

ADALIMUMAB

Edukační materiál

BEZPEČNOSTNÍ MONOGRAFIE

Obsah

- 1.0 Úvod**
- 2.0 Klíčová známá bezpečnostní rizika léčby pomocí antagonistů**
 - 2.1 Infekce a závažné infekce**
 - 2.1.1 Tuberkulóza (TBC)
 - 2.1.2 Oportunní infekce
 - 2.1.3 Reaktivace hepatitidy
 - 2.2 Malignity**
 - 2.2.1 Hepatosplenický T-buněčný lymfom (HSTCL)
 - 2.2.2 Malignity u pediatrické populace
 - 2.3 Městnavé srdeční selhání**
 - 2.4 Demyelinizační onemocnění**
- 3.0 Bezpečnost napříč indikacemi**
- 4.0 Slovníček pojmů**
- 5.0 Reference**

1.0 ÚVOD

Adalimumab je rekombinantní humánní monoklonální protilátka (IgG 1) obsahující pouze humánní peptidové sekvence. Adalimumab se váže s vysokou afinitou a specificitou na tumor nekrotizující faktor (TNF- α), což je cytokin známý tím, že zodpovídá za přímou zánětlivou odpověď v mnoha tkáních postižených při autoimunitních onemocněních.

Antagonisté tumor nekrotizujícího faktoru (TNF), včetně adalimumabu, představují významný přínos v léčbě mnoha pacientů. Adalimumab má dobře zavedený bezpečnostní profil na základě více než 15leté zkušenosti z klinických studií a více než 10letého poregistračního sledování.

Cílem této bezpečnostní monografie je pomoci zdravotnickým pracovníkům v těchto oblastech:

- Informace o klíčových zjištěných bezpečnostních rizicích, se kterými se mohou pacienti setkat během léčby spojené s používáním antagonistů tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) včetně přípravků obsahujících adalimumab;
- Způsoby screeningu a monitorování, díky kterým se u pacientů léčených antagonisty TNF tato zjištěná bezpečnostní rizika zvládnou nebo sníží;
- Poradenství odborných zdravotnických pracovníků pacientům ohledně rizik léčby pomocí antagonistů TNF a význam včasného hlášení všech relevantních příznaků nebo symptomů.

Tato bezpečnostní monografie je součástí bezpečnostního výukového programu, zaměřeného na léčivou látku adalimumab a vytvořeného pro odborné zdravotnické pracovníky. Další edukační materiály a reference jsou uvedeny v příloze A této monografie.

Některé z léčivých přípravků obsahujících adalimumab podléhají následnému sledování, což je vyznačeno přítomností obráceného černého trojúhelníku na balení a textech doprovázejících léčivý přípravek následujícím způsobem: ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. Je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>. Kontaktní údaje jednotlivých držitelů rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících adalimumab lze nalézt v sekci kontakty, která se objeví po kliknutí na název léčivého přípravku.

2.0 KLÍČOVÁ ZNÁMÁ RIZIKA LÉČBY POMOCÍ ANTAGONISTŮ TNF

Následující části podrobně popisují rizika infekce, malignity, srdečního selhání a demyelinizačních onemocnění, která byla na celém světě identifikována v údajích o přípravku adalimumab. Tato rizika jsou běžná pro všechny přípravky, které náleží do skupiny terapií pomocí antagonistů TNF. Tato rizika zaujímají v údajích o přípravku čelní místa.

2.1 Infekce a závažné infekce

U pacientů léčených antagonisty TNF včetně adalimumabu byly hlášeny závažné infekce. Tyto závažné infekce jsou způsobeny bakteriemi, mykobakteriemi, invazivními houbami (diseminovaná nebo extrapulmonální histoplazmóza, aspergilóza, kokcidioidomykóza), viry, parazity nebo jinými oportunními původci. Hlášeny byly také vzácné případy tuberkulózy (TBC), listeriózy, legionelózy, pneumocystózy a kandidózy jiné než moučnivka. V klinických studiích byly pozorovány další typy vážných infekcí jako pneumonie, pyelonefritida, septická artritida, sepse a otrava krve. Byly hlášeny také hospitalizace nebo úmrtí v důsledku infekcí.

U pacientů ve věku 65 let a starších, s komorbiditami a/nebo užívajících současně imunosupresiva, jako kortikosteroidy nebo methotrexát [MTX], může být vyšší riziko jakéhokoli typu infekce. S některými infekcemi je možné se setkat pouze v určitých geografických oblastech. Proto se může typ infekce lišit podle toho, kde pacient žije, nebo kam vycestoval.

Léčba adalimumabem by neměla být zahájena u pacientů s aktivní infekcí, včetně infekcí lokalizovaných nebo běžných, jako je nachlazení nebo chřipka.

Tuberkulóza a další oportunní infekce jsou diskutovány podrobněji v částech 2.1.1 a 2.1.2.

Pro snížení rizika vážných infekcí během léčby adalimumabem na minimum:

- ▶ Je třeba, aby pacienti a lékaři pečlivě sledovali infekce, včetně tuberkulózy, před léčbou adalimumabem, během ní i po jejím ukončení. Eliminace adalimumabu z těla může trvat až 4 měsíce, a proto je třeba ve sledování pokračovat po dobu 4 měsíců od ukončení léčby adalimumabem.
- ▶ Je třeba upozornit lékaře, že u některých pacientů úspěšně léčených na aktivní tuberkulózu došlo během léčby adalimumabem znovu k rozvoji tuberkulózy.
- ▶ Pacienty, u kterých se vyvinula nová infekce během léčby adalimumabem, je třeba důkladně monitorovat a provést u nich kompletní diagnostické vyšetření, neboť infekce se mohou projevit neobvyklým způsobem, např. pro danou infekci neobvyklou lokalizací v těle.
- ▶ Léčbu adalimumabem před chirurgickým výkonem je někdy třeba dočasně pozastavit.
- ▶ Podávání adalimumabu je třeba přerušit, jestliže se u pacienta vyvine nová závažná infekce nebo sepse a měla by být zahájena náležitá antimikrobiální nebo antimykotická léčba, dokud není infekce pod kontrolou.
- ▶ U pacientů s příznaky a symptomy jako horečka, malátnost, úbytek tělesné hmotnosti, pocení, kašel, dušnost a/nebo plicní infiltráty nebo jiné známky vážného systémového onemocnění (s nebo bez současného septického šoku) je třeba vzít v úvahu možnost invazivní mykotické infekce a podávání adalimumabu okamžitě ukončit. Diagnóza a podání empirické antimykotické léčby by měly být konzultovány s odborníkem na léčbu pacientů s invazivními mykotickými infekcemi.
- ▶ Pacienti léčení adalimumabem mohou být souběžně očkováni (s výjimkou očkování živými vakcínami).

Závažné infekce – často kladené otázky

1. Jaká jsou rizika rozvoje závažné infekce v důsledku biologické léčby?
2. Jak postupovat, pokud se u pacienta užívajícího antagonisty TNF vyvine závažná infekce?
3. Snižuje se riziko infekcí u pacientů léčených antagonisty TNF v průběhu času?
4. Jak dlouho před chirurgickým zákrokem by měl pacient vysadit léčbu pomocí antagonistů TNF?
5. Existuje zvýšené riziko infekcí v operační ráně při perioperačním použití biologických léků?

1. Jaká jsou rizika rozvoje závažné infekce v důsledku biologické léčby?

Závažná infekce je definována jako infekce vyžadující intravenózní aplikaci antibiotik nebo hospitalizaci, nebo taková, jejímž důsledkem je úmrtí.

Většina pacientů léčených adalimumabem, u kterých se vyvinuly tyto infekce, mohla užívat současně imunosupresiva, jako je methotrexát, thiopuriny (tj. azathioprin a 6-merkaptopurin) nebo kortikosteroidy, které mohou také zvýšit riziko infekce.

U pacientů starších než 65 let bude riziko infekce vyšší než u mladších pacientů. Galloway a kol. (2011) zjistili, že vyšší věk byl nezávislým rizikovým faktorem vzniku závažných infekcí jak při užívání protirevmatických léků modifikujících průběh choroby (DMARD), tak u antagonistů TNF.

Autoimunitní onemocnění léčená adalimumabem sama o sobě zvyšují riziko infekcí. Například incidence vážných infekcí u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) je vyšší v porovnání s obecnou populací a s osobami bez RA. Nejsou žádné významné rozdíly v rizicích infekce spojených s léčbou adalimumabem, které jsou pro indikaci příznačné. Rozdíl ve frekvenci infekce napříč indikacemi se zdá být založen většinou na příspěvku rizika základního onemocnění, pro které je pacient léčen.

Například pacienti se zánětlivým střevním onemocněním (IBD), kteří užívají adalimumab, trpí více gastrointestinálními infekcemi, než pacienti, kteří užívají adalimumab na léčbu psoriázy.

Článek, který publikoval Burmester a kol. v roce

2013, ukazuje výskyt infekce v kontrolovaných klinických studiích adalimumabu až do 6. listopadu 2010. Výskyt závažných infekcí u subjektů léčených adalimumabem je porovnatelný s výskytem závažných infekcí u studovaných populací trpících onemocněním, které nebylo nutné léčit pomocí antagonistů TNF. Z údajů klinické studie zabývající se adalimumabem byl počet subjektů s RA trpících infekcí 4,6 případů na 100 pacientů-roků, zatímco u pacientů s Crohnovou chorobou (CD) to bylo 6,7 případů na 100 pacientů-roků (Burmester 2013). Tyto hodnoty se vztahují i na běžnou populaci. U jednotlivých osob může být riziko větší nebo menší. Hodnoty jsou vyjádřeny tímto způsobem, protože nezáleží pouze na trvání léčby přípravkem, ale také na počtu pacientů v populaci zahrnutých do studie, ve které byly tyto údaje získány, což tvoří rozdíly. Jeden pacient-rok je definován jako jeden pacient, který je nepřetržitě léčen po dobu jednoho roku.

Nejzávažnější infekce, které byly pozorovány u pacientů s RA, byly infekce respiračního traktu. U pacientů s CD se v klinických studiích nejčastěji vyskytoval gastrointestinální absces, který je častou komplikací původního střevního onemocnění. Druhou nejzávažnější infekcí u pacientů s CD byly plicní infekce.

2. Jak postupovat, pokud se u pacienta užívajícího antagonisty TNF vyvine závažná infekce?

Závažné infekce jsou podrobněji diskutovány v části 2.1 tohoto dokumentu.

Pokud se u pacienta vyvine závažná infekce, je třeba adalimumab vysadit.

Pacienti s horečkou, kašlem a zejména se systémovými příznaky by měli být důkladně vyšetřeni s ohledem na oportunní infekce. Zaměřte se na TBC nebo mykotické infekce. Zeptejte se pacienta, zda a kam vycestoval v poslední době nebo zda se neseťkal s jinými lidmi, kteří trpěli nějakou infekcí. Měla by proběhnout konzultace s odborníkem na infekční choroby, je-li to možné, neboť u těchto pacientů může být indikována empirická antimykotická léčba.

Držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících adalimumab nemají doporučení týkající se vhodné doby pro přerušování léčby adalimumabem

po rozvoji infekce. To je na rozhodnutí ošetřujícího lékaře po zvážení klinického průběhu, odpovědi pacienta a jeho prognózy po léčbě infekce.

3. Snižuje se riziko infekcí u pacientů léčených antagonisty TNF v průběhu času?

Informace o výskytu infekce po dlouhodobém podávání antagonistů TNF jsou omezené. Existují však údaje, které naznačují, že riziko infekcí u pacientů léčených pomocí antagonistů TNF se může lišit v závislosti na stadiu léčby, tzn., že riziko může být jiné brzy po započetí léčby v porovnání s dlouhodobou léčbou. Některé studie naznačují, že riziko infekce je vyšší brzy po započetí léčby. V registru na základě pozorování více než 11 700 pacientů s RA ve Spojeném Království (British Society for Rheumatology Biologics Register [BSRBR]) se uvádí, že riziko závažných infekcí je nejvyšší během prvních 6 měsíců léčby pomocí antagonistů TNF (Galloway 2011). Nedávno dokončená otevřená studie adalimumabu u populace pacientů s RA, která trvala 10 let, ovšem naznačuje, že riziko je obdobné v průběhu celé léčby.

4. Jak dlouho před chirurgickým zákrokem by měl pacient vysadit léčbu pomocí antagonistů TNF?

Držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících adalimumab nemají doporučení, zda vysadit léčbu adalimumabem před chirurgickým zákrokem nebo doporučení ohledně optimální doby přerušení léčby. Existuje však několik publikovaných směrnic, které navrhují doporučení pro přerušení léčby antagonistou TNF z důvodu chirurgického výkonu. Je jasné, že léčbu není možné přerušit, pokud dojde ke krizové situaci. Je třeba mít na paměti, že nejdelší biologický poločas zjištěný během studií naznačuje, že adalimumab není zcela vyloučen z těla až 70 dnů (5 biologických poločasů) po poslední dávce. Průměrný biologický poločas je mnohem kratší než nejdelší poločas a naznačuje, že publikované směrnice, které jsou shrnuty níže, mohou být aplikovány. Doporučení pro délku čekací doby se tedy pohybují od okamžitého výkonu zákroku bez přerušení, až po měsíc bez léčby, v závislosti na pokynech:

- ▶ Podle doporučení American College of Rheumatology (ACR) pro použití

nebiologických a biologických DMARD u RA, by biologické DMARD neměly být používány po dobu nejméně jednoho týdne před a jeden týden po operaci s přihlédnutím na farmakokinetické vlastnosti každé biologické látky a riziko infekce v důsledku operace (Singh 2012).

- ▶ Ve směrnici European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) (Dignass 2010) se uvádí, že: „Mezi odborníky není konsensus ohledně optimální doby mezi léčbou pomocí antagonistů TNF a abdominální operací. Období jednoho měsíce, delší období, nebo že na délce období nezáleží, navrhuje stejné procento odborníků. V tomto ohledu nejsou v literatuře žádné důkazy.“
- ▶ Podle pokynů American College of Gastroenterology (ACG) (Lichtenstein 2009) „Perioperační použití azathioprinu nebo 6 merkaptopurinu a/nebo infliximabu neprokázalo, že je rizikovým faktorem pro pooperační infekční komplikace na rozdíl od kortikosteroidů, které zvyšují riziko pooperačních infekčních komplikací“
- ▶ Podle směrnic British Society of Rheumatology (BSR) (Ledingham 2005) „Léčba infliximabem, etanerceptem a adalimumabem by měla být vysazena 2 až 4 týdny před většími operačními zákroky. Léčba by měla být po operaci znovu zahájena, pokud není žádný průkaz infekce a hojení rány je uspokojivé (informace poskytnuté farmaceutickými společnostmi).“
- ▶ V doplňku Standardních léčebných postupů k RA k otázce bioléčby doporučuje Česká revmatologická společnost vynechat po krátkou dobu léčbu adalimumabem před zákrokem a započít znovu v odstupu 1–2 týdnů.

5. Existuje zvýšené riziko infekcí v operační ráně při perioperačním použití biologických léků?

Údaje ohledně toho, zda zvýšení rizika infekcí v operační ráně souvisí s perioperativním použitím biologické léčby, jsou velmi omezené. Retrospektivní studie a retrospektivní tabulkový přehled vyhodnotil perioperační použití antagonistů TNF, včetně adalimumabu, u pacientů s RA a u pacienta s psoriatickou artritidou (Greenberg 2010, Nicolas 2009, Bergstrom 2004, Smitten

2008). Bohužel výsledné údaje o pacientech (včetně výskytu pooperační infekce a hojení rány) nejsou v rámci těchto studií konzistentní, a proto konkrétní hodnocení týkající se pooperační infekce a hojení rány není k dispozici.

2.1.1 Tuberkulóza (TBC)

U pacientů léčených pomocí antagonistů TNF, včetně adalimumabu, byla hlášena tuberkulóza (TBC), včetně reaktivace latentní TBC a nově vzniklé infekce TBC. Tato hlášení zahrnují pulmonální a extrapulmonální (tj. diseminovanou) TBC. TNF- α hraje významnou roli při ochraně před myší infekcí *Mycobacterium tuberculosis* (Flynn 1995). Studie in vitro a in vivo na myších prokázaly, že TNF- α poskytuje ochranný mechanismus proti *M. tuberculosis* v makrofázích. Dále studie ukazují, že absence TNF- α má nepříznivý vliv na schopnost granulomů zabránit šíření a omezit replikaci bakterií tuberkulózy. Antagonisté TNF mohou hrát roli při inhibici zrání fagozomů v lidských makrofázích (Harris 2008), a stejně tak i při snižování počtu CD8+ T-buněk (Bruns 2009). Pro antimikrobiální aktivitu proti *M. tuberculosis* je obojí nutností. Proto s ohledem na význam TNF- α při ochraně proti nenekrotizujícím infekcím jako TBC je třeba pacienty s předchozí expozicí TBC nebo s infekcí TBC, dokonce i léčenou, důkladně monitorovat, zda se při léčbě pomocí antagonistů TNF neobjeví aktivní infekce.

Pro minimalizaci rizika TBC musí být u všech pacientů před léčbou adalimumabem provedeno zhodnocení průkazu aktivní nebo neaktivní („latentní“) infekce tuberkulózy:

- ▶ Je třeba odebrat podrobnou anamnézu týkající se expozice tuberkulóze nebo infekci TBC a dřívější a/nebo současné léčby imunosupresiv. Dále pak provést příslušná vyšetření (tj. tuberkulinový kožní test, stanovení uvolněného interferonu gama a RTG hrudníku) podle místních doporučení nebo podle doporučení z jiných zdrojů, jako je CDC nebo WHO. Datum a výsledky těchto testů zaznamenejte do dokumentace pacienta a do informační karty, kterou si pacient ponechá.
- ▶ Existuje riziko, že výsledky tuberkulinového kožního testu budou falešně negativní zejména u pacientů, kteří jsou vážně nemocní nebo

imunokompromitovaní. Opakování testů na TBC v několika intervalech během léčby antagonisty TNF může napomoci identifikovat infekci TBC u pacientů, kteří mají negativní test(y) před započatím léčby.

- ▶ Pokud je diagnostikována aktivní TBC, nesmí být započata léčba adalimumabem.
- ▶ Pokud je podezření na latentní TBC, konzultujte případ s odborníkem na její léčbu.
- ▶ V případě, že je diagnostikována latentní TBC, je třeba před započatím léčby adalimumabem nejdříve zahájit profylaktickou léčbu TBC v souladu s lokálními směrnici.
- ▶ Zvažte zahájení profylaktické léčby TBC před započatím léčby adalimumabem u pacientů s rizikovými faktory pro TBC bez ohledu na negativní výsledek testu na TBC. Jedná se o pacienty s anamnézou latentní nebo aktivní TBC, kteří nemohou potvrdit, že léčbu náležitě absolvovali.
- ▶ Důkladně zvažte přínos a riziko léčby adalimumabem u pacientů, kteří se s TBC setkali nebo u těch, kteří vycestovali do oblastí s vysokým rizikem TBC nebo endemických mykóz, jako je histoplazmóza, kokcidioidomykóza nebo blastomykóza.
- ▶ Je třeba pacienty informovat o tom, že mají vyhledat lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví známky/příznaky svědčící o infekci TBC (tj. přetrvávající kašel, úbytek tělesné hmotnosti, zvýšená teplota, malátnost), a to jak po dobu léčby adalimumabem, tak i poté, co byla léčba ukončena.

Tuberkulóza – často kladené otázky

1. Jak léčit pacienta, u kterého se vyvine aktivní TBC v průběhu biologické léčby?
2. Jak léčit pacienta, u kterého je stanovena diagnóza latentní TBC v průběhu biologické léčby?
3. Je bezpečné zahájit léčbu antagonistou TNF u pacienta, který má negativní RTG hrudníku, ale pozitivní tuberkulinový kožní test?
4. Může pacient s anamnézou TBC dostávat biologickou léčbu?

1. Jak léčit pacienta, u kterého se vyvine aktivní TBC v průběhu biologické léčby?

Riziko TBC při léčbě antagonistou TNF je diskutováno v části 2.1.1 tohoto dokumentu. Adalimumab by měl být vysazen, pokud se u pacienta vyvine aktivní TBC. Antituberkulózní léčba (podle lokálních směrnic) by měla být zahájena ihned po diagnóze TBC a pacient by měl být pečlivě sledován na pravidelných kontrolách.

Viz lokální/regionální směrnice pro léčbu TBC nebo mezinárodní směrnice uvedené na konci této části tohoto dokumentu.

2. Jak léčit pacienta, u kterého je stanovena diagnóza latentní TBC a v průběhu biologické léčby se vyvine aktivní TBC?

Pokud se u pacienta vyvine aktivní TBC, je třeba adalimumab vysadit. Pacienti s latentní infekcí TBC, u kterých se vyvine aktivní TBC, je třeba předat odborníkovi na TBC k zahájení anti-TBC léčby. U pacientů s latentní infekcí TBC bez aktivní TBC může léčba adalimumabem v průběhu profylaktické léčby TBC pokračovat.

3. Je bezpečné zahájit léčbu antagonistou TNF u asymptomatického pacienta, který má negativní RTG hrudníku, ale pozitivní tuberkulinový kožní test?

Nejdříve musí být u takového pacienta vyloučena aktivní TBC. Pokud se jeví RTG nález na hrudníku jako normální, může se TBC nacházet v jiné části těla. V případě, že jsou objeveny jakékoli známky či příznaky TBC a/nebo extrapulmonální TBC, je třeba provést důkladné prošetření. Jestliže je diagnostikována aktivní TBC, nesmí být zahájena léčba adalimumabem.

V případě pozitivního tuberkulinového kožního testu (indurace ≥ 5 mm), normálního RTG hrudníku a absence jiných relevantních známek nebo příznaků se jedná o pacienta s latentní TBC. Za této situace musí být zahájena profylaxe TBC před zahájením léčby antagonistou TNF.

Nejsou k dispozici studie, které poskytují doporučení, kdy zahájit léčbu antagonistou TNF u pacientů podstupujících profylaktickou léčbu TBC. Názor odborníka ovšem doporučuje zahájit léčbu

4 týdny po začátku profylaxe TBC.

Držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících adalimumab doporučují konzultaci s lékařem se zkušenostmi s léčbou TBC, která pomůže rozhodnout o léčbě těchto pacientů.

4. Může pacient s anamnézou TBC dostávat biologickou léčbu?

Tito pacienti mohou dostávat biologickou léčbu poté, co byl zvážen přínos a riziko u konkrétního pacienta. Mějte na paměti, že aktivní TBC se vyvinula u pacientů, kteří dostávali adalimumab, a jejichž výsledky screeningu na latentní TBC byly negativní, a u některých pacientů, kteří dříve podstoupili léčbu latentní nebo aktivní TBC, se vyvinula aktivní TBC v průběhu léčby pomocí antagonistů TNF. Pokud se rozhodnete léčit pacienta s anamnézou TBC, je třeba, aby byl monitorován na známky a příznaky aktivní TBC, včetně lokalizace TBC v jiných částech těla než v plicích.

Jestliže pacient někdy v minulosti dokončil léčbu TBC, je riziko reaktivace malé. Pokud nebyla léčba TBC dokončena, doporučuje se před zahájením léčby adalimumabem konzultace s odborníkem na léčbu TBC, aby bylo možné vyhodnotit, zda znovu začít léčbu TBC nebo začít s profylaxí TBC (podle lokálních směrnic) (Perez 2005). Pacienty je třeba důkladně monitorovat na vývoj známek a příznaků TBC a jiných infekcí v průběhu léčby adalimumabem a po ní (Saag 2008; Doherty 2008).

2.1.2 Oportunní infekce

Pacienti léčení antagonisty TNF jsou více náchylní na závažné mykotické infekce, jako je histoplazmóza, kokcidiodomykóza, blastomykóza, aspergilóza, systémová kandidóza a jiné oportunní infekce. Tyto infekce nebyly odborníky zdravotnickými pracovníky jednoznačně rozpoznány u pacientů léčených antagonisty TNF, často z důvodu jejich neobvyklých projevů a někdy proto, že byl pacient léčen empiricky antibiotiky bez dalšího hodnocení. V důsledku toho došlo k nasazení vhodné léčby později, což někdy vedlo k fatálním následkům.

Histoplasma capsulatum, plíseň, která je původcem histoplazmózy, je vysoce endemická v severních

částech světa, včetně oblastí Ohio a v údolích řeky Mississippi ve Spojených Státech (Lee 2002). Byla také pozorována v severní části New Yorku a Vermontu. Jedinci se mohou nakazit histoplazmózou po vdechnutí drobných částic plísně *H. capsulatum*, které jsou uvolňovány do vzduchu poté, co je rozrušena kontaminovaná půda (např. na staveništích). Obecně imunokompetentní jedinci infikovaní plísní *H. capsulatum* nevykazují příznaky a infekce je časově ohraničená. U imunokompromitovaných pacientů s infekcí plísní *H. capsulatum* je ovšem riziko vysoké a příznaky jsou zjevné klinicky.

Aspergillus je všudypřítomná plíseň, která se nachází v půdě, vodě, zahřívající vegetaci, plesnivějícím seně a slámě a organických zbytcích (Carver 2008). Jednotlivci se mohou nakazit aspergilózou po vdechnutí spor plísně. Obvykle není výsledkem infekce, ačkoliv dokonce i u zdravých osob je vdechnutí velkého množství aspergilózy dostačující pro vyvolání infekce. Vniknutí do plicní tkáně je obvykle omezeno na imunosuprimované pacienty. Pacienti, kteří jsou více náchylní k infekci plísní *Aspergillus*, dříve prodělali plicní onemocnění včetně pneumonie a chronické obstrukční plicní nemoci.

Blastomyces dermatitidis, plíseň, která způsobuje blastomykózu, roste jako microfoci v teplé, vlhké půdě zalesněných oblastí bohatých na organické zbytky (Chapman 2008). Blastomykóza je endemická v určitých částech světa včetně států středního severovýchodu a jihu hraničící s Mississippi a nádržemi na Ohio River, států středozápadu, kanadských provincií hraničícími s Great Lakes, malého území v New Yorku a Kanady podél řeky St. Lawrence.

Byla také často hlášena v Africe. Blastomykóza je systémová pyogranulomatózní infekce, která vzniká po vdechnutí spor *Blastomyces dermatitidis* a zasahuje zejména plíce. Infikován může být jakýkoli orgán, ačkoli nejběžnější jsou extrapulmonální onemocnění kůže, kostí a urogenitálního traktu. Pulmonální blastomykóza může mít nejrůznější podobu od akutní nebo chronické pneumonie až po často se vyskytující asymptomatickou infekci s hematogenním šířením.

Candida, kvasinka, která způsobuje kandidózu (kandidiázu), se přirozeně vyskytuje jako součást

mikroflóry gastrointestinálního traktu a vaginální flóry (Brown 2008). Existuje více než 150 druhů kvasinky *Candida*, ovšem za klinicky významné patogeny způsobující onemocnění u lidí jsou považovány tyto: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. stellatoidea*, *C. guilliermondi*, *C. lusitaniae* a *C. glabrata* (Carver 2008). Ačkoliv se virulence mezi jednotlivými druhy *Candida* liší, její přítomnost u většiny zdravých dospělých obecně stimuluje tvorbu protilátek a imunitu předávanou buňkami bez klinicky zjevných příznaků infekce (Brown 2008). Narušení obrany lidského hostitele je ovšem obecně důvodem, proč se role *Candida* změní ze symbiotické na patogenní. Většina orálních mykotických infekcí je způsobena kvasinkou *Candida* a orofaryngeální kandidóza může predisponovat pacienty k vývinu invazivnějšího onemocnění včetně ezofageální kandidózy, pokud není léčena.

Coccidioidomycosis immitis, houba, která způsobuje kokcidioidomykózu, se nachází v aridních oblastech Spojených států, v Mexiku, centrální Americe a Jižní Americe (Ampel 2008). Jedinci se mohou nakazit kokcidioidomykózou po vdechnutí artrospor z půdy unášených větrem. Nejvíce případů je subklinických a infekce je časově omezena. Imunokompromitovaný pacient je ovšem tímto patogenem vysoce ohrožen z důvodu vývoje diseminovaného onemocnění.

Legionella je rod bakterie, která způsobuje dva klinické příznaky (legionářskou nemoc a pontiackou horečku) označované jako legionelóza (Sabria 2008). Legionářská nemoc je pneumonie způsobená bakterií *Legionella* a pontiacká horečka je spojena s druhem *Legionella* a typicky se projevuje jako akutní, chřipce podobné onemocnění, které je časově omezeno a nezahrnuje pneumonii. Čeleď Legionellaceae obsahuje více než 49 druhů s více než 64 séroskupinami. 80 – 90 % infekcí u lidí způsobuje *Legionella pneumophila*. Přirozeným prostředím bakterie *Legionella* je voda. Kolonizace domovních a průmyslových vodáren, včetně distribučních systémů pitné vody v nemocnicích, v zařízeních pro dlouhodobou péči, hotelích a velkých budovách měla spojitost s komunitně získanou legionářskou nemocí. Aerosolizace, aspirace a přímá instilace do plic jsou některé ze způsobů přenosu bakterie *Legionella*. Bylo zjištěno, že léčba včetně

podávání glukokortikoidů nebo antagonistů TNF je rizikovým faktorem pro legionářskou nemoc. U pacientů s imunosupresí, kteří brzy v průběhu infekce neobdrží odpovídající léčbu, je mortalita 80 %.

Listeria monocytogenes, bakterie, která způsobuje listeriózu, není v obecné populaci běžným původcem onemocnění (Lorber 2009). U imunosuprimovaných pacientů, novorozenců, těhotných žen a ostatních jedinců s poškozenou imunitou předávanou buňkami ovšem může vyvolat život ohrožující onemocnění.

L. monocytogenes se nachází v půdě, v rozkládající se vegetaci, ve vodě a je součástí fekální flóry mnoha savců. Bakterií *L. monocytogenes* může být kontaminováno mnoho potravin a zdá se, že většina případů listeriózy u lidí má původ v jídle.

Pneumocystis je houba s nízkou virulencí, která se u lidí nachází v plicích a způsobuje pneumonii u imunokompromitovaných hostitelů (Walzer 2009). Důležitým predispozičním faktorem v rozvoji pneumocystózy je poškozená buněčná imunita, což je nejvíce patrné na vzniku pneumocystózy u pacientů s infekcí HIV, ale objevuje se také u pacientů léčených imunosupresivou.

Aby bylo riziko oportunních infekcí u pacientů během léčby adalimumabem sníženo na minimum:

- ▶ Léčba adalimumabem se nesmí zahájit u pacientů s vážnými infekcemi včetně infekcí oportunních.
- ▶ U pacientů, u kterých se vyvine nová oportunní infekce v průběhu léčby adalimumabem, je třeba jeho podávání ukončit, důkladně pacienty monitorovat a provést u nich kompletní diagnostické vyšetření ke stanovení vhodné léčby, dokud nebude infekce pod kontrolou.
- ▶ Je třeba vzít v úvahu i invazivní mykotickou infekci a podávání adalimumabu ihned ukončit u pacientů, u kterých se vyvinuly známky a příznaky jako horečka, malátnost, úbytek hmotnosti, pocení, kašel, dušnost a/nebo plicní infiltráty či jiné systémové onemocnění se šokem nebo bez něho. Diagnózu a podání empirické antimykotické léčby u těchto pacientů je třeba konzultovat s odborníkem na léčbu pacientů s invazivními mykotickými infekcemi.

2.1.3 Reaktivace hepatitidy B

Použití antagonistů TNF je spojeno s reaktivací viru hepatitidy B (HBV) u pacientů, kteří jsou chronickými nosiči viru. V některých případech byla reaktivace HBV, objevující se ve spojení s léčbou antagonistou TNF, fatální. Většina těchto hlášení se týkala pacientů souběžně užívajících další přípravky potlačující funkci imunitního systému, které mohou také přispět k reaktivaci HBV.

TNF- α interferuje s virovou replikací a je nezbytný pro stimulaci odpovědi HBV-specifických T-buněk (Herbein 2000; Kasahara 2003). Jako taková by mohla inhibice TNF interferovat s odstraňováním HBV z infikovaných hepatocytů a umožnit viru obejít hostitelskou imunitní obranu (Nathan 2006).

Nejsou k dispozici dostatečné údaje týkající se bezpečnosti nebo účinnosti antivirové léčby ve spojení s léčbou pomocí antagonisty TNF, aby se předešlo reaktivaci HBV u pacientů, kteří jsou přenašeči HBV.

Aby bylo riziko reaktivace HBV u pacientů během léčby adalimumabem sníženo na minimum:

- ▶ Pacienti by měli být testováni na přítomnost možné nákazy HBV ještě před započítím léčby přípravkem adalimumab
- ▶ Lékaři předepisující léčbu by měli dbát opatrnosti při předepisování antagonistů TNF u pacientů, kteří byli identifikováni jako nosiči HBV.
- ▶ Pacienti, kteří jsou nosiči HBV a vyžadují léčbu antagonisty TNF, by měli být pečlivě monitorováni s ohledem na klinické známky a příznaky aktivní infekce HBV během léčby a po dobu několika měsíců po jejím ukončení.
- ▶ Pacienti, u kterých dojde k reaktivaci HBV, by měli ukončit užívání adalimumabu a zahájit účinnou antivirovou léčbu s příslušnou podpůrnou léčbou.

2.2 Malignity

U pacientů užívajících antagonisty TNF byly hlášeny malignity včetně lymfomu, nemelanomového karcinomu kůže, melanomu, leukémie,

hepatosplenického T-buněčného lymfomu a karcinomu z Merkelových buněk (MCC, neuroendokrinní karcinom kůže).

Během otevřených dlouhodobých studií adalimumabu byl celkový počet malignit podobný předpokládanému počtu pro daný věk, pohlaví a rasu odpovídající obecné populaci. Na základě aktuálních znalostí nelze vyloučit možné riziko vzniku lymfomů nebo jiných malignit u pacientů léčených antagonistou TNF.

V kontrolovaných částech klinických studií některých antagonistů TNF, včetně adalimumabu, bylo pozorováno více případů lymfomu a jiných malignit u dospělých pacientů léčených antagonistou TNF v porovnání s dospělými pacienty s kontrolní léčbou. Navíc u pacientů s RA s dlouhodobým vysoce aktivním zánětlivým onemocněním existuje zvýšené riziko vzniku lymfomu, což díky základnímu onemocnění komplikuje odhad rizika. Ve 47 globálních kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studiích adalimumabu u dospělých pacientů s RA, psoriatickou artritidou (PsA), ankylozní spondylitidou (AS), CD, ulcerativní kolitidou (UC) a psoriázou (Ps) byly nejčastěji pozorované malignity, jiné než lymfomy a nemelanomové karcinomy kůže (NMSC), karcinomy prsu, tlustého střeva, prostaty a plic a melanom. Velikost kontrolních skupin a omezená doba trvání kontrolovaných částí studií ovšem vylučují možnost učinit o riziku spolehlivé závěry.

Malignity u pacientů léčených adalimumabem v kontrolovaných a nekontrolovaných částech studií byly podobného druhu a počtu jako ty, které by se daly očekávat v obecné populaci USA podle údajů v databázi National Cancer Institute's (NCI) Surveillance and Epidemiology and End Results (SEER) (pro odpovídající věk, pohlaví a rasu). V souvislosti s použitím antagonisty TNF byly hlášeny také postmarketingové případy akutní leukémie, chronické leukémie a MCC.

Vzhledem k tomu, že jsou tyto reakce hlášeny dobrovolně z řad populace o neznámé velikosti, není vždy možné spolehlivě odhadnout jejich frekvenci nebo stanovit příčinnou souvislost s expozicí adalimumabu. MCC je vzácná, agresivní rakovina kůže, která je často nerozpoznaná kvůli

svému neškodnému vzhledu. Proto je u tohoto karcinomu tendence diagnostikovat ji až poté, co jsou přítomny metastatické léze. Frekvence MCC má silnou souvislost s věkem, neboť toto onemocnění je u lidí mladších 50 let extrémně vzácné. Incidence MCC vzrůstá s rostoucím věkem, přičemž maxima dosahuje u nejstarší kategorie (věk 85+). Navíc je imunosuprese dobře rozpoznávaným rizikovým faktorem pro rozvoj MCC, zejména v prostředí infekce HIV, chronické lymfocytární leukémie, transplantace orgánu (použití léků proti rejekci) a autoimunitních onemocnění včetně RA a CD (Dinh 2007). Ačkoli neexistuje jasný důkaz o účasti léčby adalimumabem na vzniku MCC, je důležité varovat před možným rizikem MCC lékaře předepisující léky a stejně tak i pacienty.

Podle doporučení American College of Rheumatology týkající se použití DMARD a biologických prostředků při léčbě RA se může léčba biologickým prostředkem zahájit nebo v ní pokračovat u pacientů v minulosti léčených kvůli solidní malignitě nebo NMSC před více než 5 lety, u nichž jsou jinak splněny podmínky pro léčbu RA (Singh 2012). Příručka Assessment of Spondyloarthritis International Society uvádí, že použití antagonistů TNF je kontraindikováno u pacientů s anamnézou dřívější malignity, s výjimkou karcinomu bazálních buněk a malignit diagnostikovaných a léčených před více než 10 lety, u kterých je pravděpodobnost úplného vyléčení velmi vysoká (Sieper 2009).

Analýza údajů shromážděných British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR), registr pacientů s RA ve Spojeném Království analyzující vliv léčby antagonistou TNF na výskyt rakoviny u pacientů s RA, kteří mají v anamnéze malignity, ovšem naznačuje, že incidence malignit u těchto pacientů nevzrostla v porovnání s pacienty s RA s malignitou v anamnéze, kteří byli léčeni tradičními DMARD (Dixon 2010).

Aby se snížilo riziko malignit u pacientů během léčby adalimumabem na minimum:

- ▶ Je třeba všechny pacienty a zejména pacienty s anamnézou extenzivní léčby imunosupresivou nebo pacienty s Ps, kteří byli léčeni psoralenem + UV-A (léčba PUVA), vyšetřit na přítomnost

nemelanomové rakoviny kůže před léčbou adalimumabem a v jejím průběhu.

- ▶ Léčba azathioprinem nebo 6 merkaptopurinem a adalimumabem může potenciálně zvýšit riziko hepatosplenického T-buněčného lymfomu. Kombinace léčby tohoto typu je třeba pečlivě zvážit, zejména u pacientů s IBD (CD a UC).
- ▶ Je třeba dbát zvýšené opatrnosti při použití jakéhokoli antagonisty TNF u pacientů s CHOPN, stejně tak i u pacientů se zvýšeným rizikem malignity z důvodu těžkého kuřáctví.
- ▶ Je třeba dbát zvýšené opatrnosti při zvažování léčby pacientů s anamnézou malignity nebo při pokračování v léčbě pacientů, u kterých malignity vznikly.
- ▶ U všech pacientů s UC je zvýšené riziko dysplazie nebo karcinomu tlustého střeva. Patří mezi ně i pacienti s dlouholetou UC nebo ti, kteří trpí primární sklerotizující cholangitidou, a pacienti s dysplazií v anamnéze. U pacientů s UC je třeba provádět screening na dysplazii a rakovinu tlustého střeva v pravidelných intervalech před léčbou a po celou dobu nemoci. Toto vyšetření by mělo zahrnovat kolonoskopii a biopsii podle lokálních doporučení. Současné poznatky neposkytují důkaz, zda léčba adalimumabem má nebo nemá vliv na riziko vzniku dysplazie nebo rakoviny tlustého střeva u pacientů s UC.

2.2.1.1 Hepatosplenický T-buněčný lymfom (HSTCL)

U pacientů léčených adalimumabem byla zjištěna velmi zřídka postmarketingová hlášení hepatosplenického T-buněčného lymfomu (HSTCL). Většina pacientů s IBD byla léčena dříve infliximabem a stejně tak jejich současnou nebo předchozí léčbou byla léčba azathioprinem nebo 6 merkaptopurinem. Příčinná souvislost HSTCL s adalimumabem nebyla stanovena.

HSTCL je extranodální a systémový novotvar odvozený z cytotoxických T-buněk (obvykle typ T-buněčného receptoru gama delta), projevující se zřetelnou sinusoidální infiltrací sleziny, jater a kostní dřeně (Weidmann 2000; Bernheim 2009; Belhadj 2003; Khan 2001; Zeidan 2007; Cooke

1996). Tento vzácný typ lymfomu tvoří méně než 5 % všech periferních T-buněčných novotvarů (Mackey 2007; Thayu 2005; Navarro 2003). Z méně než 200 případů hlášených v literatuře z celého světa se zdá, že incidence dosahuje vrcholu u adolescentů a mladých dospělých (Mackey 2009; Bernheim 2009; Cooke 1996; Khan 2001) a výskyt je častější u mužů než u žen (Weidmann 2000; Belhadj 2003; Cooke 1996; Khan 2001; Kraus 1998). U pacientů se typicky vyskytuje hepatosplenomegalie a příznaky typu B (horečka, noční pocení a úbytek hmotnosti), nikoli ovšem lymfadenopatie (Belhadj 2003; Khan 2001; Kraus 1998; Zeidan 2007). Hodnocení nátěru periferní krve u pacientů s HSTCL může prokázat anémii, trombocytopenii a cirkulující lymfomové buňky (Belhadj 2003; Khan 2001; Zeidan 2007). Atypické T-buňky v průběhu choroby difúzně infiltrují játra, slezinu, kostní dřeň a další orgány, což vede k různorodým klinickým projevům a komplikacím (Weidmann 2000; Belhadj 2003; Khan 2001). Průběh onemocnění je agresivní (Belhadj 2003; Cooke 1996; Khan 2001; Kraus 1998), medián přežití se odhaduje na méně než 2 roky (Belhadj 2003; Cooke 1996; Khan 2001).

2.2.1.2 Malignity u pediatrických populací

Lymfom a jiné malignity, některé fatální, byly hlášeny mezi dětmi a adolescenty, kteří obdrželi antagonisty TNF, včetně adalimumabu. Přibližně u poloviny těchto případů se jednalo o lymfomy, včetně Hodgkinova a non-Hodgkinova lymfomu. Ostatní případy představovaly škálu různých malignit včetně vzácných malignit obvykle spojených s imunosupresí. Doba vzniku těchto malignit měla na základě hlášených případů medián 30 měsíců léčby. Většina pacientů užívala souběžně imunosupresiva. Tyto případy byly hlášeny postmarketingově a byly odvozeny z různých zdrojů včetně registrů a spontánních hlášení od odborných zdravotnických pracovníků.

Doposud nebyly pozorovány žádné malignity u 203 pacientů ve věku od 2 do 17 let představujících expozici 605,3 paciento-roků během studie adalimumabu u pediatrických a adolescentních pacientů s juvenilní idiopatickou artritidou (JIA). Navíc nebyly pozorovány žádné malignity u 192

pediatrických pacientů představující expozici 258,9 paciento-roků během studie adalimumabu u pediatrických pacientů s CD.

Malignity – často kladené otázky

1. Jak léčit pacienty s malignitou v anamnéze?
2. Jak postupovat u pacientky, která potřebuje biologickou léčbu a v posledních 5 letech měla karcinom prsu?
3. Je možné zahájit léčbu antagonistou TNF u pacienta, který je v současné době léčen na rakovinu (rakovina prsu/plic/jiný typ)?
4. Zvyšuje léčba antagonistou TNF riziko nové malignity u pacientů s dřívější malignitou v anamnéze?
5. Zvyšuje použití antagonisty TNF riziko karcinomu kůže?
6. Zvyšuje použití biologické léčby riziko recidivy lymfomu u pacientů s lymfomem v anamnéze?
7. Jak postupovat, pokud se u pacienta vyvine lymfom během léčby pomocí antagonisty TNF?

1. Jak léčit pacienty s malignitou v anamnéze?

Riziko malignit při léčbě antagonistou TNF je podrobně diskutováno v části 2.2 tohoto dokumentu.

Žádné odpovídající a dobře kontrolované studie nehodnotily použití antagonistů TNF u pacientů s jakýmkoli typem malignity v anamnéze.

Analýza údajů z BSRBR, což je registr ve Spojeném Království, hodnotila vliv léčby pomocí antagonisty TNF na výskyt rakoviny u pacientů s RA s anamnézou malignity a ukázala, že výskyt malignit nebyl u těchto pacientů vyšší v porovnání s pacienty s RA s dřívější malignitou v anamnéze, kteří byli léčeni tradičními DMARD (Dixon 2010).

Použití adalimumabu u pacienta s malignitou v anamnéze by mělo být na zvážení lékaře a rozhodnutí by mělo být provedeno na základě pečlivého vyhodnocení rizika a přínosu pro konkrétního pacienta. U pacientů léčených adalimumabem je důrazně doporučováno zpřísněné monitorování a screening s ohledem na možný výskyt všech malignit během léčby antagonistou

TNF a po ní. Lékaři by měli poučit pacienty, jejich rodiny a pečovatele ohledně známek a příznaků malignit a nabádat je, aby ihned informovali svého lékaře, pokud se objeví jakékoli neobvyklé známky nebo příznaky.

2. Jak postupovat u pacientky, která potřebuje biologickou léčbou a v posledních 5 letech měla karcinom prsu?

Žádné odpovídající a dobře kontrolované studie nehodnotily použití antagonistů TNF u pacientů s malignitou jakéhokoli typu v anamnéze, včetně rakoviny prsu.

Držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících adalimumab nehodnotili riziko recidivy malignity během léčby adalimumabem u pacientů s nedávno prodělaným karcinomem prsu (méně než 5 let) v anamnéze ani s jinými malignitami.

Obecně nebylo potenciální riziko recidivy malignit u pacientů užívajících antagonisty TNF, včetně adalimumabu, dobře prostudováno. Hlášení o použití adalimumabu u pacienta s anamnézou karcinomu prsu bylo popsáno v závěrech 20týdenní studie (Pitarch 2007). Tato studie hodnotila účinnost a bezpečnost adalimumabu v dávce 40 mg podávaného každý druhý týden v monoterapii u 9 pacientů s Ps a PsA, kteří byli rezistentní na předchozí typy léčby, včetně antagonistů TNF. Po dovršení 20týdenní studie byli pacienti schopni pokračovat v léčbě pomocí antagonisty TNF. Do této studie byla zařazena 46letá žena s anamnézou infiltrujičho intraduktálního karcinomu prsu, která byla na začátku studie v kompletní remisi po léčbě trvajícím 20 měsíců před zahájením podávání adalimumabu. Předtím byla léčena mnoha systémovými typy léčby, včetně cyklosporinu, etretinátu, MTX, psoralenu a UVA, alefaceptu a infliximabu. Po léčbě adalimumabem trvajícím 1 rok za pečlivého sledování neměla žádný průkaz recidivy nádoru.

Údaje o dlouhodobé historii týkající se pacientů léčených pro karcinom prsu jsou omezené. Jedna publikovaná zpráva uvádí, že není žádný důkaz naznačující, že léčba antagonistou TNF nemůže být zahájena u pacientů s anamnézou předchozí malignity, kteří byli bez recidivy po dobu 10 let nebo déle (Ledingham 2005).

Použití adalimumabu u pacienta s malignitou v anamnéze by mělo být na zvážení lékaře a rozhodnutí by mělo být provedeno na základě pečlivého vyhodnocení rizika a přínosu pro konkrétního pacienta. U všech pacientů léčených adalimumabem je důrazně doporučováno zpřísněné monitorování a screening s ohledem na možný výskyt malignit během léčby antagonistou TNF a po ní. U pacientů s UC je třeba provádět screening na dysplazii a karcinom tlustého střeva v pravidelných intervalech před léčbou a v průběhu onemocnění z důvodu zvýšeného rizika karcinomu tlustého střeva bez ohledu na druh léčby. Toto vyšetření by mělo zahrnovat kolonoskopii a biopsii podle lokálních doporučení. Současné poznatky neposkytují důkaz, zda léčba adalimumabem má nebo nemá vliv na riziko vzniku dysplazie nebo rakoviny tlustého střeva u pacientů s UC.

3. Je možné zahájit léčbu antagonistou TNF u pacienta, který je v současné době léčen na malignitu (prsu/plic/jiného typu)?

Co se týká této otázky, nebyly provedeny žádné studie.

4. Zvyšuje léčba antagonistou TNF riziko nové malignity u pacientů s dřívější malignitou v anamnéze?

Co se týká této otázky, nebyly provedeny žádné klinické studie. Doporučení na základě směrnic je uvedeno níže:

Druhý evropský konsensus týkající se diagnózy a léčby Crohnovy choroby publikovaný v roce 2010 posílil doporučení uvedené ve směrnicích European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), aby byla pacientům s nehematopoetickým typem malignit v anamnéze věnována zvýšená pozornost při rozhodování, zda léčbu pomocí antagonistů TNF zahájit či nikoli (Dignass 2010). V případě pochybností by měla proběhnout konzultace s onkologem nebo infektologem.

Poslední aktualizace směrnice British Society of Rheumatology (BSR) uvádí, že účinky léčby pomocí antagonistů TNF nejsou dosud u pacientů se stávající malignitou nebo lymfoproliferativním onemocněním známy (Ledingham 2005).

Také není znám účinek léčby pomocí antagonistů TNF na prekancerózní stavy, jako je Barretův jícen,

cervikální dysplazie a polypy v tlustém střevě.

Obecně platí, že je třeba dbát opatrnosti při používání antagonisty TNF u pacientů s předchozí malignitou nebo prekancerózním stavem. Možné přínosy léčby je nutné zvážit proti rizikům souvisejícím s možností recidivy/nástupu konkrétní malignity. U pacientů s předchozí malignitou v anamnéze, kteří byli bez recidivy po dobu 10 let nebo déle, není žádný důkaz pro kontraindikaci léčby pomocí antagonisty TNF.

Použití adalimumabu u pacienta s malignitou v anamnéze by mělo být na zvážení lékaře a rozhodnutí by mělo být provedeno na základě pečlivého vyhodnocení rizika a přínosu pro konkrétního pacienta. U těchto pacientů je třeba dbát zvýšené opatrnosti při zvažování léčby adalimumabem. U pacientů léčených adalimumabem je důrazně doporučováno zpřísněné monitorování a screening s ohledem na možný výskyt malignit během léčby pomocí antagonistů TNF a po ní.

5. Zvyšuje použití antagonisty TNF riziko karcinomu kůže?

U pacientů léčených pomocí antagonistů TNF existuje zvýšené riziko NMSC (Mariette 2011). Během kontrolovaných částí pivotních studií adalimumabu trvajících minimálně 12 týdnů u pacientů se středně závažnou až závažnou aktivní revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou, ankylozující spondylitidou, Crohnovou chorobou a psoriázou byl výskyt NMSC 9,7 na 1 000 patiento-roků mezi pacienty léčenými adalimumabem a 5,1 na 1 000 patiento-roků mezi pacienty v kontrolní skupině. Z těchto případů rakoviny kůže byl výskyt skvamocelulárního karcinomu 2,6 na 1 000 patiento-roků mezi pacienty léčenými adalimumabem a 0,7 na 1 000 patiento-roků mezi pacienty v kontrolní skupině.

Všechny pacienty a zejména pacienty s rozsáhlou imunosupresivní léčbou v anamnéze nebo pacienty s psoriázou v anamnéze, kteří podstoupili léčbu PUVA, je třeba vyšetřit na přítomnost NMSC před léčbou adalimumabem i v jejím průběhu.

6. Zvyšuje použití biologické léčby riziko recidivy lymfomu u pacientů s lymfomem v anamnéze?

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů

s anamnézou lymfomu nebo jiných malignit. Je však známo, že existuje zvýšené riziko lymfomu u pacientů s RA s dlouhodobým, vysoce aktivním zánětlivým onemocněním před biologickou léčbou, které komplikuje odhad rizika.

Ve směrnících British Society of Rheumatology (BSR) se uvádí, že: „Účinky léčby [pomocí antagonisty TNF] nejsou dosud u pacientů se stávající malignitou nebo lymfoproliferativním onemocněním známy. Je třeba dbát zvýšené opatrnosti při použití léčby [pomocí antagonisty TNF] u pacientů s malignitou v anamnéze. Možné přínosy léčby je nutné zvážit proti rizikům souvisejícím s možností recidivy konkrétní malignity. U pacientů, kteří byli bez recidivy po dobu 10 let, není žádný důkaz pro kontraindikaci léčby [pomocí antagonisty TNF]“ (Ledingham 2005).

Vzhledem k absenci příslušných údajů je třeba dbát zvýšené opatrnosti při použití léčby adalimumabem u těchto pacientů (Hudson 2010). Použití adalimumabu u pacienta s malignitou v anamnéze by mělo být na zvážení lékaře a rozhodnutí by mělo být provedeno na základě pečlivého vyhodnocení rizika a přínosu pro každého pacienta. (Colombel 2009).

7. Jak postupovat, pokud se u pacienta vyvine lymfom během léčby pomocí antagonisty TNF?

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící léčbu pacientů, u kterých se vyvine lymfom nebo jiné malignity při léčbě adalimumabem.

Směrnice British Society of Rheumatology (BSR) uvádí, že: „Pacienti by měli být vyšetřeni na možné přítomné malignity, pokud pro ně existuje klinické podezření. Pokud je malignita potvrzena, je potřeba zvážit ukončení léčby [antagonisty TNF]“ (Ledingham 2005).

2.3 Městnavé srdeční selhání

Adalimumab nebyl dosud u pacientů s městnavým srdečním selháním (CHF) oficiálně studován.

V klinických studiích jiného antagonisty TNF byl hlášen vyšší počet nežádoucích příhod souvisejících s CHF, včetně zhoršení CHF a jeho nového nástupu. U pacientů s CHF byly zjištěny zvýšené hladiny cirkulujícího TNF, zejména u pacientů s pokročilým chronickým srdečním selháním (Levine 1990). Tumor nekrotizující faktor byl spojen s dysfunkcí

levé komory, kardiomyopatií a plicním edémem (Coletta 2002). Zjištění, že prozánětlivé cytokiny byly schopné modulovat funkci levé komory, si vynutilo sérii klinických studií s použitím cílených přístupů k vyvážení účinků TNF u pacientů se středně závažným až pokročilým srdečním selháním (Mann 2002). Použití etanerceptu při léčbě srdečního selhání bylo hodnoceno ve dvou rozsáhlých klinických studiích, které byly předčasně ukončeny z důvodu nedostatečné účinnosti (Enbrel® Příbalová informace 2013).

Výsledky jedné z těchto studií naznačují vyšší mortalitu u pacientů léčených etanerceptem v porovnání s placebem. V randomizované studii hodnotící infliximab u středně závažného až závažného srdečního selhání byl pozorován vyšší výskyt mortality a hospitalizace z důvodu zhoršení srdečního selhání u pacientů, kterým byl podáván infliximab v dávce 10 mg/kg v porovnání s dávkou infliximabu 5 mg/kg a s placebem (Remicade® Příbalová informace 2015). Byly pozorovány trendy směrem ke zvýšení dušnosti, hypotenzi, angíně a závratím u obou skupin užívajících přípravky v dávce 10 mg/kg a 5 mg/kg v porovnání s placebem. Navíc po roce zemřelo 8 pacientů ze skupiny, ve které byl pacientům podáván infliximab v dávce 10 mg/kg v porovnání se 4 úmrtími ve skupinách, kde byla podávána dávka infliximabu 5 mg/kg a placebo.

Podle doporučení American College of Rheumatology (ACR) z roku 2012 pro použití nebiologických a biologických DMARD u pacientů s RA je použití antagonistů TNF kontraindikováno u pacientů s CHF třídy NYHA (New York Heart Association) III nebo IV a levou ventrikulární ejekční frakcí $\leq 50\%$ (Singh 2012). Směrnice American Academy of Dermatology (AAD) z roku 2008 pro léčbu Ps a PsA doporučují, aby pacienti s CHF třídy NYHA III nebo IV nepoužívali antagonisty TNF a aby pacienti s lehčí formou CHF vysadili léčbu pomocí antagonisty TNF při nástupu nových příznaků nebo při zhoršení již existujícího CHF (Menter 2008). Navíc by se pacienti s CHF třídy NYHA I nebo II měli podrobit echokardiografickému vyšetření, a pokud je zjištěna ejekční frakce $< 50\%$, je třeba se léčby pomocí antagonisty TNF potenciálně vyvarovat. Je třeba, aby lékaři dbali zvýšené opatrnosti při použití adalimumabu v léčbě pacientů se srdečním selháním a aby tyto pacienty důkladně monitorovali.

Aby se snížilo riziko městnavého srdečního selhání u pacientů během léčby adalimumabem na minimum:

- ▶ Adalimumab nesmí být podáván pacientům se středně závažným až závažným srdečním selháním (třída NYHA III/IV).
- ▶ Při léčbě pacientů s mírným srdečním selháním (třída NYHA I/II) je třeba používat adalimumab s opatrností.
- ▶ U pacientů, u nichž došlo ke vzniku nových příznaků městnavého srdečního selhání nebo k jejich zhoršení, je třeba léčbu adalimumabem ukončit.

Kardiovaskulární riziko – často kladené otázky

1. Zvyšuje použití biologické léčby riziko rozvoje městnavého srdečního selhání (CHF)?

Případy zhoršení CHF a nový nástup CHF byly u antagonistů TNF hlášeny. Případy zhoršení CHF byly také pozorovány u adalimumabu. V důsledku toho by měl být adalimumab používán u pacientů se srdečním selháním (třída NYHA I/II) s opatrností.

Zařazení zvýšeného rizika CHF do Souhrnu údajů o přípravku (SmPC) léčivých přípravků s léčivou látkou adalimumab je z velké části založeno na zjištěních z klinických studií hodnotících léčbu přípravky etanercept a infliximab. Výsledky studie hodnotící použití etanerceptu při léčbě srdečního selhání naznačují vyšší mortalitu u pacientů, kterým byl podáván etanercept, v porovnání s placebem (Enbrel® Příbalová informace 2013). Navíc v randomizované studii hodnotící infliximab u středně závažného až závažného srdečního selhání byl pozorován vyšší výskyt mortality a hospitalizace z důvodu zhoršení srdečního selhání u pacientů, kterým byl podáván infliximab v dávce 10 mg/kg v porovnání s dávkou infliximabu 5 mg/kg a s placebem (Remicade® Příbalová informace 2015). Výsledky dvou nesouvisejících studií také naznačily zvýšené riziko CHF spojené s antagonisty TNF (Curtis 2007; Setoguchi 2008). Několik dokumentů z registrů ovšem vykazovalo snížení nebo žádné změny v počtech výskytu CHF u subjektů, které byly léčeny pomocí antagonistů TNF v porovnání s odpovídající kontrolou (Wolfe

2004; Carmona 2007; Listing 2008; Cole 2007; Bernatsky 2005).

Protichůdné závěry výše uvedených studií činí obtížným určit, zda léčba pomocí antagonistů TNF zvyšuje riziko CHF, a proto musí lékaři v případě potřeby dbát zvýšené opatrnosti při monitorování CHF během léčby pomocí antagonisty TNF. U pacientů, u nichž došlo ke vzniku nových příznaků CHF nebo k jejich zhoršení, je třeba léčbu adalimumabem ukončit.

2.4 Demyelinizační onemocnění

Ve vzácných případech jsou antagonisté TNF včetně adalimumabu spojováni s novým nástupem klinických příznaků nebo jejich zhoršením a/nebo s radiologickým průkazem demyelinizačního onemocnění centrální nervové soustavy, včetně roztroušené sklerózy a optické neuritidy, a periferního demyelinizačního onemocnění, včetně syndromu Guillain-Barré.

Tumor nekrotizující faktor a jeho receptorový systém jsou důležitými mediátory zánětu u RA (Mori 1996). Bylo navrženo mnoho teorií na vysvětlení možného biologického vztahu mezi TNF a demyelinizačním procesem.

V teoriích je uvedeno:

- 1) antagonisté TNF mohou reaktivovat latentní infekci, která by mohla podnítit autoimunitní demyelinizační proces (Andersen 2008; Robinson 2001),
- 2) antagonisté TNF mohou narušit vnitřní rovnováhu TNF a jeho receptorů v periferním nervovém systému (Shin 2006; Andersen 2008),
- 3) TNF má v mozku ještě další funkci, která dosud nebyla zjištěna (Andersen 2008) a
- 4) antagonisté TNF mohou vyvolat změnu gradientu TNF na každé straně hematoencefalické bariéry, což způsobí up-regulaci TNF, jejímž výsledkem je zánět a demyelinizace.

Byl proveden systematický průzkum literatury s cílem identifikovat výskyt demyelinizačního onemocnění, zejména MS, objevující se spontánně nebo souběžně s biologickou léčbou u pacientů s IBD (Andersen 2008). Dále bylo provedeno

hodnocení kohorty dánských pacientů léčených antagonisty TNF pro IBD s cílem identifikovat a popsat případy demyelinizačního onemocnění ve snaze srovnat výskyt MS v kohortě užívající antagonisty TNF v porovnání s obecnou dánskou populací. Výskyt MS byl vypočten jako standardizovaný poměr morbidit (SMR) definovaný jako pozorovaný počet případů MS v dánské kohortě IBD léčené antagonisty TNF dělený očekávaným počtem v běžné dánské populaci.

Systematickým průzkumem literatury bylo identifikováno až 4násobné riziko demyelinizačních onemocnění, zejména MS u pacientů s IBD, nezávislé na léčbě. Čtyři z 651 pacientů v dánské kohortě IBD léčené antagonisty TNF měli demyelinizační onemocnění a z nich měl potvrzenou diagnózu MS pouze jeden. Kompletní vyřešení demyelinizačních příhod u dalších 3 pacientů po vysazení antagonisty TNF však naznačilo příčinnou souvislost mezi léčbou a rozvojem neurologické komplikace. SMR byl 4,2 v dánské kohortě, ale výsledek nedosáhl statistické významnosti. Riziko rozvoje MS u pacientů léčených antagonisty TNF nepřekročilo riziko demyelinizačního onemocnění, zvláště MS, u pacientů s IBD neléčených antagonisty TNF zjištěných v průzkumu literatury.

Je známo spojení mezi demyelinizačními onemocněními a intermediální uveitidou (Zein 2004; Llorenc 2012; Messenger 2015). Napříč všemi klinickými programy adalimumabu byl výskyt demyelinizačních onemocnění $<0,1$ příhody/100 pacientoroků (Brožura pro zkoušejícího Ed 21). U klinických programů týkajících se uveitidy byl výskyt 0,9 příhody/100 pacientoroků (Brožura pro zkoušejícího Ed 21). Interní epidemiologická studie ukázala, že výskyt demyelinizačních onemocnění pozorovaných v klinických programech s uveitidou nebyl vyšší než výskyt očekávaný u pacientů s uveitidou, kteří nebyli vystaveni adalimumabu [Summary of Clinical Safety, Integrated Summary of Safety, R & D/15/0263; AbbVie Epidemiology Report on file - Prevalence and Incidence of Demyelinating Diseases in Patients with Uveitis: a Health Insurance Claims-Based Study, August 31 2015]. Tato interní epidemiologická studie, konzistentní s publikovanou literaturou, také

ukázala nejvyšší výskyt demyelinizace/roztroušené sklerózy u subtypu intermediální uveitidy (Llorenc 2012). Celkově existuje u pacientů s intermediální uveitidou zvýšené riziko rozvoje demyelinizačních onemocnění nezávislých na biologické léčbě.

Aby se snížilo riziko demyelinizačních onemocnění u pacientů během léčby adalimumabem na minimum:

- ▶ Lékaři předepisující léčbu by měli dbát opatrnosti při zvažování použití adalimumabu u pacientů se současným demyelinizačním onemocněním centrální nebo periferní nervové soustavy nebo u pacientů, u nichž nedávno došlo k nástupu tohoto onemocnění. Pokud se jakékoli onemocnění objeví, mělo by být zváženo přerušování léčby adalimumabem.
- ▶ Vzhledem ke známému spojení mezi intermediální uveitidou a demyelinizačním onemocněním centrální nervové soustavy by u pacientů s neinfekční intermediální uveitidou mělo být před zahájením léčby adalimumabem a pravidelně během léčby provedeno neurologické zhodnocení (např. konzultace se specialistou na diagnostiku neurologických onemocnění, podrobná neurologická anamnéza a fyzikální vyšetření, laboratorní vyšetření a/nebo vyšetření pomocí zobrazovacích metod), aby bylo posouzeno současné nebo nastupující demyelinizační onemocnění centrální nervové soustavy.

3.0 BEZPEČNOST NAPŘÍČ INDIKACEMI

Kumulativní výskyt závažných nežádoucích příhod byl vyhodnocen v metaanalýze 71 globálních klinických studií u adalimumabu v rámci 6 indikací, které zahrnovaly 23 458 pacientů (Burmester 2013). Výskyt závažných příhod, které byly předmětem zájmu, na 100 paciento-roků je uveden v Tabulce 1. Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími příhodami byly infekce.

Výskyt závažných infekcí ve studiích s adalimumabem u pacientů s RA byl 4,6 příhod/100 paciento-roků. Výskyt závažné infekce ve studiích u CD (6,7 příhod/100 paciento-roků) byl vyšší než u jiných indikací. Mnoho z těchto příhod bylo intraabdominálních nebo se jednalo o jiné abscesy v trávicím traktu, které jsou obecně běžné u populace pacientů s CD.

Tabulka 1:

Vážné nežádoucí příhody spojené s adalimumabem podle schválené indikace

Nález	Burmester 2013					
	RA	psA	AS	JIA	ps	CD
Počet	14 109	837	1 684	212	3 010	3 606
Expozice (paciento-roky)	23 942,6	997,5	1 985,6	604,9	5 061,8	4 138,0
Počet příhod/100 paciento-roků						
Závažné infekce	4,6	2,8	1,4	2,0	1,7	6,7
TBC	0,3	0,2	0	0	0,1	< 0,1
Oportunní infekce	< 0,1	0	0	0	0	2,0
Malignity (kromě lymfomu a NMSC)	0,9	0,2	0,2	0	0,6	0,5
Lymfom	0,1	0,2	< 0,1	0	< 0,1	< 0,1
NMSC	0,2	0,1	0,3	0	0,1	< 0,1
Melanom	< 0,1	0	< 0,1	0	0,2	0,1
Demyelinizační onemocnění	< 0,1	0	< 0,1	0	0	0,1
Lupus-like syndrom	< 0,1	0	0,1	0	0	< 0,1
CHF	0,2	0	0,1	0	0	0
Nový nástup / zhoršení psoriázy	< 0,1	0,1	< 0,1	0	< 0,1	< 0,1
Jakákoli nežádoucí příhoda vedoucí k úmrtí	0,8	0,3	< 0,1	0	0,2	0,1

RA = revmatoidní artritida; PsA = psoriatická artritida; AS = ankylozující spondylitida; JIA = juvenilní idiopatická artritida; Ps = psoriáza; CD = Crohnova choroba. Poznámka: Počty jsou aktuální k 6. listopadu 2010.

Zdroj: Burmester 2013.

Ostatní – často kladené otázky

1. Jak ovlivňuje délka biologického poločasu biologických přípravků jejich bezpečnostní profil, zvláště pokud se u pacienta vyvine závažná infekce?

Doba nutná pro snížení koncentrace přípravku v séru o 50 % (tzv. biologický poločas) byla stanovena pro adalimumab na přibližně 12 – 14 dnů. 3–5 biologických poločasů trvá, než je lék kompletně vyloučen z těla. Neexistují žádné důkazy, že doba biologického poločasu přípravku je prediktivní pro jeho bezpečnostní profil, zvláště pro riziko rozvoje závažné infekce.

Pokud se vyskytne závažná infekce současně s používáním biologické léčby, je nejdůležitějším faktorem, který odpovídá obecně uznávanému přístupu pro náležité klinické zvládnutí závažné infekce, vždy pacientovi poskytnout vhodnou léčbu, která dostane infekci pod kontrolu a vysadit léčbu biologickou. Jelikož u většiny bakteriálních infekcí dojde k odpovědi na vhodná antibiotika během 1–3 dnů, není biologický poločas biologického přípravku kritickým faktorem, který by bránil nasazení potřebné léčby bakteriální infekce.

Níže jsou uvedeny některé klíčové skutečnosti týkající se závažných infekcí v kontextu použití biologické léčby:

- ▶ Jakmile je rozpoznána závažná infekce, je kritická doba pro vhodnou antibiotickou léčbu 24 hodin (Kollef 2008).
- ▶ Na základě léčebného okna pro většinu bakteriálních infekcí jsou biologické poločasy adalimumabu a etanerceptu takové, že u obou látek se neočekává eliminace z těla před vyřešením infekce ať už přirozenou cestou, nebo prostřednictvím antibiotik.
- ▶ Lze očekávat, že rozdíly v biologických poločasech budou významné pouze ve smyslu doby nutné pro eliminaci po vysazení léku.
- ▶ Biologický poločas u všech 5 antagonistů TNF překračuje časovou lhůtu většiny urgentních infekčních stavů.

- ▶ U většiny bakteriálních infekcí dojde k odpovědi na vhodná antibiotika za 1–3 dny, tj. dříve, než je doba biologického poločasu jakéhokoli antagonisty TNF.
- ▶ Podávání adalimumabu je třeba ukončit, pokud se u pacienta vyvine nová závažná infekce nebo sepse a je třeba zahájit vhodnou antimikrobiální léčbu, aby se infekce dostala pod kontrolu.

2. Jaké jsou rozdíly v bezpečnosti mezi různými typy biologické léčby?

Nebyly provedeny žádné přímé srovnávací studie porovnávající bezpečnostní profily různých biologických léků uváděných na trh. Proto tedy rozdíly, pokud nějaké existují, nemohou být přesně popsány.

4.0 SLOVNÍČEK POJMŮ

AAD	American Academy of Dermatology	PML	Progresivní multifokální leukoencefalopatie
ACR	American College of Rheumatology	PPD	Purifikovaný proteinový derivát
AGA	American Gastroenterological Association	PYs	paciento-roky
ALT	Alanin transamináza	Ps	Psoriáza
ANA	Antinukleární protilátky	PsA	Psoriatická artritida
anti-dsDNA	Protilátky proti dvouvláknové DNA	RA	Revmatoidní artritida
AS	Ankylozující spondylitida	SAE	Závažná nežádoucí příhoda
CD	Crohova choroba	SC	Podkožní
AUC	Plocha pod křivkou	SCC	Skvamocelulární karcinom
BCC	Bazocelulární karcinom	SIR	Standardizovaný poměr výskytu
BCG	Bacil Calmette-Guérin	TB	Tuberkulóza
BSR	British Society of Rheumatology	TNF	Tumor nekrotizující faktor
BSRBR	British Society for Rheumatology Biologics Registry	UC	Ulcerativní kolitida
CD	Crohova choroba	US	Spojené státy
CHF	Městnavé srdeční selhání	WHO	Světová zdravotnická organizace
CI	Interval spolehlivosti		
CNS	Centrální nervový systém		
CSF	Mozkomíšni mok		
DMARD	Antirevmatické léky modifikující průběh choroby		
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation		
EMA	European Medicines Agency		
eow	každý druhý týden		
GI	Gastrointestinální		
HBV	Virus hepatitidy B		
HCP	Zdravotnický pracovník		
HL	Hodgkinův lymfom		
HSTCL	Hepatosplenický T-buněčný lymfom		
IBD	Zánětlivé střevní onemocnění		
IgG1	Imunoglobulin		
JIA	Juvenilní idiopatická artritida		
MS	Roztroušená skleróza		
MTX	Methotrexát		
NCI	National Cancer Institute		
NHL	Non-Hodgkinův lymfom		
NMSC	Nemelanomový karcinom kůže		
nr-axSpA	Axiální spondylartritida bez rentgenového průkazu		
NYHA	New York Heart Association		
OTIS	Organization of Teratology and Information Services		
PK	Farmakokinetika		

5.0 REFERENCE

- Ampel NM. Coccidioidomycosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc; 2008:chap 193.
- Andersen NN, Caspersen S, Jess T, et al. Occurrence of demyelinating diseases after anti TNF treatment of inflammatory bowel disease: a Danish Crohn Colitis Database study. *J Crohns Colitis*. 2008;2(4):304-309.
- Belhadj K, Reyes F, Farcet JP, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. *Blood*. 2003;102(13):4261-4269.
- Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, et al. Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1959-1966.
- Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatol*. 2005;44(5):677-680.
- Bernheim O, Scherl E, Bosworth B. Hepatosplenic T-cell lymphoma after sequential infliximab, adalimumab and natalizumab therapy for Crohn's disease [abstract]. *Am J Gastroenterol*. 2009;104 (suppl 3):S359. Abstract 977.
- Brown TER, Chin TWF. Superficial fungal infections. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc; 2008: chap 124.
- Bruns H, Meinken C, Schauenberg P, et al. Anti-TNF immunotherapy reduces CD8+ T-cell-mediated antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* in humans. *J Clin Invest*. 2009;119(5):1167-1177.
- Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23,458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:517-524.
- Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):880-885.
- Carver PL. Invasive fungal infections. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc; 2008: chap 125.
- Chapman SW, Sullivan DC. Blastomycosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc; 2008: chap 194.
- Cole J, Busti A, Kazi S. The incidence of new onset congestive heart failure and heart failure exacerbation in Veteran's Affairs patients receiving tumor necrosis factor alpha
- Coletta AP, Clark AL, Banarjee P, et al. Clinical trials update: RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):559-561.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Adalimumab safety in global clinical trials of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1308-1319.
- Cooke CB, Krenacs L, Stetler-Stevenson M, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity of cytotoxic T-cell origin. *Blood*. 1996;88(11):4265-4274.
- Curtis JR, Kramer JM, Martin C, et al. Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF-alpha antagonists. *Rheumatol (Oxford)*. 2007;46(11):1688-1693.
- Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):28-62.
- Dinh V, et al. Merkel cell carcinomas. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(3):527-544.
- Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. 2010;62(6):755-763.
- Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, et al. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologics agents. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(2):2009-2217.
- Enbrel® [package insert]. Thousand Oaks, CA: Immunex Corporation; 2013.
- Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, et al. Tumor necrosis factor- is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity*. 1995;2(6):561-572.
- Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*. 2003;30(12):2563-71.
- Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on

risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):124-31. Epub 2010 Jul 31.

Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):380-386. antagonists. *Rheumatol Int*. 2007;27(4):369-373.

Harris J, Hope JC, Keane J. Tumor necrosis factor blockers influence macrophage responses to *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis*. 2008;198(12):1842-1850.

Herbein G, O'Brien WA. Tumor necrosis factor (TNF) α and TNF receptors in viral pathogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000;223(3):241-257.

Hudson M, Suissa S. Avoiding common pitfalls in the analysis of observational studies of new treatments for rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2010;62(6):805-810.

Humira Company Core Data Sheet. North Chicago, IL: AbbVie, 2013. Kasahara S, Ando K, Saito K, et al. Lack of tumor necrosis factor alpha induces impaired proliferation of hepatitis B virus specific cytotoxic T lymphocytes. *J Virol*. 2003;77(4):2469-2476.

Khan WA, Yu L, Eisenbrey AB, et al. Hepatosplenic gamma/delta T-cell lymphoma in immunocompromised patients: report of two cases and review of literature. *Am J Clin Pathol*. 2001;116(1):41-50.

Kraus MD, Crawford DF, Kaleem Z, et al. T γ/δ hepatosplenic lymphoma in a heart transplant patient after an Epstein-Barr virus positive lymphoproliferative disorder: a case report. *Cancer*. 1998;82(5):983-992.

Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF alpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(2):157-163.

Lee J-H, Slifman NR, Gershon SK, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor α antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum*. 2002;46(10):2565-2570.

Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990;323(4):236-241.

Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's Disease in Adults. *AM J Gastroenterol*. 2009;104:465-483.

Listing J, Strangfeld A, Kekow J, et al. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2008;58(3):667-677.

Long R, Gardam M. Tumour necrosis factor-alpha inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. *CMAJ*. 2003;168(9):1153-1156.

Llorens V, Rey A, Mesquida M, et al. Central nervous system demyelinating disease-associated uveitis. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2012;87(10):324-9.

Lorber B. *Listeria monocytogenes*. In: Mandell GL, Bennett JB, and Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, an Imprint of Elsevier; 2009: chap 207.

Mackey AC, Green L, Liang L, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44(2):265-267.

Mackey AC, Green L, Leptak C, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease: update [letter]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(3):386-388.

Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):1895-1904.

Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res*. 2002;91(11):988-998.

Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5):826-850.

Messenger W, Hildebrandt L, Mackensen F et al. Characterisation of uveitis in association with multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:205-209.

Mori L, Iselin S, De Libero G, et al. Attenuation of collagen induced arthritis in 55 kDa TNF receptor type 1 (TNFR1) IgG1 treated and TNFR1 deficient mice. *J Immunol*. 1996;157(7):3178-3182.

Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti tumor necrosis factor α therapy: guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(9):1366-1371.

Navarro JT, Ribera JM, Mate JL, et al. Hepatosplenic T-gammadelta lymphoma in a patient with Crohn's disease treated with azathioprine. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(3):531-533.

Perez J, Kupper H, Spencer-Green G. Impact of screening for latent TB before initiating anti-TNF therapy in North America and Europe. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl. 3):265.

Pitarch G, Sanchez-Carazo JL, Mahiques L, et al. Treatment of psoriasis with adalimumab. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(1):18-22.

Remicade® [package insert]. Horsham, PA: Janssen Biotech, Inc; 2015.

Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor α antagonism: by what mechanisms could tumor necrosis factor α antagonists improve rheumatoid arthritis but exacerbate multiple sclerosis? *Arthritis Rheum*. 2001;44(9):1977-1983.

Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):762-784.

SabriaM, Yu VL. Legionella infection. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson LJ, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc; 2008: chap 141.

Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use and heart failure in elderly patients

ADALIMUMAB

with rheumatoid arthritis. *Am Heart J.* 2008;156(2):336-341.

Shin I SJ, Baer AN, Kwon HJ, et al. Guillain Barré and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor α antagonist therapy. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5):1429-1434.

Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(suppl 2):ii1-ii44.

Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(5):625-639.

Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35:387-393.

Thayu M, Markowitz JE, Mamula P, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma in an adolescent patient after immunomodulator and biologic therapy for Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(2):220-222.

Walzer PD, Smulian AG. *Pneumocystis species.* In: Mandell GL, Bennett JB, and Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, an Imprint of Elsevier; 2009: chap 270.

Watson KD, Dixon WG, Hyrich KL, et al. Influence of anti-TNF therapy and previous malignancy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis (RA): Results from the BSR biologics register. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(suppl II):512.

Weidmann E. Hepatosplenic T-cell lymphoma. A review on 45 cases since the first report describing the disease as a distinct lymphoma entity in 1990. *Leukemia.* 2000;14(6):991-997.

Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med.* 2004;116(5):305-311.

Zeidan A, Sham R, Shapiro J, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma in a patient with Crohn's disease who received infliximab therapy [letter]. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(7):1410-1413.

Zein G, Berta A, Foster CS. Multiple sclerosis associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2004;12(2):137-42.

Tento materiál byl vytvořen držiteli rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících adalimumab jako součást plánu pro minimalizaci rizika přípravků obsahujících adalimumab. Tento materiál není určen k reklamnímu použití.

