

Tocilizumab – inhibitor receptora interleukiny 6 – nowa opcja terapeutyczna w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów

Tocilizumab – interleukin 6 receptor inhibitor – a new therapeutic option in the treatment of rheumatoid arthritis

Magdalena Szmyrka-Kaczmarek, Piotr Wiland

Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej we Wrocławiu
kierownik Katedry i Kliniki dr hab. med. Piotr Wiland, prof. nadzw.

Słowa kluczowe: interleukina 6, receptor dla interleukiny 6, tocilizumab, reumatoidalne zapalenie stawów.

Key words: interleukin 6, interleukin 6 receptor, tocilizumab, rheumatoid arthritis.

Streszczenie

Interleukina 6 jest pleiotropową cytokiną, która bierze udział w regulacji wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej procesów zapalnych oraz odpowiedzi ostrej fazy. Odgrywa istotną rolę w patogenezie wielu schorzeń zapalnych, wśród nich reumatoidalnego zapalenia stawów. Blokada receptora interleukiny 6 za pomocą przeciwciała monoklonalnego okazała się skuteczną i bezpieczną opcją w terapii tego schorzenia.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) stanowi przewlekły proces zapalny o podłożu autoimmunologicznym, prowadzący do destrukcji stawów oraz licznych powikłań, które skutkują inwalidztwem oraz skróceniem oczekiwanego czasu przeżycia chorych. Wprowadzenie do leczenia tzw. terapii biologicznych, które polegają na celowanym oddziaływaniu na cytokiny lub cząsteczki istotne dla aktywacji komórek immunokompetentnych, otworzyło nowe możliwości pomocy chorym. Do tych metod terapeutycznych należy blokada czynnika TNF- α , deplecja limfocytów B CD20+ oraz blokada przekazywania sygnału do kostymulacji limfocytów T. Wciąż jednak istnieje pewna grupa chorych (20–40%), u których leczenie to nie jest skuteczne, dlatego też poszukuje się nowych metod terapii anty-

Summary

Interleukin 6 is a pleiotropic cytokine which regulates the innate and adaptive immune response, inflammation and acute phase response. It plays a significant role in various chronic inflammatory processes including rheumatoid arthritis. The inhibition of IL-6 signal transduction by monoclonal antibodies against IL-6 receptor is a new efficient and safe therapeutic method in rheumatoid arthritis.

cytokinowej. Cytokiną, która okazała się interesującym celem dla terapii nowej generacji, jest interleukina 6.

Interleukina 6 i jej rola biologiczna

Interleukina 6 jest pleiotropową cytokiną syntetyzowaną przez różne komórki organizmu. Jej najważniejsze funkcje to aktywacja wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej, udział w regulacji ostrych i przewlekłych procesów zapalnych i stymulowanie hematopoezy.

Historycznie interleukina 6 określana była różnymi nazwami związanymi ze stopniowym poznawaniem jej funkcji biologicznych – znano ją jako czynnik stymulujący limfocyty B 2 (BSF-2 – *B cell-stimulator factor-2*), interferon β 2, białko 26 kDa, czynnik stymulujący hepa-

Adres do korespondencji:

dr med. Magdalena Szmyrka-Kaczmarek, Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna we Wrocławiu, Akademicki Szpital Kliniczny, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, tel. +48 71 734 33 00, faks +48 71 734 33 09, e-mail: magda_szmyrka@yahoo.com

Praca wpłynęła: 9.04.2009 r.

tocyty, czynnik wzrostu dla *hybrydoma/plazmocytoma* i inne [1, 2].

Gen dla IL-6 został zlokalizowany na chromosomie 7, a masa cząsteczkowa jego produktu waha się od 24 do 28 kDa, zależnie od modyfikacji potranslacyjnych. Interleukina 6 wchodzi w skład nadrodziny cytokin IL-6, do których oprócz niej należą LIF (*leukemia inhibitory factor* – czynnik hamujący białaczkę), OSM (onkostatyna M), CNTF (*ciliary neurotrophic factor* – rzęskowy czynnik neurotroficzny), CT (*cardiotropin 1* – kardiotropina 1) oraz interleukiny 11, 27 i 31. Wszystkie te cytokiny cechuje pewien stopień homologii strukturalnych oraz, co istotniejsze, wspólny mechanizm przekazywania (transdukcji) sygnału [1, 2].

Interleukina 6 jest syntetyzowana przez komórki limfoidalne (limfocyty T i B), monocyty, fibroblasty, synowocyt, komórki śródbłonna, keratynocyty, komórki mezangium, komórki zrębu szpiku kostnego i komórki różnych nowotworów [1–5]. Komórki, na które oddziałuje IL-6, to limfocyty T i B, hepatocyty, hematopoetyczne komórki prekursorowe, neurony, keratynocyty nabłonka, komórki mezangium i osteoklasty. Cytokina ta pełni funkcję immunoregulatora, czynnika wzrostu i różnicowania, czynnika indukującego odpowiedź ostrej fazy oraz regulatora funkcji osteoklastów [2–4].

Interleukina 6 ulega indukcji w komórkach uczestniczących we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej pod wpływem związania specyficznych receptorów rozpoznających wzorce (*pattern recognition receptors*), takich jak receptory Toll-podobne i receptory lektynowe typu C [6]. Duże ilości IL-6 są indukowane w trakcie infekcji lub zlokalizowanego odczynu zapalnego.

Rola IL-6 w reakcjach odpornościowych wynika zarówno z jej wpływu na różnicowanie limfocytów B i syntezę przeciwciał, jak i pobudzaniu wzrostu oraz różnicowania limfocytów T do komórek cytotoksycznych, poprzez wzrost ekspresji receptora dla IL-2 oraz produkcji IL-2. Interleukina 6 wraz z TGF- β jest także czynnikiem różnicowania limfocytów T pomocniczych do komórek T_H17. Limfocyty T_H17 stanowią niedawno odkryty podtyp limfocytów pomocniczych, obok limfocytów T_H1 produkujących IFN- γ i T_H2 produkujących IL-4. Limfocyty T_H17 syntetyzują IL-17 i wraz z limfocytami T_H1 odgrywają istotną rolę w indukcji stanu zapalnego oraz schorzeń autoimmunizacyjnych. Interleukina 17 wywiera bardzo silne działanie prozapalne i powoduje uszkodzenie tkanek w licznych schorzeniach autoimmunizacyjnych. Może ona pośrednio lub bezpośrednio wpływać na uszkodzenie chrząstki i kości. Duże stężenia IL-17 stwierdzano u chorych na RZS, stwardnienie rozsiane, zapalne choroby jelit i tuszycę [6].

Odpowiednikami limfocytów T_H17 o działaniu przeciwzapalnym i hamującym autoimmunizację są limfocy-

ty T regulatorowe T reg (CD4+CD25^{high} Foxp3+). Powstają one wskutek różnicowania naiwnych limfocytów CD4+ pod wpływem TGF- β . Transformujący czynnik wzrostu β wraz z IL-6 są zaś czynnikami różnicowania limfocytów T_H17. Interleukina 6 jest czynnikiem wpływającym na utrzymanie równowagi pomiędzy limfocytami T_H17 a limfocytami regulatorowymi T reg [6].

Interleukina 6 stymuluje hematopoezę, oddziałując wspólnie z IL-3 na tworzenie kolonii komórek blastycznych różnych linii. Indukuje także różnicowanie monocytów do makrofagów i megakariocytów, przez co stymuluje tworzenie płytek krwi. Ponadto IL-6 aktywuje oś podwzgórze–przysadka–nadnercza oraz odpowiedź ostrej fazy generowaną przez hepatocyty. Interleukina 6 indukuje syntezę ACTH i wpływa na wydzielanie hormonów przedniego płata przysadki, takich jak prolaktyna, hormon wzrostu i hormon luteinizujący [3, 5].

Interleukina 6 jest główną cytokiną odpowiedzi ostrej fazy. Syntetyzowana w odpowiedzi na czynnik zapalny stymuluje hepatocyty do produkcji białka C-reaktywnego, surowiczego amyloidu A (SAA), α_1 -antytrypsyny, haptoglobiny i fibrynogenu, równocześnie zaś wpływa na zmniejszenie syntezy albumin i transferyny. Powoduje nadpłytkowość przez wpływ na megakariocyty i leukocytozę przez pobudzanie komórek prekursorowych hematopoezy [1, 2, 5]. Interleukina 6 ma również działanie pirogenne i powoduje kacheksję u zwierząt doświadczalnych. Jest więc odpowiedzialna za liczne przejawy odpowiedzi ostrej fazy, gorączkę oraz wyniszczenie w trakcie procesów zapalnych.

Cytokina ta jest czynnikiem wzrostu dla różnych nowotworów, m.in. szpiczaka mnogiego, międzybłoniaka oraz raka nerki [2]. Jej zwiększone stężenia w surowicy stwierdzono w chorobie Castlemana i śluzaku serca, a także w RZS, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, chorobie Leśniowskiego i Crohna oraz toczeniu rumieniowatym układowym [3].

Interleukina 6 powoduje dojrzewanie osteoklastów, co wpływa na resorpcję kości, przez co jest jednym z głównych czynników patogenetycznych osteoporozy. Stymuluje także wzrost komórek mezangium [1, 5].

Interleukina 6 ma działanie zarówno prozapalne, jak i przeciwzapalne. Działanie przeciwzapalne wynika z jej zdolności do hamowania odpowiedzi zapalnej przez zmniejszanie syntezy TNF- α , IL-1 i wpływ na ekspresję chemokin. Czynnik martwicy nowotworów α i IL-1 są natomiast czynnikami, które powodują istotne zwiększenie ekspresji IL-6, a także innych cytokin z jej rodziny.

Przekazywanie sygnału przez interleukinę 6

Transdukcja sygnału przez IL-6 wymaga obecności 2 cząsteczek, receptora dla IL-6 (80 kDa) oraz glikopro-

teiny o masie cząsteczkowej 130 kDa, nazwanej gp130, związanej z błoną komórkową. Receptor dla IL-6 tworzy łańcuch α , a gp130 – łańcuch β . Sama interleukina 6 nie może bezpośrednio związać się z gp130, natomiast po związaniu z IL-6R razem łączą się z gp130, tworząc stabilny kompleks, który z kolei ulega homodimeryzacji i dopiero wtedy możliwe jest przekazanie sygnału (ryc. 1) [1, 2].

Glikoproteina gp130 należy do rodziny, którą tworzą receptory dla G-CSF, leptyny, IL-12 oraz LIF i onkostatyny. Nie ma ona wewnętrznej aktywności kinazy tyrozynowej. Przekazanie sygnału jest możliwe dzięki oddziaływaniu kompleksu sygnalizacyjnego gp130 z cytoplazmatycznymi kinazami układu JAK (*Janus kinase-tyrosine kinase* – JAK-TYK), które powodują fosforylację i aktywację latentnych czynników transkrypcyjnych STAT (*signal transduction and activators of transcription*). Cząsteczki STAT to cząsteczki przekazujące sygnał i aktywujące transkrypcję, których zadaniem jest przekazywanie sygnału wywołanego przez oddziaływanie różnych cytokin z receptorem komórkowym do jądra komórkowego, wskutek czego dochodzi do transkrypcji genów i syntezy ich produktów. W przekazywaniu sygnału IL-6 uczestniczą cząsteczki STAT1 i STAT3 [1–3].

Interleukina 6 przekazuje sygnały zarówno dla stymulacji, jak i zahamowania wzrostu komórek. Na przykład do wzrostu komórek wymagany jest zarówno sygnał dla progresji cyklu komórkowego, jak i sygnał hamujący apoptozę (śmierć komórki) mediowany przez STAT3 poprzez indukcję białka antyapoptotycznego Bcl-2 [1, 3].

Istotną rolę w transdukcji sygnałów (za pośrednictwem gp130) regulujących wzrost komórek, ich różnicowanie i przeżycie odgrywa STAT 3 [1]. Funkcje wielu cytokin z nadrodziny IL-6 nakładają się, co wynika z wykorzystywania przez nie wspólnej drogi transdukcji sygnału. Glikoproteina gp130 stanowi jednostkę przekazującą sygnał, wspólną dla wszystkich członków nadrodziny cytokin IL-6. Receptory dla innych cytokin należących do rodziny IL-6, takich jak LIF, OSM, IL-11, także zawierają gp130. Wszystkie te cytokiny mają pewne funkcje wspólne, np. mogą indukować produkcję białek ostrej fazy w hepatocytach lub różnicowanie komórek białaczki szpikowej M1.

Rola interleukiny 6 w reakcjach zapalnych

Interleukina 6 odgrywa wieloraką rolę w procesach zapalnych.

W przebiegu ostrego zapalenia stanowi główny czynnik regulujący zakres miejscowej i układowej ostrej reakcji zapalnej, zwłaszcza na poziomie syntezy cytokin prozapalnych. Ponadto, u osób zdrowych, indu-

kowana w trakcie ostrego zapalenia IL-6 pełni funkcję ochronną, ponieważ ogranicza zakres i czas trwania zapalenia poprzez hamowanie syntezy cytokin prozapalnych i stymulację syntezy czynników przeciwzapalnych, np. IL-1Ra [2, 4].

W przewlekłych procesach zapalnych (np. w związanych z obecnością zakażeń patogenami wewnątrzkomórkowymi lub rozrostu nowotworowego) IL-6 nie tylko aktywuje reakcję ostrej fazy, ale także reguluje komórkową i humoralną odpowiedź immunologiczną. Stanowi czynnik, który powoduje przejście ostrego procesu zapalnego w przewlekły. Następuje to poprzez zastąpienie reakcji neutrofilowej przez monocyty-makrofagi, stymulację syntezy przeciwciał przez limfocyty B oraz dojrzewania i różnicowania limfocytów T.

Kompleks IL-6/IL-6R aktywuje komórki śródbłonna do syntezy IL-8 (czynnik chemotaktyczny dla neutrofilów) oraz MCP – czynnika chemotaktycznego dla monocytów, a także indukuje ekspresję cząsteczek adhezyjnych dla leukocytów. Interleukina 6 łączy się z cząsteczką przekazującą sygnał, gp130, tylko poprzez IL-6R. Receptor IL-6R ulega u ludzi ekspresji tylko na powierzchni leukocytów i hepatocytów, ale może złuszczać się z błon komórkowych leukocytów nagromadzonych w ognisku reakcji zapalnej i w postaci rozpuszczalnej wiązać się z IL-6, dzięki czemu umożliwia jej oddziaływanie z gp130 i przekazywanie sygnału do komórek, które nie mają błonowego receptora dla IL-6. Zjawisko to nosi nazwę *trans-signaling* [2]. Powoduje to stymulację dalszej syntezy IL-6 oraz MCP, co prowadzi do zwiększonej rekrutacji monocytów do ogniska zapalenia i stopniowego zastępowania przez nie neutrofilów. Stałe zwiększone stężenie IL-6 prowadzi do podtrzymywania przewlekłej reakcji zapalnej [2, 4].

Okazuje się więc, że IL-6 pełni istotną funkcję regulacyjną w procesie zapalnym, wpływając na rekrutację różnych komórek zapalnych (neutrofile, monocyty, limfocyty) oraz ich usuwanie w procesie apoptozy [4]. W ostrym zapaleniu rola IL-6 polega na ograniczaniu reakcji zapalnej, w przewlekłym zapaleniu ma zaś główne działanie prozapalne.

Zwiększone stężenia IL-6 wykryto w różnych przewlekłych chorobach zapalnych, takich jak RZS, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczyca i choroba Crohna [4].

Interleukina 6 i zwierzęce modele zapalenia stawów

Badania nad eksperymentalnymi modelami zapalenia stawów wykazały, że IL-6 jest niezbędna do zainicjowania zapalenia stawów indukowanego przez kola-

gen oraz odgrywa kluczową rolę w zapaleniach stawów indukowanych przez inne antygeny. U myszy pozbawionych genu dla IL-6 nie udawało się wyindukować zapalenia stawów poprzez stymulację obcym antygenem. Efekt ten uzyskiwano jednak po podaniu IL-6.

Blokada receptora dla IL-6 powoduje poprawę kliniczną w mysim zapaleniu stawów indukowanym przez kolagen. Rozpuszczalny receptor dla IL-6 wpływa na aktywność choroby w zapaleniu stawów indukowanym przez antygen – podanie zwierzętom doświadczalnym rozpuszczalnej cząsteczki gp130 zmniejszało aktywność choroby [4, 7].

Rola interleukiny 6 w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów jest układową chorobą zapalną, którą charakteryzuje symetryczne zapalenie stawów z ich postępującą destrukcją, uszkodzeniem chrząstki i tworzeniem nadżerek kostnych, a także uogólniona reakcja zapalna. W niektórych przypadkach dochodzi do zajęcia takich narządów wewnętrznych, jak serce, układ oddechowy, naczynia krwionośne, narząd wzroku i inne. Reumatoidalne zapalenie stawów charakteryzuje synteza licznych przeciwciał, m.in. czynników reumatoidalnych i przeciwciał antycytrulinowych, zwiększenie stężenia laboratoryjnych wykładników ostrej fazy, niedokrwistość i trombocytoza.

Proces ten jest podtrzymywany przez liczne cytokiny prozapalne, do których należy IL-6. Niekontrolowana nadprodukcja IL-6 w RZS wydaje się odpowiadać za liczne przejawy choroby. Jako czynnik stymulujący odpowiedź ostrej fazy odpowiada za zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, amyloidu A, fibrynogenu, podwyższony OB oraz zmniejszenie stężenia albumin w surowicy. Jako czynnik różnicowania makrofagów i prekursorów leukocytów wpływa na nadpłytkowość i leukocytozę. Interleukina 6 pobudza syntezę białka hepcydyny, które hamuje uwalnianie żelaza z makrofagów i wchłanianie żelaza w jelitach, a przez to przyczynia się do występowania niedokrwistości w przebiegu przewlekłego zapalenia. Poprzez stymulację limfocytów B IL-6 wpływa na produkcję przeciwciał – zwiększenie stężenia IgG, syntezę czynników reumatoidalnych, przeciwciał antycytrulinowych i innych. Jako czynnik dojrzewania osteoklastów powoduje nasilenie resorpcji kości i osteoporozę oraz nadżerki kostne [1].

Zwiększone stężenia IL-6 wykrywano zarówno w surowicy, jak i w płynie stawowym chorych na RZS [1]. Okazało się, że stężenie IL-6 w płynie stawowym chorych na RZS koreluje ze stężeniem markerów zapalenia [8].

Stężenie IL-6 było większe w surowicy chorych na RZS w porównaniu z osobami zdrowymi, a u osób cho-

rych stężenie w płynie stawowym przewyższało stężenie w surowicy, co świadczy o lokalnej syntezie tej cytokiny. Wykazano, że IL-6 jest syntetyzowana przez liczne komórki w zakresie zmienionych zapalnie stawów: fibroblasty, synowioocyty, limfocyty i monocyty oraz komórki śródbłonna [1, 5]. Stężenie IL-6 w RZS korelowało z aktywnością choroby i radiologicznymi cechami uszkodzenia stawów [8]. Terapia RZS lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) powodowała zmniejszenie stężenia IL-6. Płyn stawowy chorych na RZS bogaty w IL-6 wywoływał aktywację osteoklastów i resorpcję kości [5]. Interleukina 6 pobudza syntezę naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna – VEGF (*vascular endothelial growth factor*), który sprzyja neoangiogenezie i powstawaniu zapalnej łuszczyki. Cytokina ta wpływa także na uszkodzenie chrząstki stawowej poprzez zahamowanie syntezy agrekanu i kolagenu typu II przez chondrocyty.

Efekt terapeutyczny blokady interleukiny 6 w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Przekazanie sygnału komórkowego przez IL-6 wymaga obecności trzech cząsteczek: IL-6, jej receptora – IL-6R – w postaci związanej z błoną komórkową lub rozpuszczalnej oraz cząsteczki gp130. Blokadę tego sygnału można teoretycznie osiągnąć przez wyeliminowanie jednej spośród tych cząsteczek. Aby zahamować specyficzne działanie IL-6, należy zablokować IL-6 lub jej receptor IL-6R. Blokada cząsteczki gp130 spowoduje blokadę przekazywania sygnału przez wszystkie cytokiny z nadrodziny IL-6.

Dowody skuteczności terapeutycznej blokady IL-6 w zapaleniu stawów przyniosły badania na mysim i małpim modelu zapalenia stawów, indukowanego przez kolagen lub inny antygen.

Podawanie monoklonalnego przeciwciała anti-IL-6R (MR16-1) myszom z zapaleniem stawów indukowanym przez kolagen powodowało osłabienie procesu zapalnego wówczas, gdy przeciwciała podawano we wczesnym stadium choroby [5, 7].

Przeciwciała anti-IL-6R okazało się skuteczne w leczeniu zwierzęcego modelu zapalenia stawów indukowanego przez kolagen u makaków (małp z rodziny *Cynomolgus*). Po dożylnym podaniu raz w tygodniu dawki 10 mg/kg m.c. uzyskano zmniejszenie nasilenia zapalenia stawów oraz zmniejszenie stężenia CRP, fibrynogenu i prędkości opadania erytrocytów [1, 5, 7].

W leczeniu chorych na RZS początkowo próbowano osiągnąć efekt terapeutyczny poprzez blokadę IL-6 za pomocą przeciwciała monoklonalnego. Pierwsze próby podawania chorym na RZS mysiego przeciwciała mo-

noklonalnego anti-IL-6 powodowały przejściową poprawę objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych oraz skrócenie sztywności porannej stawów. Efekt ten był jednak krótkotrwały z powodu wysokiej immunogenności tych przeciwciał przy ich powtarzalnym podawaniu [7].

Skuteczniejsze okazało się stosowanie humanizowanego przeciwciała monoklonalnego wiążącego receptor IL-6R, MoAb anti-IL-6R. Początkowo zsyntetyzowano mysie przeciwciało monoklonalne, oznaczone symbolem PM-1, które oddziaływało z miejscem wiązania IL-6 na jej receptorze IL-6R, a przez to uniemożliwiało interakcję IL-6 z receptorem [2, 7]. Aktywność przeciwciała PM-1 wykazano na mysim modelu szpiczaka mnogiego.

Dzięki stworzeniu konstruktu rhPM-1 (*recombinant humanized* – PM-1), złożonego z 3 fragmentów (par) CDR (*complementary determining regions*) mysiego przeciwciała monoklonalnego anti-IL-6R, PM1, z ludzką cząsteczką IgG1, zmniejszono immunogenność cząsteczki, zachowując jej działanie terapeutyczne [1, 5, 7].

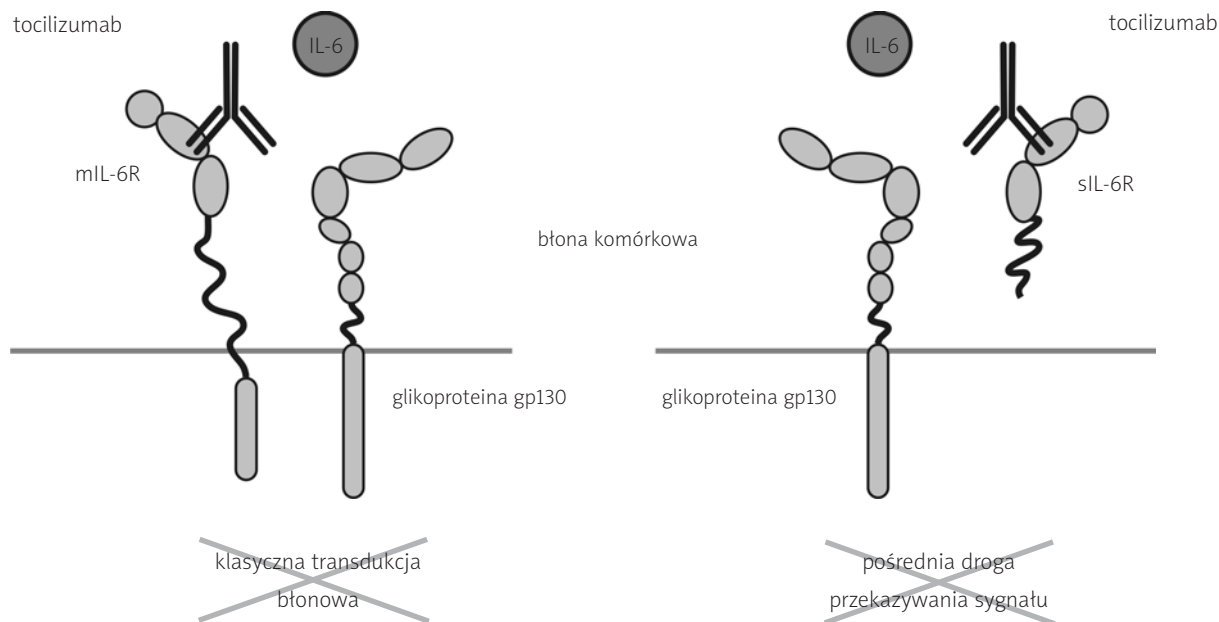
Te modyfikacje genetyczne doprowadziły do powstania humanizowanego przeciwciała monoklonalnego o nazwie tocilizumab. Tocilizumab wiąże się swo-

icie zarówno z błonowym, jak i rozpuszczalnym receptorem dla IL-6, hamując jej biologiczne działanie (ryc. 1).

Japońskie badania kliniczne drugiej fazy z zastosowaniem tocilizumabu u chorych na RZS z niewystarczającą odpowiedzią na metotreksat wykazały poprawę takich parametrów, jak poranna sztywność stawów, liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, gorączka, spowodowały zmniejszenie liczby płytek i stężenia CRP oraz zwiększenie stężenia albumin i hemoglobiny. Leczenie było ogólnie dobrze tolerowane [1, 7].

Wyniki badań klinicznych z randomizacją z zastosowaniem tocilizumabu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania tocilizumabu w leczeniu RZS zostały potwierdzone w licznych wielośrodkowych badaniach klinicznych z randomizacją przeprowadzonych w ciągu ostatnich kilku lat. Objęły one różnorodną populację chorych na RZS i dowiodły, że tocilizumab jest skuteczny w leczeniu RZS z niewystarczającą odpowiedzią na klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby oraz jest skuteczniejszy niż metotreksat w monoterapii RZS. Lek ten okazał się ponadto skuteczny w leczeniu chorych na RZS z nieto-



Ryc. 1. Tocilizumab wiąże się z błonowym (mIL-6R) i rozpuszczalnym receptorem (sIL-6R), blokując przekazywanie sygnału, co prowadzi do zniesienia biologicznych działań IL-6 [7, 17].

Fig. 1. Tocilizumab binds to the membrane bound (mIL-6R) and soluble (sIL-6R) IL-6 receptor and inhibits signal transduction, which leads to the blockade of biological functions of IL-6 [7, 17].

lerancją lub po niepowodzeniach leczenia inhibitorami TNF- α . Wykazano, że powoduje szybką poprawę kliniczną oraz poprawę parametrów laboratoryjnych (np. CRP, OB, trombocytoza), obserwowaną już w drugim tygodniu leczenia. Wykazano również, że spowalnia destrukcję stawów poprzez zahamowanie powstawania nadżerek kostnych. Poniżej przedstawiono przegląd najważniejszych badań klinicznych z randomizacją z zastosowaniem tocilizumabu.

1. Tocilizumab jest skuteczny w leczeniu RZS, powoduje istotną poprawę kliniczną i normalizację wskaźników stanu zapalnego [9].

Wyniki pierwszego badania klinicznego z randomizacją, które udowodniło skuteczność przeciwciała MRA (później znanego pod nazwą tocilizumabu) w leczeniu RZS, opublikowano w 2002 r. [9]. Badaniem objęto 45 chorych z aktywnym RZS, którym podawano ludzkie rekombinowane przeciwciała przeciwko receptorowi dla IL-6 (MRA) w pojedynczej dawce dożylniej: 0,1, 1, 5 lub 10 mg na kilogram masy ciała lub placebo. Oceniano odpowiedź ACR20 po 2 tyg. od wlewu. Odpowiedź taką uzyskało statystycznie więcej chorych w grupie otrzymującej tocilizumab w dawce 5 mg/kg m.c. niż w grupie otrzymującej placebo. U chorych, którzy otrzymali tocilizumab w dawce 5 i 10 mg/kg m.c., stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie wskaźnika DAS 28 oraz OB i stężenia CRP w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo oraz normalizację tych parametrów po 2 tyg. od wlewu. Nie obserwowano ciężkich objawów niepożądanych związanych z badanym lekiem [9].

2. Tocilizumab jest skuteczny w leczeniu RZS u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na metotreksat – badanie CHARISMA [10].

Badanie CHARISMA oceniało skuteczność tocilizumabu u 359 chorych na RZS z uprzednią niewystarczającą odpowiedzią na leczenie metotreksatem [10]. Chorzy byli randomizowani do 7 grup – monoterapii tocilizumabem w dawce 2, 4 lub 8 mg/kg m.c. we wlewach dożylnych podawanych co 4 tyg., terapii tocilizumabem w wyżej podanych dawkach w skojarzeniu z metotreksatem oraz placebo z metotreksatem. Oceniano odpowiedź ACR20 po 16 tyg. Badanie ukończyło 299 osób (60 osób nie ukończyło badania, z czego u 34 osób przerwano badanie z powodu wystąpienia objawów niepożądanych i/lub możliwej toksyczności leku). Odpowiedź ACR20 uzyskano u istotnie większego odsetka chorych leczonych tocilizumabem (61% – w grupie otrzymującej 4 mg/kg m.c.; 63% – 8 mg/kg m.c.) niż metotreksatem w monoterapii (41%). Leczenie tocilizumabem w skojarzeniu z metotreksatem (wszystkie ramiona próby) wiązało się z istotnie większym

zmniejszeniem aktywności choroby (DAS 28) w porównaniu z leczeniem metotreksatem. Najczęściej obserwowane objawy niepożądane to: zakażenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i dolegliwości mięśniowo-szkieletowe, wysypki, świąd oraz rumień skóry. Przeciwciała przeciwko białku tocilizumab wykryto u 2% chorych leczonych tocilizumabem w dawce 2 i 4 mg/kg m.c. [10].

3. Leczenie RZS tocilizumabem w skojarzeniu z metotreksatem jest skuteczniejsze niż monoterapia metotreksatem u chorych na RZS o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu – badanie OPTION [11].

Badanie OPTION, opublikowane w 2008 r., było badaniem III fazy z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo. W badaniu porównywano skuteczność terapii skojarzonej tocilizumabem z metotreksatem w porównaniu z monoterapią metotreksatem u chorych na RZS o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu, niereagujących na leczenie metotreksatem [11]. W badaniu uczestniczyło 623 pacjentów, którym podawano tocilizumab w dawce 8 mg/kg m.c. (n = 205), 4 mg/kg m.c. (n = 214) lub placebo (n = 204) w skojarzeniu z metotreksatem (stabilna dawka 10–25 mg tygodniowo). Tocilizumab podawano we wlewie dożylnym co 4 tyg. przez 24 tyg. Po tym czasie ACR20 stwierdzono u 59% chorych otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg m.c., 48% – w dawce 4 mg/kg m.c. i 26% otrzymujących placebo (p < 0,0001). Już w 2. tyg. leczenia obserwowano obniżenie wskaźnika DAS 28 spełniające kryteria umiarkowanej odpowiedzi wg EULAR (obniżenie DAS 28 o > 1,2), normalizację stężenia CRP, OB, ustępowanie niedokrwistości. Po 24 tyg. remisję wg EULAR (obniżenie DAS 28 < 2,6) obserwowano u 27% leczonych tocilizumabem w dawce 8 mg/kg m.c. i tylko u 1% otrzymujących placebo (p < 0,0001). Ponadto u chorych leczonych tocilizumabem stwierdzono istotnie większą poprawę sprawności fizycznej (HAQ), zmniejszenie zmęczenia oraz poprawę jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 w porównaniu z grupą kontrolną. Do objawów niepożądanych występujących częściej u osób leczonych tocilizumabem niż w grupie otrzymującej placebo należały: zakażenia, najczęściej górnych dróg oddechowych, objawy skórne (wysypki, zapalenie skóry), przejściowe zwiększenie stężenia aminotransferaz, lipidów, a zwłaszcza całkowitego stężenia cholesterolu, zmniejszenie bezwzględnej liczby neutrofilów. Częstość poważnych objawów niepożądanych była mniej więcej taka sama we wszystkich trzech grupach. W trakcie leczenia nie obserwowano aktywacji utajonego zakażenia TBC.

Minusem tego badania był krótki czas obserwacji (6 mies.). Nie oceniano wpływu na progresję radiologiczną oraz długoterminowego bezpieczeństwa terapii. Nie-

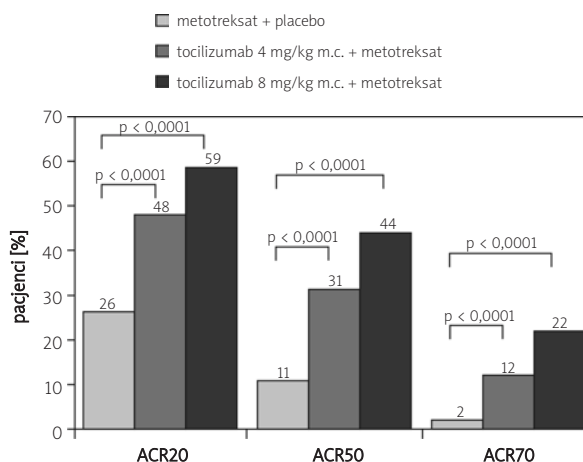
mniej jednak wyniki badania świadczą o tym, że hamowanie receptora IL-6 za pomocą tocilizumabu może stanowić skuteczne podejście terapeutyczne u pacjentów z aktywnym RZS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, niereagujących na leczenie metotreksatem (ryc. 2) [11].

4. Leczenie tocilizumabem zmniejsza aktywność RZS u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby – badanie TOWARD [12].

Badanie TOWARD wykazało, że blokada receptora IL-6 za pomocą tocilizumabu zmniejsza aktywność RZS u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby. Było to badanie III fazy z randomizacją, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, które objęło 1220 pacjentów [12]. Chorzy, którzy byli leczeni stabilną dawką leku z grupy DMARD, otrzymywali tocilizumab w dawce 8 mg/kg m.c., podawany we wlewie dożylnym raz w miesiącu przez 24 tyg. lub placebo. Już w 2. tyg. leczenia zaobserwowano wyraźną różnicę w odsetkach odpowiedzi ACR20 i ACR50 pomiędzy obydwoma grupami leczonymi, a w 4. tyg. w odsetku odpowiedzi ACR70, co świadczy o szybkim początku działania tocilizumabu. W 24. tyg. odpowiedzi ACR20 stwierdzono w grupie otrzymującej tocilizumab i kontrolnej odpowiednio u 61 i 25% pacjentów, ACR50 – u 38 i 9%, a ACR70 – u 21 i 2,9% badanych. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR stwierdzono u 80% osób w grupie leczonej tocilizumabem i 38% w grupie otrzymującej placebo ($p < 0,0001$). Częstość remisji (DAS 28 $< 2,6$) była istotnie większa u pacjentów leczonych tocilizumabem – 30%, w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo (3%). Poważne objawy niepożądane obserwowano u 6,7% pacjentów leczonych tocilizumabem i u 4,3% osób otrzymujących placebo. Najczęściej były to zakażenia górnych dróg oddechowych, dolegliwości ze strony układu pokarmowego oraz objawy skórne. Wśród pacjentów leczonych tocilizumabem częściej niż w grupie otrzymującej placebo obserwowano przejściowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zmniejszenie liczby neutrofilów, a także zwiększenie stężenia lipidów, w tym całkowitego stężenia cholesterolu do wartości wymagających interwencji terapeutycznej [12].

5. Tocilizumab jest skuteczny w leczeniu chorych na RZS niereagujących na leczenie inhibitorami TNF- α – badanie RADIATE [13].

W badaniu RADIATE udowodniono, że blokada receptora IL-6 za pomocą tocilizumabu poprawia wyniki leczenia u chorych na RZS nieodpowiadających na leczenie inhibitorami TNF- α . Było to wieloośrodkowe ba-



Ryc. 2. Częstość odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR po 24 tyg. leczenia. Badanie OPTION [11].

Fig. 2. ACR response to therapy after 24 weeks. OPTION study [11].

danie III fazy z randomizacją, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, którym objęto 499 pacjentów [13]. Chorzy, u których poprzednio prowadzona terapia inhibitorami TNF- α nie przyniosła poprawy, otrzymywali stabilną dawkę metotreksatu oraz tocilizumab w dawce 8 mg/kg m.c., 4 mg/kg m.c. lub placebo, podawane we wlewie dożylnym raz w miesiącu przez 24 tyg. Pozytywny skutek terapeutyczny był niezależny od uprzednio stosowanego inhibitora TNF- α i liczby niepowodzeń. Częstość remisji wg EULAR (obniżenie DAS 28 $< 2,6$) była istotnie większa u chorych leczonych tocilizumabem: 30,1% w grupie otrzymującej lek w dawce 8 mg/kg m.c., 7,6% – 4 mg/kg m.c. w porównaniu z 1,6% chorych otrzymujących placebo. Skutek terapeutyczny był zależny od dawki. Objawy niepożądane, które występowały częściej u osób leczonych tocilizumabem, obejmowały: zakażenia, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, wysypki i bóle głowy. Ciężkie objawy niepożądane częściej zgłaszały osoby otrzymujące placebo [13].

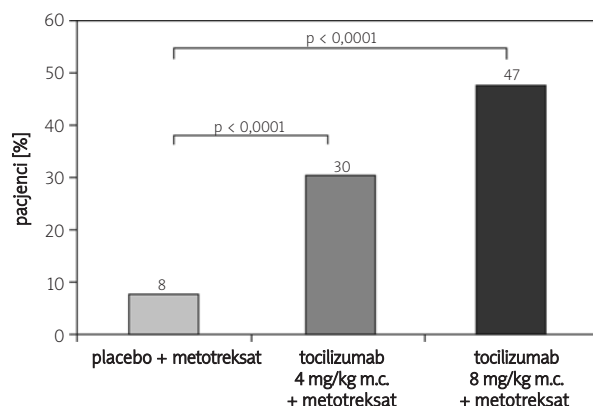
6. Tocilizumab w monoterapii zmniejsza aktywność RZS skuteczniej niż metotreksat – badanie AMBITION [14].

Inhibitory TNF- α powodują szybsze zmniejszenie aktywności choroby w RZS niż metotreksat, jednak w dłuższej obserwacji skuteczność tych leków jest podobna. Badanie AMBITION miało na celu porównanie skuteczności monoterapii tocilizumabem w dawce 8 mg/kg m.c. z monoterapią metotreksatem w stopniowo zwiększanej dawce od 7,5 do 20 mg tygodniowo. Uczestniczyło w nim 673 pacjentów z RZS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, u których wcześniej nie

stwierdzono niepowodzenia leczenia metotreksatem lub lekiem biologicznym i którzy nie przyjmowali metotreksatu przez co najmniej 6 mies. [14]. Podczas 24-tygodniowej obserwacji wykazano, że tocilizumab w monoterapii powodował uzyskanie odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 u istotnie większego odsetka chorych na RZS niż metotreksat (odpowiednio 70 vs 53%, 44 vs 34% oraz 28 vs 15%) oraz istotnie częściej uzyskiwano remisję wg kryteriów EULAR (zmniejszenie DAS 28 < 2,6) – u 34% leczonych w porównaniu z jedynie 12% w grupie otrzymującej metotreksat. Poprawę w wyniku leczenia uzyskiwano już w 2. tyg. terapii tocilizumabem. U osób leczonych tocilizumabem średnie stężenie CRP mieściło się w granicach normy już od 2. tyg. i utrzymywało się na tym poziomie w tygodniach 12.–24. u ponad 90% pacjentów. Poprawę w odniesieniu do stężenia hemoglobiny obserwowano również w 2. tyg. leczenia. Całkowita częstość występowania ciężkich objawów niepożądanych nie różniła się między grupami stosującymi oba leki (3,8% tocilizumab wobec 2,8% metotreksat; $p = 0,4842$). Zwiększenie stężenia aminotransferaz obserwowano częściej w grupie osób otrzymujących metotreksat, natomiast zwiększenie stężenia cholesterolu i przejściowe zmniejszenie liczby neutrofilów obserwowano częściej u pacjentów leczonych tocilizumabem [14].

7. Tocilizumab bardziej spowalnia progresję zmian kostnych w RZS niż metotreksat – badanie SAMURAI i badanie LITHE [15, 16].

Dwa badania wykazały korzystny wpływ tocilizumabu na zahamowanie destrukcji kości. W badaniu SAMURAI, przeprowadzonym w Japonii, oceniano



Ryc. 3. Częstość remisji (DAS 28 < 2,6) w 52. tyg. leczenia. Badanie LITHE [16].

Fig. 3. Frequency of remissions (DAS 28 < 2.6) in 52nd week of treatment. LITHE study [16].

wpływ tocilizumabu na progresję zmian kostnych u 302 pacjentów z aktywnym RZS w porównaniu z metotreksatem [15]. Chorzy otrzymywali tocilizumab w dawce 8 mg/kg m.c. co 4 tyg. lub klasyczne leki z grupy DMARD, do których należał metotreksat w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem (bucylaminą, penicylaminą, sulfasalazyną lub mizorybiną). Średnia dawka metotreksatu wynosiła 8 mg/tydzień (!), zgodnie z japońskimi zaleceniami rządowymi, jednak była to dawka 2–3-krotnie niższa od stosowanej w Europie i Ameryce Północnej. Po roku leczenia oceniano progresję zmian radiologicznych na podstawie zdjęć rentgenowskich rąk i stóp ocenianych metodą Sharpa w modyfikacji van der Heijde. Badanie wykazało istotnie większy odsetek chorych z zahamowanym radiologicznym postępem zmian w grupie pacjentów otrzymujących tocilizumab [15].

Badanie LITHE wykazało, że u chorych z aktywnym RZS, bez poprawy po leczeniu metotreksatem, tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem skuteczniej wpływa na zahamowanie postępu zmian kostnych w RZS niż metotreksat w monoterapii [16]. Ocenie poddano 3 grupy chorych – leczonych tocilizumabem w dawce 8 mg/kg m.c. z metotreksatem ($n = 398$), leczonych tocilizumabem w dawce 4 mg/kg m.c. z metotreksatem ($n = 399$) oraz otrzymujących placebo z metotreksatem ($n = 393$). Przeprowadzono analizę wyników badania w 52. tyg. Częstość remisji (DAS 28 < 2,6) była istotnie większa w grupie leczonej tocilizumabem w dawce 8 mg/kg m.c. (47%) w porównaniu z grupą kontrolną (8%). Poza wpływem leczenia tocilizumabem na aktywność choroby i uzyskanie remisji oceniano progresję zmian radiologicznych metodą Sharpa w modyfikacji Genanta oraz sprawność pacjentów za pomocą kwestionariusza oceny zdrowia HAQ. Leczenie tocilizumabem w skojarzeniu z metotreksatem spowodowało istotne statystycznie zahamowanie postępu zmian radiologicznych i zwolnienie tempa powstawania nadżerek kostnych w porównaniu z monoterapią metotreksatem. Wykazano ponadto większą poprawę sprawności fizycznej chorych w grupach leczonych tocilizumabem niż w grupie kontrolnej. Profil bezpieczeństwa był zgodny z poprzednimi badaniami (ryc. 3) [16].

Zarejestrowanie tocilizumabu w Polsce do leczenia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Tocilizumab został zarejestrowany w Unii Europejskiej w styczniu 2009 r. Lek ten w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z czynnym RZS o postaci umiarkowanej lub ciężkiej, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie lub

u których wystąpiła nietolerancja dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami modyfikującymi przebieg choroby bądź inhibitorami TNF- α . W przypadku nietolerancji metotreksatu lub u chorych, u których leczenie metotreksatem nie jest wskazane, dopuszczalne jest stosowanie tocilizumabu w monoterapii [17].

Schemat podawania tocilizumabu jest następujący – lek podaje się w dawce 8 mg/kg m.c. (lecz nie mniejszej niż 480 mg) we wlewie dożylnym trwającym godzinę, raz na 4 tyg.

Przeciwwskazaniami do stosowania leku są czynne, ciężkie zakażenia oraz nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Należy zachować następujące środki ostrożności: leku nie należy podawać chorym z czynnym zakażeniem oraz trzeba zachować szczególną ostrożność u chorych z przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie lub ze zwiększonym ryzykiem zakażenia (np. u chorych na cukrzycę). Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badania przesiewowe w kierunku występowania utajonej gruźlicy.

W trakcie leczenia tocilizumabem, zwłaszcza jeśli jest on podawany z metotreksatem, może dojść do zwiększenia stężenia enzymów wątrobowych, dlatego należy kontrolować stężenie enzymów wątrobowych u chorych leczonych tym lekiem i w zależności od sytuacji trzeba czasowo przerwać terapię, a następnie powrócić do podawania leku w zmniejszonej lub takiej samej dawce. Należy zwrócić uwagę na możliwość takich działań niepożądanych, jak neutropenia, trombocytopenia oraz zaburzenia równowagi lipidowej (zwiększenie całkowitego stężenia cholesterolu, frakcji LDL cholesterolu, frakcji HDL cholesterolu i triglicerydów) i systematycznie monitorować chorych w celu wykrycia tych zmian. Należy także kontrolować i modyfikować inne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, np. nadciśnienie tętnicze.

Tak samo jak w przypadku innych leków biologicznych, u pacjentów leczonych tocilizumabem należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość wystąpienia objawów wskazujących na świeżo powstałe ośrodkowe zaburzenia demielinizacyjne, ponieważ nie jest znany wpływ leku na te procesy, wiadomo natomiast, że mogą one powstawać w trakcie leczenia inhibitorami TNF- α .

U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Leczenie tocilizumabem, tak jak i innymi lekami immunomodulacyjnymi, może zwiększyć ryzyko rozwinięcia się złośliwego procesu nowotworowego. Dane kliniczne nie są wystarczające do oceny częstości występowania nowotworów złośliwych w następstwie ekspozycji na tocilizumab.

W trakcie leczenia nie należy podawać chorym żywych ani żywych atenuowanych szczepionek. Leku nie należy podawać kobietom w ciąży i karmiącym.

Najczęściej obserwowane objawy niepożądane w trakcie terapii tocilizumabem to: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, bóle głowy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy. Tak samo jak podczas stosowania innych preparatów białkowych może wystąpić reakcja alergiczna na lek w postaci bólów głowy i reakcji skórnych. Klinicznie istotne reakcje nadwrażliwości związane ze stosowaniem tocilizumabu, wymagające przerwania podawania leku, zgłoszono ogółem u 13 osób z grupy 3778 pacjentów (0,3%) leczonych tocilizumabem w ramach badań klinicznych kontrolowanych i otwartych. Reakcje te przeważnie występowały w trakcie 2.–5. dożylnego wlewu tocilizumabu. Obecnie nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania tocilizumabu w skojarzeniu z innymi lekami biologicznymi w terapii RZS, dlatego nie jest ono zalecane [17].

Podsumowanie

Interleukina 6 odgrywa istotną rolę w patogenezie RZS jako czynnik regulujący odpowiedź immunologiczną, cytokina podtrzymująca przewlekły stan zapalny, induktor odpowiedzi ostrej fazy oraz czynnik różnicowania osteoklastów. Szczególne znaczenie ma jej wpływ na różnicowanie limfocytów T pomocniczych do niedawno odkrytego podtypu limfocytów T_H17, które odgrywają istotną rolę w indukcji stanu zapalnego oraz chorób autoimmunizacyjnych. Te funkcje IL-6 sprawiły, że stała się nowym, ważnym celem terapeutycznym w leczeniu RZS.

Rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne – tocilizumab – jest pierwszym i dotychczas jedynym w swojej klasie lekiem hamującym biologiczne działanie IL-6, który wiąże się swoiście zarówno z błonowym, jak i rozpuszczalnym receptorem IL-6, hamując biologiczne działanie tej cytokiny. Wyniki badań klinicznych z randomizacją potwierdziły, iż tocilizumab jest skutecznym lekiem o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w terapii RZS u chorych zarówno z niedostateczną odpowiedzią na klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby, jak i inhibitory TNF- α . Wykazano, że tocilizumab lepiej niż metotreksat hamuje progresję zmian strukturalnych oraz poprawia sprawność chorych. W trakcie leczenia tocilizumabem zwraca uwagę szybka normalizacja stężenia CRP, zmniejszenie OB oraz normalizacja stężeń Hb. Odpowiedź na leczenie jest uzyskiwana wcześniej, w niektórych przypadkach już w 2. tyg. terapii. Tocilizumab jako jedyny lek biologiczny okazał się skuteczniejszy niż metotreksat w monoterapii w długofalowej obserwacji.

Piśmiennictwo

1. Naka T, Nishimoto N, Koshimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res* 2002; 4 Suppl 3: S233-S242.
2. Jones SA, Richards PJ, Scheller J, et al. IL-6 trans-signalling: the in vivo consequences. *J Interferon Cytokine Res* 2005; 25: 241-253.
3. Rich RR. *Clinical Immunology*. 2nd ed. Mosby, Elsevier 2008.
4. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther* 2006; 8 (Suppl): S3.
5. Choy E. Interleukin 6 receptor as a target for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (Suppl II): ii68-ii69.
6. Bettelli E, Korn T, Oukka M, Kuchroo VK. Induction and effector functions of T (H) 17 cells. *Nature* 2008; 453: 1051-1057.
7. Adachi Y, Yoshio-Hoshino N, Nishimoto N. The blockade of IL-6 signaling in rational drug design. *Current Pharmaceutical Design* 2008; 14: 1217-1224.
8. Robak T, Gladalska A, Stepień H, Robak E. Serum levels of interleukin-6 type cytokines and soluble interleukin-6 receptor in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm* 1998; 7: 347-353.
9. Choy EH, Isenberg DA, Garrood T, et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3143-3150.
10. Maini RN, Taylor PC, Szechinski 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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 multicenter randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1516-1523.
14. 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* 2009. Available at: doi:10.1136/ard.2008.105197.
15. 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 randomized controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1162-1167.
16. Kremer JM, Fleischmann RM, Halland A-M, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate: The LITHE Study. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, San Francisco 24-29 October 2008, Abstract L14 (LITHE).
17. Charakterystyka Produktu Leczniczego – RoActemra.

Artykuł został przygotowany we współpracy z Roche Polska Sp. z o.o.