

BIOLOGICKÁ LÉČBA PSORIATICKÉ ARTRITIDY

MUDr. Liliana Šedová, MUDr. Jiří Štolfa

Revmatologický ústav, Praha

Psoriatická artritida je chronické zánětlivé kloubní onemocnění charakterizované přítomností artritidy a psoriázy. Od léčby tohoto onemocnění se očekává schopnost snížit nebo zcela zastavit aktivitu artritidy i entezitidy, zatavit nebo omezit rentgenovou progresi a současně omezit kožní i nehtové projevy nemoci, nebo alespoň je nezhorsit. Mezi léčebné možnosti psoriatické artritidy patří nesteroidní antiflogistika, choroby modifikující léky, glukokortikoidy a nově blokátory $TNF\alpha$. Anti $TNF\alpha$ léky, mezi které patří infliximab, adalimumab a etanercept, jsou strukturálně odlišné preparáty zasahující do zánětlivé kaskády na úrovni cytokinů a tím rychle a účinně ovlivňující průběh tohoto onemocnění. Vzhledem k tomu, že se jedná o vysoce nákladnou léčbu mající řadu potenciálně závažných nežádoucích účinků, je nutná pečlivá celostátně sledovaná monitorace jak účinnosti, tak i nežádoucích účinků.

Klíčová slova: psoriatická artritida, biologická léčba, blokátory $TNF\alpha$.

BIOLOGICA TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS

Psoriatic arthritis is a chronic inflammatory disease characterized by the manifestations of arthritis and psoriasis. Treatment of the disease is expected to decrease or to suppress the activity of arthritis and enthesitis or to retard the radiological progression and to clear the skin and nail signs of the disease or not to worsen them at least. Standard treatment of psoriatic arthritis includes nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease modifying drugs, glucocorticosteroids and $TNF\alpha$ inhibitors. Anti $TNF\alpha$ antagonists, e.g. infliximab, adalimumab and etanercept are agents with different structure, which influence the inflammatory cascade at the level of cytokines and improve fast and markedly the course of this disease. As the costs of the treatment are high and the treatment may be associated with potentially serious adverse effects, a careful, nationwide monitoring of the efficacy and safety is essential.

Key words: psoriatic arthritis, biologics, $TNF\alpha$ antagonists.

Dermatol. prax 2007; 2: 81–85

Úvod

Psoriatická artritida (PsA) je chronické zánětlivé kloubní onemocnění charakterizované přítomností artritidy a psoriázy. Diagnóza PsA je však možná i u pacientů bez kožních projevů, pokud je psoriáza přítomná u příbuzných 1. nebo 2. generace.

Psoriáza zpravidla předchází manifestaci kloubního syndromu přibližně v 75 % případů, méně často se oba syndromy manifestují současně, t.j. v průběhu jednoho roku, a to asi v 15 %, ale u části pacientů (cca v 10 %) předchází artritida kožním projevům o měsíce či roky a pak je diagnóza této artropatie obtížnější.

Prevalence artritidy u psoriázy je udávána v rozmezí mezi 5 a 8 % (1).

Obecně není přímý vztah mezi závažností kožních a kloubních projevů. Jen u pacientů, u kterých se kloubní i kožní syndrom objevily současně bylo pozorováno synchronní vzplanutí obou postižení až u 70 % případů a také zřetelná korelace mezi rozsahem a tíží kožních projevů – měřeno dle indexu PASI (dle anglické zkratky „psoriasis area and severity index“) a počtem oteklých kloubů (2).

U většiny pacientů s PsA převládá psoriasis vulgaris (96 %), psoriasis guttata se vyskytuje v necelých 2 % případů a oba typy kožní nemoci se vyskytují současně cca v 15 %.

Psoriatická artritida, která patří do skupiny spondylartritid má různou klinickou a rentgenovou manifestaci a též velmi variabilní průběh od mírných nedestruktivních oligoartikulárních forem až

po závažné mutilující artritidy vedoucí k invaliditě spojené s mortalitou až o 60 % vyšší než u běžné populace.

Na základě odlišné klinické prezentace rozdělili Wright a Moll PsA do 5 hlavních podtypů:

1. s postižením distálních interfalangeálních kloubů (obrázek 1)
2. mutilující forma (obrázek 2)
3. symetrická polyartritida podobná revmatoidní artritidě (obrázek 3)
4. asymetrická oligoartritida (obrázek 4)
5. spondylartritida (obrázek 5) (3).

K charakteristickým rysům psoriatické artritidy patří i daktylitida podmíněná současnou synovialitidou malých kloubů jednoho prstu – tzv. „paprscité“ postižení, se současnou tendovaginitidou flexoru – při čemž prst dostává párkovitý vzhled („sausage like“) (obrázek 6). Entezitida nebo-li zánět v místě úponu

šlachy nebo vazů do kosti bývá u psoriatické artritidy často v oblasti úponů Achillovy šlachy (obrázek 7) a plantární fascie do patní kosti, obou úponů pate-

Obrázek 2. Mutilující artritida



Obrázek 3. Polyartritida připomínající revmatoidní artritidu



Obrázek 1. Artritida postihující distální interfalangeální klouby



lárního ligámenta a šlachosvalových úponů v oblasti páneve. Také spondylitida může být považována za manifestaci entezitidy na obratlových tělech.

Terapie PsA

Ideální lék PsA by měl snížit nebo zcela zastavit aktivitu artritidy i entezitidy včetně oblasti páteře, zastavit nebo omezit rentgenovou progresi a současně omezit kožní i nehtové projevy nemoci, nebo alespoň je nezhoršit.

Současné léčebné možnosti představují nesteroidní antiflogistika (NSA), chorobu modifikující léky (DMARDs – dle anglické zkratky pro „disease modifying antirheumatic drugs“), glukokortikoidy a v posledních dobách tzv. „biologika“.

Strategie léčby psoriatické artritidy

U pacientů s axiálním postižením, nebo s minimálními kloubními projevy lze zpravidla vystačit s léčbou nesteroidními antiflogistiky. Nesteroidní antiflogistikum by mělo být v období aktivity onemocnění podáváno v plné protizánětlivé dávce až do dosažení remise.

U pacientů s oligoartikulárním postižením s cyklickým, intermitentním průběhem, je vhodným doplňkem této léčby intraartikulární instilace kortikosteroidu. U polyartikulárních forem nebo u přetrvávající oligoartikulární aktivity je indikováno zavedení některého z „chorobu modifikujících farmak“. Farmak s chorobu modifikujícím účinkem dokumentovaným dvojitě slepými studiemi kontrolovanými placebem je u PsA relativně málo, byly provedeny na poměrně malém počtu pacientů a statistická významnost proti placebo byla v těchto studiích spíše hraniční. Patří mezi ně pouze sulfasalazin, metotrexát (MTX) podávaný parenterálně ve vysokých dávkách a nově leflunomid. Doklady o účinnosti jsou i pro cyklosporin A v kombinaci s MTX.

Sulfasalazin se podává v dávce 2000–3000 mg denně u perzistující aktivní PsA spíše u lehčích klinických forem. Může mít příznivý efekt i na rozsah kožního syndromu. Jeho účinek lze očekávat po 6–8 týdnech léčby. Metotrexát v dávce 10 až 25 mg týdně je prokazatelně účinný v léčbě perzistující aktivní psoriatické artritidy, včetně těžších klinických forem, má příznivý efekt i na rozsah kožního syndromu. Je vhodnou součástí kombinované léčby (se sulfasalazinem nebo cyklosporinem A), analogicky s léčbou revmatoidní artritidy, i když proto není opora v kontrolovaných studiích. Jeho neúčinnost nebo intolerance je předpokladem zahájení „biologické léčby“.

Leflunomid je účinný v léčbě PsA i psoriázy. Dávkování je obdobné jako u RA, t.j. 20 mg denně, při intoleranci 10 mg denně.

Cyklosporin A je indikován u periferní artritidy i kožního syndromu u PsA. Účinek nastupuje dříve

na kožní syndrom než na kloubní, zřídka je tento lék schopen dlouhodobě kontrolovat artritidu v monoterapii. Může ovlivňovat radiologickou progresi, k definitivnímu posouzení však chybí kontrolovaná studie. Jeho účinnost může být potencována kombinací s MTX. Obvyklé dávkování je 2,5–5,0 mg/kg/den ve dvou denních dávkách.

V léčbě PsA mohou být účinné též azathioprin a etretinát. K potvrzení jejich účinnosti je ale zapotřebí větších kontrolovaných studií.

Biologická léčba

Neúčinnost „chorobu modifikujících“ léků u části pacientů s PsA urychlila snahu o vývoj nových, účinnějších preparátů s cílem ovlivnit nejen klinickou aktivitu, ale i radiologickou progresi. Vývoj těchto nových farmak vychází ze znalostí klíčové role T-lym-

focytů a cytokinů produkovaných aktivovanými imunokompetentními buňkami v patogenezi psoriatické artritidy. Mezi nejvýznamnější cytokiny patří tumor nekrotizující faktor (TNF α – „tumor necrosis factor α “) a interleukin-1 (IL-1), což vedlo k vývoji preparátů, specificky zaměřených na jeho neutralizaci. Výborně

Obrázek 6. Daktylitida II. prstu dolní končetiny



Obrázek 4. Asymetrická oligoartritida



Obrázek 7. Entezitida Achillovy šlachy



Obrázek 8a. PASI 39,0; 8 bolestivých kloubů; 4 oteklé klouby; bolest dle vizuální analogové škály 61 mm



Obrázek 8b. PASI 1,6; 4 bolestivé klouby; žádný oteklý kloub; bolest dle vizuální analogové škály 28 mm



výsledky prokázala tato léčba u pacientů s revmatoidní artritidou rezistentní na „chorobu modifikující léky“, a to při sledování prakticky všech dostupných parametrů. Zájem o tyto preparáty právě u spondylartritid byl dále podnícen průkazem přítomnosti TNF α v psoriatických kožních lézích (4), v synovialis kloubu, postiženého artritidou (5), a zejména v místě zánětlivě změněných úponů šlach a kloubního pouzdra do kosti (6). Právě enteazitida je v současné době pokládána za primární zánětlivou afekci v patogenezi jak periferních artritid, tak sakroiliitidy a spondylitidy u spondylartritid. Léčba zaměřená proti TNF α by tedy mohla příznivě ovlivnit jak periferní kloubní, tak axiální syndrom u spondylartritid, což se nepodařilo žádným z tradičních „chorobu modifikujících farmak“. Tento předpoklad byl později potvrzen v řadě otevřených i randomizovaných, kontrolovaných studií.

Jiný přístup k „biologické léčbě“ představuje snaha ovlivnit aktivaci T-buněk na úrovni receptoru na T-lymfocyty (TCR), na úrovni kostimulačních molekul inhibicí proliferace T – buněk, resp. jejich destrukcí, nebo tzv. imunomodulátory. Některé z těchto látek jsou již pro léčbu PsA v zahraničí registrované, studie s jinými probíhají.

V současné době je nejvíce zkušeností s anticytokinovou léčbou zaměřenou proti TNF α (infiximab, etanercept a adalimumab). Všechny tyto látky vykazují intenzivní protizánětlivý účinek tím, že vážou a inaktivují volný, resp. vázaný TNF α (7). Všechny 3 preparáty jsou v České republice registrovány pro léčbu PsA.

Preparáty pro biologickou léčbu PsA

Mezi anti- TNF α preparáty existuje řada rozdílů týkajících se jak struktury, farmakokinetiky i farmakodynamiky a potažmo i způsobu podávání.

Strukturální rozdíly:

Infiximab (Remicade®) je chimerická monoklonální protilátka proti TNF α , tvořená ze 75 % humánní a z 25 % myší komponentou.

Adalimumab (Humira®) je rekombinantní plně humánní monoklonální protilátka IgG1, specifická proti TNF α .

Etanercept (Enbrel®) je solubilní, dimerický fúzovaný protein, sestávající se ze dvou extracelulárních částí humánního receptoru pro TNF α p75 a konstantní části humánního imunoglobulinu IgG1.

Rozdíly ve farmakodynamice a farmakokinetice

Obě monoklonální protilátky se vážou jak na solubilní, tak na transmembránovou formu TNF α , se kterým tvoří stálé (ireverzibilní) komplexy. Tyto komplexy vážou komplement, což indukuje apoptózu TNF α produkujících buněk a vede k lýze těchto

buněk s následným rozpadem granulomů (8). Oba preparáty blokují jen TNF α .

Etanercept váže jen volný aktivní TNF α a tím blokuje jeho interakci s membránovým receptorem a oslabuje jeho prozánětlivý efekt (9). Tvoří s ním nestálé komplexy, které po uvolnění mohou být zdrojem tohoto cytokinu. Komplex TNF α /etanercept neváže komplement, nevede proto k lýze buňky a ani k rozpadu granulomů (8). Etanercept inhibuje nejen TNF α ale i TNF β , který se také podílí na zánětlivých procesech.

Podávání metotrexátu (MTX), který je často součástí kombinované léčby revmatoidní i psoriatické artritidy, ovlivňuje rozdílně clearance těchto preparátů. V případě infiximabu i adalimumabu je clearance metotrexátem snižována, u etanerceptu ke změnám clearance nedochází. Je též možné, že současné podávání MTX s infiximabem snižuje jeho imunogenní potenciál a tím i tvorbu protilátek proti myší komponentě Fab části imunoglobulinové molekuly infiximabu (HACA), ke které někdy dochází v průběhu léčby tímto lékem.

Tvorba protilátek proti adalimumabu byla u pacientů užívajících současně MTX nízká (<1 %). Podávání adalimumabu v monoterapii (bez MTX) vedlo k vyšší tvorbě protilátek (10).

Způsob podávání

Infiximab se podává ve 3 základních intravenózních infuzích v dávce 5 mg/kg v týdnech 0; 2 a 6 a dále v 8 týdenních intervalech. Doporučuje se, podobně jako u revmatoidní artritidy podávat infiximab spolu s metotrexátem k zabránění vývoje humánních antichimerických protilátek.

Adalimumab se podává v dávce 40 mg subkutánně jednou za 14 dní. Podávání je možné v monoterapii i v kombinaci s MTX.

Etanercept se podává dvakrát týdně v dávce 25 mg subkutánně nebo jednou týdně v dávce 50 mg subkutánně. Lze ho podávat v monoterapii i v kombinaci s metotrexátem.

Všechny tyto preparáty jsou vysoce účinné v léčbě psoriatické artritidy a příznivě ovlivňují kloubní syndrom, kožní syndrom i enteazitidy a zpomalují rentgenovou progresi.

Nežádoucí účinky biologické léčby

Vzhledem k významné fyziologické roli TNF α v organizmu může jeho dlouhodobá blokáda mít své negativní důsledky.

Hlavní rizika, sdružená s terapií blokátory TNF α , jsou infuzní reakce nebo reakce v místech vpichu, tvorba autoprotilátek, neurologické projevy, zejména demyelinizační, malignity, pancytopenie a městnavé srdeční selhání.

K nejčastějším nežádoucím účinkům během léčby blokátory TNF α patří především infekce. Jsou většinou mírné, avšak mohou se vyskytnout i závažné bakteriální, virové či mykotické infekce.

Nejzávažnější infekční komplikací je nová infekce nebo reaktivace tuberkulózy (TBC), a to jak plicní tak i mimoplicní (11). Zvýšená frekvence infekce TBC v souvislosti s léčbou anti – TNF α si vynutila přísnou kontrolu pacientů před a během podávání této léčby, čímž se výrazně snížila frekvence výskytu TBC. Každá země se řídí dle svých lokálních doporučení, která určují nutná opatření při prevenci a také definují nálezy vyžadující profylaktické podávání antituberkulotik před zahájením „biologické léčby“.

V České republice jsou nemocní s latentní TBC léčeni před zahájením terapie blokující TNF α antituberkulotiky. Nejčastější schéma je devítiměsíční podávání isoniazidu (INH) v dávce 5 mg/kg, maximálně 300 mg denně. Léčbu blokující TNF lze zahájit 1 měsíc po zavedení INH.

V poslední době je hodně diskutována otázka možnosti většího výskytu malignit u pacientů léčených blokátory TNF α . Data pocházejí ze souborů nemocných léčených pro revmatoidní artritidu (RA), vzhledem k dlouhodobějším zkušenostem a větším souborům pacientů s tímto onemocněním. Statistická data ukazují, že u těchto nemocných riziko lymfomu jen lehce překračuje obecné riziko u pacientů s RA, které je zhruba dvojnásobně až trojnásobně vyšší než u běžné populace (12). Metaanalýza publikovaná v letošním roce však prokázala vyšší výskyt solidních nádorů u pacientů léčených antiTNF α preparáty v souvislosti s dávkou (13), avšak podobná práce z roku 2005 žádný rozdíl ve výskytu nehematologických malignit u obdobné populace neprokázala (13). Na místě je každopádně jako vždy opatrnost při podávání imunomodulační a imunosupresivní léčby s ohledem na ostatní rizika pacienta, jako jsou věk, pohlaví, komorbidita, familiární zátěž atd.

V současné době není známa bezpečnost podávání látek blokujících TNF α při chronických infekcích, jako jsou např. HIV, hepatitida B a další, v laktaci a při vakcinaci živými vakcínami.

Indikace biologické léčby

Podávání biologické léčby u pacientů s PsA je soustředěno do tzv. „center biologické léčby“ a indikace se řídí standardy České revmatologické společnosti, publikovanými v roce 2005 (15). Průběh léčby je centrálně sledován a výsledky průběžně vyhodnocovány.

Předpokladem pro indikaci biologické léčby je správná diagnóza, selhání dosavadní léčby, přetrvávající aktivita onemocnění, nepřítomnost stavů, které obecně vylučují podávání biologické léčby,

a zvážení poměru rizika a prospěchu takové léčby u konkrétního pacienta.

Selhání dosavadní léčby

Selhání léčby je definováno jako přetrvávající aktivita onemocnění při adekvátní léčbě NSA, lokálními injekcemi kortikosteroidu nebo „chorobu modifikujícími farmaky“.

Přetrvávající aktivita onemocnění

Hodnocení aktivity onemocnění u PsA zahrnuje hodnocení periferního kloubního syndromu, axiálního syndromu (tj. sakroiliitidy a/nebo spondylitidy), a kožního syndromu. Indikací pro zahájení biologické léčby revmatologem je vždy přítomnost aktivního periferního nebo axiálního syndromu. Pokud v klinickém obrazu PsA bude dominovat aktivní axiální syndrom (podobný ankylozující spondylitidě-AS) bude se indikace biologické léčby řídit doporučeními pro léčbu a sledování ankylozující spondylitidy (16). Ostatně přítomnost HLA B27 pozitivní sakroiliitidy a spondylitidy podobné AS bez periferní artritidy u pacienta s psoriázou je spíše projevem asociace dvou nezávislých onemocnění (psoriázy a ankylozující spondylitidy), než projevem čistě axiální formy psoriatické artritidy (17). Indikace biologické léčby v přítomnosti aktivního kožního syndromu při málo aktivním nebo neaktivním periferním kloubním syndromu bude pak záležitostí dermatologa.

Kritéria aktivity periferního kloubního syndromu pro indikaci biologické léčby jsou uvedena v tabulce 1. Pro indikaci biologické léčby musí být tato kritéria splněna při dvou následujících vizitách v rozmezí minimálně 4 týdnů.

Nepřítomnost stavů, které obecně vylučují zavedení biologické léčby

Každý lékař indikující léčbu anti-TNF u pacienta s PsA musí vyloučit přítomnost stavů a onemocnění uvedených v tabulce 2.

Kritéria účinnosti

Léčba farmaky blokujícími TNF α by měla vést k významnému a klinickému zlepšení (obrázky 8a a 8b). To by mělo být dokumentováno odpovědí na léčbu dle definovaných kritérií. Tato odpověď by měla být udržována i při kontrolách v průběhu další léčby. Léčba pacientů bez dostatečné odpovědi by měla být ukončena.

Pro hodnocení účinnosti jsou k dispozici jednak kritéria dle Americké revmatologické společnosti ACR (dle anglické zkratky „American College of Rheumatology“) pro hodnocení efektu léčby revmatoidní artritidy (18), jednak kritéria speciálně vyvinutá pro psoriatickou artritidu – PsARC (dle anglické zkratky „Psoriatic Arthritis Response Criteria“).

Tabulka 1. Kritéria aktivity onemocnění pro indikaci biologické léčby PsA

≥ 3 oteklé a ≥ 3 bolestivé klouby
+ 1 kritérium z následujících:
• FW ≥ 25mm/1hod nebo CRP ≥ 15 mg/l
• Ranní ztuhlost ≥ 45 min
• Globální hodnocení onemocnění pacientem (GHP) na verbální škále (0–4) ≥ 2

Otázka, který z obou systémů hodnocení odpoví na léčbu psoriatické artritidy je vhodnější, zůstává nevyřešena.

Důvody pro ukončení léčby mohou být absence odpovědi na léčbu (při dvou následujících kontrolách – tj. ve 12. a 24. týdnu soustavné léčby), ztráta odpovědi kdykoliv v průběhu léčby při dvou následujících kontrolách (tj. po 12 týdnech), přítomnost kontraindikací nebo intolerance.

Závěr

Použití blokátorů TNF α u PsA přináší zásadní obrát v léčbě tohoto onemocnění. Všechny preparáty účinně omezují kloubní i kožní syndrom a entezitidy a navíc zpomalují nebo dokonce zastavují rentgenovou progresi. Na druhé straně u léků s tak významným imunomodulačním efektem je nutné počítat s potenciálně závažnými nežádoucími účinky, zejména s infekcemi včetně atypických a specifických. Otevřená zůstává otázka vývoje lymfomu a solidních nádorů, avšak poměr rizika a výhod této léčby pro pacienty ohrožené závažným invalidizujícím prů-

Tabulka 2. Vylučující kritéria léčby anti-TNF α

- Aktivní infekce
- Vysoké riziko infekce včetně
 - chronického bércevého vředu
 - předchozí tuberkulózy (dle místních doporučení pro léčbu a prevenci)
 - septické artritidy v průběhu uplynulých 12 měsíců
 - septické komplikace kloubní náhrady v posledních 12 měsících nebo bez časového omezení, pokud endoprotéza zůstává in situ
 - perzistující nebo rekurentní infekce nitrohrudních orgánů
 - dlouhodobě zavedeného močového katetru
- Těhotenství nebo kojení, fertilní věk u žen bez efektivní antikoncepce
- Systémový lupus erythematosus nebo roztroušená skleróza v osobní anamnéze
- Malignita nebo prekanceróza s výjimkou:
 - bazocelulárního karcinomu
 - malignity diagnostikované a léčené před déle než 10 lety (kde pravděpodobnost úplného vyčlenění je velmi vysoká)

během PsA je jednoznačně posunut v prospěch blokátorů TNF α . Současně je nutno si uvědomit, že ani biologická léčba není kauzální a nemusí být účinná u všech pacientů. V blízké budoucnosti lze očekávat vývoj nových biologických léků, které by zasáhly o etáž výše v imunopatogenetickém řetězci.

MUDr. Liliana Šedová

Revmatologický ústav
Na Slupi 4, Praha 2, 128 50
e-mail: sedo@revma.cz

Literatura

- Alenius GM, Stenberg B, Stenlund H, Lundblad M, Dahlqvist SR. Inflammatory joint manifestations are prevalent in psoriasis: prevalence study of joint and axial involvement in psoriatic patients, and evaluation of a psoriatic and arthritic questionnaire. *J Rheumatol* 2002; 29: 2577–2582.
- Elkayam O, Ophir J, Yaron M, Caspi D. Psoriatic arthritis: interrelationships between skin and joint manifestations related to onset, course and distribution. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 301–305.
- Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 55–78.
- Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D, et al. Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1994; 96: 146–151.
- Ritchlin C, Haas-Smith SA, Hicks D, et al. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol* 1998; 25: 1544–1552.
- Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesial pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2112–2117.
- Braun J, Sieper J. Anti-TNFalpha: a new dimension in the pharmacotherapy of the spondyloarthropathies? *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 404–407.
- Braun J., Sieper J. Role of novel biological therapies in psoriatic arthritis. *Therapy review. Biodrugs* 2003; 17: 187–199.
- Culy ChR, Keating MG. Etanercept. An updated review of its use in Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile arthritis. *Drugs* 2002; 62: 2493–2537.
- Baker DE. Adalimumab: Human recombinant immunoglobulin G1 anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4: 196–210.
- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2122–2127.
- Hotline American College of Rheumatology, března 2003, <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/acmenu.htm>
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006; 295: 2275–2285.
- Askling J, Forde CM, Brandt L, et al. Risk of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1421–1426.
- Štolfa J, Pavelka K, Vencovský J. Standardní postupy v léčbě psoriatické artritidy. *Čes. Revm* 2005; 3: 97–110.
- Pavelka K, Štolfa J, Vencovský J. Doplněk standardních léčebných postupů u ankylozující spondylitidy. *Čes Revmatol* 2004; 30–35.
- Suarez-Almazor ME, Russel AS. Sacroiliitis in psoriasis: Relationship to peripheral arthritis and HLA-B27. *J Rheumatol* 1990; 17: 804–808.
- Cooperating Clinics Committee of the American Rheumatism Association. A seven-day variability study of 488 patients with peripheral rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1965; 8:302-34.