrate superior efficacy and often a more favorable safety profile compared to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs).

However, biologic and targeted synthetic therapies are not without risks. The spectrum and nature of adverse events differ substantially from those associated with traditional immunosuppressants and require specific strategies for monitoring and management. This review focuses on the safety profiles of all currently available biological and targeted synthetic DMARDs (bDMARDs, tsDMARDs) used in the treatment of inflammatory rheumatic diseases, with an emphasis on practical clinical application. These agents include TNF α inhibitors, IL-6 inhibitors, co-stimulation blockers, anti-CD20 monoclonal antibodies, IL-17, IL-23, and IL-12/23 inhibitors, as well as agents targeting B-lymphocyte stimulator (BLYS) and type I interferons.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Podpořeno projektem MZ ČR koncepčního rozvoje výzkumné organizace 023728.

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm. 2025;39(2):77-83

<https://doi.org/10.36290/far.2025.034>

Článek přijat redakcí: 27. 5. 2025

Článek přijat k tisku: 11. 6. 2025

MUDr. Marta Olejárová, CSc.

olejarova@revma.cz

Awareness of potential adverse effects, along with timely identification and management, are essential prerequisites for the safe, effective, and sustainable use of biologic therapies in clinical practice.

Key words: inflammatory rheumatic diseases, biological therapy, targeted synthetic DMARDs, treatment safety, adverse effects, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, TNF α inhibitors, IL-6 inhibitors, costimulation signal blockers, anti-CD20 monoclonal antibodies, IL-17 inhibitors, IL-23 inhibitors, IL-12/23 inhibitors, BLYS inhibitors (also known as BAFF inhibitors), type I interferon inhibitors.

Úvod

Biologická léčiva zásadně změnila terapeutický přístup k pacientům se zánětlivými revmatickými onemocněními, jako jsou revmatoidní artritida (RA), axiální spondyloartritidy (axSpA), psoriatická artritida (PsA) a v poslední době i systémový lupus erythematosus (SLE) či systémová sklerodermie (SSc). Díky své cílené účinnosti na klíčové molekuly autoimunitní reakce vykazují vyšší účinnost a často i lepší toleranci nežli konvenční syntetické chorobu-modifikující antirevmatické léky (csDMARDs). Nicméně každá farmakologická intervence imunitního systému je spojena s potenciálními riziky.

Tento článek poskytuje přehled nežádoucích účinků biologických DMARDs (bDMARDs) a cílených syntetických DMARDs (tsDMARDs) se zaměřením na jejich mechanismy, frekvenci a klinickou závažnost. Diskutovány jsou především infekční komplikace (včetně reaktivace latentních infekcí), imunologické a alergické reakce, riziko malignit, hematologické abnormality i paradoxní imunologické jevy. V textu jsou dále reflektovány rozdíly mezi jednotlivými farmakologickými třídami – anti-TNF α , anti-IL-6, inhibitory JAK, anti-CD20, anti-IL-17, anti-IL-12/23 a další.

Přestože jsou tyto léky vysoce účinné, jejich podávání je spojeno s rizikem nežádoucích účinků, které je třeba znát a důsledně monitorovat.

Inhibitory TNF α

Inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF α) představují základní pilíř biologické léčby řady autoimunitních a zánětlivých onemocnění, včetně RA, axSpA, PsA, psoriázy, Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy. Jedná se o historicky nejstarší a největší skupinu biologických léků, jež se v klinické medicíně užívají více než 20 let, proto je klinických poznatků týkajících se bezpečnosti této anti-TNF léčby nejvíce (1, 2).

Jedná se o monoklonální protilátky proti TNF α (**infliximab**, **adalimumab**, **golimumab**), pegylovaný fragment monoklonální protilátky proti TNF α (**certolizumab**) a fúzovaný protein složený z receptoru pro TNF α a Fc fragmentu humánního imunoglobulinu (**etanercept**), jenž má mírně odlišný mechanismus účinku (1, 3). Klinické indikace i výskyt některých nežádoucích účinků se proto u monoklonálních protilátek a etanerceptu liší (3).

Obecně nejčastějším nežádoucím účinkem inhibitorů TNF α jsou infuzní a injekční reakce (až 10 %) (3). Infuzní reakce po infliximabu se projevují horečkou, třesavkou, bolestmi hlavy. Anafylaktické reakce jsou vzácné, avšak častější nežli u jiných inhibitorů TNF α . Injekční reakce v místě vpichu u subkutánních preparátů se projevují zarudnutím, citlivostí či svěděním. Lokální reakce nebývají závažné, k přerušení léčby zpravidla nevedou a časem mohou i vymizet (3).

Běžným průvodním projevem imunosupresivního působení inhibitorů TNF α jsou infekce – nejčastěji infekce horních cest dýchacích, ale i závažné a oportunní infekce jako histoplazmóza, listerióza, herpes zoster aj. Riziko infekcí je vyšší u indikace RA a v kombinaci s jinými imunosupresivy (1, 4).

Specifickým závažným problémem léčby inhibitory TNF α je riziko exacerpace latentní tuberkulózy; toto riziko je vyšší u monoklonálních protilátek, nejnižší je u etanerceptu (1, 4, 5). Před zahájením anti-TNF léčby je proto třeba provést screeningové vyšetření na přítomnost latentní tuberkulózy (RTG plic a test Quantiferon TB Gold) a v případě suspektních nálezů doplnit i klinické pneumologické vyšetření. Při potvrzení dg. latentní TBC je třeba před léčbou inhibitory TNF α zahájit profylaktické podávání antituberkulotik a v průběhu léčby pacienta pravidelně sledovat (6).

Inhibitory TNF α mohou indukovat různé autoimunitní reakce, nejsou časté (< 1 %),

ale mohou být klinicky závažné. Může dojít k indukci tvorby různých autoprotilátek (např. ANA, anti-dsDNA) až k rozvoji tzv. anti-TNF indukovaného lupusu (7, 8). Vzácně se mohou objevit demyelinizační onemocnění nebo indukce psoriázy či sarkoidózy, které paradoxně patří mezi indikace anti-TNF léčby (tzv. paradoxní nežádoucí účinky) (4, 9). Při podezření na některý z těchto autoimunitních syndromů je třeba léčbu přerušit.

Hematologické abnormality (leukopenie, neutropenie, aplastická anémie, pancytopenie) jsou vzácné, proto je třeba při jejich manifestaci vyloučit jiné příčiny (4).

V minulosti se diskutovalo i riziko zhoubných nádorů při léčbě inhibitory TNF α , avšak data z registrů a metaanalýz jednoznačně zvýšení rizika solidních nádorů neprokázala. Riziko lymfomů je u pacientů s RA zvýšeno primárně v důsledku samotného onemocnění, zejména u nemocných s vysokou aktivitou (1, 4, 10).

Nejčastější nežádoucí účinky a jejich výskyt u jednotlivých léků ze skupiny inhibitorů TNF α jsou shrnuty v tabulce 1.

Inhibitory TNF α jsou obecně dobře tolerovanou terapií s předvídatelným bezpečnostním profilem. Nejvýznamnější riziko představují infekce, zejména při kombinované imunosupresi, a indikace RA. Rozdíly v bezpečnostním profilu mezi indikacemi jsou dány nejen souběžnou léčbou, ale i charakterem základního onemocnění. Důsledný screening před zahájením terapie (zejména na TBC a virové hepatitidy), pravidelné monitorování a edukace pacienta jsou pro minimalizaci rizik klíčové.

Inhibitory IL-6

Inhibitory interleukinu-6 (IL-6), jako jsou tocilizumab a sarilumab, představují účinnou biologickou léčbu zánětlivých revmatických onemocnění, zejména RA, obrovskobuněčné

Tab. 1. Přehled nežádoucích účinků podle jednotlivých inhibitorů TNF α

Nežádoucí účinek	Infliximab (i. v.)	Adalimumab (s. c.)	Etanercept (s. c.)	Golimumab (s. c.)	Certolizumab (s. c.)
Infuzní/injekční reakce	Časté (10–20%) Časné i opožděné reakce po i. v. podání	Méně časté (< 10%) Mírné až střední lokální reakce	Časté (10–37%) Mírné lokální reakce	Méně časté Mírné lokální reakce	Méně časté Mírné lokální reakce
Závažné infekce	Zvýšené riziko, zvláště u RA a při kombinaci s MTX	Střední riziko	Mírně zvýšené riziko	Střední riziko	Střední riziko
Reaktivace latentní tuberkulózy	Zvýšené riziko – zejména v endemických oblastech	Zvýšené riziko	Nižší riziko	Zvýšené riziko	Zvýšené riziko
Tvorba protilátek proti léku	Častá bez MTX, zejména u RA (nutná kombinace s MTX)	Možná (doporučena kombinace s MTX)	Nízká imunogenita	Nízká imunogenita	Nízká imunogenita
Autoimunitní projevy	Tvorba ANA Anti-TNF indukovaný lupus AI hepatitida	Tvorba ANA Anti-TNF indukovaný lupus AI hepatitida	Méně časté	Raritní	Raritní
Riziko demyelinizačního onemocnění	Vzácné	Vzácné	Vzácné	Vzácné	Vzácné
Srdeční selhání	Kontraindikováno u středně těžkého a těžkého SS	Stejně jako infliximab	Méně dat, opatrnost nutná	Méně dat, opatrnost nutná	Méně dat, opatrnost nutná

arteritidy a revmatické polymyalgie. Jejich mechanismus účinku spočívá v blokádě IL-6 receptoru, čímž se tlumí prozánětlivé signály zprostředkované tímto cytokinem, ale současně též ovlivňují některé metabolické a hematologické parametry.

Tocilizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin-6 (IL-6R), používaná v léčbě RA, systémové a polyartikulární formy juvenilní idiopatické artritidy (JIA) a obrovskobuněčné arteritidy. Je též jednou z alternativ léčby autoinflamatorních onemocnění či syndromu aktivovaných makrofágů (11). Mimo revmatologii se dále užívá v léčbě syndromu cytokinové bouře u těžkých forem covidu-19 nebo syndromu uvolnění cytokinů, což je komplikace CAR-T buněčné terapie (12, 13).

Jeho imunomodulační účinek však může být spojen s výskytem různých nežádoucích účinků, které vyžadují pečlivé monitorování (1, 14).

Velmi časté nežádoucí účinky zahrnují infekce horních cest dýchacích, bolesti hlavy, hypertenzi a zvýšení jaterních transamináz (ALT, AST). U řady pacientů dochází ke zvýšení sérových lipidů – celkového cholesterolu, LDL cholesterolu i triglyceridů (1, 14). Dále se mohou objevit hematologické nežádoucí účinky (leukopenie, neutropenie, trombocytopenie), gastrointestinální potíže (bolest břicha, nauzea, stomatitida), kožní reakce (lokální, v místě injekce i celkové) (14).

Vzácně se mohou vyskytnout i závažné infekce – bakteriální, virové i oportunní, včetně reaktivace herpes zoster či latentní tuberku-

lózy (1, 14). Vzácnou, avšak těžkou komplikací může být divertikulitida, která může vést až k perforaci střeva (15).

Tocilizumab může být v řadě situací život zachraňujícím lékem a při správném monitorování je obecně dobře tolerován. Vždy je však třeba zvážit poměr benefitu a rizika individuálně u každého pacienta.

Sarilumab je plně humánní monoklonální protilátka zaměřená proti receptoru pro interleukin-6 (IL-6R), schválená pro léčbu středně těžké až těžké formy RA. Lze jej, podobně jako tocilizumab, podávat jako monoterapii, nebo v kombinaci s csDMARDs.

Výskyt a spektrum nežádoucích účinků je obdobný jako u tocilizumabu. Nejčastěji se v průběhu léčby objevují infekce horních cest dýchacích a uroinfekce a reakce v místě injekce (erytém, pruritus). Z laboratorních abnormalit je častá neutropenie a zvýšené hladiny aminotransferáz, nezdá se však, že by byla neutropenie spojena s vyšším výskytem infekčních komplikací (16, 17).

Závažné infekce (pneumonie, celulitidy aj.) byly zaznamenány častěji u populace nad 65 let věku a v kombinaci sarilumabu s MTX (18).

Před zahájením léčby inhibitory IL-6 je doporučeno vyšetření na latentní tuberkulózu a monitorování infekčních příznaků během terapie. Pravidelné sledování krevního obrazu a jaterních funkcí je nezbytné pro včasné odhalení potenciálních nežádoucích účinků. Zvláštní opatrnost je třeba u starších pacientů, u nichž může být vyšší riziko závažných infekcí.

Abatacept

Abatacept je selektivní modulátor kostimulačního signálu T lymfocytů. Váže se na CD80/CD86 na antigen prezentujících buňkách a blokuje interakci s CD28 na T lymfocytech, čímž inhibuje jejich aktivaci. Používá se zejména v terapii RA a JIA, méně často u PsA. I přes svou relativně příznivou bezpečnostní charakteristiku může být spojen s výskytem nežádoucích účinků (19).

Nejčastěji se jedná o infekce horních cest dýchacích, bolesti hlavy nebo nauzeu, běžné jsou i závratě, hypertenze, průjem, vyrážka – lokální po injekci i celková (20).

Riziko reaktivace latentní tuberkulózy je oproti předchozím skupinám biologik nízké, stejně tak závažné infekce se vyskytují vzácně, popsány byly např. bronchopneumonie, pyelonefritida, infekce měkkých tkání, reaktivace herpes zoster (21).

Vzácné jsou i hypersenzitivní reakce – urtikarie, angioedém, anafylaktická reakce.

Dlouhodobé podávání abataceptu může vést k mírnému poklesu počtu lymfocytů. Neprokázano se zvýšené riziko malignit, ani významné kardiovaskulární nebo hematologické riziko (22).

Celkově je abatacept považován za dobře tolerovanou biologickou terapii s příznivým bezpečnostním profilem, zejména u pacientů s rizikem infekčních komplikací při léčbě jinými DMARDs.

Rituximab

Rituximab je chimérická monoklonální protilátka proti povrchovému antigenu

CD20, exprimovanému na pre-B a zralých B lymfocytech. Používá se v léčbě hematologických malignit, např. ne Hodgkinsonských lymfomů, ale také v revmatologii – u RA, ANCA-asociovaných vaskulitid a závažných forem systémových autoimunitních onemocnění, jako je systémový lupus erythematoses (SLE), systémová sklerodermie (SSc) a autoimunní myozitidy.

Jeho účinnost je doprovázena specifickým profilem nežádoucích účinků, vyplývajících z B buněčné deplece. Výskyt a závažnost nežádoucích účinků zvyšuje i jeho dlouhodobý účinek (6 měsíců i déle) (23).

Rituximab se podává intravenózně, infuzní reakce jsou časté, objevují se zejména při první aplikaci. Projevují se horečkou, zimnicí, třesavkou, hypotenzí, bronchospasmem nebo vyrážkou. Jejich incidence a závažnost klesá při opakovaném podání a po premedikaci glukokortikoidy, antihistaminiky či antipyretiky (23).

Při léčbě rituximabem dochází k depleci B buněk, snížení počtu B lymfocytů a hypogamaglobulinemii, jež mohou přetrvávat dlouhodobě, proto jsou různá infekční onemocnění při léčbě rituximabem častá. Vyskytují se běžné infekce horních cest dýchacích, závažné infekce jsou méně časté (herpes zoster, pneumonie, sepse, reaktive hepatitidy B). Je zvýšené riziko tuberkulózy a oportunních infekcí. Velmi vzácnou avšak obávanou komplikací je progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), což je fatální demyelinizační onemocnění CNS způsobené reaktivací JC viru. K PML dochází typicky u imunokompromitovaných pacientů a nejčastěji byla popsána u pacientů s hematologickými malignitami, ale byla hlášena i u pacientů s RA či SLE. Riziko zvyšuje kombinace s jinými imunosupresivy a dlouhodobá B buněčná deplece (24).

Hematologické abnormality, jako neutropenie nebo trombocytopenie, se mohou vyskytnout s odstupem, proto je třeba sledovat krevní obraz i několik týdnů až měsíců po aplikaci. U pacientů s kardiálním onemocněním může infuzní reakce indukovat arytmiie nebo ischemické srdeční příhody, výjimečně i s fatálním průběhem.

Rituximab může rovněž způsobit reakce z přecitlivělosti – včetně anafylaxe, i když vzácně.

Před zahájením léčby je nutné vyloučit aktivní infekce a zkontrolovat stav sérologie HBV, HCV a TBC. U pacientů s hypogamaglobulinemií nebo rekurentními infekcemi může být indikována substituční terapie imunoglobuliny. Přestože má rituximab některá závažná rizika, při vhodné indikaci, premedikaci a monitorování je považován za účinnou a bezpečnou volbu v léčbě autoimunitních i onkologických onemocnění.

Inhibitory IL-17

Inhibitory IL-17 představují cílenou biologickou léčbu zaměřenou na klíčový prozánětlivý cytokin IL-17A, nebo jeho receptor. Používají se především v terapii psoriázy, psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy. Do této skupiny patří např. **sekukinumab**, **ixekizumab**, **bimekizumab** a **brodalumab**. Jejich bezpečnostní profil je obecně příznivý. K častým nežádoucím účinkům patří infekce horních cest dýchacích (nazofaryngitida, sinusitida), většinou mírné až střední závažnosti, které zpravidla nevedou k přerušení léčby (25). IL-17 hraje důležitou roli v ochraně sliznic, a proto se při jeho inhibici mohou vyskytnout oportunní slizniční infekce, včetně kandidózy. Častější jsou u inhibitorů IL-17A a projevují se orofaryngeální kandidózou, nebo gastrointestinálními obtížemi (26). Závažné infekce jsou vzácné.

Specifickým nežádoucím účinkem inhibitorů IL-17 je možná exacerbace zánětlivého onemocnění střev (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida); léčba inhibitory IL-17 je proto u pacientů s aktivním nebo anamnestickým výskytem idiopatických střevních zánětů (ISZ) kontraindikována (27).

Dále se při léčbě mohou vyskytnout průjem, nauzea, únava, bolesti kloubů a injekční reakce (zarudnutí, svědění). U brodalumabu bylo pozorováno zvýšené riziko sebevražedného chování, jiné studie toto riziko neprokázaly, nicméně jeho použití je proto omezeno (v Evropě registrován pouze pro léčbu psoriázy) a vyžaduje zvláštní dohled (28).

Celkově jsou inhibitory IL-17 účinné a dobře snášené léky, avšak vyžadují pečlivý výběr pacientů, zejména s ohledem na gastrointestinální komorbidity a psychiatrickou anamnézu (v případě brodalumabu).

Inhibitory IL-23

Inhibitory interleukinu-23 (IL-23) představují moderní biologickou léčbu zánětlivých onemocnění, zejména psoriázy, psoriatické artritidy a Crohnovy choroby. Do této skupiny v současné době patří **guselkumab**, **tildrakizumab** a **risankizumab**, které selektivně blokují podjednotku p19 IL-23, čímž tlumí Th17 zprostředkovanou imunitní odpověď. Ve srovnání s inhibitory TNFα nebo IL-17 však mají příznivější bezpečnostní profil (29).

Nejčastěji se vyskytují infekce horních cest dýchacích (např. nazofaryngitida), bolesti hlavy a reakce v místě vpichu, časté jsou dále průjem, závratě, exantém, artralgie a mírné zvýšení jaterních enzymů. Kandidóza se vyskytuje méně často než u inhibitorů IL-17, protože IL-23 má při ochraně proti mykotickým infekcím méně zásadní roli.

Závažné infekce a závažné hypersenzitivní reakce jsou vzácné. Riziko malignit či reaktive TBC nebo virové hepatitidy prokázáno nebylo, nicméně screening před zahájením léčby doporučen je.

Na rozdíl od inhibitorů IL-17 není léčba IL-23 inhibitory spojena s exacerbací ISZ, naopak, některé z těchto léčiv se v jejich léčbě úspěšně používají (např. risankizumab v léčbě Crohnovy choroby) (30).

Díky své vysoké specifitě a selektivnímu účinku mají inhibitory IL-23 velmi nízké riziko systémových imunologických komplikací. Představují tedy vhodnou volbu u pacientů, u nichž je třeba minimalizovat imunologická nebo infekční rizika biologické terapie.

Inhibitory IL-12/23

Ustekinumab je humanizovaná monoklonální protilátka, která cílí na p40 podjednotku sdílenou cytokiny IL-12 a IL-23. Používá se v léčbě plakové psoriázy, PsA a Crohnovy choroby. Blokádou IL-12/23 zasahuje do Th1 a Th17 odpovědi a má velmi příznivý bezpečnostní profil (31).

Ustekinumab je obecně dobře snášen, mohou se vyskytnout běžné infekce horních cest dýchacích (nazofaryngitida apod.) a močové infekce, bolesti hlavy či únava. Mohou se vyskytnout reakce v místě injekce, avšak závažnější alergické reakce jsou vzácné (31). Reaktive latentní TBC nebo hepatitidy B možná je, ale výskyt je velmi nízký (32). V oje-

diněných případech byla zaznamenána demyelinizační onemocnění (33).

Ustekinumab není spojen s exacerbací ISZ a je schválen pro léčbu Crohnovy choroby. Nebyl zjištěn vyšší výskyt malignit, nebo kardiovaskulárních příhod. Laboratorní monitorování během léčby není standardně nutné, ale doporučuje se základní vstupní screening infekcí.

Inhibice BlyS

Belimumab je plně humánní monoklonální protilátka třídy IgG1λ, která se váže na B lymfocyty stimulující faktor (BlyS, také známý jako BAFF), čímž inhibuje přežívání a diferenciaci autoreaktivních B lymfocytů. Je schválen k léčbě SLE, včetně lupusové nefritidy.

Léčba belimumabem je obecně dobře tolerována. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří infekce horních cest dýchacích, jako jsou nazofaryngitida, bronchitida a faryngitida, dále bolesti hlavy, únava a nauzea. Závažné infuzní reakce jsou vzácné; během čtyřletého sledování byla zaznamenána pouze jedna taková reakce (34).

Psychiatrické nežádoucí účinky, včetně deprese a suicidálních myšlenek, byly hlášeny, avšak metaanalýza zvýšené riziko těchto poruch u pacientů léčených belimumabem nezjistila (35).

Belimumab může vést ke snížení hladin imunoglobulinů, zejména IgM a IgG, a k leukopenii a lymfopenii, méně často k neutropenii. Tyto změny nejsou většinou klinicky významné. Po zahájení léčby může paradoxně dojít k přechodnému zvýšení hladin anti-dsDNA protilátek, což zpravidla nemá žádný klinický dopad (36).

Kombinace belimumabu s jinými biologickými léky zaměřenými na B buňky, jako je rituximab, se z důvodu nedostatečných bezpečnostních údajů nedoporučuje. Před léčbou se provádí standardní screening latentních infekcí, včetně tuberkulózy a hepatitidy B.

Inhibice interferonu typu I

Anifrolumab je plně humanizovaná monoklonální protilátka třídy IgG1κ, která se váže na podjednotku 1 receptoru interferonu typu I (IFNAR1) a blokuje tuto signální dráhu, jež hraje klíčovou roli v patogenezi SLE. Anifrolumab byl schválen pro léčbu

středně těžkého až těžkého SLE u dospělých pacientů.

Klinické studie (např. TULIP-1 a TULIP-2) potvrdily jeho účinnost, zároveň však upozornily na specifické bezpečnostní aspekty této imunomodulační terapie (37).

Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s léčbou anifrolumabem jsou infekce, zejména horních cest dýchacích (nazofaryngitida, bronchitida) a herpetické infekce, včetně reaktivace herpes zoster. Infuzní reakce nejsou časté a nebývají závažné. Dosud nebylo pozorováno zvýšené riziko malignit, ani výrazné hematologické abnormality, ani při dlouhodobé léčbě (38).

Nicméně vzhledem k mechanismu účinku je třeba sledovat potenciální dlouhodobé důsledky chronické inhibice interferonů typu I, zejména u pacientů s preexistujícím imunodeficitem či současnou další imunosupresivní terapií.

Před zahájením léčby se doporučuje provést screening latentních infekcí a zvážit vakcinaci proti varicelle – zoster, pokud není pacient imunní.

Inhibitory Janusových kináz (JAK)

Inhibitory JAK (**tofacitinib**, **baricitinib**, **upadacitinib**, **filgotinib**) představují významný pokrok v léčbě zánětlivých revmatických onemocnění jako jsou RA, PsA a ulcerózní kolitida. Jedná se o malé molekuly, které blokují intracelulární přenos signálu přes Janusovy kinázy (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2). Jsou vysoce účinné, ale vyžadují pečlivé sledování kvůli specifickým rizikům.

Mezi časté nežádoucí účinky patří infekce horních cest dýchacích, bolesti hlavy, nauzea, zvýšení jaterních enzymů, dyslipidemie a laboratorní změny, jako jsou lymfopenie a neutropenie. Reaktivace herpes zoster je pozorována zejména u starších pacientů (39).

Méně časté až vzácné účinky zahrnují závažné infekce (pneumonie, TBC, oportunní infekce), reaktivaci hepatitidy B, tromboembolické příhody, zvýšení kardiovaskulárního rizika a potenciálně vyšší výskyt malignit. Riziko těchto komplikací je rovněž vyšší u starších pacientů, kuřáků a osob s komorbiditami (39, 40).

Bezpečnostní upozornění (EMA, FDA) vedla k omezení indikace a důrazu na indi-

viduální posouzení přínosu a rizika, zejména při dlouhodobé terapii. Jejich použití doporučuje pouze v situaci, kdy nejsou dostupné jiné vhodnější a bezpečnější alternativy léčby.

Před zahájením léčby JAK inhibitory je doporučeno provést screening latentní tuberkulózy a hepatitidy B, zvážit vakcinaci proti herpes zoster a pravidelně monitorovat krevní obraz, jaterní testy a lipidový profil během léčby.

Inhibitory JAK jsou výhodné pro pohodlné perorální podání a rychlý nástup účinku, ale vyžadují důsledné klinické i laboratorní sledování.

Závěr

Biologická a cílená syntetická léčba zásadně změnila prognózu řady zánětlivých revmatických onemocnění, přinesla vyšší účinnost, rychlejší nástup účinku a u části pacientů umožnila dosažení remise nebo nízké aktivity choroby. Zároveň však tyto terapie nesou specifická rizika, která vyplývají z jejich mechanismu účinku (Tab. 2).

Nejčastějšími nežádoucími účinky napříč třídami zůstávají infekce, zejména horních cest dýchacích a herpes zoster. Závažné infekce, malignity a kardiovaskulární komplikace se vyskytují vzácně, ale vyžadují pečlivé zvážení rizikových faktorů, zejména u starších pacientů a osob s komorbiditami. V posledních letech se pozornost zaměřila především na bezpečnost inhibitorů JAK, které jsou účinné a pohodlné pro perorální podání, ale jejich podávání je vázáno na individuální posouzení rizika.

Bezpečnostní profil jednotlivých léčiv se liší, a proto je zásadní volit terapii podle klinické situace, věku, komorbidit a preferencí pacienta. Pravidelné laboratorní sledování a důsledný vstupní screening (zejména latentních infekcí) zůstávají nezbytnou součástí bezpečné léčby.

Z dlouhodobého hlediska jsou data o bezpečnosti biologické a cílené léčby příznivá, a to zejména u pacientů sledovaných ve specializovaných centrech. Do budoucna bude důležité pokračovat v aktivním monitorování rizik, sdílení dat z registrů a individuálním přístupu ke každému pacientovi s ohledem na léčebný benefit i možná rizika.

Tab. 2. Přehled bezpečnostních rizik biologické a cílené léčby v revmatologii

Skupina léčiv	Přehled léčiv	Nejčastější nežádoucí účinky	Závažná rizika	Poznámky
Inhibitory TNFα	Infliximab Adalimumab Certolizumab Golimumab Etanercept	Infekce HCD Reakce v místě vpichu	Reaktivace TBC Oportunní infekce Demyelinizační onemocnění (vzácně)	Nutný screening latentní TBC Dobrá účinnost napříč indikacemi
Inhibitory IL-6	Tocilizumab Sarilumab	Infekce HCD Zvýšení jaterních enzymů Hyperlipidemie	Gastrointestinální perforace Závažné infekce	Nutná monitorace lipidů, jaterních enzymů a KO
Anti-CD20	Rituximab	Infuzní reakce Infekce HCD Hypogamaglobulinemie	Závažné infekce, Reaktivace HBV PML (vzácně)	Vysoká účinnost u SLE, RA a ANCA-vaskulitid Dlouhý biologický účinek
Inhibitory kostimulačního signálu	Abatacept	Infekce HCD Bolesti hlavy Nauzea Reakce v místě vpichu	Závažné infekce (vzácně) Reaktivace TBC (méně častá než u anti-TNF)	Nižší riziko infekcí než u anti-TNF Bezpečnější u starších pacientů a s komorbiditami
Inhibitory IL-17	Secukinumab Ixekizumab Bimekizumab Brodalumab	Kandidózy Infekce HCD Bolesti kloubů	Exacerbace ISZ	Nevhodné pro pacienty s ISZ
Inhibitory IL-23	Guselkumab Risankizumab Tildrakizumab	Infekce HCD Bolesti hlavy Exantém	Závažné infekce (vzácně)	Nízké riziko kandidóz Vhodné pro nemocné s ISZ
Inhibitory IL-12/23	Ustekinumab	Infekce HCD Reakce v místě vpichu Únava	Reaktivace TBC (vzácně) Demyelinizace (ojediněle)	Bezpečný u ISZ
Anti-BLyS	Belimumab	Infekce HCD, únava, poinjekční reakce	Deprese Snížení imunoglobulinů Závažné infekce (zřídka)	Nedoporučuje se kombinace s jinými anti B buněčnými terapiemi
Anti-IFNAR1	Anifrolumab	Herpetické infekce Infekce HCD Infuzní reakce	Riziko dlouhodobé imunodeficiency (teoretické)	Novější terapie, bezpečnostní data
Inhibitory JAK	Tofacitinib Baricitinib Upadacitinib Filgotinib	Infekce HCD Herpes zoster Zvýšení lipidů Zvýšení jaterních enzymů	Trombózy, malignity, kardiovaskulární příhody, závažné infekce (zejména tofacitinib)	Riziko vyšší u starších pacientů, kuřáků a komorbidit; nutné sledování

HCD – horní cesty dýchací, KO – krevní obraz, ISZ – idiopatické stěvné záněty, RA – revmatoidní artritida, SLE – systémový lupus erythematoses

LITERATURA

1. Sepriano A, Kerschbaumer A, Bergstra SA, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):107-118.
2. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3-18.
3. Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(Suppl 2):i2-45.
4. Atzeni F, Nucera V, Gerrata E, et al. Concerns about the safety of anti-TNF agents when treating rheumatic diseases. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(6):695-705.
5. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum.* 2007;57(5):756-761.
6. Solichová L, Džingozová M, Losse S. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu latentní tuberkulózní infekce v ČR u dospělých pacientů, aktualizace 2024 [Internet]. Plicní lékařství; 2024 [cited-2025-05-27]. Available from: <https://www.plicnikarstvi.cz/upload/1719239370.9493.pdf>.
7. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(5):847-861.
8. Podrazilová L. Léky indukovaný lupus. *Čes Revmatol.* 2020;28(2):97-101.
9. Wendling D, Prati C. Paradoxical effects of anti-TNF-α agents in inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10(1):159-169.
10. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor α therapies: Does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3180-3189.
11. Kawakami A, Endo Y, Koga T, et al. Autoinflammatory disease: clinical perspectives and therapeutic strategies. *Inflamm Regen.* 2022;42(1):37.
12. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397(10285):1637-1645.
13. Le RQ, Li L, Yuan W, et al. FDA Approval Summary: Tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist.* 2018;23(8):943-947.
14. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 2017;77(17):1865-1879.
15. Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab compared to other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):504-510.
16. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz A, et al. Efficacy and safety of sarilumab in combination with csDMARDs or as monotherapy in subpopulations of patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis in three phase III randomized, controlled studies. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):139.
17. Burmester GR, Lin Y, Patel R, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):840-847.
18. Tanaka Y, Takahashi T, van Hoogstraten H, et al. Efficacy and safety of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis stratified by age (<65 and ≥65 years): A post hoc analysis of Japanese phase 3 clinical trials. *Mod Rheumatol.* 2024;35(1):34-41.
19. Herrero-Beaumont G, Martínez Calatrava MJ, Castañeda S. Abatacept-beamont of action: concordance with its clinical profile. *Reumatol Clin.* 2012;8(2):78-83.
20. Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *J Rheumatol.* 2013;40(6):787-797.
21. Simon TA, Dong L, Winthrop KL. Risk of opportunistic infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept: cumulative clinical trial data. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):17.
22. Kunishita Y, Ichikawa K, Uzawa Y, et al. Efficacy and safety of abatacept in patients with rheumatoid arthritis with previous malignancy. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2023;15:1759720X231186874.
23. Leandro MJ. Rituximab: Principles of use and adverse effects in rheumatologic disease. UpToDate. [Internet]. 2024 [cited-2025-05-27]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/rituximab-principles-of-use-and-adverse-effects-in-rheumatologic-disease>.

24. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):3043-3051.
25. Eshwar V, Kamath A. Assessment of safety profile of secukinumab in real-world scenario using United States food and drug administration adverse event reporting system database. *Sci Rep.* 2024;14(1):1222.
26. Davidson L, van den Reek JMPA, Bruno M, et al. Risk of candidiasis associated with interleukin-17 inhibitors: A real-world observational study of multiple independent sources. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;13:100266.
27. Alsakarneh S, Al Ta'ani O, Aburumman R, et al. Risk of de novo inflammatory bowel disease in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with IL-17A inhibitors: a population-based Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2025 Apr 7. doi: 10.1111/apt.70139. Epub ahead of print.
28. Lebowitz MG, Papp KA, Marangell LB, et al. Psychiatric adverse events during treatment with brodalumab: Analysis of psoriasis clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):81-89.e5.
29. Wu S, Xu Y, Yang L, Guo L, Jiang X. Short-term risk and long-term incidence rate of infection and malignancy with IL-17 and IL-23 inhibitors in adult patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2023;14:1294416.
30. Huang PF, Huang TY, Cheng YC, et al. Clinical insights into IL-23 inhibition: risankizumab for Crohn's disease through a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Therap Adv Gastroenterol.* 2025;18:17562848251338743.
31. Long M, Danese S, Ott E, et al. Safety of ustekinumab across approved adult indications: pooled safety analysis in Crohn's disease, ulcerative colitis, psoriasis, and psoriatic arthritis through up to 5 years. Abstract. *Am J Gastroenterol.* 2021;116():p S441.
32. Liu R, Li Z, Ye L, et al. Risk of tuberculosis and hepatitis B reactivation in patients with Crohn's disease on ustekinumab: a nationwide real-world study. *Inflamm Bowel Dis.* 2024;30(1):45-52.
33. Honap S, Irving PM, Samaan MA. Ustekinumab-induced inflammatory demyelinating polyneuropathy in a patient with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2023;17(1):144-145.
34. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, et al. LBSL02/99 Study Group. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3364-3373.
35. Xie W, Huang H, Zhan S, et al. Risk of psychiatric disorders and all-cause mortality with belimumab therapy in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lupus Sci Med.* 2021;8(1):e000534.
36. Kim SS, Kirou KA, Erkan D. Belimumab in systemic lupus erythematosus: an update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis.* 2012;3(1):11-23.
37. Tummala R, Abreu G, Pineda L, et al. Safety profile of anifrolumab in patients with active SLE: an integrated analysis of phase II and III trials. *Lupus Sci Med.* 2021;8(1):e000464.
38. McHugh J. Long-term anifrolumab safe in SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19(2):64.
39. Alves C, Penedones A, Mendes D, Marques FB. The Risk of Infections associated with JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Rheumatol.* 2022;28(2):e407-e414.
40. Szekanecz Z, Buch MH, Charles-Schoeman C, et al. Efficacy and safety of JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: update for the practising clinician. *Nat Rev Rheumatol.* 2024;20(2):101-115.