

Effects of tocilizumab on symptoms and signs of rheumatoid arthritis in Slovak patients

Wpływ tocilizumabu na objawy kliniczne i aktywność reumatoidalnego zapalenia stawów u słowackich pacjentów

Jozef Rovenský, Ivan Rybár, Jozef Lukáč, Dagmar Mičková, Alexandra Letkovská, Daniel Žlnay, Martin Žlnay, Marian Kovalančík, Jozef Zvarka, Roman Stančík

National Institute of Rheumatic Diseases, Piešťany, Slovakia

Key words: tocilizumab, interleukin 6, joint inflammation, DAS28.

Słowa kluczowe: tocilizumab, interleukina 6, zapalenie stawów, DAS28.

Summary

Background: Tocilizumab is a humanized monoclonal antibody against the interleukin 6 receptor. Large placebo-controlled randomized studies analysing the effects of tocilizumab led to its approval for clinical use in the USA and Europe in combination with methotrexate or as monotherapy.

Aim of the study: The aim of this study was to analyse the dynamics of subjective symptoms and objective signs of disease activity in Slovak patients with moderate to severe rheumatoid arthritis treated with tocilizumab.

Material and methods: This open-label single-centre non-randomized interventional study involved 32 patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (Table I). Tocilizumab was administered every 4 weeks in a dose of 8 mg/kg bodyweight. Patients were followed for a period of 24 weeks. Assessment included the visual analogue scale (VAS) of pain, the Health Assessment Questionnaire (HAQ), as well as the number of tender and swollen joints. Biochemical parameters of inflammation such as erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) were measured during the study. The DAS28 score, a standardized measure of disease activity in rheumatoid arthritis, was calculated.

Results: Tocilizumab treatment reduced VAS and HAQ scores by 75% and 34%, respectively. The number of tender and swollen joints decreased, on average, from 26 to 4 and from 16 to less than 1 per patient, respectively. Inflammation markers were reduced by 80% (ESR) and by 83% (CRP). DAS28 score decreased on average by 63% after 24 weeks of treatment (Fig. 1). All observed parameters were significantly lower after just 4 weeks of treatment with tocilizumab, following a single dose (Table II, $p < 0.001$).

Streszczenie

Wstęp: Tocilizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi dla interleukiny 6. Szeroko zakrojone, kontrolowane placebo badania z randomizacją oceniające działanie tocilizumabu doprowadziły do zatwierdzenia leku do stosowania w połączeniu z metotreksatem oraz w monoterapii w praktyce klinicznej w Stanach Zjednoczonych i w Europie.

Cel pracy: Celem badania była analiza dynamiki subiektywnych i obiektywnych objawów aktywności choroby u słowackich pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) w postaci odmiarkowanej do ciężkiej, którzy byli leczeni tocilizumabem.

Materiał i metody: Jednośrodkowe badanie interwencyjne metodą jawną, bez randomizacji, przeprowadzono w grupie 32 pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią RZS (tab. I). Tocilizumab podawano co 4 tygodnie w dawce 8 mg/kg m.c. Obserwację pacjentów prowadzono przez 24 tygodnie. Obserwowano takie parametry, jak: natężenie bólu oceniane wg skali analogowo-wzrokowej (*Visual Analogue Scale* – VAS), stan zdrowia na podstawie kwestionariusza HAQ (*Health Assessment Questionnaire*), oceniano również liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów. W trakcie badania oznaczano biochemiczne parametry stanu zapalnego, takie jak odczyn Biernackiego (OB) i białko C-reaktywne (CRP). Obliczano wartość DAS28 jako standaryzowany wskaźnik aktywności choroby w RZS.

Wyniki: Po wdrożeniu leczenia tocilizumabem uzyskano redukcję punktacji w skali VAS oraz HAQ, odpowiednio o 75% i 34%. Średnia liczba bolesnych i obrzękniętych stawów zmniejszyła się odpowiednio z 26 do 4 i z 16 do mniej niż 1 na pacjenta. Wartości markerów stanu zapalnego obniżyły się o 80% (OB) oraz o 83% (CRP). Średni spadek wartości DAS28 wyniósł 63% po 24 tygodniach

Address for correspondence:

Prof. Jozef Rovenský, MD, DSc, FRCP, National Institute of Rheumatic Diseases, Nábřežie I, Krasku 4, 921 01 Piešťany, Slovak Republic, phone number: 0042 33 7969111, fax number 0042 33 7721192, e-mail: rovensky.jozef@nurch.sk

Submitted: 15.09.2011

Discussion: Tocilizumab is an effective medication for patients with moderate to severe rheumatoid arthritis. Rapid effects were observed, both on subjective symptoms and objective parameters of disease activity. This is the first study conducted solely on Slovak patients with rheumatoid arthritis showing the effects of inhibition of the interleukin 6 receptor. Further studies should focus on tocilizumab usage in larger cohorts of patients with the potential to uncover the causes of treatment benefit variability.

Conclusions: This study showed that treatment of patients suffering from moderate to severe rheumatoid arthritis with tocilizumab results in a rapid and lasting reduction of both subjective symptoms and objective signs of inflammation.

Introduction

Tumour necrosis factor α (TNF- α) and interleukin 6 (IL-6) are the most important pro-inflammatory cytokines [1]. Tumour necrosis factor α and IL-6 play a central role, both in physiological inflammatory responses and in inflammatory disorders. As their effects are downstream and common for various inducers of the immune response, these cytokines and the associated signalling represent a suitable therapeutic target [2]. Biological therapeutics can hinder their production and transport or block the receptors on target cells. Therapeutic antibodies have been developed that bind directly to cytokines or their receptors to control inflammation in systemic or local inflammatory disorders [3, 4].

Interleukin 6, as an endogenous pyrogen, affects several cell types. Its effect on hepatocytes, where IL-6 induces the production of acute phase proteins, is well known [5]. The specific immune response by B lymphocytes is dependent on IL-6 due to its effects in the late phase of B-cell differentiation into plasmocytes. In pathological conditions, IL-6 stimulates the activity of osteoclasts and bone resorption [6]. In addition, IL-6 attracts immunocompetent cells into the locus of inflammation. Blocking the effects of IL-6 is, thus, a non-specific but highly potent therapeutic approach in inflammatory diseases [7].

Tocilizumab is a humanized monoclonal antibody against the IL-6 receptor [8]. Although its first approved indication was Castleman's disease, it is currently used mainly in the therapy of moderate-to-severe rheumatoid arthritis, especially in combination with methotrexate in patients not responding to standard disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Before approval by the EMEA (European Medicines Agency) and FDA (Food and Drug Administration), the ability of tocilizumab to decrease the intensity of symptoms in rheumatoid arthritis was test-

lezenia (ryc. 1). Znamienne zmniejszenie wszystkich obserwowanych parametrów stwierdzono już po 4 tygodniach leczenia tocilizumabem – po podaniu jednej dawki (po pierwszym podaniu leku) (tab. II, $p < 0,001$).

Omówienie: Tocilizumab stosowany u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią RZS jest lekiem skutecznym. Zaobserwowano szybkie działanie leku na objawy subiektywne, jak również na obiektywne parametry aktywności choroby. Jest to pierwsze badanie przeprowadzone na grupie składającej się wyłącznie ze słowackich pacjentów z RZS, przedstawiające wpływ blokowania receptora dla interleukiny 6. Kolejne badania powinny się skupić na zastosowaniu tocilizumabu w większych kohortach pacjentów, co mogłoby potencjalnie doprowadzić do poznania przyczyn zmienności korzystnego wpływu leczenia.

Wnioski: Badanie wykazało, że leczenie tocilizumabem u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią RZS prowadzi do szybkiego i trwałego zmniejszenia objawów subiektywnych, jak również obiektywnych parametrów stanu zapalnego.

Wstęp

Czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α) oraz interleukina 6 (IL-6) są szczególnie istotnymi cytokinami prozapalnymi [1]. Czynniki martwicy nowotworów α i IL-6 odgrywają kluczową rolę zarówno w mechanizmach odpowiedzi zapalnej w warunkach fizjologicznych, jak i w schorzeniach o podłożu zapalnym. Ponieważ skutki ich działania ujawniają się w dalszych etapach rozwoju procesu zapalnego i są wspólne dla różnych czynników wywołujących odpowiedź immunologiczną, cytokiny te oraz związane z nimi szlaki sygnalizacyjne stanowią odpowiedni cel terapeutyczny [2]. Leki biologiczne mogą hamować ich produkcję i utrudniać transport lub też blokować receptory na komórkach docelowych. Opracowano przeciwciała terapeutyczne wiążące się bezpośrednio z cytokinami lub ich receptorami, których celem jest opanowanie stanu zapalnego w ogólnoustrojowych chorobach zapalnych i w chorobach przebiegających z miejscowym odczynem zapalnym [3, 4].

Interleukina 6 jest endogennym pirogenem oddziałującym na kilka typów komórek. Wpływ IL-6 na hepatocyty, polegający na indukcji produkcji białek ostrej fazy, jest dobrze znany [5]. Swoista odpowiedź immunologiczna limfocytów B zależy od IL-6 z uwagi na jej wpływ na końcową fazę różnicowania się limfocytów B w plazmocyty. W stanach patologicznych IL-6 stymuluje aktywność osteoklastów i resorpcję kości [6]. Ponadto IL-6 jest czynnikiem chemotaktycznym komórki dla immunokompetentnego miejsca zapalenia. Blokowanie skutków oddziaływania IL-6 jest zatem niespecyficznym, ale bardzo efektywnym podejściem terapeutycznym do chorób o podłożu zapalnym [7].

Tocilizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi IL-6 [8]. Chociaż pierwszym zatwierdzonym wskazaniem do stosowania leku była choroba Castlemana, obecnie jest on stosowany głównie w terapii reumatoidalnego zapalenia

ed in several large studies around the globe, but never solely in Slovakia [9–15].

The aim of this study was to prove the effects of tocilizumab in Slovak patients with a confirmed diagnosis of rheumatoid arthritis on subjective and objective parameters of disease activity and to analyse the dynamics of these parameters during treatment with once-monthly intravenous injections of tocilizumab.

Material and methods

The study was designed as an open-label, non-randomized, single-centre intervention in patients with confirmed rheumatoid arthritis. Thirty-two patients (26 women and 6 men, average age 52.4 ± 12 years) with rheumatoid arthritis and an inadequate response to DMARDs were enrolled over a period of 15 months at the National Institute for Rheumatoid Diseases in Piešťany, Slovakia (Table I). Tocilizumab was administered by intravenous infusion in a dose of 4 or 8 mg/kg bodyweight, every 4 weeks for 6 months.

Clinical parameters of disease activity included the number of tender and swollen joints, the visual analogue scale (VAS) of pain and the Health Assessment Questionnaire (HAQ). In addition, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), liver function tests and lipid profiles were assessed using standard biochemistry. The disease activity score in 28 joints (DAS28) was calculated for each patient every 4 weeks during the 6 months of observation. The study was approved by the Ethics Committee of the National Institute for Rheumatoid Diseases in Piešťany, Slovakia.

All quantitative results were analysed using time series analysis – paired Student *t*-test or repeated measures ANOVA where appropriate. *P*-values less than 0.05 were considered significant.

Results

Treatment with tocilizumab resulted in a marked 75% reduction of pain as measured using VAS. The number of tender joints decreased from more than 26 to 4, the number of swollen joints from more than 16 to less than 1 per patient. This resulted in a 34% reduction of the HAQ score. Objective parameters such as ESR decreased on average by 80% during the study. The mean concentration of CRP was lowered by the treatment from 17.8 mg/l to 2.97 mg/l. Interestingly, the improvement was very rapid, with the greatest reduction occurring during the first 4 weeks after starting the treatment, and the effects continued until the end of the observation period after 24 weeks. All these parameters are summarized in Table II. DAS28 and its dynamics, a golden standard of clinical assessment of the status of patients

stawów (RZS) w postaci od umiarkowanej do ciężkiej. Szczególnie w terapii skojarzonej z metotreksatem u pacjentów z brakiem odpowiedzi na standardowe leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (*disease-modifying anti-rheumatic drugs* – DMARDs). Zanim agencje EMEA (*European Medicines Agency*) i FDA (*Food and Drug Administration*) potwierdziły zdolność tocilizumabu do zmniejszania nasilenia objawów RZS, sprawdzono to w kilku szeroko zakrojonych badaniach na całym świecie, ale nigdy w badaniu prowadzonym wyłącznie na Słowacji [9–15].

Celem badania było wykazanie skuteczności leczenia tocilizumabem słowackich pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem RZS o postaci od umiarkowanej do ciężkiej i wpływ tego leczenia na subiektywne oraz obiektywne parametry aktywności choroby. Przeprowadzono także analizę dynamiki tych parametrów w trakcie leczenia tocilizumabem podawanym w postaci iniekcji dożylnych raz w miesiącu.

Materiał i metody

Badanie zaplanowano jako jednośrodkowe badanie interwencyjne metodą jawną, bez randomizacji, z udziałem pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem RZS. Do badania zakwalifikowano 32 pacjentów (26 kobiet i 6 mężczyzn, średnia wieku $52,4 \pm 12$ lat) chorych na RZS i z nieadekwatną odpowiedzią na DMARDs, leczonych przez 15 miesięcy w Narodowym Instytucie Chorób Reumatycznych w Pieszczanach (tab. I). Tocilizumab podawano w postaci iniekcji dożylnych w dawce 4 lub 8 mg/kg m.c. co 4 tygodnie przez 6 miesięcy.

Ocenianymi klinicznymi parametrami aktywności choroby były: liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, natężenie bólu oceniane na podstawie skali analogowo-wzrokowej (VAS) oraz kwestionariusz oceny zdrowia HAQ. Oznaczano stężenie białka C-reaktywnego (CRP), odczyn Biernackiego (OB), wykonano próby wątrobowe i profil lipidowy przy użyciu standardowych metod biochemicznych. Podczas 6-miesięcznej obserwacji, co 4 tygodnie u każdego pacjenta obliczano współczynnik aktywności choroby (DAS28). Badanie zostało zaaprobowane przez Komisję Etyczną Narodowego Instytutu Chorób Reumatycznych w Pieszczanach (Słowacja).

Wszystkie wyniki ilościowe poddano analizie z zastosowaniem analizy szeregów czasowych – testu *t*-Studenta dla prób zależnych lub analizy ANOVA z powtarzanymi pomiarami tam, gdzie to było właściwe. Wartości *p* nie większe niż 0,05 uznawano za znamienne.

Wyniki

Leczenie tocilizumabem doprowadziło do znamiennego 75-procentowego zmniejszenia dolegliwości bólowych mierzonych skalą VAS. Liczba bolesnych stawów zmniejszyła się z ponad 26 do 4, liczba obrzękniętych stawów z ponad 16 do mniej niż 1 na pacjenta. Na skutek tego doszło do zmniejszenia

Table I. Demographic and clinical characteristics of patients at baseline

Parameter	n = 32
age (years \pm SD)	52.38 \pm 12.05
weight (kg \pm SD)	69.47 \pm 18.50
gender (M/F)	6/26
fertile age in women (yes/no)	10/16
disease duration (years \pm SD)	11.97 \pm 10.55
disease stage (average \pm SD)	2.50 \pm 0.88
I	4
II	12
III	12
IV	4
functional class (average \pm SD)	2.69 \pm 0.47
I	0
II	10
III	22
IV	0
HBsAg	0
HCV	0
HIV1+2	0
QFN	6
RF	27
ANA	4
anti-dsDNA	2

Tabela I. Demograficzne i kliniczne parametry pacjentów w punkcie wyjściowym

Parametr	n = 32
wiek (w latach \pm SD)	52,38 \pm 12,05
masa ciała (kg \pm SD)	69,47 \pm 18,50
płeć (M/K)	6/26
kobiety w wieku rozrodczym (tak/nie)	10/16
czas trwania choroby (w latach \pm SD)	11,97 \pm 10,55
stadium zaawansowania choroby (średnia \pm SD)	2,50 \pm 0,88
I	4
II	12
III	12
IV	4
grupa sprawności (średnia \pm SD)	2,69 \pm 0,47
I	0
II	10
III	22
IV	0
HBsAg	0
HCV	0
HIV1+2	0
QFN	6
RF	27
ANA	4
anty-dsDNA	2

Table II. Clinical effects of treatment with tocilizumab (mean \pm SD)

	Week 0 n = 32	Week 4 n = 32	Week 8 n = 30	Week 12 n = 30	Week 16 n = 30	Week 20 n = 30	Week 24 n = 30
total number of tender joints***	26.66 \pm 7.11	12.03 \pm 8.24	7.00 \pm 6.52	5.33 \pm 6.47	5.33 \pm 6.33	4.20 \pm 5.088	4.00 \pm 5.24
total number of swollen joints***	16.16 \pm 5.18	5.53 \pm 5.16	1.97 \pm 2.01	1.30 \pm 1.68	1.00 \pm 1.20	0.83 \pm 1.315	0.63 \pm 1.00
VAS of pain***	59.91 \pm 14.66	36.31 \pm 17.10	22.33 \pm 15.79	17.30 \pm 14.00	18.93 \pm 14.59	16.73 \pm 5.11	14.87 \pm 11.32
HAQ***	1.77 \pm 0.43	1.5 \pm 0.49	1.31 \pm 0.65	1.28 \pm 0.65	1.23 \pm 0.64	1.20 \pm 0.644	1.16 \pm 0.63
CRP***	17.84 \pm 21.30	5.03 \pm 6.07	–	5.54 \pm 9.22	–	6.71 \pm 13.90	2.97 \pm 0.70
ESR***	55.81 \pm 25.05	16.69 \pm 10.88	–	15.23 \pm 14.78	–	14.17 \pm 17.81	11.00 \pm 7.94

Time significantly affected the analysed parameters; ***p < 0.001 in general linear model for repeated measures

Tabela II. Skutki kliniczne leczenia tocilizumabem (średnia \pm SD)

	Tydzień 0. <i>n</i> = 32	Tydzień 4. <i>n</i> = 32	Tydzień 8. <i>n</i> = 30	Tydzień 12. <i>n</i> = 30	Tydzień 16. <i>n</i> = 30	Tydzień 20. <i>n</i> = 30	Tydzień 24. <i>n</i> = 30
łączna liczba bolesnych stawów***	26,66 \pm 7,11	12,03 \pm 8,24	7,00 \pm 6,52	5,33 \pm 6,47	5,33 \pm 6,33	4,20 \pm 5,088	4,00 \pm 5,24
łączna liczba obrzękniętych stawów***	16,16 \pm 5,18	5,53 \pm 5,16	1,97 \pm 2,01	1,30 \pm 1,68	1,00 \pm 1,20	0,83 \pm 1,315	0,63 \pm 1,00
natężenie bólu wg VAS***	59,91 \pm 14,66	36,31 \pm 17,10	22,33 \pm 15,79	17,30 \pm 14,00	18,93 \pm 14,59	16,73 \pm 5,11	14,87 \pm 11,32
HAQ***	1,77 \pm 0,43	1,5 \pm 0,49	1,31 \pm 0,65	1,28 \pm 0,65	1,23 \pm 0,64	1,20 \pm 0,644	1,16 \pm 0,63
CRP***	17,84 \pm 21,30	5,03 \pm 6,07	–	5,54 \pm 9,22	–	6,71 \pm 13,90	2,97 \pm 0,70
OB***	55,81 \pm 25,05	16,69 \pm 10,88	–	15,23 \pm 14,78	–	14,17 \pm 17,81	11,00 \pm 7,94

Wpływ czasu na analizowane parametry był znamienny; *** $p < 0,001$ przy stosowaniu ogólnego modelu liniowego dla powtarzanych pomiarów (General Linear Model for Repeated Measures)

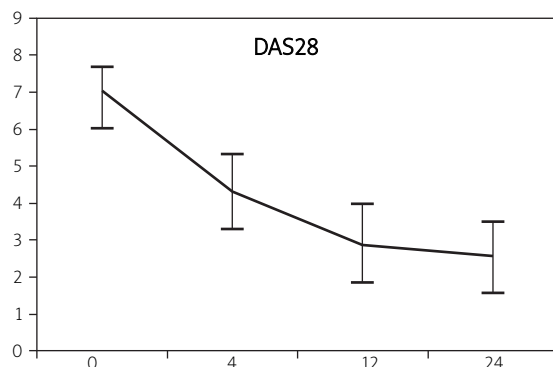
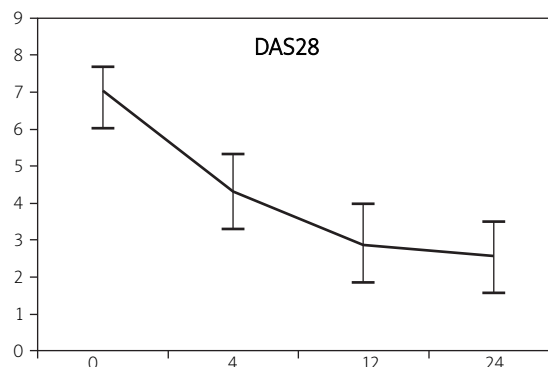


Fig. 1. DAS28 before and after treatment with tocilizumab. The decrease of the clinical score is significant ($p < 0,001$).



Ryc. 1. Ocena DAS28 przed leczeniem i po leczeniu tocilizumabem. Zmniejszenie punktacji skali klinicznej jest znamienne ($p < 0,001$).

with rheumatoid arthritis, are shown in Fig. 1. The decrease of this parameter is clear and highly significant ($p < 0,001$).

Discussion

Tocilizumab treatment significantly decreased the number of swollen and tender joints, subjective pain and HAQ as well as ESR and CRP. Although the number of patients in our study is low, the results indicate that treatment of rheumatoid arthritis with tocilizumab is effective in reducing subjective symptoms as well as objective signs of the disease. This is in line with results of large placebo-controlled randomized studies that led to the approval of tocilizumab for clinical use in the USA and in the EU [12, 13]. This is the first study of the effects of tocilizumab treatment conducted solely in Slovakia.

szczenia punktacji HAQ o 34%. Obiektywne parametry, takie jak OB, obniżyły się średnio o 80% w trakcie badania. W wyniku leczenia średnie stężenie CRP zmniejszyło się z 17,8 mg/l do 2,97 mg/l. Poprawa nastąpiła bardzo szybko, a największy spadek wystąpił w ciągu pierwszych 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia, natomiast jego skutki utrzymywały się do czasu zakończenia obserwacji, czyli po upływie 24 tygodni. Wszystkie omawiane parametry podsumowano w tabeli II. Ocenę DAS28 i jego dynamikę, „złoty standard” oceny klinicznej aktywności choroby u pacjentów z RZS, przedstawiono na rycinie 1. Obniżenie tego parametru było wyraźne i miało wysoką znamienność statystyczną ($p < 0,001$).

Dyskusja

Leczenie tocilizumabem znamienne zmniejszyło u pacjentów liczbę obrzękniętych i bolesnych stawów, subiektywne

Tocilizumab belongs to a group of new compounds prepared using recombinant DNA techniques that fulfilled the promise of improved biological therapy for rheumatoid arthritis [16, 17]. Rheumatoid arthritis is a multifactorial disease and recent efforts put into uncovering, in particular, the genetic causes of this disease using high-throughput approaches, such as genome-wide association studies, have revealed a number of factors responsible for its aetiology and pathogenesis [18]. However, knowledge of the aetiological factors has not, as yet, yielded a new targeted therapeutic approach.

The presented study has several limitations. Most importantly, the study group was small and the informative value was low due to the experimental design. We did not include a control group since administration of a placebo to study the effects of an approved treatment is not ethically sound. The observational status of the study, nevertheless, enables a detailed analysis of the dynamics of treatment effects. Only a small number of objective parameters, potentially unbiased by the placebo effect, were assessed. Still, these parameters showed a clear reduction of inflammation and correlated very closely with subjective symptoms. This indicates that the treatment was a success, with a very rapid onset already clearly visible after 4 weeks of conducting the study.

In conclusion, our study showed that treatment of patients suffering from moderate to severe rheumatoid arthritis with tocilizumab results in a rapid and lasting reduction of subjective symptoms as well as objective signs of inflammation. Inter-individual variability of tocilizumab effects observed in our study and other studies should be the focus of future research. Identification of its causes, such as pharmacogenetic variants, determinants of adherence to treatment, and immune system status, may lead to individualized therapy and, thus, to improved outcomes [19].

* * *

Funding: This research was funded by the pharmaceutical company Roche. The analysis presented in this paper is a post hoc analysis of the data obtained in an open-label, non-interventional phase IV study sponsored by Roche.

The authors declare that they have no conflicts of interest.

dolegliwości bólowe i punktację HAQ, jak również OB i stężenie CRP. Chociaż liczba pacjentów objętych badaniem była mała, wyniki wskazują na to, że leczenie RZS tocilizumabem skutecznie redukuje subiektywne oraz obiektywne objawy choroby. Uzyskane wyniki są zgodne z wynikami szeroko zakrojonych badań z randomizacją, z kontrolną grupą placebo, które doprowadziły do zatwierdzenia tocilizumabu do stosowania w warunkach klinicznych w Stanach Zjednoczonych i UE [12, 13]. Jest to pierwsze badanie nad skutkami leczenia tocilizumabem przeprowadzone wyłącznie w Słowacji.

Tocilizumab należy do grupy nowych związków wyprodukowanych z wykorzystaniem metod rekombinacji DNA, który spełnia nadzieje na udoskonaloną terapię biologiczną w leczeniu RZS [16, 17]. Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą wieloczynnikową i wysiłek włożony w identyfikację przyczyn, przede wszystkim genetycznych, tego schorzenia z wykorzystaniem metod o wysokiej wydajności, takich jak badania asocjacyjne całego genomu, doprowadził do odkrycia wielu czynników odpowiedzialnych za etiologię i patogenezę tej choroby [18]. Jednak dotychczas poznanie czynników etiologicznych nie doprowadziło do opracowania nowej celowanej strategii terapeutycznej.

Omawiane badanie jest obarczone wieloma ograniczeniami. Najważniejszym jest mała liczebność badanej grupy i niewielkie znaczenie informacyjne będące wynikiem planu eksperymentalnego badania. W badaniu nie uwzględniono grupy kontrolnej, ponieważ podawanie placebo w ramach badania mającego ustalić wpływ stosowania zatwierdzonego leczenia jest niezgodne z etyką. Niemniej jednak charakter obserwacyjny badania umożliwił szczegółową analizę dynamiki uzyskanych wyników terapii. Ocenie poddano jedynie kilka obiektywnych, potencjalnie niezakłóconych przez efekt placebo parametrów. Pomimo tego, omawiane parametry wykazały wyraźną redukcję stanu zapalnego i ścisłą korelację z objawami subiektywnymi. Wskazuje to na skuteczność leczenia z bardzo szybkim wystąpieniem korzystnego działania, wyraźnie widocznym już po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.

Podsumowując – badanie wykazało, że leczenie tocilizumabem pacjentów z RZS w postaci od umiarkowanej do ciężkiej prowadzi do szybkiego i trwałego zmniejszenia subiektywnych objawów, jak również obiektywnych parametrów stanu zapalnego. Międzyosobnicza zmienność oddziaływania tocilizumabu zaobserwowana w trakcie omawianego badania oraz innych badań powinna się stać przedmiotem dalszej analizy. Ustalenie jej przyczyn, takich jak odmienność farmakogenetyczna, determinanty stosowania się do zaleceń oraz stan układu odpornościowego, może zaowocować zindywidualizowanymi terapiami i, co za tym idzie, lepszymi wynikami leczenia [19].

* * *

Finansowanie: Badania były finansowane przez firmę farmaceutyczną Roche. Analiza przedstawiona w niniejszym artykule jest analizą *post hoc* danych uzyskanych w nieinterwencyjnym otwartym badaniu IV fazy sponsorowanym przez firmę Roche.

Autorzy oświadczają, że nie ma konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Rev Immunol* 1996; 14: 397-440.
2. Choy EHS, Panayi GS. Mechanisms of disease: cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344: 907-916.
3. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903-911.
4. Maini RN, Taylor PC. Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rev Med* 2000; 51: 207-229.
5. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta-Mol Cell Res* 2011; 1813: 878-888.
6. Edward CJ, Williams E. The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2010; 21: 1287-1293.
7. Assier E, Boissier MC, Dayer JM. Interleukin-6: from identification of the cytokine to development of targeted treatments. *Joint Bone Spine* 2010; 77: 532-536.
8. Plushner SL. Tocilizumab: An interleukin-6 receptor inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1660-1668.
9. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1516-1523.
10. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2968-2980.
11. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the ambition study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 88-96.
12. Maini RN, Taylor PC, Szechiński J, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in european patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2817-2829.
13. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1162-1167.
14. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1580-1584.
15. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 987-997.
16. Reichert JM. Monoclonal antibodies as innovative therapeutics. *Curr Pharm Biotechnol* 2008; 9: 423-430.
17. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007; 370: 1861-1874.
18. Glocker MO, Guthke R, Kekow J, Thiesen HJ. Rheumatoid arthritis, a complex multifactorial disease: on the way toward individualized medicine. *Med Res Rev* 2006; 26: 63-87.
19. Scherer HU, Dörner T, Burmester GR. Patient-tailored therapy in rheumatoid arthritis: An editorial review. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 237-245.