

BIOLOGICKÁ LÉČBA REVMATOIDNÍ ARTRITIDY

David Suchý, Otto Mayer

Oddělení klinické farmakologie, revmatologické pracoviště, FN Plzeň

Látky blokující účinek TNF- α jsou indikovány k léčbě aktivní revmatoidní artritidy, nereagující na předchozí podání jiných chorobu modifikujících léků včetně metotrexátu (MTX). Anti TNF- α terapie nahrazuje nebo doplňuje stávající léčbu chorobu modifikujícími léky. Látky blokující TNF- α se liší molekulární strukturou, detailním mechanismem působení, farmakokinetikou apod. Infliximab je schválen k léčbě RA pouze v kombinaci s metotrexátem, adalimumab a etanercept lze použít i v monoterapii, ačkoliv data z klinických studií potvrzují lepší efekt kombinované terapie.

Klíčová slova: revmatoidní artritida, anti TNF- α monoklonální protilátky, farmakologické rozdíly, indikace, kombinační léčba

BIOLOGICAL TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Cytokines are recommended for the treatment of active rheumatoid arthritis (RA) after treatment failure of other disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs), of which methotrexate (MTX) is a commonly used example. TNF- α blocking agents or can be added to preexisting therapy or may replace previous DMARDs. TNF- α blocking agents differ in molecular structure, detailed mechanisms of action, pharmacokinetic properties etc. Infliximab is approved for treatment of RA in combination with MTX, both adalimumab and etanercept could be used in combination as well as in monotherapy. The data from clinical trials suggest, however that the combination of TNF- α blocking agents and MTX yields superior results.

Key words: rheumatoid arthritis, TNF- α monoclonal antibodies, pharmacological differences, therapeutic indications, combination therapy.

Úvod

Cíle léčby revmatoidní artritidy se v posledních 10 letech výrazně změnily. Původní koncept pomalé a neagresivní terapeutické intervence založené na sekvenčním podávání antirevmatik prošel zásadní revizí. Aktuálně je kladen důraz zejména na časnou diagnostiku onemocnění s vyhodnocením rizikových faktorů a aktivity onemocnění. Dalším krokem je zahájení co nejúčinnější farmakoterapie s časným nasazením terapie chorobu modifikujícími léky (DMARDs), preferenčně metotrexátem. Metotrexát je také nejčastější součástí kombinací léčby RA, která je využívána u pacientů nedostatečně reagujících na monoterapii jedním chorobu modifikujícím lékem. Další pokrok přinesl poznatek, že se v patogenezi revmatoidní artritidy mimořádně významně uplatňuje role tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α) (1, 2). Jedná se zřejmě o klíčový faktor zánětlivé odpovědi, který se vyskytuje ve formě solubilní a ve formě vázané na membránu, přičemž obě formy jsou biologicky aktivní. Zvýšená koncentrace TNF- α byla prokázána v synovii pacientů s revmatoidní artritidou a dalšími revmatickými onemocněními (3). TNF- α vykazuje pleiotropní účinek, stimuluje tvorbu dalších prozánětlivých cytokinů, zvyšuje expresi adhezivních molekul na povrchu buněk a migraci buněk do ložisek zánětu. Aktivací proteáz, degradujících mezi-buněčnou hmotu, zrychluje TNF- α proces remodelování kloubu. Zvýšená hladina prozánětlivých cytokinů se uplatňuje i v patogenezi osteoporózy, a to zvýšením kostní resorpce a inhibicí její novotvorby. Provedené preklinické a klinické

studie potvrdily, že látky vedoucí k neutralizaci účinku TNF- α výrazně potlačují aktivitu RA (3, 4). V obecné rovině lze konstatovat, že TNF- α antagonisté významně a dlouhodobě snižují aktivitu některých revmatických onemocnění jak v monoterapii, tak především v kombinaci léčby a ovlivňují až zastavují radiologickou progresi onemocnění. V současné době jsou v ČR zaregistrovány tři látky, jejichž vlastnosti a klinická účinnost v léčbě revmatoidní artritidy jsou náplní následujícího textu.

Infliximab (Remicade®)

Monoklonální protilátka infliximab proti TNF- α je chimerická protilátka obsahující 75 % lidského a 25 % myšního proteinu. Infliximab je schopen se vázat jak na solubilní, tak i na membránovou formu TNF- α za vzniku stabilních komplexů (3).

Farmakokinetika

Intravenózní infuze infliximabu v rozmezí dávek 3 mg/kg a 20 mg/kg vykazuje lineární poměr mezi podanou dávkou a plazmatickou koncentrací. Distribuční objem v ustáleném stavu (steady state) svědčí pro převážně vaskulární distribuci infliximabu, Terminální poločas eliminace se pohybuje mezi 8-9,5 dny a při podání infliximabu v dávce 3 mg/kg (resp. 1 mg/kg) v 4- nebo 8týdenních intervalech nedochází ke kumulaci látky v organismu. Clearance ani distribuční objem nejsou významněji ovlivněny věkem a pohlavím pacienta. Vliv hepatálního či renálního poškození na clearanci infliximabu není zcela dořešen (5).

Farmakodynamický účinek

Infliximab vykazuje vysokou afinitu vůči TNF- α a to jak volnému, tak i navázanému na TNF- α receptor na povrchu buněk. Po vazbě infliximabu na receptorově vázaný cytokin TNF- α dojde k uvolnění vzniklého komplexu z receptoru. Kromě vazby na TNF- α byla v klinických studiích zjištěna lytická schopnost infliximabu vůči buňkám produkujícím TNF- α . Tento účinek byl zprostředkován komplem fixační reakcí nebo protilátkou indukovanou cytotoxickou reakcí (38).

Klinické studie

Léčba infliximabem prokázala velmi dobrý efekt u pacientů s revmatoidní artritidou v kombinaci s metotrexátem (studie ATTRACT) (6). Tato studie byla koncipována jako randomizovaná, placebem kontrolovaná studie III. fáze, do které byli zařazeni pacienti s RA, kteří byli v minulosti rezistentní k 2-3 standardním DMARDs s přetrvávající aktivitou RA i při terapii metotrexátem. Zařazeno bylo 483 pacientů (většinou žen). Randomizace do 4 skupin umožnila porovnat účinnost rozdílných dávek infliximabu a metotrexátu oproti placebu a metotrexátu (tabulka 1).

Hodnocení symptomů onemocnění podle ACR 20* v týdnu 30 dokumentovalo jednoznačně vyšší účinnost infliximabu v kombinaci s metotrexátem oproti skupině s placebem a metotrexátem. Odpověď na léčbu podle ACR 20 byla 42 % (infliximab 3 mg/kg) a 59 % (infliximab 10 mg/kg) ve srovnání se 17 % ve skupině placebové. Výrazný efekt léčby infliximabem

Tabulka 1. Studie ATTRACT

skupina 1	infliximab 3 mg/kg	+MTX 1× za 4 týdny
skupina 2	infliximab 10 mg/kg +MTX 1× za 4 týdny	
skupina 3	infliximab 10 mg/kg	+MTX 1× za 8 týdnů
skupina 4	placebo	+MTX
	primární cíle	
symptomy onemocnění dle ACR v týdnu 30	prevence strukturálního kloubního poškození pomocí Sharpova skóre v týdnu 54	hodnocení kvality života pomocí HAQ skóre

mabem potvrdilo i hodnocení podle ACR 50 a ACR 70.

Zatímco při léčbě samotným metotrexátem docházelo k novým erozím, při kombinované léčbě došlo prakticky k zastavení radiologicky prokázané progresy kloubních změn a to i u pacientů, kteří klinicky na léčbu neodpovídali (6, 7). Švédská studie STURE byla zaměřena na skupinu pacientů, u které došlo k selhání léčby jedním anti TNF- α (9). Zařazeno bylo 18 pacientů, kteří nedostatečně odpovídali na léčbu etanerceptem, a 13 pacientů, kteří nereagovali na infliximab. Skupina pacientů, kteří byly převedeni z etanerceptu na infliximab vykazovala zlepšení podle kritérií ACR. Stav pacientů, kteří přestoupili z terapie infliximabem na etanercept (v důsledku nežádoucích účinků) se nezměnil.

Dávkování: Infliximab je podáván formou infuzí v dávce 3 mg/kg každých 8 týdnů.

Adalimumab (Humira®)

Další pokrok představuje vývoj plně humánní anti TNF- α protilátky – adalimumab(u) (HUMIRA®). Adalimumab strukturou molekuly odpovídá humánnímu imunoglobulinu. Získáván je rekombinantní technologií (phage display technology), která pracuje pouze s humánními sekvencemi. Přípravek je na rozdíl od infliximabu podáván v subkutánních injekcích (16).

Farmakokinetika

Subkutánní podání adalimumabu zdravým dobrovolníkům prokázalo poměrně pomalou absorpci a distribuci přípravku. Biologická dostupnost se pohybovala okolo 60 %, maximální plazmatická koncentrace byla dosažena za 5 dní. Koncentrace v synoviální tekutině se pohybuje v širokém rozmezí mezi 30 až 96 procenty.

Hodnota clearance je přibližně 12 ml/hod. a není závislá na použité dávce léčiva. Adalimumab je stejně jako přirozený IgG vylučován pomalu v rozmezí 10–20 dní (16).

Klinická účinnost

Terapeutické použití adalimumabu v léčbě revmatoidní artritidy se opírá o výsledky řady studií. Ty byly koncipovány s cílem vyhodnotit bezpečnost a účinnost adalimumabu (ev. v kombinaci s MTX) ve srovnání s MTX samotným nebo dalšími DMARDs. Ve 24týdenní studii ARMADA (Anti-TNF Research Study Program of the Monoclonal Antibody Adalimumab in Rheumatoid Arthritis) provedené u 271 pacientů s RA, jejichž onemocnění vykazovalo přes léčbu metotrexátem stále známky aktivity, byl k dosavadní léčbě metotrexátem přidáván adalimumab v dávce 20, 40 a 80 mg každé 2 týdny subkutánně (nebo odpovídající placebo v kontrolní skupině).

Přidání adalimumabu k MTX vedlo k signifikantnímu a rychlému zlepšení symptomů onemocnění podle ACR 20 a ACR 50 v porovnání se skupinou léčenou metotrexátem a placebem. Odpovědi ACR 20 dosáhlo 68 % pacientů léčených adalimumabem a odpovědi ACR 50 dosáhlo v téže skupině 55 % pacientů, kdežto ve skupině placebo byla zaznamenána stejná odpověď jen 35 a 11 % pacientů. Léčba dále snižovala hladinu CRP a příznivě ovlivňovala index disability. Signifikantní terapeutická odpověď byla zaznamenána v **adalimumabem** léčené skupině již po prvním týdnu **zhruuba** u 25 % pacientů a **dále** narůstala během prvních tří měsíců podávání. Poté odpověď podle ACR 20 přetrvávala bez poklesu až do konce studie. Léčba adalimumabem byla úspěšná se signifikantním nárůstem kvality života (měřeno za pomoci SF-36), včetně jeho mentální komponenty.

V otevřeném „open label“ prodloužené studii ARMADA (pokračovalo 241 pacientů) přetrvávala statisticky významná odpověď na léčbu dalších 8 měsíců (12).

Ve studii DE019 byla kombinace adalimumabu s metotrexátem ve **srovnání se skupinou léčenou placebem a MTX** účinná v inhibici RTG progresu i v redukci symptomů onemocnění. **Po jednom roce nebyla v ak-**

tivně léčené skupině zaznamenána žádná změna v průměrném skóre erozí a **byla též** signifikantně **menší** změna ve smyslu zúžení kloubní šterbiny (11, 14).

Z přidání adalimumabu k běžné antirevmatické léčbě profitují i pacienti léčení mimo MTX i dalšími DMARDs (studie STAR). Obdobně lze adalimumab užít v monoterapii a kombinací léčbě i u pacientů s časnou revmatoidní artritidou (studie PREMIER) (13).

Doporučené dávkování: 40 mg adalimumabu s.c jednou za 2 týdny.

Etanercept (Enbrel®)

Jinou cestou blokady TNF- α je jeho neutralizace solubilním receptorem. Etanercept je takový geneticky manipulovaný solubilní receptor pro TNF- α . Jedná se o molekulu, která obsahuje dvě extracelulární domény TNF receptoru (TNF-R p75), připojené na Fc část lidského Ig1(18).

Farmakokinetika

Po subkutánním podání etanerceptu (zpravidla 25 mg 2× týdně) je maximální plazmatické hladiny (1,1 mg/l) dosaženo průměrně po 69 hodinách. Průměrná C_{max} při dlouhodobém podávání etanerceptu se pohybuje okolo 2,4 mg/l. Biologická dostupnost po s.c. podání je 58 %, distribuční objem V_d 171 (u zdravých dobrovolníků), poločas eliminace t_{1/2} = 102 hodin, clearance 0,16 l/hod. Komplex etanercept-TNF- α je štěpen proteolytickými enzymy, rezidua jsou vyloučena žlučí a močí (19).

Farmakodynamika

Na zvířecím modelu etanercept snižoval incidenci a tíži kolagenem indukované artritidy. U pacientů s RA terapie etanerceptem vede k redukci hladin IL-6, matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), snižuje expresi IL-1 β . Dlouhodobá léčba etanerceptem snižuje hladinu TNF- α a IL-1 (18, 19).

Klinická účinnost

Klinická účinnost léčby etanerceptem byla dokumentována ve studiích s pacienty s aktivní RA nereagující na léčbu předchozími DMARDs i časnou RA. Studie Weinbalta (12) z roku 1999 odpověděla na otázku, zda pacienti léčení pro RA metotrexátem budou reagovat na přidání etanerceptu k stávající terapii v porovnání s těmi, kteří budou užívat pouze metotrexát a placebo. Po 24 týdnech terapie dosáhlo ACR 20 kritérií ve skupině pacientů s kombinovanou léčbou 71 % pacientů oproti

Tabulka 2. Statisticky signifikantní efekt léčby infliximabem v procentech dle ACR 20, týden 102

týden 102	placebo	3 mg/kg a 8 týdnů	3 mg/kg a 4 týdny	10 mg/kg a 8 týdnů	10 mg/kg a 4 týdny	všechny skupiny
ACR 20	13%	41 %	40%	48%	42%	43%

p < 0,001

27% pacientů na metotrexátu. Obdobně vyněla i další podobně koncipovaná studie, ve které byl etanercept nebo placebo přidáván do terapie pacientům s RA, jejichž onemocnění nereagovalo na běžné DMARDs (antimalarika, injekční zlato, azatioprin, D-penicilamin, MTX) (8, 19).

Effekt etanerceptu u pacientů s časnou revmatoidní artritidou porovnávala studie ERA (Early Rheumatoid Arthritis Trial). Tato studie zahrnovala 632 pacientů, kteří nikdy nebyli léčeni MTX. Použity byly dávky v rozmezí 10–25 mg etanerceptu 2x týdně, průměrná dávka metotrexátu byla 19 mg. Průměrná délka léčby byla 17,3 měsíce.

Ve skupině etanerceptem léčených pacientů se jejich odpověď na léčbu, hodnocená opět podle ACR, ve srovnání s pacienty léčenými metotrexátem rychleji zlepšovala. Signifikantně více pacientů dosáhlo během prvních 6 měsíců zlepšení klinického skóre o 20%, 50%, případně 70% a indexu HAQ (Health Quality Assessment). Ovlivněna byla i rtg progresse onemocnění – 72% pacientů léčených dávkou 25 mg etanerceptu proti 60% léčených metotrexátem nevykázalo žádnou progresi kloubního poškození. Ve skupině léčené etanerceptem bylo zaznamenáno méně nežádoucích účinků (20). Po roce pokračovalo 512 pacientů v „open label“ fázi této studie. Díky tomu jsou k dispozici i dvouletá data, která potvrdila setrvalý účinek etanerceptu, ACR 20 odpovědi dosáhlo signifikantně více pacientů ve větvi etanerceptu. Tito nemocní vykazovali i pomalejší RTG progresi onemocnění a léčba byla lépe tolerována – viz tabulka 3 (21).

Doporučené dávkování: Etanercept je podáván subkutánně v dávce 25 mg 2x týdně.

Nežádoucí účinky anti TNF- terapie

Nežádoucí účinky infliximabu a etanerceptu byly již tématem podrobně rozebíraným na stránkách tohoto časopisu v minulém roce, podrobněji se tedy zabýváme pouze adalimumabem (23).

V obecné rovině stále zůstává klíčovým problémem zvýšená susceptibilita pacientů léčených biologickými léky k tuberkulóznímu onemocnění. Klinický obraz tuberkulózy se vzhledem k imunosupresi může od běžného průběhu lišit. U pacientů léčených infliximabem a adalimumabem bylo zjištěno více případů tuberkulózy než u pacientů léčených etanerceptem. To je pravděpodobně způsobeno rozdíly v léčené populaci. Přímé srovnání jednotlivých léčiv nebylo prováděno. Důsledný screening TBC infekce s vyhodnocováním rizikových faktorů je základem pro použití biologické léčby. Standardně je prováděn tuberkulinový test a rtg plic. Výtěžnost tuberkulinového

Tabulka 3. Studie ERA: dvouletá data

	Enbrel 25 mg 2x týdně	MTX	P
ACR 20 respondeři	72%	59%	0,005
pacienti, kteří vykázali zlepšení kvality života (HAQ)	55%	37%	<0,001

Tabulka 4. Nežádoucí účinky adalimumabu ve studii STAR

nežádoucí účinky (AE)	adalimumab + standardní léčba	placebo + standardní léčba
AE všechny	86,5	82,7
závažné AE	5,3	6,9
těžké nebo život ohrožující AE	11,9	15,4
infekce	52,2	49,4
závažné infekce	1,3	1,9
AE s možným vztahem k léčbě	46,2	36,9

testu je však u imunosuprimovaných pacientů velmi sporná (23).

U pacientů léčených adalimumabem bylo celosvětově zachyceno 13 případů tuberkulózy (16). Většina z nich byla zaznamenána v časnějších fázích klinického zkoušení, což lze případně vysvětlit menší důsledností při zařazování pacientů. Jako efektivní se proto jeví před zařazením k léčbě adalimumabem důsledná prevence TBC vyhodnocením rizikových faktorů a provedením rtg plic a tuberkulinového testu (23, 24).

Výskyt malignit, resp. maligních lymfomů nepřevyšuje v případě adalimumabu jejich četnost u populace nemocných s revmatoidní artritidou. Obecně je lymfomů u pacientů s RA asi trojnásobně více oproti běžné populaci a četnost dále narůstá až na dvacetinásobek zejména u nemocných s těžkou a aktivní formou onemocnění. Ve studiích s adalimumabem byly různé druhy malignit zachyceny ve 46 případech a lymfomy v 10 případech, což nepřevyšovalo jejich četnost u všech nemocných s RA (16). Výskyt nežádoucích účinků ve studii STAR zaměřené na snášenlivost je v tabulce 4 (13). Incidence onemocnění typu roztroušené sklerózy (RS) je uváděna mezi 2–6 případy na 100 000 obyvatel (22). Ve studiích s adalimumabem byly zachyceny 4 případy demyelinizačního onemocnění (1x optická neuritis, 3x parestézie). Vzhledem k možné roli TNF-α ve vzniku typických lézí u RS není doporučováno aplikovat anti TNF-α terapii těmto nemocným.

U jediného pacienta byl zachycen soubor klinických příznaků odpovídajících syndromu podobného lupus erythematoses. Po vynechání terapie došlo u tohoto pacienta k ústupu příznaků (16).

Ostatní nežádoucí účinky, např. reakce v místě vpichu, bolest hlavy, banální infekty atd. nepředstavovaly specifickou problematiku pro adalimumab.

Literatura

1. Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. TNF-α – pivotal role in rheumatoid arthritis? Br J Rheumatol 1992; 31: 293–298.
2. Choy EHS, Panay GS. Cytokine pathways and point inflammation in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2001; 344 (12): 907–916.

Závěr

Biologická léčba protilátkami zaměřená proti TNF-α představuje momentálně nejvíce efektivní způsob terapeutické intervence u pacientů s revmatoidní artritidou. Do léčby přináší výraznější symptomatický i chorobu modifikující efekt s výrazným zpomalením rentgenové progresse onemocnění a odpovídajícími změnami v kvalitě života pacientů s RA. Přes všechny rozdíly, není prokázáno, že by některý z výše uvedených preparátů co do účinnosti výrazně převyšoval ostatní. V našich podmínkách je léčba vyhrazena pro pacienty s vysokou aktivitou onemocnění a selháním léčby nejméně dvěma DMARDs (jeden z nich by měl být MTX) v maximálních doporučených dávkách. Léčba by měla vést k významnému zlepšení během 8–12 týdnů léčby. Zařazení pacientů s biologickou léčbou do registrů je jednoznačně doporučováno, v ČR byl při České revmatologické společnosti vytvořen registr s akronymem ATTRA (anti TNF-α terapie revmatoidní artritidy) a je spravován Centrem biostatistiky a analýz Masarykovy university v Brně (24).

Kritéria ACR (American College of Rheumatology) hodnotí procenta zlepšení pacienta v ukazatelech, které zahrnují počet oteklých a bolestivých kloubů, hodnotu sedimentace erytrocytů a CRP.

Hodnocení bolesti pacientem, globální hodnocení pacientem a lékařem, disabilitu (HAQ)

Zpravidla se používá vyhodnocení ACR 20, 50, 70, t. j. 20, 50 nebo 70% zlepšení počtu bolestivých a oteklých kloubů a nejméně tří z pěti dalších markerů. Zlepšení odpovídající ACR 70 je prakticky remisí onemocnění. V Evropě se používá poněkud jiný systém hodnocení, tzv. DAS (Disease Activity Index).

3. Fox D. Cytokine blockade as a new strategy to treat rheumatoid arthritis. Inhibition of TNF. *Arch Int Med* 2000; 160: 437–444.
4. Calabrese LH. Molecular differences in anticytokine therapies: Clin. Exp. Rheumatol. 2001; 21: 241–248.
5. www.rx-list.com
6. Maini RN, Breedweld FC, Walden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor of monoclonal antibody combined with low dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1552–1563.
7. Lipsky PE, van der Heide, St Clair, et al. Anti tumor necrosis factor trial in RA with concomitant therapy study groups. Infliximab and MTX in the treatment of RA. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594–1602.
8. Mikuls TR, Weaver AL. Lessons learned in the use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. *Current Rheumatology Reports* 2003; 5: 270–277.
9. Van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark S, et al. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumor necrosis factor alpha blockers can make sense.
10. Putte LBA, Rau R, Breedveld FC et al. Efficacy and safety of the fully human anti tumor necrosis factor α monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1168–1177.
11. Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, Moreland J. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1971; 14: 706–720.
12. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35–45.
13. Furst D, Schiff M, Fleischmann R, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor- α monoclonal antibody, concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J. Rheumatol.* 2003; 30: 2563–2571.
14. Keystone E, Kavanaugh A, Sharp J, et al. Adalimumab (D2E7), a fully human anti-TNF- α monoclonal antibody, inhibits the progression of structural point damage in patients with active RA despite concomitant methotrexate therapy. Abstract of paper presented at: ACR Annual Meeting, October 2002 New Orleans, LA.
15. Van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63: 508–516.
16. Abbott Comp., data on file
17. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, 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.
18. Jarvis B, Faulds D. Etanercept. A review of its use in RA. *Drugs* 1999; 945–966.
19. Green GS. Etanercept (Enbrel): update on therapeutic use. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: i46–i49.
20. Martin R, Ruderman E, Fleischmann R, et al. A phase III trial of etanercept vs methotrexate (MTX) in early rheumatoid arthritis (Enbrel ERA trial) – *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (sSuppl –I): 48.
21. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept vs methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. Two years radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1443–1450.
22. Mohan N, Edwards T, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2862–2869.
23. Tegzová D, Vencovský J, Hrba J, et al. Nežádoucí účinky léků používaných v revmatologii a základní principy jejich bezpečnosti II. *Klin Farmakol Farm* 2004; 18: 30–37.
24. Vencovský J, Tegzová D, Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti k biologické léčbě blokádou TNF – doplněk standardních léčebných postupů u revmatoidní artritidy. *Čes Revmatol* 2004; 12: 20–29.