

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 (SScI) 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-