

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 reaktive 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**), jež 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 exacerbace 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