

Biologická léčba revmatických chorob

MUDr. Jiří Štolfa
Revmatologický ústav Praha

Neúčinnost „chorobu modifikujících“ farmak u části pacientů se zánětlivými artropatiemi a nepřesvědčivé výsledky studií sledujících radiologickou progresi urychlily snahu o vývoj nových, účinnějších farmak s cílem ovlivnit nejen klinickou aktivitu, ale i radiologickou progresi. Vývoj těchto nových farmak vychází ze znalostí klíčové role T- a B-lymfocytů a cytokinů produkovaných aktivovanými imunokompetentními buňkami v patogenezi zánětlivých artropatií. Mezi nejvýznamnější cytokiny patří faktor nekrotizující tumory (TNFα- „tumor necrosis factor α“), interleukin-1 (IL-1) a interleukin-6 (IL-6). Tyto poznatky vedly k vývoji látek, specificky zaměřených na inhibici těchto buněk resp. jejich cytokinů, v první řadě TNFα. Léčba těmito farmaky se ukázala být vysoce účinnou u revmatoidní artritidy rezistentní na léčbu standardními „chorobu modifikujícími farmaky“ a to při sledování prakticky všech dostupných parametrů. Následovaly podobně dobré zkušenosti jsou i s léčbou spondylartritid, zejména psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy. V současné době jsou k dispozici 3 látky inhibující TNFα: infliximab (REMICADE), etanercept (ENBREL) a adalimumab (HUMIRA). Další výzkum na tomto poli vedl k vývoji farmak ovlivňujících aktivaci T-buněk na úrovni tzv. kostimulačních molekul (tzv. imunomodulátory, např. abatacept). Jiný přístup k „biologické léčbě“ představuje snaha ovlivnit aktivaci B-buněk, které rovněž hrají roli v genezi revmatoidní artritidy (rituximab).

Klíčová slova: biologická léčba, revmatoidní artritida, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida, TNFα, cytokiny.

Biological therapy of rheumatic diseases

The ineffectiveness of „disease-modifying“ drugs in a proportion of patients with inflammatory arthropathies and inconclusive results of studies investigating radiological progression have accelerated the efforts to develop new, more effective pharmaceuticals with an aim to affect not only clinical activity but also radiological progression. The development of these new pharmaceuticals is based on the knowledge of the key roles of T and B lymphocytes and cytokines produced by activated immunocompetent cells in the pathogenesis of inflammatory arthropathies. The most significant cytokines include tumor necrosis factor alpha (TNFα), interleukin-1 (IL-1), and interleukin-6 (IL-6). This knowledge has led to the development of substances specifically designed to inhibit these cells and/or their cytokines, primarily TNFα. Treatment with these pharmaceuticals has proved highly effective in rheumatoid arthritis resistant to treatment with standard „disease-modifying“ drugs in virtually all available parameters followed. Similarly positive experience has been gained with the treatment of spondylarthritides, particularly psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. Currently, three substances inhibiting TNFα are available: infliximab (REMICADE), etanercept (ENBREL), and adalimumab (HUMIRA). Further research in this field has led to the development of pharmaceuticals affecting T cell activation at the level of so-called costimulatory molecules (so-called immunomodulators such as abatacept). Another approach to „biological therapy“ is represented by an effort to affect activation of B cells that also play a role in the genesis of rheumatoid arthritis (rituximab).

Key words: biological therapy, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, TNFα, cytokines.

Prakt. lékař. 2009; 5(2): 76–82

Spektrum revmatických chorob ovlivnitelných biologickou léčbou

Revmatická onemocnění zahrnují celou řadu chorobných stavů s projevy na pohybovém aparátu. Od nezáánětlivých, která postihují izolovaně jednotlivé struktury pohybového aparátu (jako kloubní chrupavku u osteoartrózy), přes zánětlivá kloubní onemocnění, která kromě pohybového aparátu mohou postihovat i vnitřní orgány (jako revmatoidní artritida a spondylartritidy), až po systémová autoimunní onemocnění, která postihují primárně vnitřní orgány a postižení pohybového aparátu je fakultativní a zpravidla méně významné jako systémový lupus erytematodes (SLE), systémové sklerodermie (SSc), polymyozitida (PM), či dermatomyozitida (DM) a jiné.

Cílem biologické léčby je skupina zánětlivých kloubních onemocnění – revmatoidní artritida a některé chorobné jednotky ze skupiny spondy-

lartritid (tabulka 1). Předmětem zájmu jsou i systémová onemocnění pojiva, ale použití biologické léčby u nich je v současné době ve stadiu klinických studií, zatím s nejednoznačnými výsledky.

Etiopatogeneze zánětlivých revmatických onemocnění

Prototypem etiopatogeneze zánětlivých revmatických artropatií je revmatoidní artri-

Tabulka 1. Dělení revmatických chorob s ohledem na indikaci biologické léčby

Nezáánětlivá revmatická onemocnění	
Zánětlivá revmatická onemocnění	
Zánětlivé artropatie	Systémová onemocnění pojiva
■ Rheumatoidní artritida ■ Stillova choroba v dospělosti ■ Juvenilní idiopatické artritidy ■ Spondylartritidy ▪ Ankylozující spondylitida ▪ Psoriatická artritida ▪ Enteropatické artritidy • při Crohnově chorobě • při ulcerózní kolitidě ▪ Reaktivní artritidy ▪ Nediferencované artritidy	■ Systémový lupus erytematodes ■ Systémová sklerodermie ■ Polymyozitida/dermatomyozitida ■ Smíšené onemocnění pojiva (Sharp) ■ Vaskulitidy
Pozn.: tučně jsou vyznačena revmatická onemocnění s indikací biologické léčby	

da. Příčinou kloubního zánětu je zde neadekvátní imunitní reakce zaměřená proti některým běžným mikrobiálním antigenům nebo i proti vlastním tkáním (autoimunita). Primární příčinou takové imunopatologické reakce je pravděpodobně prolomení „tolerance“ těchto molekulárních struktur a následná snaha imunitního systému tyto struktury z organismu eliminovat (1). Následuje imunitní reakce, ve které je cizorodý antigen, případně autoantigen, předkládán prostřednictvím antigen prezentujících buněk (APC) pocházejících z monocyto/makrofágové buněčné linie vybavených na svém povrchu molekulou HLA T-lymfocyty, který je pro tuto interakci vybaven tzv. T-buněčným receptorem (TCR). Následuje aktivace makrofágů a B-lymfocytů. Roli antigen prezentujících buněk mohou převzít i B-lymfocyty (2, 3). Aktivované buňky proliferují a produkují řadu působků, označovaných jako cytokiny, mezi nimi zejména tumor nekrotizující faktor alfa (TNF α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), interleukin –8 (IL-8) aj. (obrázek 1).

Aktivované imunokompetentní buňky jsou pak transportovány do kloubu, kam jsou zejména účinkem IL-8 přitahovány další imunokompetentní buňky, aktivují se buňky kloubní výstelky (synoviocyty), kloubní chrupavky (chondrocyty) a kostní buňky (osteoklasty). Tento konvolut aktivovaných buněk, označovaný jako panus, pak postupně destrukuje kloubní chrupavku a subchondrální kost a to jednak působením metaloproteináz produkovaných aktivovanými buňkami panu, jednak aktivovanými osteoklasty. Důsledkem je postupná destrukce kloubu se všemi funkčními důsledky (obrázek 2).

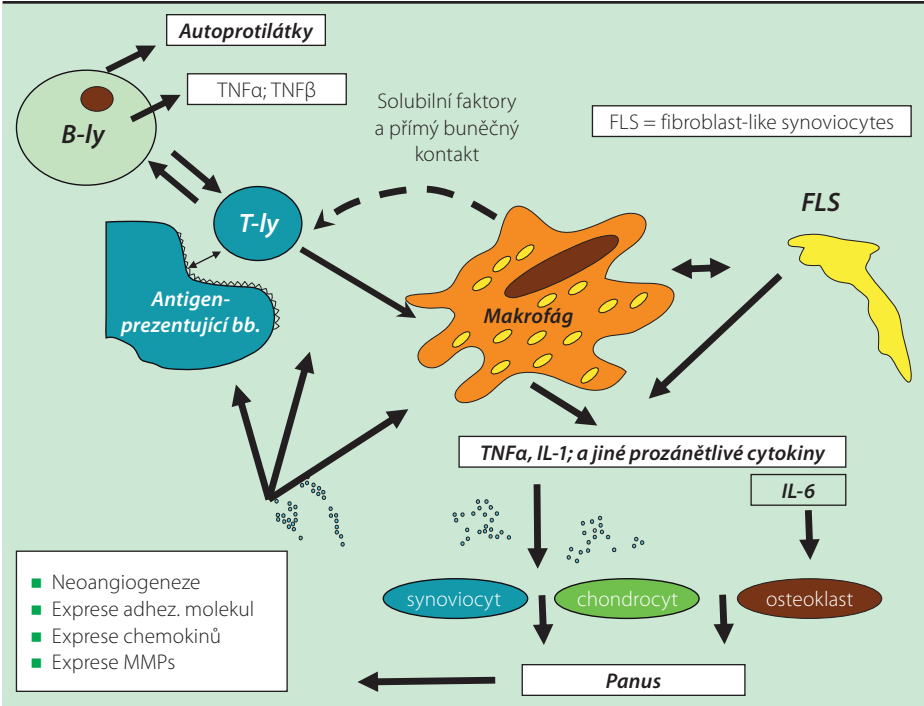
Tradiční léčba zánětlivých artropatií

Tradiční léčba revmatických kloubních zánětů (revmatoidní artritidy – RA a některých spondylartritid – SpA) se realizuje ve třech liniích: nesteroidní antirevmatika, chorobu modifikující farmaka a glukokortikoidy.

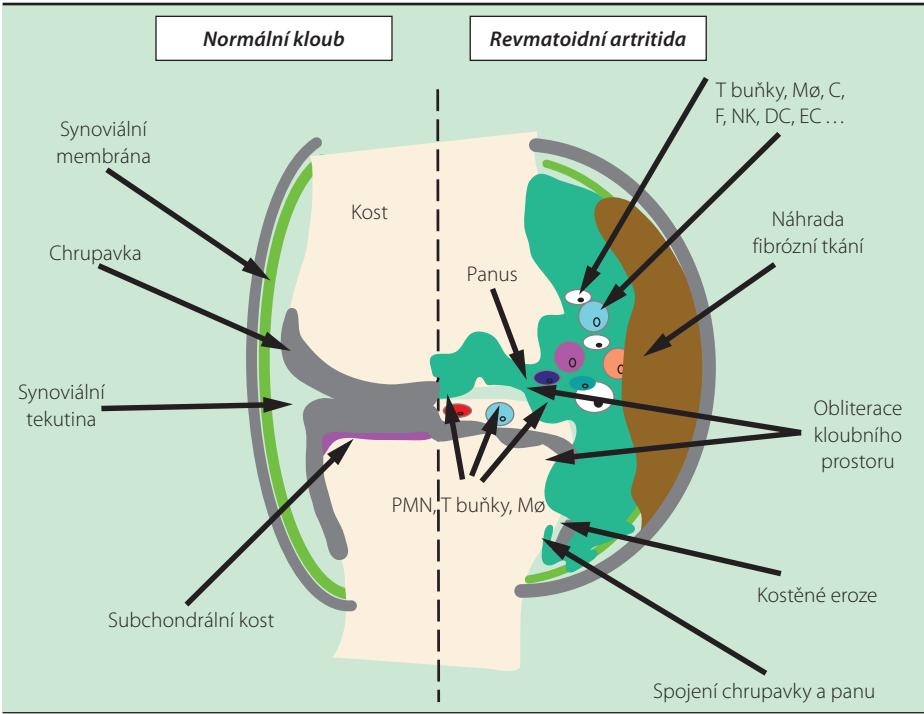
Nesteroidní antirevmatika (NSA) nejsou schopna dlouhodobě příznivě ovlivnit průběh onemocnění a mají v podstatě jen symptomatický efekt (analgetický a obecně protizánětlivý).

Chorobu modifikující farmaka (DMARDs – „disease modifying antirheumatic drugs“) jsou schopna dlouhodobě příznivě ovlivnit průběh onemocnění, zpravidla ale nejsou schopna zastavit nebo alespoň zpomalit postupnou destrukci kloubu viditelnou na rentgenogramu (tzv. rentgenovou progresi). Jejich účinek na-

Obrázek 1. Obecná imunopatogeneze revmatických zánětlivých artropatií (podle PP Tak)



Obrázek 2. Revmatoidní artritida



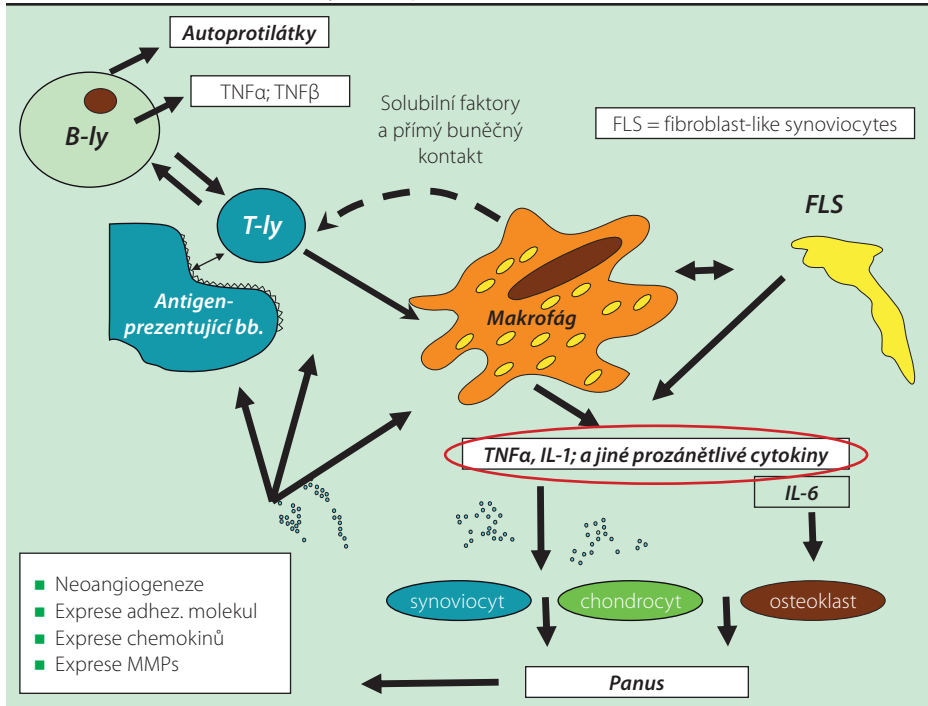
stupuje velmi pomalu a nelze jej očekávat dříve než za 6–12 týdnů.

Glukokortikoidy se svým mohutným protizánětlivým účinkem a rychlým nástupem účinku se v léčbě zánětlivých artropatií používají k překlenutí období do nástupu účinku chorobu modifikujících farmak. Samy zpravidla nestačí k navození remise (tj. absence klinických i laboratorních známek onemocnění). Zdá se ale, že pokud jsou zavedeny do léčby v časných fázích onemocnění, mohou zpomalit rentgenovou progresi (4).

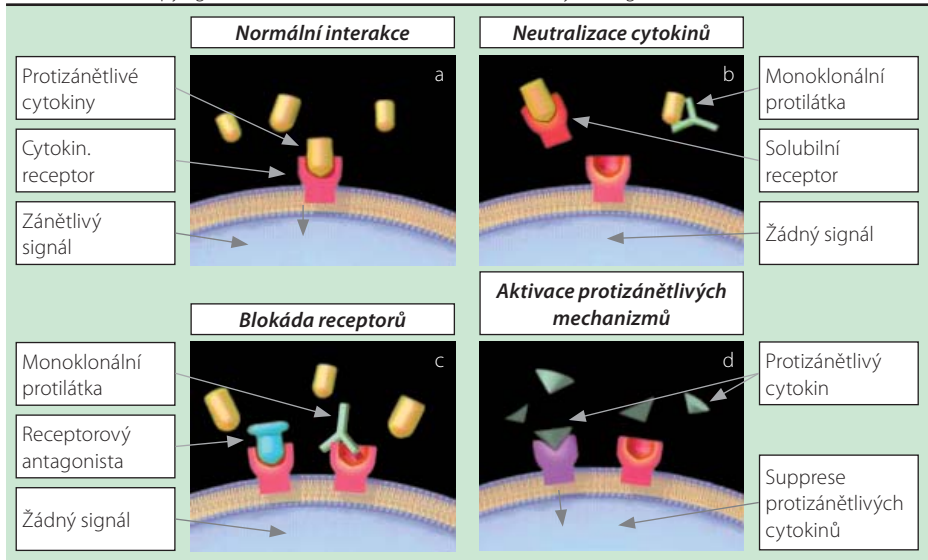
Biologická léčba a mechanismus účinku

Neúčinnost, případně nedostatečná účinnost „chorobu modifikujících“ farmak u části pacientů se zánětlivými artropatiemi, a nepřesvědčivé výsledky studií sledujících radiologickou progresi urychlily snahu o vývoj nových, účinnějších farmak s cílem ovlivnit nejen klinickou aktivitu, ale i rentgenovou progresi. Vývoj těchto nových farmak vychází ze znalostí jejich imunopatogeneze. Vzhledem k tomu, že modelovým onemocněním, které bylo předmětem vývoje

Obrázek 3. Intervence na úrovni cytokinů (podle PP Tak)



Obrázek 4. Možnosti cytokinové léčby (adaptováno dle Choy EHS, Panayi GS. N Engl J Med. 2001; 344: 907–916. Copyright © 2001 Massachusetts Medical Society. All rights reserved)



biologické léčby je revmatoidní artritida, týkají se následující informace revmatoidní artritidy, i když většinu těchto poznatků lze vztáhnout i na ostatní zánětlivé artropatie, jak jsou uvedeny v tabulce 1. Přehled biologických léků vycházející z jejich mechanismu účinku je uveden v tabulce 2.

Anticytokinová léčba

Prvním předmětem zájmu ve vývoji biologické léčby byly cytokiny produkované imunokompetentními buňkami (makrofágy, T-lymfocyty, synoviocyty – FLS aj.) (obrázek 3). Obecné principy anticytokinové léčby jsou uvedeny na obrázku 4.

Inhibice TNFα (anti-TNFα)

Cytokin TNFα hraje v organismu významnou roli jak v genezi zánětlivé reakce (obrázek 5), tak i v ochraně organismu před intracelulárními infekcemi, zejména tuberkulózní (tabulka 2) a před nádorovým bujením.

Postupně byly vyvinuty 3 molekuly s inhibičním účinkem na TNFα, 4. molekula je ve stadiu klinických zkoušek:

1. infliximab (REMICADE®): chimerická monoklonální protilátka proti TNFα. Mechanismus účinku je znázorněn na obrázku 4b. Podává se v intravenózních infuzích, u RA v dávce 3 mg/kg v týdnech 0; 2; 6 a dále po 8 týdnech, u PsA v dávce 5 mg/kg v týdnech 0; 2; 6

a dále po 8 týdnech, u AS v dávce 5 mg/kg pro v týdnech 0; 2; 6 a dále po 6 týdnech. U RA a PsA se podává spolu s metotrexátem.

2. adalimumab (HUMIRA®): čistě humánní monoklonální protilátka proti TNFα. Mechanismus účinku je znázorněn na obrázku 4b. Podává se v subkutánních injekcích ve standardní dávce 40 mg 1x za 2 týdny ve všech registrovaných indikacích. U RA a PsA se podává spolu s metotrexátem.
3. etanercept (ENBREL®): fúzovaný protein složený z receptoru pro TNFα a z molekuly IgG1. Mechanismus účinku je znázorněn na obrázku 4b. Podává se v subkutánních injekcích ve standardní dávce 50 mg 1x za 1 týden ve všech registrovaných indikacích. U RA a PsA se podává spolu s metotrexátem.
4. certolizumab pegol: je ve fázi III klinického zkoušení.

Struktura jednotlivých preparátů anti-TNFα je znázorněna na obrázku 6.

Inhibice interleukinu-1 (IL-1)

Interleukin-1 je dalším cytokinem, který hraje významnou roli v imunopatogenezi zánětu. Je produkován podobně jako TNFα aktivovanými imunokompetentními buňkami (obrázek 3). Rekombinantní technikou byl vyvinut antagonist receptoru pro IL-1 – **anakinra** (KINERET®). Mechanismus účinku je znázorněn na obrázku 4c. Přípravek je registrován centralizovanou procedurou.

Inhibice interleukinu 6 (IL-6)

Interleukin-6 (IL-6) se rovněž podílí na imunopatogenezi revmatoidní artritidy. Hlavním zdrojem jsou aktivované buňky kloubního panu, u RA se zvyšuje i jeho sérová hladina. Mimo jiné má vztah k elevaci ukazatele zánětu (CRP), k vývoji kloubních destrukcí a k extraartikulárním manifestacím RA. Byla vyvinuta humanizovaná monoklonální protilátka (mAb) proti receptoru pro interleukin-6 – **tocilizumab**. Mechanismus účinku je znázorněn na obrázku 4c.

Biologická léčba zaměřená na B-lymfocyty

Další zájem při vývoji biologických léků se zaměřil na B-lymfocyty (obrázek 7). Jejich role v imunopatogenezi revmatoidní artritidy byla akceptována relativně nedávno. Byla vyvinuta chimérická monoklonální protilátka

Tabulka 2. Přehled biologických léků registrovaných pro léčbu revmatických onemocnění nebo v pokročilých fázích klinického zkoušení

Skupina	Mechanismus účinku	Generický/firemní název	Aktuální stav/indikace
Anticytokiny – TNFα	Chimérická mAb proti TNFα	Infliximab/REMICADE®	V ČR registrován pro: RA, PsA, AS, CD
	Humánní mAb proti TNFα	Adalimumab/HUMIRA®	V ČR registrován pro: RA, PsA, AS, CD
	Solubilní receptor pro TNFα/IgG1	Etanercept/ENBREL®	V ČR registrován pro: RA, PsA, AS, JIA
	PEGylovaný humanizovaný Fab-fragment anti-TNFα	Certolizumab/-	Ve stadiu klinických zkoušek
Anticytokiny- IL-1	Antagonista rcpt. pro IL-1	Anakinra/KINERET®	V ČR není k dispozici (registrován centrální procedurou)
Anticytokiny- IL-6	mAb proti rcpt. pro IL-6	Tocilizumab/-	Ve stadiu klinických zkoušek
Deplece B-buněk	chimérická mAb proti znaku CD20 na B-lymfocytech	Rituximab/MABTHERA®),	V ČR registrován pro: RA
	Humanizovaná mAb proti znaku CD20 na B-lymfocytech	Ocrelizumab/-	Ve stadiu klinických zkoušek
Inhibice kostimulačních molekul	fúzovaný protein CTLA-4 s IgG-1,	Abatacept/ORENCIA®	V ČR registrován pro: RA
Inhibice osteoklastů	humánní mAb proti RANKL	Denosumab/-	Ve stadiu klinických zkoušek

Legenda: TNFα – tumor nekrotizující faktor α; IL-1 – interleukin-1; IL-6 – interleukin-6; PEG – polyetylénglykol; mAb – monoklonální protilátka; CTLA4 – cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4; IgG – imunoglobulin G; RANKL – Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand; RA – revmatoidní artritida; PsA – psoriatická artritida; AS – ankylozující spondylitida (Bechtěrevova choroba); JIA – juvenilní idiopatická artritida; CD – Crohnova choroba

proti znaku CD20 na B-lymfocytech **rituximab** (MABTHERA®), která vede k selektivní depleci středního vývojového stadia B-lymfocytů (obrázek 8). Podává se v nitrožilních infuzích v dávce 1000 mg celkem 2x, druhá infuze 2 týdny po první. Další cyklus 2 infuzí je možno podat nejdříve za 1/2 roku, pokud dojde k relapsu onemocnění. Podává se spolu s metotrexátem.

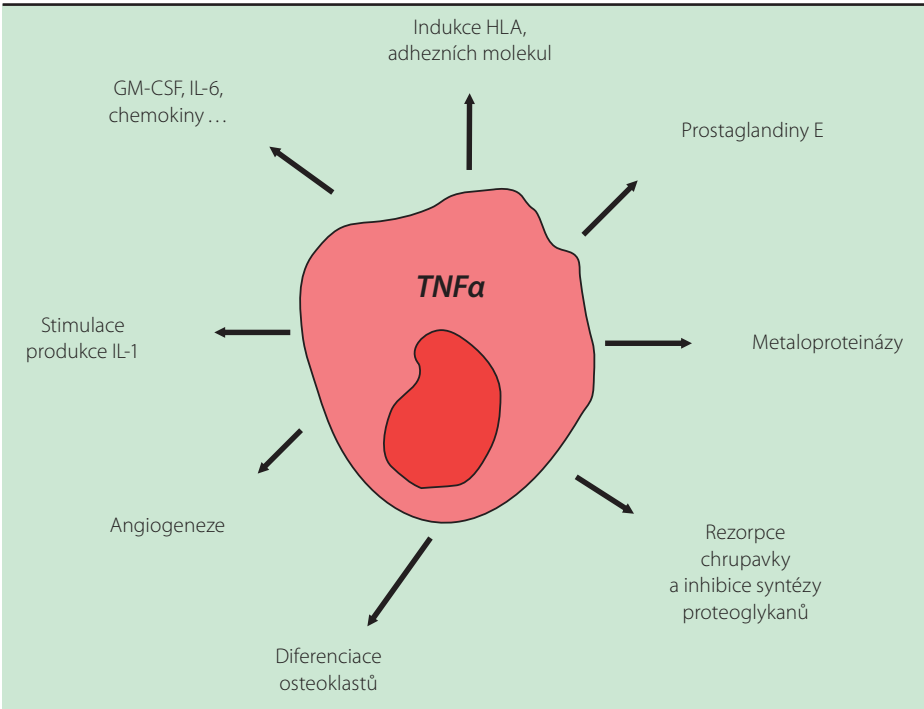
Ve stadiu klinického zkroušení je humanizovaná varianta této molekuly – **ocrelizumab**.

Biologická léčba zaměřená na inhibici kostimulačních molekul

Aktivace T-lymfocytů po předložení antigenu antigen-prezentující buňkou (APC) – tzv. „1. signál“, vyžaduje ještě „2. signál“, který je realizován interakcí dalších molekul uložených na povrchu antigen-prezentujících buněk a T-lymfocytů (tzv. kostimulační signál). Bez tohoto signálu se nemůže plně rozvinout imunitní reakce (obrázky 9 a 10). Nejvýznamnější kostimulační signál představuje interakce mezi znakem CD28 na T-lymfocytu a znakem CD80 a CD86 na APC. Na T-lymfocytu je mimo to exprimován znak CTLA-4 („cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4“), který naopak interakci mezi CD28 a CD80/86 inhibuje (funguje jako zpětná vazba, která aktivaci T-lymfocytů v případě potřeby inhibuje). Na tomto principu byl vyvinut další biologický lék **abatacept** (ORENCIA®). Jde o fúzovanou molekulu přirozeně se vyskytujícího CTLA-4 s molekulou IgG-1, tedy CTLA-4Ig (obrázek 11).

Podává se v nitrožilních injekcích v dávce 10 mg/kg tělesné hmotnosti, první 3 infuze po 2 týdnech, dále po 4 týdnech.

Obrázek 5. TNFα



Obrázek 6. Molekulární struktura inhibitorů TNFα

Popis	Struktura	Název léku
Chimérická anti-TNF mAb		infliximab
Plně humánní anti-TNF mAb		adalimumab
Fúzovaný protein TNF-receptoru p75 a IgG1		etanercept
PEGylovaný humanizovaný Fab-fragment anti-TNF		certolizumab

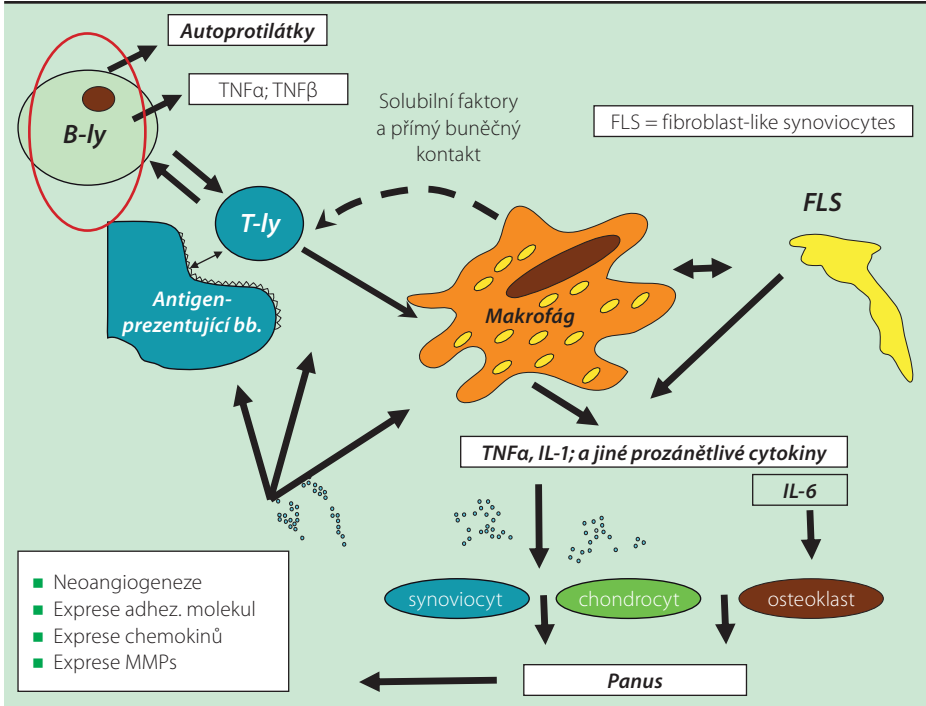
● myš; ● humánní; ● syntetický prvek; – polyethylen glykol

Biologická léčba zaměřená na inhibici osteoklastů

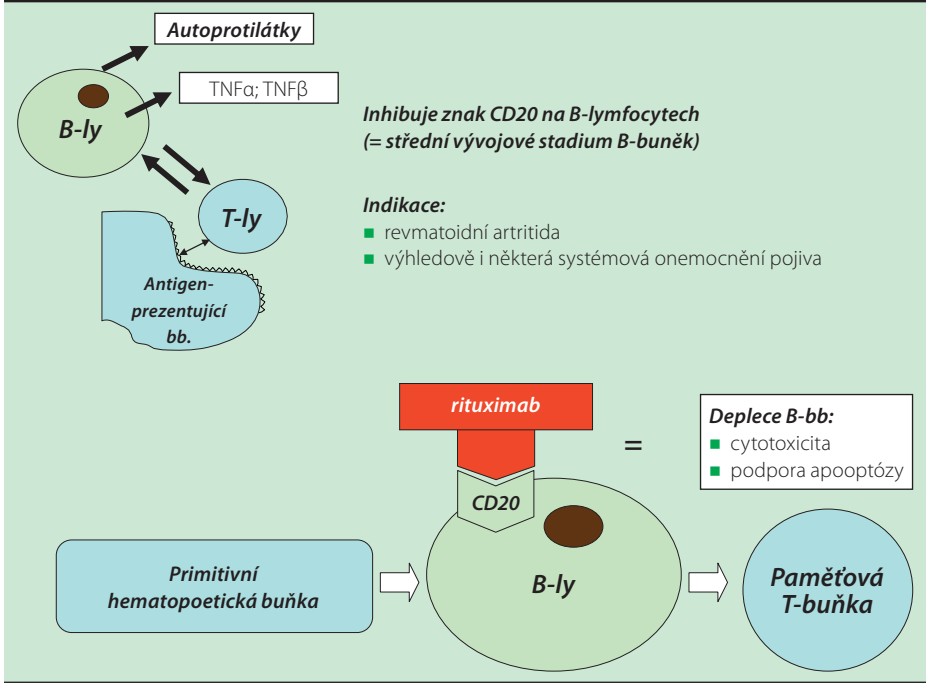
Jak bylo uvedeno v kapitole o etiopatogenezi revmatoidní artritidy je nejzávažnějším důsledkem synovialitydy (zánětu kloubní výstelky) destrukce

chrupavky a následně subchondrální kosti. Ta je zprostředkovávána 2 mechanismy: humorálně vlivem metaloproteináz exprimovaných aktivovanými buňkami panu. Druhým mechanismem je mechanismus buněčný- prostřednictvím ak-

Obrázek 7. Intervence na úrovni B-lymfocytů (podle PP Tak)



Obrázek 8. Rituximab (MABTHERA) rekombinantní, chimérická monoklonální Ab/CD20



Tabulka 3. Role TNFα v obraně proti latentní tbc infekci

TNFα:
■ Regulace chemokinů (zvyšuje chemotaxi imunocytů nezbytných pro likvidaci mykobakterií)
■ Zvyšuje expresi adhezivních molekul
■ Zprostředkuje apoptózu aktivovaných makrofágů (s obsahem intracelulárních bakterií)
■ Omezuje nepřiměřenou imunitní reakci typu I při i. c.infekci
Experimenty „knock-out/knock-in“:
■ Pro imunitu vůči tbc infekci je dostačující transmembránová forma TNFα

tivovaných kostních buněk- osteoklastů. Jsou to kostní buňky které spolu s osteoblasty zajišťují pomalou, ale stálou výměnu kostní hmoty. Při porušení rovnováhy mezi těmito buňkami dochází k úbytku kostní hmoty. Prekurzorem osteoklastů

je krevní buňka – monocyty s povrchovým znakem CD14. Ta je transformována vlivem vazby molekuly RANKL („receptor activator for nuclear factor kappa B ligand“) produkované aktivovanými buňkami v kloubu na prekurzor osteoklastu (OCP)

a ten pak na osteoklast. Molekuly osteoprotegerinu (OPG) aktivaci osteoklastů inhibují tím, že zabíjejí přístup RANKL ke svému receptoru (RANK). Jinou možností jak inhibovat aktivaci osteoklastů je protilátka proti RANKL. Ta byla vyvinuta pod názvem **denosumab**. Jde o humánní monoklonální protilátka proti RANKL (mAb anti-RANKL) (obrázek 12). Denosumab je ve stadiu klinického zkoušení. Očekává se od něj výraznější ovlivnění kostní destrukce (5).

Biologická léčba
systémových onemocnění pojiva

V současné době není registrován žádný biologický lék pro tato onemocnění, klinické studie probíhají u systémového lupus erythematos a u polymyozitid/dermatomyozitid.

Nežádoucí účinky biologické léčby

Léčba biologickými farmaky je zpravidla dobře tolerována a přerušení léčby pro NÚ je méně časté než u tradičních DMARDs. Mezi hlavní rizika této terapie patří alergické projevy dané imunogenicitou jednotlivých preparátů, která se do určité míry liší. U léků blokujících TNFα se dále můžeme setkat s navozením autoimunity, neurologickými projevy typu demyelinizace, lymfomy, městnavým srdečním selháním, malignitami a dále NÚ vyplývajícími z inhibice fyziologické role TNFα v organismu, tj. infekce, zejména reaktivace tuberkulózy.

K nejčastějším komplikacím léčby anti-TNFα patří běžné infekce, zejména horních dýchacích cest, které se udávají asi ve 20% případů. V klinických studiích se ale jejich výskyt zpravidla neliší od výskytu v placebové skupině.

Ze závažných infekčních komplikací kromě tuberkulózy se ojediněle vyskytují infekce vyvolané intracelulárními patogeny jako histoplazmóza, listerióza, aspergilóza, kryptokoková infekce a kokcidiomykóza.

Hlavní a nejzávažnější problém léčby anti-TNFα představuje tuberkulóza (TBC). TNFα hraje významnou roli v imunitní reakci na vniknutí mykobakterií do organismu tím, že aktivuje makrofágy, podporuje tvorbu granulomu kolem mykobakterií a tím zabraňuje šíření tbc infekce. Bloádou TNFα dojde k omezení i této fyziologické reakce se zvýšením rizika manifestace latentní tuberkulózy. Většina případů tbc se objevila v průběhu prvních 2 měsíců léčby.

Předpokladem zahájení „biologické léčby“ je proto vyloučení nejen aktivní tbc, ale i identifikace osob s latentní tuberkulózní infekcí. Proto je nezbytné před zahájením léčby cíleně pátrat po výskytu tbc v anamnéze pacienta

i u příbuzných a po eventuálním kontaktu s nemocným tbc. Dále je nezbytné vyšetřit u každého pacienta tuberkulinový test, Quantiferonový test a pořídit rentgenový snímek plic.

Limitace biologické léčby

Limitaci léčby představují uvedené nežádoucí účinky, cena léčby a skutečnost, že po přerušení léčby se onemocnění zpravidla vrací.

Organizace biologické léčby v ČR

Indikace a aplikace biologické léčby se provádí v „centrech biologické léčby“, kterých je v ČR v současné době 21. Indikace pro zavedení pacienta na tuto účinnou, ale nákladnou léčbu se řídí doporučeními České revmatologické společnosti, která byla publikována (6). Předpokladem k zavedení na takovou léčbu je vždy přetrvávající aktivita onemocnění dle předdefinovaných kritérií přes standardní léčbu. Povinné je sledování výskytu nežádoucích účinků léčby a monitorace průběhu onemocnění v rámci celonárodního projektu ATTRA. Předpokladem pro pokračování v léčbě je odpověď na léčbu dle předdefinovaných kritérií.

Závěr

Biologická léčba revmatických chorob představuje zásadní zlom v terapeutickém přístupu k těmto onemocněním. Stále se rozšiřující paleta biologických farmak vycházející z patogeneze onemocnění začíná umožňovat diferencovaný přístup k léčbě jednotlivých pacientů. V budoucnosti bude snaha změnit strategii této léčby v tom, že se její zahájení bude posouvat do časnějších stádií onemocnění, kde lze předpokládat větší a dlouhodobější efekt. Limitujícím faktorem zůstává cena této léčby, která ale může být kompenzována menšími náklady na léčbu pozdních stádií. Je třeba mít na paměti i nežádoucí vedlejší účinky a vždy zvážit poměr rizika a prospěchu z této léčby.

Literatura

1. Samuels J, Ng YS, Coupillaud C, Paget D, Meffre E. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis J Exp Med. 2005 May 16; 201(10): 1659–1667.

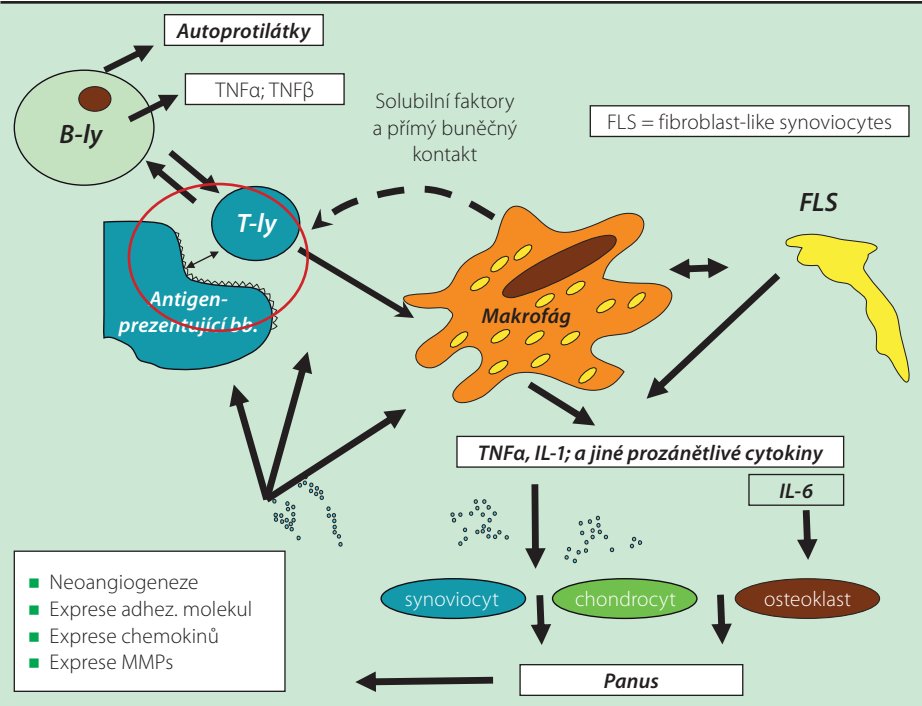
2. Holmdahl W, Vestberg M, Holmdahl R. Primed B cells present type-II collagen to T cells. Scand J Immunol 2002; 55: 382–389.

3. Edwards JSW, Meandro MJ, Cambridge G. B-lymphocyte depletion therapy in rheumatoid arthritis and other autoimmune disorders. Biochem Soc Trans 2002; 30: 824–828.

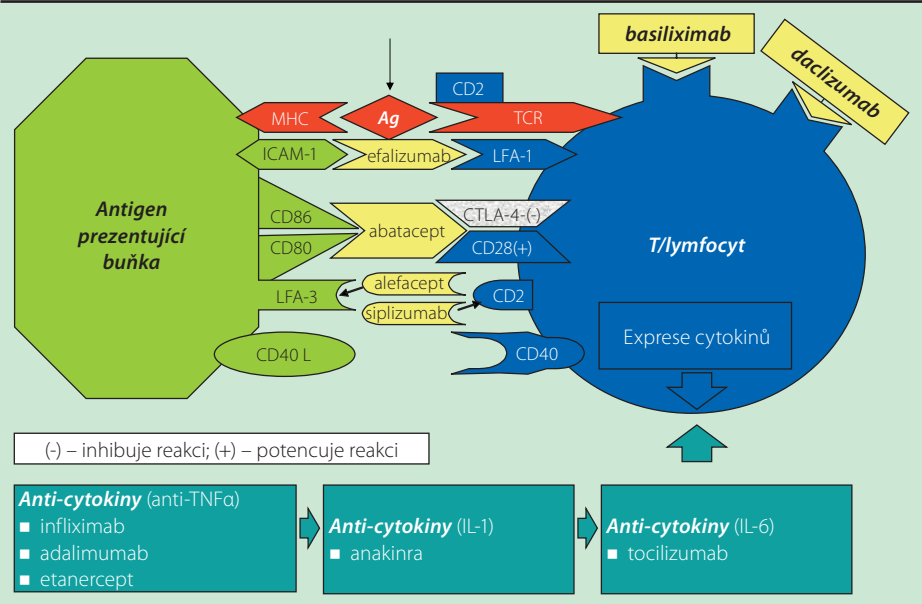
4. Kirwan RR, Bijlsma JWJ, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Review, Issue 1. Art. No.: CD006356. DOI: 10.1002/14651858.CD006356.

5. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, Ory PA, Peterfy CG, Sharp JT, van der Heijde D, Zhou L, Tsuji W, Newmark R. Denosumab Rheu-

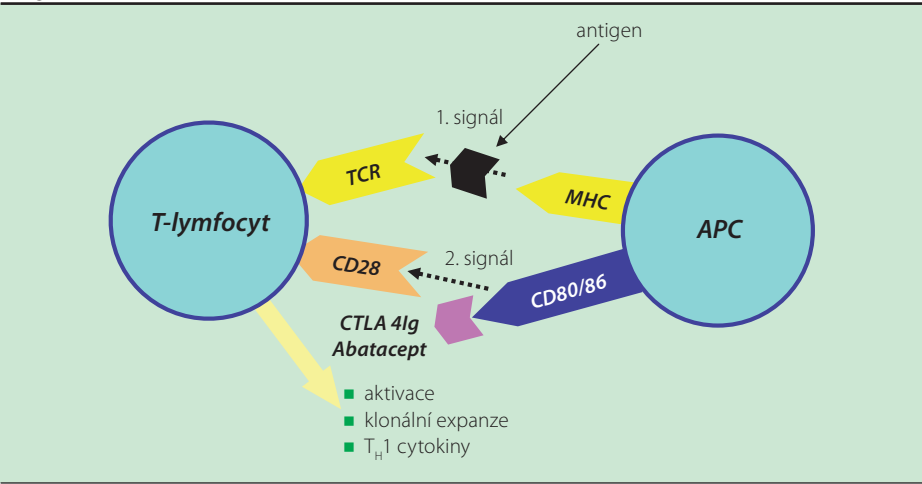
Obrázek 9. Intervence na úrovni B-lymfocytů (podle PP Tak)



Obrázek 10. Inhibice aktivace T-lymfocytů inhibicí kostimulace



Obrázek 11. Mechanismus účinku abataceptu (CTLA-4lg) – Orenzia (Emery P. Expert Opin Invest Drugs. 2003; 12: 673–681)



matoid Arthritis Study Group. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(5): 1299–1309.

6. Vencovský J, Tegzová D, Krofta K, Pavelka K. Doporučení České reumatologické společnosti k biologické léčbě blokádou TNF-doplněk standardních léčebných postupů u revmatoidní artritidy. *Čes Revmatol* 2004; 12: 20–29.

MUDr. Jiří Štolfa
Revmatologický ústav Praha
Na Šlupí 4, 128 50 Praha 2
stol@revma.cz

Obrázek 12. Kostní destrukce zprostředkovaná aktivovanými osteoklasty. Mechanismus aktivace

