

**Ve třetí linii** jsou zařazeny biologické léky (bDMARD), které jsou indikovány tam, kde nebylo dosaženo terapeutického cíle v druhé linii, dále u převládající axiální symptomatologie nebo u převládajících entezitid při selhání léků z první linie (NSA, lokální GK) (11, 12, 13).

### Indikovat biologickou léčbu v případě periferní artritidy lze, pokud:

- Nedošlo k poklesu aktivity při léčbě csDMARDs (MTX, leflunomid, sulfasalazin) během 3 měsíců a dosažení cíle léčby do 6 měsíců.
- U pacientů s absencí negativních prognostických faktorů či mírnou aktivitou lze připustit léčebný pokus s druhým csDMARDs.
- Podávání biologických léčiv již v první linii (tj. s vynecháním u pacientů s vysokou aktivitou/přítomností negativních prognostických faktorů) není doporučeno s ohledem na potvrzenou vysokou účinnost MTX (studie SEAM-PsA).
- V případě dominujícího axiálního postižení nebo entezitid se doporučuje časné zavedení bDMARD vzhledem k absenci efektu csDMARDs na tyto projevy PsA (11, 12).
- Biologická léčba většinou doplňuje stávající terapii csDMARDs (add on princip).

V současnosti není jednoznačná preference určité skupiny biologik (TNFi, IL-17 inhibitory), ačkoliv v běžné praxi v ČR je z ekonomických důvodů prvním biologikem TNF inhibitor.

- Literární rešerše potvrdila účinnost TNFi v terapii PsA včetně dlouhodobých údajů o bezpečnosti těchto léčivých přípravků.
- bDMARDs zaměřená na inhibici IL-12/23 a IL-17 prokázala srovnatelnou dlouhodobou účinnost i dobrý bezpečnostní profil.
- Přímá studie s ixekizumabem versus TNFi adalimumab prokázala ekvivalentní účinnost ixekizumabu a adalimumabu na muskuloskeletální projevy PsA.

Účinnost ustekinumabu (IL-12/23i) se v klinických studiích jevila jako numericky nižší, observační údaje však naznačují podobné velikosti odpovědi oproti TNFi, v současné době chybí důkazy o účinnosti ustekinumabu u axiálního postižení. Ustekinumab je v ČR schválen pro léčbu psoriázy, nikoliv ale pro léč-

bu PsA. Recentní studie s biologickými látkami zaměřené na podjednotku IL-23-p19 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) se jeví jako povzbudivé a klinická hodnocení u psoriázy prokázaly vynikající účinnost. Další možnost léčby PsA zahrnuje podání tsDMARDs (11, 17).

### Léčba tsDMARDs (JAK inhibitory) je indikována:

- U pacientů, u kterých selhala léčba jedním csDMARD a jedním bDMARD, popř. tam, kde podání bDMARDs není vhodné.
- tsDMARDs (JAK inhibitory) vykazují účinnost na artritidu srovnatelnou s TNFi, efekt na psoriázu je numericky nižší. EULAR doporučení výslovně zmiňují použití tofacitinibu na základě dvou klinických hodnocení (19, 20).
- **Apremilast** – perorální inhibitor fosfodiesterázy 4 (PDE4) je indikován u pacientů s PsA v případě selhání csDMARDs a pokud použití biologických léků nebo JAK inhibitorů není vhodné nebo je kontraindikováno. Podání apremilastu se jeví jako vhodné u mírných, spíše oligoartrikulárních forem PsA, s nízkou aktivitou a lehkým kožním postižením (11). V případě tsDMARDs je třeba poznamenat, že jsou v ČR sice schválena pro léčbu PsA, ale nemají dosud úhradu.

Současná doporučení se rovněž věnují **léčbě entezitid** a doporučují, aby lékaři s jistotou odlišovali fibromyalgii od entezitidy, entezitida má být jednoznačně potvrzena (bolestivost, přítomnost otoku v místě enteze, popř. USG nález).

- V první linii léčby entezitid je doporučeno podání NSA, popř. lokální aplikace glukokortikoidů. CsDMARDs jsou v léčbě entezitidy neúčinné.
- Pokud terapie v první linii selže či léky 1. linie nelze nadále použít, je indikována biologická léčba.
- Při léčbě entezitid jsou všechna biologika postavena na stejnou úroveň, není preference TNFi.

U pacientů s převážně axiálním onemocněním, které je aktivní a nereaguje dostatečně na NSAID, by měla být zvážena terapie bDMARD, což je podle současné praxe inhi-

bitor TNF; nebo IL-17i v případě významného kožního postižení.

V případě selhání BL prvním biologikem lze přejít na jiné bDMARDs nebo tsDMARDs.

- Změna BL má probíhat v rámci jedné třídy biologik (tj. např. TNFi).
- Při případném selhání druhého biologika je doporučen switch na bDMARDs s jiným mechanismem účinku.
- Problémem je omezené množství dat, resp. data jsou dostupná pouze pro změny léčby v rámci TNFi (18).

U pacientů v setrvalé remisi je možno zvážit opatrné snižování dávky nasazených DMARD (11).

- Detrakce dávky DMARDs má být zvážena v případě kompletní remise přetrvávající minimálně po dobu 6 měsíců.
- Cílem je najít nejmenší ještě účinnou dávku DMARD (omezení nežádoucích účinků a nákladů na léčbu) (11).
- Problémem je nedostatek dat z klinických studií.

### Shrnutí

Léčbou první volby zůstávají nesteroidní antirevmatika následována konvenčními syntetickými DMARD, zejména MTX (preferován jako „zlatý standard“ a u kožního postižení), alternativně sulfasalazinem či leflunomid. Tyto přípravky by však měly být lékem první volby u jedinců s PsA a projevy polyartritidy či periferní artritidy. Pokud dojde k selhání alespoň jednoho konvenčního syntetického léku, doporučen je přechod na biologika, jako jsou inhibitory TNF $\alpha$ , IL17 nebo IL12/23. Poslední dvě jmenované této skupiny by měly být upřednostněny u nemocných s kožními projevy. Nejsou-li biologické preparáty vhodné nebo nedojde-li k adekvátní odpovědi na tuto terapii, nabízí se podání cílených syntetických DMARD, k nimž se řadí inhibitory JAK. Pokud všechny uvedené léčebné možnosti selžou, lze u pacientů s mírnou oligo či monoartritidou nebo s limitovaným kožním postižením indikovat inhibitor PDE4 (apremilast). Guidelines rovněž zdůrazňují význam daktylitidy jako negativního prognostického faktoru a doporučují, aby lékaři s jistotou odlišovali fibromyalgii od entezitidy. U jedinců s PsA v remisi doporučují s velkou opatrností přistoupit ke snižování léčby DMARD.