

# Infliximab

doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Infliximab je první monoklonální protilátkou cílenou na TNF $\alpha$ . Používá se v léčbě revmatoidní artritidy a dalších artritid, idiopatických střevních zánětů a psoriázy. Podává se pomalou intravenózní infuzí, obvykle v dávkách 3–5 mg/kg v intervalech 1–8 týdnů. Z organismu je pomalu eliminován s poločasem 7–12 dnů. Pro svou vysokou účinnost a bezpečnost představuje cílenou léčbu první volby těchto onemocnění. Mezi jeho nežádoucí účinky patří především infuzní reakce a riziko oportunních infekcí, ostatní nežádoucí účinky jsou obvykle málo časté nebo nezávažné.

**Klíčová slova:** infliximab, farmakodynamika, farmakokinetika, indikace, nežádoucí účinky.

## Infliximab

Infliximab is the first monoclonal antibody directed to TNF $\alpha$ . Used in the treatment of rheumatoid arthritis or other arthritis, inflammatory bowel diseases and psoriasis. Infliximab is administered by slow intravenous infusion, typically at doses of 3–5 mg / kg at intervals of 1-8 weeks. It is slowly eliminated from the body with a half-life of 7–12 days. For its high effectiveness and safety is a targeted first-line treatment of these diseases. Its side effects include especially infusion reactions and the risk of opportunistic infections, other adverse reactions are generally mild or infrequent.

**Key words:** infliximab, pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical use, adverse effects.

Tumor nekrotizující faktor alfa (TNF $\alpha$ ) je v současné době jednou z nejdůležitějších cílových molekul pro léčiva používaná u řady autoimunitních onemocnění.

Prvním lékem inhibujícím TNF $\alpha$ , který byl zaveden do klinické praxe, byl infliximab. Zároveň šlo o první registrované biotechnologicky připravené léčivo charakteru monoklonální protilátky. Přestože od jeho registrace už uplynulo téměř 20 let, je stále prototypem tohoto způsobu léčby používaným jako lék první volby.

TNF byl před rokem 1983 znám jako důležitý obranný cytokin s významem u stresových reakcí včetně intracelulárních infekcí. Na základě hypotézy, kterou spolu s kolegy zformulovali G. F. Botazzo a M. Feldmann (1), záhy potvrzené na tkáních štítné žlázy postižené Graves-Basedowovou thyreoididou, byl v roce 1985 zahájen výzkum role cytokinů u revmatoidní artritidy a dalších autoimunitních onemocnění (2). První klinická studie proof-of-principle s mo-

noklonální protilátkou cA2 firmy Centocor (pozdější infliximab) na 10 pacientech s revmatoidní artritidou byla zahájena v roce 1992 (3). V srpnu 1998 byl infliximab registrován americkou FDA pro léčbu Crohnovy nemoci a v roce 2002 pro léčbu refrakterní revmatoidní artritidy.

Infliximab je chimérická monoklonální protilátka. To znamená, že se ze 75 % skládá z lidské bílkoviny (IgG1) a 25 % (vazebné místo pro TNF $\alpha$ ) tvoří bílkovina myši.

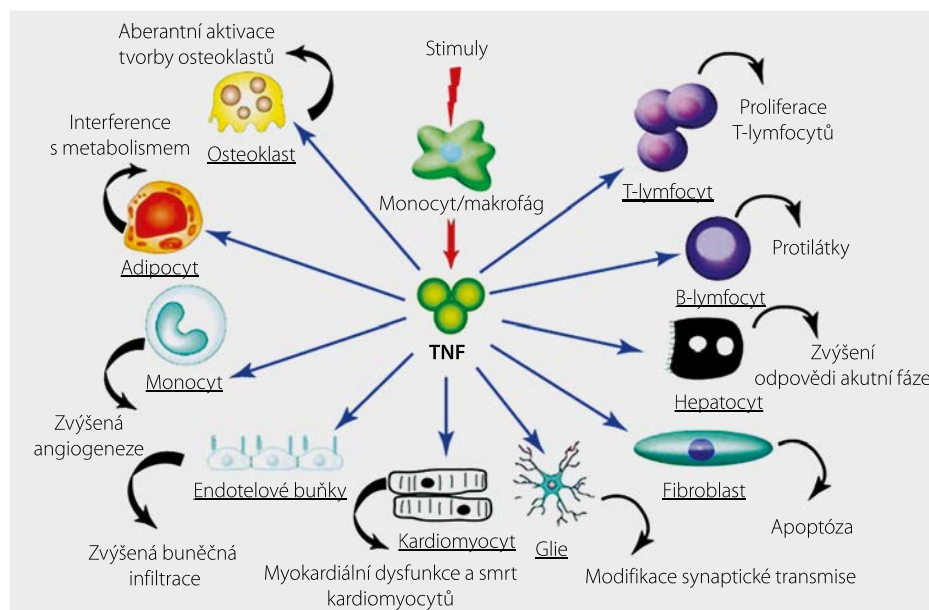
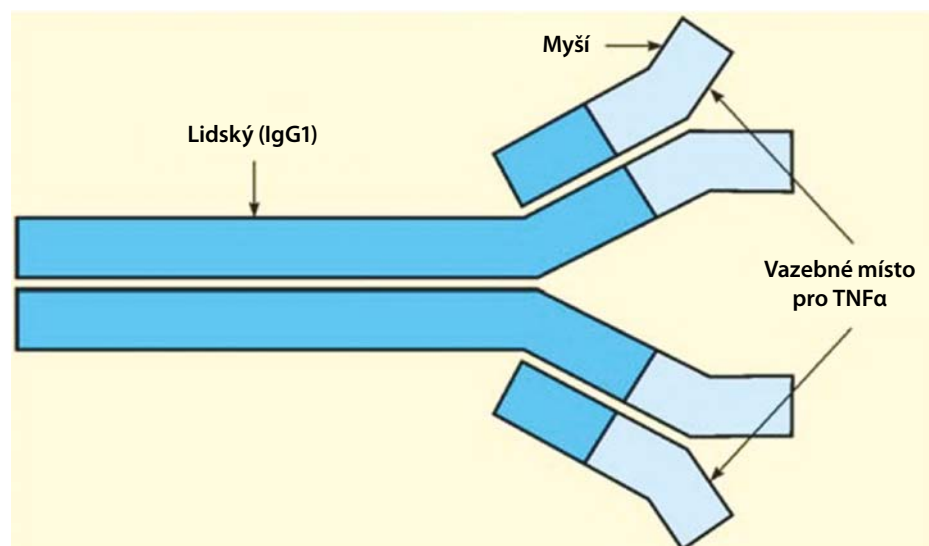
## Mechanismus účinku

Infliximab se selektivně váže s vysokou afinitou na rozpustné a transmembránové formy TNF $\alpha$ .

TNF je důležitá obranná molekula lidského organismu, která funguje jako jeden z detekčních systémů poškození. Je to první cytokin, který se objevuje v oběhu při poškození nebo stresu během několika minut. Ostatní prozánětlivé mediátory, jako je IL-1 a IL-6, se objevují poz-

ději a jejich vyplavení je zřejmě závislé na předchozím vyplavení TNF (2). TNF $\alpha$  je produkován především makrofágy, i když může být tvořen řadou jiných buněk, jako jsou CD4+ lymfocyty, NK buňky, neutrofily, mastocyty, eozinofily a zřejmě i neurony. Aktivuje dva typy vlastních receptorů, TNFR1, přítomný ve většině tkání, a TNFR2, který se nachází především v buňkách imunitního systému. TNF plní v organismu řadu funkcí, z nichž nejvýznamnější jsou stimulace exprese adhezních molekul na endotelu a migrace neutrofilů, stimulace fagocytózy, zvýšení tvorby C-reaktivního proteinu v játrech a stimulace produkce IL-1 a prostaglandinu E2 (4).

Infliximab blokuje expresi adhezních buněčných molekul, chemotaxi a tkáňovou degradaci a produkci IL-6 a CRP. Aplikace infliximabu vede k inhibici průniku zánětlivých buněk do kloubů postižených revmatoidní artritidou (5) a do postižených oblastí střeva u Crohnovy nemoci (6). U psoriázy bylo popsáno snížení

**Obr. 1.** Přehled hlavních funkcí tumor nekrotizujícího faktoru**Obr. 2.** Struktura infliximabu

zánětlivé tkáňové odpovědi downregulací intercelulární signální cesty IL-12 / IL-23 (7).

## Farmakokinetika

Infliximab je látka proteinového charakteru s velkou molekulovou hmotností (149.1 kDa), což určuje i charakter jeho farmakokinetiky. Podává se intravenózní infuzí, opakovanou co 1–8 týdnů. Aplikace se standardně provádí v dvouhodinové infuzi, u pacientů, kteří dobře tolerovali podání prvních tří dávek, je možno použít podání zkrácené na 1 hodinu. Vztah mezi dávkou a maximální plazmatickou koncentrací nebo plochou pod křivkou plazmatických koncentrací je v obvyklém rozmezí dávek lineární. Distribuční objem infliximabu se pohybuje v rozmezí 3,0–4,1 litru, což odpovídá distribuci v intravaskulárním kompartmentu. Eliminační mechanismus není

detailně popsán, předpokládá se degradace nespecifickými proteázami. Tomu odpovídá velmi nízká systémová clearance (11–15 ml/hod) dlouhý biologický poločas eliminace 7–12 dnů a střední rezidenční čas 12–17 dnů (8).

Dlouholetá debata o možném přínosu terapeutického monitorování plazmatických koncentrací infliximabu s případnou individualizací dávkování se v současné době kloní ve prospěch tohoto postupu, avšak zatím rozhodně není používán rutinně. Není ani jednoznačně stanoveno terapeutické rozmezí, nicméně za všeobecně přijímaný cíl lze považovat minimální údolní plazmatickou koncentraci 1 mcg/ml (8).

## Registrované indikace

Infliximab je registrován pro léčbu autoimunitních onemocnění v revmatologii, gastroen-

terologii a dermatologii. Jedná se níže uvedené choroby, přičemž z důvodu rozsahu jsou uvedena pouze zjednodušená dávkovací schémata.

## Revmatoidní artritida

Používá se k redukci známek a příznaků, jakož i zlepšení fyzické funkce u dospělých pacientů s aktivní chorobou, jestliže odpověď na antirevmatická léčiva modifikující chorobu (DMARD), včetně methotrexátu, není postačující, i dospělých pacientů s těžkou, aktivní a progresivní chorobou, dříve neléčených methotrexátem nebo ostatními DMARD. V této indikaci se infliximab podává vždy současně s methotrexátem, v dávce 3 mg/kg v 1., 2. a 6. týdnu a potom každý 8. týden. Klinické odpovědi by mělo být dosaženo během 12 týdnů léčby. Pokud odpověď není dostatečná, je možno jednotlivou dávkou navyšovat až na 7,5 mg/kg. Řadou klinických studií (především studie ATTRACT a ASPIRE) byla potvrzena významně vyšší účinnost kombinované terapie s methotrexátem oproti monoterapii (9) a zpomalení až zástava destruktivních kloubních změn v RTG nálezů u významné části pacientů. Současná imunosupresivní terapie methotrexátem výrazně inhibuje tvorbu protilátek proti infliximabu, a proto je léčba infliximabem v této indikaci schválena pouze v této kombinaci.

## Ankylozující spondylitida

Je indikován k léčbě závažné aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých pacientů, kteří nereagovali adekvátně na konvenční léčbu (Studie ASSERT). Používá se dávka 5 mg/kg v intervalech jako u revmatoidní artritidy. Pokud není dosaženo léčebné odpovědi po 4. dávce, nesmí se v léčbě pokračovat. V této indikaci se obvykle infliximab podává v monoterapii (studie INFAST u časně axiální spondylartritidy). Předpokládá se o něco menší výskyt nežádoucích účinků než při léčbě revmatoidní artritidy (10). Výhodou je i prokázaná účinnost infliximabu u extraartikulárních projevů ankylozující spondylitidy. V případě uveitidy významně vyšší ve srovnání s účinností etanerceptu a současně terapie infliximabem umožnila významně omezit potřebu podávání glukokortikoidů.

## Psoriatická artritida

Infliximab se také používá v léčbě aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých

pacientů v případě, že u nich nebyla předchozí odpověď na léčbu DMARD adekvátní. Přípravek by měl být podáván v kombinaci s methotrexátem nebo samotný u pacientů s nesnášenlivostí methotrexátu nebo pacientů s kontraindikací podávání methotrexátu. Dávkování je shodné s dávkováním u ankylozující spondylitidy. Postupný nástup léčebné odpovědi byl prokázán (studie IMPACT) při monoterapii infliximabem již po dvou týdnech. U této choroby dochází při léčbě infliximabem k regresi jak kloubního, tak kožního nálezu i k příznivému ovlivnění entezitid a daktylitid (9).

## Crohnova choroba

K léčbě středně závažné až závažné aktivní Crohnovy choroby u pacientů nereagujících na plný a adekvátní léčebný režim glukokortikoidy nebo imunosupresivy nebo kteří tuto léčbu netolerují nebo u kterých je kontraindikována. V této indikaci se používá dávka 5 mg/kg v 1., 2. a 6. týdnu. Jestliže pacient nereaguje po 2 dávkách na léčbu, nesmí se v léčbě pokračovat. Pokud je přítomna léčebná odpověď, existují dva možné další postupy:

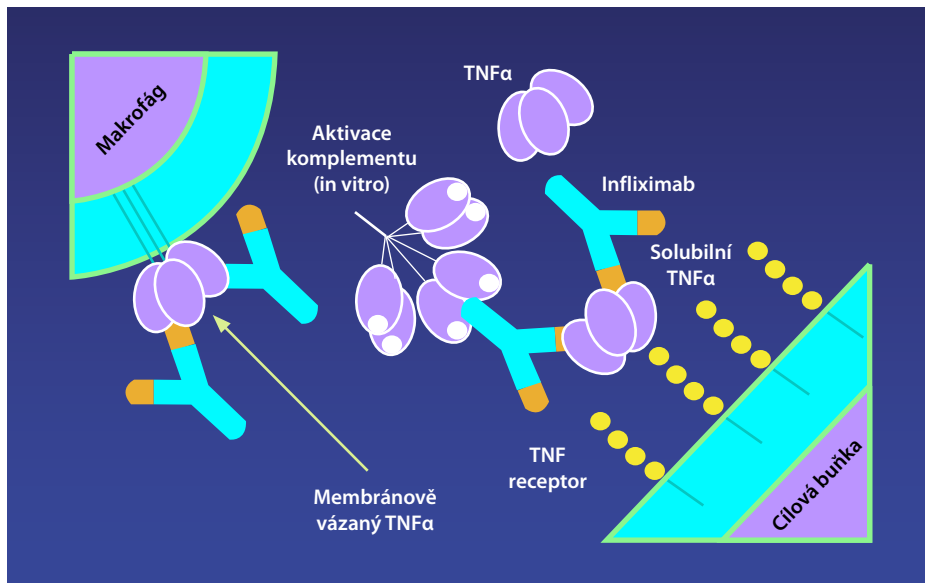
- udržovací fáze – podávání 5 mg/kg každý 8. týden nebo
- opětovné podání – infuze 5 mg/kg až objeví-li se znovu známky a symptomy nemoci, následovaná infuzemi 5 mg/kg každý 8. týden.

Dále se používá k léčbě dospělých pacientů s aktivní Crohnovou chorobou s píštělemi, nereagujících na plný a adekvátní léčebný režim konvenční léčby (včetně antibiotik, drenáže a imunosupresivní léčby). Dávkování je shodné jako u předchozí formy, jen s vyhodnocením léčebné odpovědi až po 3. dávce.

U Crohnovy nemoci je infliximab biologickou léčbou první volby, přičemž je efektivní i na extraintestinální projevy tohoto onemocnění (11).

Infliximab je registrován také k léčbě těžké aktivní Crohnovy choroby u dětí a dospívajících ve věku 6–17 let, kteří nereagovali na konvenční léčbu zahrnující kortikosteroid, imunomodulátor a primární nutriční terapii nebo kteří tuto léčbu netolerují nebo u kterých je kontraindikována. Infliximab se stal nedílnou součástí léčby idiopatických střevních zánětů u dětí, přičemž se zdá, že výsledky léčby jsou ještě lepší než u dospělých pacientů (12).

**Obr. 3.** Mechanismus účinku infliximabu



## Ulcerózní kolitida

K léčbě středně závažné až závažné aktivní ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů adekvátně nereagujících na konvenční léčbu, včetně systémově podávaných glukokortikoidů a 6–merkaptopurinu nebo azathioprinu, nebo kteří tuto léčbu netolerují nebo u kterých je kontraindikována. Dávkovací schéma je shodné s dávkováním u CD, efekt se vyhodnocuje po 3. dávce. I v této indikaci je biologickou léčbou první volby, účinnou i na extraintestinální závažné komplikace (11). Také se používá k léčbě dětí a dospívajících ve věku 6–17 let za stejných podmínek jako u dospělých.

## Psoriáza

V dermatologii je infliximab indikován k léčbě středně až velmi závažné psoriázy s plaky u dospělých pacientů, u nichž selhala, byla kontraindikována či nebyla tolerována jiná systémová léčba, včetně cyklosporinu, methotrexátu nebo psoralenu s ultrafialovým zářením A (PUVA). Úvodní dávka je 5 mg/kg, léčba pokračuje stejnou dávkou v 2. a 6. týdnu po první infuzi a poté každý 8. týden. Jestliže pacient nereaguje na léčbu do 14 týdnů (tj. po 4 dávkách), nesmí se další léčba infliximabem podávat. Léčba infliximabem vede k ústupu kožní i systémové symptomatologie tohoto onemocnění i k významnému zlepšení celkové kvality života (13).

## Další možné využití

Infliximab je využíván i k léčbě závažných forem sarkoidózy refrakterních na léčbu gluko-

kortikoidy (14). S určitým úspěchem je využíván i v léčbě hidradenitis suppurativa (15). Je také doporučován jako lék volby u očních manifestací Behčetovy choroby a v druhé linii léčby ostatních autoimunitních uveitid (16). Efektivita jeho použití v léčbě vaskulitid, zejména Takayasuovy arteriitidy a Kawasakiho nemoci zůstává předmětem výzkumu (17).

## Použití u specifických skupin pacientů

Infliximab je zatím jediným biologickým lékem cíleným na TNF, který je registrován pro použití u dětí, a to v indikaci idiopatických střevních zánětů. Proto je u nich z celé této skupiny lékem první volby. Pro použití v jiných indikacích nejsou k dispozici dostatečně validní údaje.

U pacientů starších 65 let byl popsán vyšší výskyt závažných infekcí než u pacientů mladších, přičemž některé případy byly fatální. Proto je u nich doporučeno věnovat zvláštní pozornost riziku infekcí.

Ženám ve fertilním věku je doporučeno užívat adekvátní antikoncepci během léčby a nejméně 6 měsíců po jejím ukončení. U těhotných žen není podávání infliximabu doporučeno, nicméně existují údaje o několika stovkách těhotných žen léčených infliximabem (včetně období 1. trimestru) bez vlivu na průběh a výsledek těhotenství. V prospektivní kohortové studii byl pouze zjištěn vyšší výskyt předčasných porodů a novorozenců s nízkou porodní hmotností při léčbě anti-TNF léčivy, ale kauzalita není zcela prokázána (18). Infliximab prochází placentou

a byl detekován v séru kojenců po dobu až 6 měsíců od narození. Může proto ovlivnit vývoj imunitních funkcí novorozenců a kojenců. U kojenců vystavených *in utero* infliximabu může být zvýšené riziko infekce, včetně závažných až fatálních diseminovaných infekcí. Byly u nich také hlášeny případy agranulocytózy. Není doporučeno podávání živých vakcín (např. BCG vakcína) dětem vystaveným *in utero* infliximabu po dobu alespoň 6 měsíců po narození.

Vzhledem k tomu, že lidské imunoglobuliny se vylučují do mateřského mléka, nesmějí ženy kojit během léčby infliximabem a minimálně po dobu 6 měsíců po jejím ukončení.

## Kontraindikace

Infliximab je kontraindikován v případě známé přecitlivělosti pacienta na účinnou látku, na jiné myší proteiny nebo na kteroukoli pomocnou látku v léčivém přípravku. Kontraindikováni pro jeho použití jsou též pacienti s tuberkulózou nebo s ostatními závažnými infekcemi, jako jsou sepsy, abscesy a oportunní infekce a pacienti se středně závažným nebo závažným srdečním selháním (NYHA III a IV).

## Nežádoucí účinky

Infliximab je obecně dobře snášený lék a přínos léčby touto monoklonální protilátkou v registrovaných indikacích vysoce převyšuje rizika. Jako velmi časté (tedy s incidencí 10 a více) se vyskytují obvykle nezávažné nežádoucí účinky, jako jsou bolesti hlavy, virové infekce, nauzea a bolesti břicha. Nicméně stejně jako u všech vysoce účinných léčiv může vyvolávat řadu dalších nežádoucích účinků, které vzácně mohou být i velmi závažné.

## Infuzní reakce

Časná reakce bezprostředně následuje aplikací infuze s monoklonální protilátkou. Příznaky zahrnují horečku, zimnici a třesavku, svědění kůže, výsev kopřivky, dušnost a někdy bolesti na hrudi, hypo- nebo hypertenzi. U mírných projevů může k ústupu postačovat zpomalení infuze, u závažnějších je nutné infuzi přerušit. Symptomatická léčba zahrnuje paracetamol, antihistaminika a systémově aplikované glukokortikoidy. Stejně léky lze použít i profylakticky. Pozdní infuzní reakce nastupuje obvykle mezi 3. a 12. dnem po aplikaci a zahrnuje horečku, vyrážku, myalgie a artralgie. Riziko výskytu infuz-

ní reakce snižuje nejen profylaktické podávání glukokortikoidů, ale i konkomitantní terapie imunosupresiv. Naopak současná antibiotická léčba zřejmě riziko naopak zvyšuje až trojnásobně.

## Infekční komplikace

Všechny léky s významným imunosupresivním účinkem zvyšují riziko infekcí. Inhibice TNF také zvyšuje riziko infekcí především respiračního a urogenitálního traktu. Vzácně se mohou vyskytovat i závažné život ohrožující oportunní infekce, především mykobakterií, listerií a nokardií a systémové invazivní mykotické infekce.

Zvláštní pozornost je věnována riziku reaktivace latentní TBC infekce při léčbě infliximabem. Ve většině hlášených případů se jednalo o extrapulmonální tuberkulózu. Signifikantně zvýšené riziko TBC potvrdila i recentní metaanalýza 24 randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií (19). Proto musí být u všech pacientů před zahájením léčby odebrána podrobná anamnéza ohledně prodělané tuberkulózy nebo možného dřívějšího kontaktu s tuberkulózou a dřívější nebo aktuální současné imunosupresivní léčby. Musí být též proveden tuberkulinový kožní test a RTG snímek plic. Stejně tak je považováno za nezbytné vyšetření na přítomnost infekce virem hepatitidy B, neboť byly popsány případy reaktivace infekce u chronických nosičů tohoto viru.

## Malignity

O zvýšeném riziku malignit, především lymfatických leukemií a lymfomů, při léčbě vysoce účinnými inhibitory TNF se diskutuje od prvních případů popsanych při léčbě infliximabem. Kauzální souvislost s léčbou však nebyla prokázána a ani recentní metaanalýzy (20) či data z registrů (21) takovou souvislost nepotvrzují.

## Další nežádoucí účinky

Při léčbě inhibitory TNF se vzácně vyskytují hematologické poruchy, především granulocytopenie, leukopenie, trombocytopenie i pancytopenie. Podávání infliximabu, zejména ve vysokých dávkách, může podle údajů z klinických studií zhoršit, nebo dokonce nově vyvolat srdeční selhání. Vyskytují se i jaterní poruchy obvykle nezávažného charakteru. Při léčbě infliximabem byla také vzácně popsána vzplanutí

autoimunitních onemocnění, jako je psoriáza nebo demyelinizační procesy v CNS. Jednou z nich je i polékový lupus erytematosus, přičemž jeho charakteristiky jsou podle všeho bližší klasickému SLE než polékovému lupus-like syndromu vyvolanému běžnými nízkomolekulárními léčivy (22). Navíc se během léčby vytvoří nově až u poloviny všech pacientů pozitivita antinukleárních protilátek a u 17 pozitivita anti-dsDNA.

## Imunogenicita

U všech léčiv charakteru monoklonálních protilátek dochází u některých pacientů k produkci protilátek proti těmto léčivům. V případě léčiv cílených proti TNF se obvykle označují Anti-Drug Antibody (ADA). Celkový výskyt těchto protilátek proti infliximabu v klinických studiích je 25,3 (15), nicméně u pacientů léčených současně imunosupresivou je přibližně 14. Pacienti, u kterých se vyvinuly protilátky na infliximab, měli 2–3krát vyšší riziko infuzních reakcí než pacienti bez těchto protilátek. Navíc bylo zjištěno, že pacienti s vysokými titry protilátek proti infliximabu mají vyšší riziko jeho neúčinnosti.

## Lékové interakce

Vzhledem k charakteru infliximabu jako monoklonální protilátky nejsou pravděpodobné významné klasické farmakokinetické interakce s jinými léčivy. Na pomezí farmakokinetické a farmakodynamické interakce stojí zjištění snížení protilátek proti infliximabu u pacientů léčených současně metotrexátem nebo jinými imunosupresivou. Tento jev vede k prodloužení poločasu eliminace infliximabu. Naopak závažné mohou být interakce farmakodynamické, zejména snížení imunitních schopností organismu při kombinaci s imunosupresivními léky. Obecně se nedoporučuje kombinace s jinými biologickými léčivy používanými ve stejných indikacích. Nedoporučuje se současně podání živých vakcín, neboť může dojít k rozvoji diseminované infekce. U kojenců vystavených *in utero* infliximabu byly popsány i ojedinělé případy úmrtí způsobených diseminovanou infekcí *Bacillus Calmette-Guérin* po aplikaci BCG vakcíny (23).

## Biosimilars

Infliximab je první monoklonální protilátkou, které vypršela v některých zemích EU patentová ochrana. Jako jeho první biologicky podobný



léčivý přípravek (biosimilar) byl Evropskou lékovou agenturou (European Medicines Agency, EMA) registrován přípravek s označením CT-P13, který vyvinula korejská firma Celltrion (24). Díky tomuto vstupu konkurence na trh však došlo k razantnímu poklesu cen biologických léčiv používaných v revmatologii, gastroenterologii a dermatologii. To umožňuje využít tuto vysoce účinnou léčbu i u většího počtu pacientů.

Hlavním principem kategorie biologicky podobných léčiv je extrapolace indikací. Znamená to, že u biosimilarů se provádí klinické hodnocení u omezeného počtu indikací (u infliximabu to byla ankylozující spondylitida a revmatoidní artritida) a na základě výsledků pak může být povolena registrace i pro léčbu

jiných onemocnění, u kterých se předpokládá podobný mechanismus terapeutického účinku. Registrace biosimilárního infliximabu byla první, u které byl princip extrapolace použit pro léčivo charakteru monoklonální protilátky. Všechna dosavadní dostupná data potvrzují správnost tohoto principu a ekonomický přínos zavedení biosimilarů monoklonálních protilátek. Proto je v současné době renomovanými výrobci vyvíjena celá řada dalších biosimilarů infliximabu, která budou zaváděna do běžné praxe v blízké budoucnosti.

## Závěr

Infliximab je prototypovou látkou skupiny monoklonálních protilátek cílených proti TNFα.

Jeho zavedení přineslo zásadní převrat v léčbě řady autoimunitních onemocnění v revmatologii, gastroenterologii a dermatologii. Přestože se používá už téměř 20 let, v účinnosti a bezpečnosti nebyl zásadně překonán a všechny ostatní látky této skupiny jsou me-too drugs, které přinášejí pouze určitá vylepšení a doplnění léčby bez převratného přínosu k farmakoterapii těchto nemocí. Snížení cen v souvislosti se zavedením biosimilárních infliximabů do praxe dává naději na zlepšení dostupnosti této léčby pro ekonomicky slabší země i pro řadu pacientů ve vyspělých zemích, pro které tato léčba nebyla dostupná z ekonomických důvodů. Dá se tedy předpokládat rozsáhlé používání této látky i v blízké budoucnosti.

*Podpořeno grantem IGA\_LF\_2017\_012.*

## LITERATURA

- Bottazzo GF, Pujol-Borrell R, Hanafusa T, Feldmann M. Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet*. 1983; 2(8359): 1115–1119.
- Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future. *Int Immunol*. 2015; 27(1): 55–62.
- Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum*. 1993; 36(12): 1681–1690.
- Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*. 2008; 214(2): 149–160.
- Taylor PC, Peters AM, Paleolog E, Chapman PT, Elliott MJ, McCloskey R, Feldmann M, Maini RN. Reduction of chemokine levels and leukocyte traffic to joints by tumor necrosis factor alpha blockade in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000; 43(1): 38–47.
- Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink GR. Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016; 10(8): 989–997.
- Brunner PM, Koszik F, Reininger B, et al. Infliximab induces downregulation of the IL-12/IL-23 axis in 6-sulfo-LacNac (sLan) + dendritic cells and macrophages. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132(5): 1184–1193.
- Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokinet*. 2007; 46(8): 645–660.
- Ciferská H, Horák P, Strojil J, Skácelová M. Biologická terapie v revmatologii. *Klin Farmakol Farm* 2010; 24(4): 197–206.
- Elalouf O, Elkayam O. Long-term safety and efficacy of infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 1719–1726.
- Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Gómez-Ulloa D, et al. Systematic Review of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15(1): 25–36.e27.
- Yang LS, Alex G, Catto-Smith AG. The use of biologic agents in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pediatr*. 2012; 24(5): 609–614.
- Wang J, Zhan Q, Zhang L. A systematic review on the efficacy and safety of Infliximab in patients with psoriasis. *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12(2): 431–437.
- Korsten P, Strohmayer K, Baughman RP, Sweiss NJ. Refractory pulmonary sarcoidosis – proposal of a definition and recommendations for the diagnostic and therapeutic approach. *Clin Pulm Med*. 2016; 23(2): 67–75.
- Ingram JR, Woo PN, Chua SL, et al. Interventions for hidradenitis suppurativa: a Cochrane systematic review incorporating GRADE assessment of evidence quality. *Br J Dermatol*. 2016; 174(5): 970–978.
- Schwartzman S. Advancements in the management of uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016; 30(2): 304–315.
- Zhu FH, Ang JY. The Clinical Diagnosis and Management of Kawasaki Disease: a Review and Update. *Curr Infect Dis Rep*. 2016; 18(10): 32.
- Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, et al. Pregnancy outcome after TNF-α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80(4): 727–739.
- Wang Q, Wen Z, Cao Q. Risk of tuberculosis during infliximab therapy for inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, and spondyloarthritis: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2016; 12(3): 1693–1704.
- Chen Y, Sun J, Yang Y, Huang Y, Liu G. Malignancy risk of anti-tumor necrosis factor alpha blockers: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Clin Rheumatol*. 2016; 35(1): 1–18.
- D'Haens G, Reinisch W, Colombel JF, et al. Five-year Safety Data From ENCORE, a European Observational Safety Registry for Adults With Crohn's Disease Treated With Infliximab [Remicade®] or Conventional Therapy.
- Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res*. 2009; 301(1): 99–105.
- Thomas SS, Borazan N, Barroso N, et al. Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2015; 29(4): 241–58.
- Heller MM, Wu JJ, Murase JE. Fatal case of disseminated BCG infection after vaccination of an infant with in utero exposure to infliximab. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65(4): 870.
- Urbánek K. První biosimilární monoklonální protilátka – infliximab. *Klin Farmakol Farm* 2014; 28(1): 19–22.