

Rola tocilizumabu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów na tle znaczenia patogenetycznego interleukiny 6 w rozwoju choroby

The role of tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis

Aleksandra Tuchocka, Mariusz Puszczewicz

Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki dr hab. med. Mariusz Puszczewicz

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

Key words: tocilizumab, interleukin 6, rheumatoid arthritis.

Streszczenie

Interleukina 6 (IL-6) jest pleiotropową cytokiną, która odgrywa istotną rolę w wielu procesach życiowych, a jej nadmierna aktywacja przyczynia się do powstawania objawów reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) – zarówno stawowych i narządowych, jak i tzw. niespecyficznych ogólnych. Tocilizumab jest przeciwciałem blokującym przekazywanie sygnału zależnego od potężenia IL-6 z jej błonowym i rozpuszczalnym receptorem. W artykule omówiono badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii tocilizumabem. Na podstawie dostępnych do tej pory danych wykazano jego pozytywny wpływ na zmniejszanie aktywności RZS, co przemawia za istotną rolą IL-6 w patogenezie tego przewlekłego procesu zapalnego o podłożu autoimmunologicznym.

Summary

Interleukin 6 (IL-6) is a pleiotropic cytokine displaying multiple biological activities. Dysregulation of IL-6 appears to contribute to both systemic and local rheumatoid arthritis (RA) symptoms. Tocilizumab is a neutralising antibody to suppress IL-6 signalling mediated by both membranous and soluble IL-6-receptor. Clinical efficacy and safety of tocilizumab in RA are discussed in this review. According to data available so far tocilizumab has proved its ability to reduce disease activity, suggesting that IL-6 plays an essential role in the pathogenesis of this chronic autoimmune inflammatory process.

Wstęp

Analizując metody leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) od 1948 r., kiedy osiągnięto przełom w opanowywaniu jego objawów dzięki glikokortykosteroidoterapii, należy zauważyć, że niebywały postęp w tym zakresie dokonujący się w ostatnich latach jest ściśle związany z coraz lepszym poznawaniem istoty mechanizmów patogenetycznych, odpowiedzialnych za rozwój tej choroby – autoimmunologicznej, zapalnej, niszczącej stawy, wpływającej na strukturę i funkcje wielu narządów wewnętrznych.

Do chwili obecnej, mimo wieloletnich badań, etiologia RZS nie została w pełni wyjaśniona. Wiadomo, iż proces zapalny i proliferacja komórkowa w obrębie wyściółki maziówkowej stawów, doprowadzające do zniszczenia chrząstki, a następnie kostnych powierzchni stawowych, zależą w znacznej mierze od stymulującego ten destrukcyjny mechanizm wpływu wielu tzw. cytokin prozapalnych. Do najważniejszych należą m.in. TNF- α , IL-1 β i IL-6, których zdolności indukowania procesu zapalnego znalazły wyraz w historycznym określeniu – endogenne pirogeny. Nie dziwi zatem fakt, że nowoczesne strategie leczenia RZS opierają się na hamowaniu ich działania.

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Mariusz Puszczewicz, Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/147, 61-606 Poznań

Praca wpłynęła: 16.04.2008 r.

Udowodniono wysoką skuteczność terapii opartej na blokowaniu TNF- α lub IL-1 β , jakkolwiek nie wszyscy chorzy odpowiadają na nią w równie dużym stopniu bądź też odpowiedź ta nie jest trwała w czasie. Satisfakcję z wprowadzenia do praktyki klinicznej tego rodzaju leków biologicznych przyćmiewa jednak ryzyko związanych z nimi działań niepożądanych, w szczególności wzrostu podatności na infekcje (głównie gruźlicę) czy rozwoju nowotworów. Z tych też powodów trwają poszukiwania nowych metod skutecznego i bezpiecznego leczenia RZS.

Interleukina 6

W płynie stawowym i błonie maziowej chorych na reumatoidalne zapalenie stawów obok IL-1 β i TNF- α stwierdza się znacząco zwiększone stężenia IL-6 w porównaniu z materiałem uzyskiwanym od osób z chorobą zwyrodnieniową stawów [1]. Dowiedziono również, że wzmożona aktywność IL-6 koreluje ze wzrostem czynników ostrej fazy oraz klinicznie jawnymi objawami stanu zapalnego: gorączką i niedokrwistością [2]. Interleukina 6 jest także uważana za cytokinę stymulującą produkcję autoprzeciwciał, w tym czynnika reumatoidalnego. Pierwotnie zidentyfikowano ją właśnie jako czynnik pobudzający różnicowanie limfocytów B i wpływający na ich dojrzewanie do postaci komórek produkujących przeciwciała [3]. Od tego czasu wykazano wiele innych aktywności tej plejotropowej cytokiny, w tym jej wpływ na limfocyty T, naczynia krwionośne i neurony. Wiadomo, że odgrywa ona rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej, zapalnej i w procesie hematopoezy. Zaburzenie jej fizjologicznego działania może zatem doprowadzać do chorób zapalnych o podłożu immunologicznym, takich jak RZS, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym, toczeń rumieniowaty układowy, choroba Castlemana czy choroba Leśniowskiego i Crohna. Nadprodukcja IL-6 z uwagi na jej właściwości antyapoptotycznego czynnika wzrostu przyczynić się może również do rozwoju chorób rozrostowych, takich jak szpiczak mnogi czy rak nerki. W związku z powyższym blokada sygnału zapoczątkowanego przez połączenie IL-6 ze swoistym dla niej receptorem wydawała się uzasadnionym patogenetycznie podejściem terapeutycznym w leczeniu wymienionych chorób, zwłaszcza w przypadku ich oporności na konwencjonalną farmakoterapię (m.in. glikokortykosteroidami, lekami modyfikującymi przebieg choroby – LMPCh lub chemioterapeutykami).

Materiał genetyczny z zapisem struktury IL-6 został sklonowany w 1986 r. Od tego czasu jej cząsteczka – z uwagi na różnorodne aktywności regulatorowe była badana jednocześnie w wielu ośrodkach naukowych, uży-

skując odrębne nazwy, takie jak interferon β 2, proteina 26 kDa, czynnik wzrostu dla *hybrydoma/plazmocyto-ma*, czynnik stymulujący hepatocyty. Dopiero w późniejszych latach ujednociono nazewnictwo wspólnym określeniem IL-6 [4]. Jej produkcja odbywa się w różnych typach komórek, w tym w limfocytach T, B, monocytach, fibroblastach, keratynocytach, komórkach śródbłonkowych, mezangialnych i niektórych nowotworowych. Współdziała ona synergistycznie z IL-3 w pobudzaniu powstawania kolonii blastów wielu linii komórkowych. Indukuje proliferację i różnicowanie cytotoksycznych limfocytów T, końcową fazę różnicowania makrofagów i megakariocytów. W przebiegu procesu zapalnego stymuluje hepatocyty do produkcji białek ostrej fazy, takich jak białko C-reaktywne (CRP), fibrynogen, α_1 -antytrypsyna i surowiczy amyloid A, hamując równocześnie syntezę albumin. Pobudza wątrobowe wydzielanie hepcydyny, hormonu peptydowego odpowiedzialnego za regulację gospodarki żelazem w ustroju. Hepcydyna wiąże się z cząsteczką transportową – ferroportyną i tym samym hamuje uwalnianie żelaza z makrofagów oraz jego wchłanianie jelitowe. Z tego powodu wzmożona produkcja IL-6 prowadzi do względnego niedoboru żelaza i tzw. niedokrwistości związanej z przewlekłym procesem zapalnym [5]. Interleukina 6 nasila działanie leptyny – hormonu zmniejszającego łaknienie, co może się przyczynić do wyniszczenia często obserwowanego u pacjentów z przewlekłymi chorobami zapalnymi.

Zwiększona aktywność IL-6 jest jedną z przyczyn leukocytozy (początkowo „uruchomienie” puli brzeźnych leukocytów, następnie pobudzenie ich syntezy, a także chemotaksji) i gorączki. Interleukina 6 pobudza produkcję naczyniowego czynnika wzrostu komórek śródbłonkowych (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), który jest w dużej mierze odpowiedzialny za angiogenezę, odgrywając istotną rolę m.in. w powstawaniu tłuszczki w zajętych procesem reumatoidalnym stawach [6]. W surowicy i płynie stawowym chorych na RZS wykazano podwyższone stężenia VEGF i stwierdzono ich korelację z aktywnością choroby oraz progresją radiologiczną zmian stawowych. Udowodniono, że produkcja VEGF ulega nasileniu w sytuacji, gdy synowocyty są hodowane w obecności IL-6 i jej rozpuszczalnego receptora. Omawiana cytokina ma prawdopodobnie kluczowe znaczenie dla syntezy VEGF, ponieważ wykazano, że przeciwciała blokujące receptor dla IL-6 silnie hamuje tę produkcję w hodowli komórkowej, natomiast inhibitory IL-1 i TNF tak znaczącego działania nie wywierają.

O roli IL-6 należy również wspomnieć w odniesieniu do metabolizmu tkanki kostnej. Indukuje bowiem różnicowanie osteoklastów w obecności rozpuszczalnego receptora, przyczyniając się do destrukcji stawów i osteoporozy [7]. Wspólnie z IL-1 zwiększa produkcję

metaloproteaz macierzy. Paradoksalnie może również wywierać efekt protekcyjny w stawie, wzbudzając ekspresję tkankowego inhibitora metaloproteazy i stymulując syntezę proteoglikanu, co zaobserwowano po wstrzyknięciu jej dostawowo myszom z zapaleniem stawów indukowanym antygenem.

Ta plejotropowa cytokina pełni poza tym funkcję czynnika wzrostu zarówno dla niektórych komórek nowotworowych (m.in. szpiczaka mnogiego), jak i innych, np. mezangialnych w nerkach.

Niedawno odkryto, że pobudza również rozwój ostatnio zidentyfikowanego typu limfocytów pomocniczych Th, tzw. komórek Th17, które mają udział w patogenezie chorób autoimmunologicznych [8]. Ich nazwa pochodzi stąd, że produkują IL-17, która jest cytokiną rekrutującą inne komórki immunokompetentne do tkanek obwodowych, przyczyniając się w ten sposób do nasilania stanu zapalnego. Wykazano, że u myszy z niedoborem transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β) stwierdza się zredukowaną liczbę komórek Th17, a u zwierząt z jego nadprodukcją odwrotnie – limfocytów Th17 jest więcej i wyindukowane choroby autoimmunologiczne mają u nich cięższy przebieg. Ostatnio udowodniono jednak, że również IL-6 pobudza rozwój komórek Th17, a przeciwciała neutralizujące tę cytokinę prawie całkowicie hamuje ich różnicowanie, nawet w obecności TGF- β . Wykazano co więcej, że „koktajl” złożony z IL-6 i TGF- β zmniejsza liczbę regulatorowych limfocytów T, choć sam TGF- β pobudza ich różnicowanie. Powyższe fakty sugerują istnienie swego rodzaju dwoistości w mechanizmie różnicowania pomocniczych komórek T, a IL-6 może być kluczowym czynnikiem ukierunkowującym ten proces poprzez pobudzanie limfocytów Th17 i hamowanie limfocytów regulatorowych, co prowadzi do rozwoju zjawisk o podłożu autoimmunologicznym.

Mechanizm działania interleukiny 6

Działanie IL-6 odbywa się poprzez swoisty system receptorowy, który tworzą dwa czynnościowe białka błonowe – receptor wiążący ligand o masie 80 kDa (IL-6R) oraz łańcuch glikoproteinowy przekazujący sygnał o masie 130 kDa (gp130). W warunkach fizjologicznych w surowicy i płynie stawowym stwierdza się również rozpuszczalną formę IL-6R, która jest pozbawiona domeny cytoplazmatycznej. Przyłączenie IL-6 zarówno do formy receptora zakotwiczonej w błonie komórkowej, jak i wolnej cząsteczki rozpuszczalnej umożliwia przekazanie sygnału do wnętrza komórki tylko w obecności gp130, która jest powszechna w warunkach *in vivo*. Receptor IL-6R ulega ekspresji na niektórych komórkach, w tym immunokompetentnych i hepatocytach, ale nie na fibroblastach maziówkowych, komórkach śródbłonna naczyniowego lub osteoklastach, które są odpowiedzialne

za formowanie tłuszczki w objętych reumatoidalnym procesem zapalnym stawach. Jednakże za pośrednictwem rozpuszczalnej cząsteczki receptora, IL-6 jest zdolna stymulować wymienione komórki i tym samym współuczestniczyć w tym procesie. W przewlekłych chorobach zapalnych, takich jak RZS czy nieswoiste zapalenia jelit, przekazywanie sygnału na tej drodze ma kluczowe znaczenie patogenetyczne [9]. Związanie z receptorem jest bodźcem inicjującym transfosforylację i aktywację kinazy JAK (Janus kinaza). W dalszej kolejności fosforylacji ulegają fragmenty gp130, co powoduje rekrutację białek STAT3 (przebieźnika sygnału i aktywatora transkrypcji 3). Aktywowane (fosforylowane) cząsteczki STAT3 podlegają dimeryzacji i przechodzą do jądra komórkowego, gdzie mają możliwość pobudzania transkrypcji wielu genów, w tym odpowiedzialnych za kodowanie białek ostrej fazy. STAT3 nasila także transkrypcję genów kodujących białka SOCS3 (supresora sygnału zależnego od cytokin 3), które są wewnątrzkomórkowymi czynnikami negatywnej regulacji zdolnymi hamować zwrotnie reakcje zależne od JAK-STAT [10]. W przeciwieństwie do rozpuszczalnej formy IL-6R, rozpuszczalna cząsteczka gp130 działa jako naturalny inhibitor sygnału zależnego od IL-6. Podobnie kompleks złożony z rozpuszczalnej cząsteczki gp130 i rozpuszczalnego IL-6R hamuje aktywność IL-6 i może wpływać na regulację ogólnoustrojowych odpowiedzi na IL-6.

Rola interleukiny 6 w patologii zapalenia stawów w badaniach na modelach zwierzęcych

Interleukina 6 może być użytecznym celem terapeutycznym w opanowywaniu objawów różnych form zapaleń stawów. Nadprodukcja tej cytokiny jest ściśle związana z objawami patologicznymi w RZS, a wyższe jej stężenia w surowicy i płynie stawowym, jak udowodniono, korelują ze wskaźnikami klinicznymi (sztywnością poranną, liczbą zajętych stawów, wskaźnikiem aktywności choroby Ritchiego) i parametrami laboratoryjnymi (mianem czynnika reumatoidalnego, stężeniem CRP i wartością OB) [11]. Polimorfizm promotora genu IL-6 stwierdzany u niektórych chorych na RZS uważa się za związany ze zwiększoną podatnością na tę chorobę i wzmożoną jej aktywnością. Rolę IL-6 w rozwoju zapalenia stawów badano początkowo z wykorzystaniem modeli zwierzęcych. Wykazano, iż u myszy z mutacją punktową (Tyr 759) w cząsteczce gp130 rozwija się autoimmunologiczne zapalenie stawów, wynikające z nieodpowiedniej selekcji klonalnej limfocytów T w grasicy i zwiększonej liczby przeciwciał autoreaktywnych [12]. Nieprawidłowy aminokwas jest usytuowany w obrębie cząsteczki gp130 w miejscu wiążącym fosfatazę tyro-

zynową 2 (SHP2), która odpowiada za negatywną regulację sygnału. Wynikający z tego brak tejże negatywnej regulacji jest odpowiedzialny za wzmożoną aktywność sygnału zależnego od IL-6 i w konsekwencji prowadzi do procesu zapalnego w stawach. W sytuacji odwrotnej – u myszy pozbawionych IL-6 – stwierdza się oporność na wzbudzenie zależnego od stymulacji kolagenem zapalenia stawów [13]. Niedobór IL-6 całkowicie chroni przed rozwojem zapalenia stawów u myszy SKG, które zwykle spontanicznie prezentują przewlekłe autoimmunologiczne zapalenie stawów zależne od limfocytów T, z wysokim mianem czynnika reumatoidalnego [14]. U tych samych zwierząt (myszy SKG) niedobór IL-1 lub TNF opóźnia początek zapalenia stawów i częściowo zmniejsza jego częstość i nasilenie, ale wpływ ten nie jest równie znaczący, jak ten obserwowany w przypadku niedoboru IL-6.

Przeciwciała przeciwko interleukinie 6 i jej receptorowi (IL-6R)

Na mysich modelach zwierzęcych zapalenia stawów indukowanego kolagenem przeprowadzono wstępne badania z użyciem szczerzego monoklonalnego przeciwciała przeciwko IL-6R (MR16-1). W rezultacie takiej terapii uzyskano zmniejszenie częstości i ciężkości zapalenia stawów oraz zahamowanie produkcji przeciwciał IgG przeciwko kolagenowi typu II i rozplemowi śledzionowych limfocytów o tej samej swoistości antygenowej [15]. Podobne wyniki osiągnięto w indukowanym kolagenem zapaleniu stawów u małp po zastosowaniu tocilizumabu [16]. Jedną z korzystnych cech leczenia przeciwciałami anty-IL-6R w porównaniu z hamowaniem TNF zaobserwowano, wykorzystując doświadczalny model infekcji gruźliczej. W przeciwieństwie do myszy leczonych przeciwciałem przeciwko TNF, które umierały po inokulacji prątkiem *Mycobacterium tuberculosis*, zwierzęta poddawane działaniu przeciwciała anty-IL-6R przeżywały. Cytokina TNF odgrywa bowiem kluczową rolę w powstawaniu ziarniniaków, we wnętrzu których gromadzone są i w ten sposób niejako internowane prątki, natomiast IL-6 takiej aktywności nie przejawia. Innym skutkiem leczenia skierowanego przeciwko TNF jest również znacznie silniejsze w porównaniu z terapią anty-IL-6R ograniczenie produkcji interferonu γ w komórkach śledzionowych w odpowiedzi na oczyszczone pochodne białkowe patogenu, co także wpływa hamująco na zdolność formowania ziarniniaków. Powyższe zjawiska stanowią wobec tego o pewnej korzystnej przewadze leczenia opartego na blokowaniu IL-6 w populacji chorych na RZS.

Teoretycznie właściwszym sposobem postępowania mogłoby się wydawać wykorzystywanie w leczeniu przeciwciał skierowanych przeciwko samej IL-6, a nie prze-

ciwko jej receptorowi. Kiedy jednak testowano tego rodzaju model terapeutyczny z użyciem monoklonalnych przeciwciał, następowało gromadzenie IL-6 w postaci monomerycznych kompleksów immunologicznych, co jeszcze przedłużało półokres trwania IL-6 [17]. Wyniki kolejnych badań sugerowały, że przeciwciała poliklonalne mogłyby lepiej spełniać swoją funkcję w neutralizowaniu IL-6. Jedne z pierwszych dowodów klinicznych na korzyści terapeutyczne z blokowania sygnału zależnego od IL-6 pochodzą z badań, w których postęgiwano się mysim monoklonalnym przeciwciałem neutralizującym anty-IL-6 (Mab BE-8). U 5 chorych na RZS o ciężkim przebiegu wlew Mab BE-8 w dawce 10 mg/dobę przez 10 kolejnych dni doprowadzał do klinicznej i biologicznej poprawy (potwierdzonej spadkiem stężenia CRP), która jednak była przejściowa i trwała średnio przez 2 mies. [18]. Nieco później wykazano, że to samo przeciwciało podawane dożylnie w dawce 10–40 mg/dobę przez 21 kolejnych dni 11 osobom z AIDS i chłoniakiem doprowadzało do całkowitego ustępowania związanych z nowotworem objawów klinicznych typu wyniszczenie i gorączka. Wpływ na wzrost chłoniaka był jednak tylko częściowy i nietrwały [19]. Tego rodzaju niepełny i ograniczony w czasie efekt leczniczy wynikał najprawdopodobniej z immunogenności przeciwciała mysiego bądź z niedostatecznej blokady IL-6. Pomimo niedoskonałych rezultatów osiągniętych w trakcie tych badań, stanowiły one pierwszy sygnał świadczący o korzystnym potencjale terapeutycznym czynników hamujących działanie IL-6.

Tocilizumab

Tocilizumab (uprzednio znany jako MRA) jest humanizowanym mysim antyludzkim przeciwciałem w podklasie κ -IgG1, skierowanym przeciwko receptorowi dla IL-6. Aby uniknąć immunizacji, będącej konsekwencją powtarzanego podawania mysiego przeciwciała ludziom, przeszczepiono regiony mysiego antyludzkiego przeciwciała odpowiadające za komplementarność wobec antygeny receptora IL-6 na cząsteczkę ludzkiej immunoglobuliny IgG1 metodą rekombinacji DNA. Utworzono w ten sposób funkcjonalne miejsce wiążące antygen w przekształconej cząsteczce ludzkiego przeciwciała [20]. Poza redukcją immunizacji spowodowanej podaniem przeciwciała człowiekowi, humanizacja przedłuża jego półokres trwania, nawet przy powtarzanym dawkowaniu. Tocilizumab hamuje prozapalną aktywność IL-6, współzawodnicząc o wiązanie zarówno z formą błonową, jak i z formą rozpuszczalną receptora dla IL-6 [21].

Przed rozpoczęciem badań klinicznych z wykorzystaniem tocilizumabu zastosowano go ze względu do

życiowych w leczeniu 11 pacjentów z aktywnym RZS, opornym na leki modyfikujące przebieg choroby (w tym metotreksat) i glikokortykosteroidy [22]. Podawano im 50–100 mg leku jeden raz lub 2 razy w tygodniu. U większości pacjentów w dzień po podaniu obserwowano przemijający spadek liczby granulocytów obojętnochłonnych, przeważnie jednak do wartości mieszczących się w dolnych granicach normy. U 8 chorych otrzymujących tocilizumab dłużej niż 8 tyg. obserwowano 88% odpowiedź kliniczną wg kryteriów ACR 20 (*American College of Rheumatology*) oraz 50% wg kryteriów ACR 50. U wszystkich pacjentów stwierdzano dobrą tolerancję badanego leku, nie odnotowując poważnych objawów niepożądanych. Trzech chorych wykluczono z badania – u jednego pojawiły się przeciwciała antyidiotypowe, u innego wystąpił atak dławicy piersiowej (nie stwierdzono związku z tocilizumabem), trzeci zrezygnował z powodów osobistych. Na podstawie powyższych obiecujących wyników wstępnych leczenia, które okazało się skuteczne i bezpieczne, podjęto kolejne badania kliniczne.

Badania kliniczne z tocilizumabem

W przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii badaniu klinicznym fazy I/II, kontrolowanym *placebo*, z eskalacją dawki, randomizowano 45 chorych z aktywnym RZS do 5 grup – w każdej podawano pojedynczą dożylną dawkę leku, odpowiednio: 0,1, 1, 5 i 10 mg/kg m.c. lub *placebo*. Pacjenci pozostawali w obserwacji przez 8 tyg. [23]. Skuteczność tocilizumabu oceniano wg kryterium poprawy ACR 20 w 2. tyg. po podaniu leku. Ten pierwotny punkt końcowy osiągnięto tylko w grupie przyjmującej 5 mg leku. Pięciu pacjentów (55,6%) z tej grupy uzyskało odpowiedź ACR 20, natomiast takiej odpowiedzi nie uzyskał nikt z grupy *placebo*. Ta znacząca różnica pomiędzy „grupą 5 mg” i „grupą *placebo*” utrzymywała się aż do 8. tyg. obserwacji. W „grupie 10 mg” uzyskano istotną różnicę w odpowiedzi ACR 20 w porównaniu z „grupą *placebo*” tylko w 6. i 8. tyg. Brak takiej różnicy między wymienionymi grupami w 2. tyg. przypisywano małej liczbie badanych. Wartości OB i CRP ulegały normalizacji w ciągu tygodnia od podania leku w „grupach 5 mg i 10 mg”, przy czym efekt ten utrzymywał się przez 4 tyg. po leczeniu. Najczęstszym objawem niepożądanym była biegunka występująca u 8 chorych. Siedmiu pacjentów (3 otrzymujących *placebo*, 4 lek badany) doświadczyło poważnych objawów niepożądanych; u jednego z obecną w wywiadzie chorobą niedokrwienną serca wystąpił epizod niedokrwienia mięśnia sercowego, ale uznano, że nie ma on związku z podaniem leku. Obserwowano po-

nadto nieznaczne zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i spadki liczby granulocytów obojętnochłonnych, ale nie opublikowano dokładnych wartości. Nie stwierdzono obecności przeciwciał skierowanych przeciwko cząsteczce leku (anty-mAb).

W badaniu fazy I/II przeprowadzonym metodą otwartej próby w Japonii, 15 pacjentom z aktywnym RZS podawano dożylnie tocilizumab w dawce 2 mg/kg m.c. (n=5), 4 mg/kg m.c. (n=5) lub 8 mg/kg m.c. (n=5) 2 razy w tygodniu przez 6 tyg. [24]. U osób z tej grupy, u których obserwowano poprawę w zakresie wartości wskaźników laboratoryjnych: CRP lub OB przy dobrej tolerancji leku, kontynuowano jego podawanie do 24 tyg. Zmiany stężeń CRP i wartości OB w czasie do 6 tyg. po pierwszej infuzji stanowiły pierwotny punkt końcowy, będący wskaźnikiem skuteczności terapii obok poprawy wg ACR 20 i 50. W powyższym badaniu oceniano również farmakokinetykę tocilizumabu. U 80, 60 i 100% pacjentów w grupach odpowiednio przyjmujących 2, 4 i 8 mg, lek był obecny w surowicy w każdym punkcie czasowym badania. Półokres trwania tocilizumabu wydłużał się w miarę kontynuacji leczenia i zwiększania dawki. Następowata także jego kumulacja w surowicy w następstwie powtarzanych infuzji. Uzyskane w ten sposób dane farmakokinetyczne wskazywały, że podawanie leku w dawce 8 mg/kg m.c. dwukrotnie w ciągu tygodnia mogłoby być wystarczające do utrzymania jego odpowiedniego stężenia w surowicy i byłoby możliwe wydłużenie przerw między infuzjami w miarę kontynuowania leczenia. Skuteczność tocilizumabu ustalano po 6 tyg. badania, uzyskując odpowiedź ACR 20 u 60% pacjentów. Po 24 tyg. odsetek ten wzrósł do 87%, natomiast odpowiedź ACR 50 osiągnięto u 33%, a ACR 70 u 13%. Dodatkowo odnotowano, iż u 80% pacjentów z wykrywalną w surowicy obecnością leku w trakcie całego badania, wskaźniki stanu zapalnego (CRP, OB i surowiczy amyloid A) ulegały normalizacji w ciągu 6 tyg. U 14 spośród 15 pacjentów zaobserwowano ogółem 70 zdarzeń niepożądanych, w przypadku których nie można było wykluczyć związku przyczynowego ze stosowanym leczeniem. Były wśród nich zmiany skórne (pokrzywka, zapalenie skóry) i infekcje (górnych dróg oddechowych, grzybica skóry), przy czym żadnego z objawów niepożądanych (ON) nie zakwalifikowano do kategorii poważnych i nie stwierdzono wyraźnego związku pomiędzy częstością wzmiankowanych zdarzeń i dawką tocilizumabu. Częste zwiększenia stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL i triglicerydów odnotowywano odpowiednio u 67, 47 i 33% pacjentów. Wartości stężeń lipidów stabilizowały się w trakcie leczenia i nie obserwowano powikłań sercowo-naczyniowych. Przez cały okres badania nie stwierdzono również pojawiania się przeciwciał przeciwjądrowych, anty-DNA bądź skierowanych przeciwko cząsteczce tocilizumabu.

W innym japońskim wieloośrodkowym badaniu klinicznym II fazy z podwójnie ślełą próbą – 164 pacjentów z opornym na leczenie RZS randomizowano do grup otrzymujących *placebo* (n=53), tocilizumab 4 mg/kg m.c. (n=54) lub 8 mg/kg m.c. (n=55), podawanych co 4 tyg. przez 3 mies. [25]. Pierwotnym punktem końcowym było zmniejszenie aktywności choroby wg ACR 20 w 12. tyg. Wtórne punkty końcowe obejmowały wskaźnik DAS 28 i redukcję aktywności choroby wg ACR 50 i 70. Tocilizumab znacząco redukował aktywność choroby w sposób zależny od dawki, w grupie otrzymującej lek w dawce 8 mg/kg m.c. odnotowano bowiem największą poprawę. W 12. tyg. 78 i 57% pacjentów w grupach przyjmujących odpowiednio 8 i 4 mg/kg m.c. spełniło kryteria poprawy wg ACR 20 w porównaniu z zaledwie 11% w „grupie *placebo*”. Poprawę wg ACR 50 osiągnięto u 40 i 26% chorych w grupach przyjmujących lek w dawce odpowiednio 8 i 4 mg/kg m.c., a ACR 70 16% chorych w „grupie 8 mg/kg m.c.” i 20% w „grupie 4 mg/kg m.c.” wobec 2% dla ACR 50 i 0% dla ACR 70 w „grupie *placebo*”. W odniesieniu do wskaźnika aktywności choroby DAS 28 uzyskano punktację od umiarkowanej do dobrej u 91 i 72% pacjentów otrzymujących tocilizumab odpowiednio w dawce 8 i 4 mg/kg m.c., wobec 19% chorych w „grupie *placebo*”. Wartości CRP uległy całkowitej normalizacji odpowiednio u 76 i 26% pacjentów w „grupie 8 mg/kg m.c.” i „4 mg/kg m.c.”, w porównaniu z 1,9% chorych w „grupie *placebo*”. Leczenie tocilizumabem skutkowało znaczącą poprawą również w odniesieniu do uzyskanych w porównaniu ze stanem początkowym: liczby płytek krwi, stężenia hemoglobiny, fibrynogenu, surowiczego amyloidu A, albumin i czynnika reumatoidalnego. Poza tym obserwowano zwiększone w porównaniu z wstępnymi oznaczeniami w surowicy stężenia markerów kościotworzenia (osteokalcyny i C-końcowego propeptydu prokolagenu typu I) oraz w moczu obniżenie stężeń markerów resorpcji kostnej (pirydynoliny i deoksyperydynoliny). Objawy niepożądane były najczęściej klasyfikowane jako łagodne i niezależne od dawki. Odnotowano ich wystąpienie u 56, 59 i 51% chorych odpowiednio w grupach: „4 mg/kg m.c.”, „8 mg/kg m.c.” i „*placebo*”. Często stwierdzano wzrost stężeń cholesterolu całkowitego (44% pacjentów), frakcji HDL i triglicerydów. Cholesterolemia stabilizowała się w trakcie badania, nie ulegając dalszym zmianom, mimo kontynuacji leczenia. Nie odnotowano powikłań sercowo-naczyniowych. Zaburzenia funkcji wątroby obserwowano u 13% chorych otrzymujących tocilizumab. Wzrost aktywności ALAT i AspAT był przejściowy, a stężenia normalizowały się mimo powtarzanych infuzji leku. Pojawienie się przeciwciał przeciwko tocilizumabowi stwierdzono u 2 pacjentów. Nie odnotowano ewentualnego występowania bądź wzrostu mian przeciwciał przeciwjądrowych, w tym anty-DNA, w porówna-

niu ze stanem przed rozpoczęciem badania. Współautorzy powyższego badania zaobserwowali, iż podczas przedłużonego (ponad 15 mies.) leczenia tocilizumabem, stężenie IL-6 w surowicy stopniowo się zmniejsza, stając się nieoznaczalne u niektórych pacjentów. Ten fakt dowodzi, że być może tocilizumab nie jest tylko prostym czynnikiem przeciwzapalnym, ale może również wywierać wpływ na fundamentalne mechanizmy autoimmunologiczne.

W Japonii przedłużeniem tego wstępnego badania klinicznego II fazy było długookresowe badanie otwarte, w którym spośród 164 pacjentów 87% (143) otrzymywało 8 mg/kg m.c. tocilizumabu w infuzji dożylniej w odstępach 4-tygodniowych średnio przez 62,8 mies. [26]. Trzydziestu dwóch pacjentów (22%) zakończyło badanie z powodu objawów niepożądanych, a jeden (0,7%) został wykluczony z powodu braku poprawy. Odsetek poważnych objawów niepożądanych wyniósł 0,3 na pacjenta na rok leczenia, wobec 0,06 poważnych infekcji na pacjenta na rok i przy całkowitej ekspozycji na tocilizumab 588 osobolat. Często obserwowanym zjawiskiem na początku leczenia był wzrost stężenia cholesterolu, który następnie stabilizował się na poziomie wartości średnio 220 mg/dl po 12 mies., w porównaniu ze stężeniem początkowym 185 mg/dl i 213 mg/dl po 60 mies.

W europejskim badaniu klinicznym II fazy CHARISMA 359 chorych z niedostateczną odpowiedzią na leczenie metotreksatem (w dawce ≥ 10 mg/tydz. przez 6 mies.) randomizowano do grupy: „*placebo*”, „2 mg/kg m.c.”, „4 mg/kg m.c.” lub „8 mg/kg m.c.” podawanych we wlewie i.v. co 4 tyg. przez 12 tyg. w monoterapii bądź w skojarzeniu z metotreksatem (w dawce 10–25 mg/tydz.) [27]. Ocena skuteczności leczenia na podstawie wybranych punktów końcowych następowała w 16. tyg., natomiast bezpieczeństwo leku analizowano po badaniach kontrolnych przeprowadzanych w 20. tyg. leczenia. Stwierdzono zależną od wysokości dawki poprawę w aktywności choroby zarówno dla monoterapii tocilizumabem, jak i leczenia skojarzonego, przy czym dawka 8 mg/kg m.c. okazała się najskuteczniejsza. W przypadku dawek mniejszych (2 i 4 mg/kg m.c.) większą skuteczność wykazano dla leczenia skojarzonego z metotreksatem. Lek w dawce 8 mg/kg m.c. poprawił punktację DAS 28 o 2,92 punktu, jeżeli był podawany w monoterapii, i o 3,59 punktu, jeśli kojarzono go z metotreksatem. Dla porównania w grupie chorych leczonych samym metotreksatem uzyskano poprawę o 1,72 punktu ($p < 0,001$). Poprawę 20% wg ACR (ACR 20) osiągnięto u 61 i 63% pacjentów otrzymujących odpowiednio 4 mg/kg m.c. i 8 mg/kg m.c. tocilizumabu w monoterapii, oraz u 63 i 74% pacjentów, którym oprócz badanego leku w jednej z powyższych dawek podawano metotreksat. W grupie chorych otrzymujących *placebo* i metotreksat poprawę rzędu ACR 20 obserwowano u 41% badanych.

Statystycznie istotną poprawę w zakresie ACR 50 bądź 70 odnotowano u pacjentów poddawanych terapii skojarzonej tocilizumabem w dawce 4 mg/kg m.c. lub 8 mg/kg m.c. z metotreksatem ($p < 0,05$). Znaczący spadek wartości OB i stężenia CRP do wartości prawidłowych stwierdzono poza tym w grupie leczonej tocilizumabem w dawce 8 mg/kg m.c. z lub bez metotreksatu w porównaniu z pacjentami poddawanyymi monoterapii metotreksatem. Mimo iż tocilizumab był na ogół dobrze tolerowany, 33 chorych wykluczono z badania z powodu objawów niepożądanych. Najczęstsze były infekcje (bakteryjne i wirusowe), zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, wysypki skórne, świąd i rumień. Obserwowano zależny od dawki wzrost aktywności enzymów wątrobowych oraz stężenia cholesterolu całkowitego, HDL i triglicerydów, choć wskaźnik aterogeniczny nie ulegał zmianie. Odnotowywano również odwracalne spadki liczby granulocytów obojętnochłonnych. Reakcję anafilaktyczną stwierdzono u 5 spośród 107 pacjentów otrzymujących mniejsze dawki tocilizumabu w monoterapii. U 30 pacjentów wystąpiło 35 poważnych zdarzeń niepożądanych, przy czym ich częstość była największa w grupie otrzymującej 2 mg/kg m.c. tocilizumabu w monoterapii, a najniższa w grupie otrzymującej tocilizumab w dawce 4 mg/kg m.c. w skojarzeniu z metotreksatem.

Niedawno opublikowano wyniki kilku badań klinicznych fazy III. W jednym z nich w Japonii oceniano zdolność leku do hamowania postępu strukturalnego uszkodzenia stawów (badanie SAMURAI) [28]. Randomizowano w nim pacjentów z aktywnym wczesnym RZS o czasie trwania krótszym niż 5 lat do grupy otrzymującej tocilizumab w dawce 8 mg/kg m.c. co 4 tyg. (157 chorych) bądź do grupy leczonej konwencjonalnymi LMPCh (145 chorych). Badanie trwało przez 52 tyg. W grupie leczonej konwencjonalnymi LMPCh jego rodzaj, dawka bądź kombinacja kilku leków były uzależnione od aktywności choroby, przy czym pacjenci otrzymujący leflunomid bądź przeciwciała anti-TNF- α w ciągu ostatnich 3 mies. przed rozpoczęciem badania nie mogli brać w nim udziału. Miarą skuteczności leczenia była zmiana w zmodyfikowanej przez van der Heijdego punktacji Sharpa od momentu początkowego do 52. tyg., oceniana niezależnie przez dwóch radiologów metodą ślepej próby (odnośnie do sposobu leczenia i porządku chronologicznego radiogramów). W momencie początkowym 80% pacjentów w grupie LMPCh otrzymywało metotreksat. W obu grupach chorzy nie różnili się pod względem średniego czasu trwania choroby – 2,3 roku, punktacji w skali DAS 28 – 6,5, średniej wartości CRP – 4,8 mg/dl i średniej całkowitej punktacji w skali Sharpa – 30. W 52. tyg. u pacjentów przyjmujących tocilizumab stwierdzano znacznie mniejszy postęp radiologiczny odzwierciedlany zmianą w całkowitej

punktacji w skali Sharpa w porównaniu z chorymi przyjmującymi konwencjonalne LMPCh ($2,3 \pm 5,6$ vs $6,1 \pm 11,4$; $p = 0,001$). Tocilizumab okazał się poza tym skuteczniejszy w zapobieganiu powstawaniu nadżerek i postępowi zwężania szpar stawowych (odpowiednio $p < 0,001$ i $p = 0,018$). Stopień poprawy wg ACR w 52. tyg. u chorych otrzymujących tocilizumab również był znacząco wyższy niż stopień obserwowany w ramieniu kontrolnym badania, czyli w grupie pacjentów leczonych konwencjonalnymi LMPCh. Odsetki chorych, którzy po 52 tyg. osiągnęli poprawę rzędu ACR 20, 50 i 70 były następujące: 78, 64 i 44% w grupie chorych przyjmujących tocilizumab oraz 34, 13 i 6% w grupie otrzymującej LMPCh ($p < 0,001$). W grupie chorych przyjmujących tocilizumab obserwowano także znacznie większą redukcję w punktacji DAS 28 i większą częstość osiągniętych remisji w porównaniu z grupą przyjmującą LMPCh. Po 52. tyg. remisję kliniczną (definiowaną jako DAS 28 $< 2,6$) osiągnęło 59% pacjentów otrzymujących tocilizumab i zaledwie 3% chorych przyjmujących konwencjonalne LMPCh ($p < 0,001$). Monoterapia tocilizumabem w porównaniu z konwencjonalnym LMPCh doprowadziła do znaczącej poprawy również w zakresie punktacji MHAQ (zmodyfikowanego kwestionariusza oceny zdrowia). Spadek o ponad 0,22 jednostki w punktacji HAQ, odzwierciedlający znaczącą poprawę kliniczną i minimalną klinicznie istotną różnicę w porównaniu ze stanem wstępnym, odnotowano u 40% pacjentów leczonych tocilizumabem najwcześniej w 4. tyg. i u 68% pacjentów w 52. tyg. (w porównaniu z 40% w grupie przyjmującej LMPCh). Ogólnie objawy niepożądane, w tym nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych odnotowano u 89 i 82% (poważne zdarzenia niepożądane: 18 i 13%) w grupie przyjmującej odpowiednio tocilizumab i LMPCh. Większość z nich miała charakter łagodnych bądź umiarkowanych objawów niepożądanych. Zapalenie jamy nosowej i gardła obserwowano najczęściej, przy czym częstość tego objawu niepożądanego była porównywalna w obu badanych grupach. W grupie leczonej tocilizumabem odnotowano 12, a w grupie stosującej LMPCh 8 poważnych infekcji. Nie stwierdzono żadnego przypadku gruźlicy w ciągu całego roku trwania badania. Reakcje związane z infuzją leku dotyczyły 7% pacjentów w grupie tocilizumabu, były łagodne i w żadnym przypadku nie doprowadziły do wykluczenia z badania. Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych odnotowano odpowiednio u 61 i 31% pacjentów w grupie tocilizumabu i grupie LMPCh. U pacjentów stosujących tocilizumab częste były zmiany lipidogramu w postaci wzrostu stężeń całkowitego cholesterolu i triglicerydów oraz frakcji LDL cholesterolu (odpowiednio u 38, 17 i 26% pacjentów). Monoterapia tocilizumabem doprowadziła również do wzrostu wartości frakcji HDL cholesterolu u 24% pacjentów.

Wskaźnik aterogeniczny obliczany wg: (cholesterol całkowity – HDL)/HDL nie ulegał zmianie podczas 52 tyg. badania i nie obserwowano powikłań sercowo-naczyniowych w związku ze zmianami profilu lipidogramu. Przeciwciała przeciwko tocilizumabowi stwierdzono u 4 pacjentów (2,5%). Tylko u jednego z nich wystąpiły zmiany skórne w trakcie trzeciej infuzji, natomiast u trzech pozostałych nie obserwowano tego typu objawów. Chorych tych wykluczono z dalszej części badania.

W kolejnym badaniu III fazy oceniano skuteczność i bezpieczeństwo tocilizumabu u pacjentów z aktywnym RZS i niedostateczną odpowiedzią na metotreksat [29]. Pacjentów z aktywną chorobą, pomimo leczenia metotreksatem (8 mg/tydz. – zalecana w Japonii dawka), randomizowano do grupy otrzymującej tocilizumab w dawce 8 mg/kg m.c. co 4 tyg. oraz metotreksat (lub *placebo*) bądź do grupy otrzymującej tocilizumab (lub *placebo*) oraz metotreksat 8 mg/tydz. Badanie zaplanowano na 24 tyg. Pierwotnym punktem końcowym była poprawa kliniczna rzędu ACR 20 po 6 mies., natomiast dodatkowe punkty końcowe stanowiły ACR 50 i 70, DAS 28 i poprawa wg kryteriów EULAR. W 24. tyg. odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę wg ACR 20, był znacząco wyższy w grupie przyjmującej tocilizumab niż w grupie stosującej metotreksat (80,3 vs 25%, $p < 0,001$). Przewagę na korzyść tocilizumabu uzyskano również, oceniając odsetek osób z poprawą rzędu ACR 50 i 70 (odpowiednio 9,2 vs 10,9%, $p < 0,001$ i 29,5 vs 6,3%, $p < 0,001$). Średnia zmiana w punktacji skali DAS 28 od momentu zakwalifikowania do badania była także znacząco wyższa w grupie chorych przyjmujących tocilizumab w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących metotreksat (-3,295 vs -1,069, $p < 0,001$). Odpowiedź wg definicji EULAR od dobrej do umiarkowanej odnotowano u 96,6% pacjentów otrzymujących tocilizumab w porównaniu z 39,7% chorych leczonych metotreksatem ($p < 0,001$). W pierwszej grupie u 43% pacjentów osiągnięto remisję (DAS 28 $< 2,6$) w porównaniu z 2% w grupie drugiej ($p < 0,001$). Tocilizumab był bardzo dobrze tolerowany i tylko 7 pacjentów wykluczono z badania w porównaniu z 31 osobami w grupie przyjmującej metotreksat. W obu grupach najczęstszym objawem niepożądanym było zapalenie jamy nosowej i gardła. Liczba chorych wykluczonych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (tocilizumab $n=2$, metotreksat $n=3$) oraz poważnych objawów niepożądanych (tocilizumab $n=4$, metotreksat $n=3$) była podobna w obu grupach. W grupie tocilizumabu odnotowywano wyższe w stężeniach lipidów, które jednak w dalszej obserwacji stabilizowały się w górnych granicach normy. Częstość nieprawidłowości w odniesieniu do aktywności enzymów wątrobowych była większa w grupie chorych przyjmujących metotreksat.

Od niedawna dostępne wyniki pierwszego i drugiego z pięciu wieloośrodkowych międzynarodowych badań klinicznych III fazy dostarczyły dalszych dowodów na potwierdzenie skuteczności leczenia RZS czynnikiem blokującym receptor dla IL-6.

W pierwszym z nich – badaniu OPTION – udział wzięło 623 pacjentów z umiarkowanie aktywną bądź ciężką postacią RZS, pomimo długotrwałego leczenia metotreksatem [30]. Chorych randomizowano do grupy otrzymującej 4 mg/kg m.c. ($n=214$ osób) lub 8 mg/kg m.c. ($n=205$) tocilizumabu *i.v.* co 4 tyg. bądź do grupy przyjmującej *placebo* ($n=204$). Dodatkowo u wszystkich pacjentów kontynuowano podawanie stabilnej dawki metotreksatu (10–25 mg/tydz.). Chorym, u których po 16 tyg. poprawa w odniesieniu do liczby bolesnych i obrzękniętych stawów nie osiągnęła 20%, proponowano terapię ratunkową tocilizumabem w dawce 8 mg/kg m.c. W analizie końcowej uwzględniono 622 pacjentów.

Odsetek pacjentów, którzy po 6 mies. badania osiągnęli poprawę ACR 20, był znacząco wyższy w grupach otrzymujących 8 i 4 mg/kg m.c. tocilizumabu w porównaniu z grupą otrzymującą *placebo* (59% pacjentów w grupie „8 mg/kg m.c.”, 48% w grupie „4 mg/kg m.c.”, 26% w grupie „*placebo*”; $p < 0,0001$). Istotnie większa liczba chorych otrzymujących tocilizumab w porównaniu z *placebo* doświadczyła również poprawy ACR 50 i 70 po 24 tyg. ($p < 0,0001$). Aktywność choroby w skali DAS 28 uległa szybkiemu zmniejszeniu w trakcie leczenia tocilizumabem, co wykazano już w momencie pierwszej oceny po 2 tyg. od rozpoczęcia badania, po czym jednocześnie z czasem trwania leczenia następowała dalsza poprawa tej punktacji. Około 25% pacjentów leczonych tocilizumabem w dawce 8 mg/kg m.c. osiągnęło remisję wg DAS 28 w porównaniu z mniej niż 1% w grupie *placebo*. Średnie stężenia CRP normalizowały się w 2. tyg. leczenia tocilizumabem w dawce 8 mg/kg m.c. i pozostawały w granicach normy aż do końca badania ($p < 0,0001$). Średnie stężenie hemoglobiny zwiększyło się od momentu początkowego o 6–7 g/l w 4. tyg. leczenia w obu grupach, w których stosowano tocilizumab, ale nie w „grupie *placebo*”. Stężenie czynnika reumatoidalnego zmniejszyło się bardziej znacząco u pacjentów otrzymujących tocilizumab w porównaniu z grupą otrzymującą *placebo*, a surowicze stężenia IgG i IgM pozostały stabilne we wszystkich badanych grupach w każdym punkcie czasowym badania. W trakcie leczenia tocilizumabem poprawiła się także sprawność funkcjonalna mierzona punktacją HAQ oraz uległo zmniejszeniu poczucie zmęczenia, stanowiące jeden z objawów ogólnych choroby istotnie upośledzający jakość życia pacjentów. Ogólnie wykazano, iż tocilizumab w dawce 8 mg/kg m.c. wywierał częściej i silniej działanie terapeutyczne, choć porównywanie dawek leku nie było celem tego badania.

Tocilizumab był ogólnie dobrze tolerowany, wykazując podobny profil bezpieczeństwa, jak w innych badaniach. Najczęściej stwierdzanym objawem niepożądanym były infekcje górnych dróg oddechowych, występujące częściej w grupach przyjmujących tocilizumab niż w grupie otrzymującej *placebo*. Poważne infekcje obserwowano u 6 pacjentów leczonych tocilizumabem w dawce 8 mg/kg m.c. i u 3 osób przyjmujących lek w dawce 4 mg/kg m.c. oraz u 2 chorych otrzymujących *placebo*. Nie odnotowano żadnego przypadku gruźlicy w trakcie trwania badania. Już wcześniej wykazano, iż IL-6 indukowana zakażeniem *Mycobacterium tuberculosis* hamuje zdolność odpowiedzi typu komórkowego do eradykacji infekcji [31]. Blokowanie sygnału zależnego od tej cytokiny nie powinno być zatem związane ze zwiększonym ryzykiem reaktywacji latentnego zakażenia tym patogenem. Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych występowały częściej w grupach leczonych tocilizumabem niż w grupie stosującej *placebo* – w większości był to przejściowy wzrost aktywności enzymów wątrobowych, stężenia lipidów lub również przejściowe spadki bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych. W związku z procesem zapalnym u pacjentów z aktywnym RZS często stwierdza się mniejsze stężenia lipidów niż spotykane w populacji ogólnej, a ich wzrost obserwuje się w związku z poprawą dotyczącą przewlekłego zapalenia. Po 6 tyg. w opisywanym badaniu średnie osoczowe stężenia lipidów na czczo ulegały podwyższeniu w grupach otrzymujących tocilizumab w porównaniu ze stanem na początku badania, czego nie obserwowano w grupie otrzymującej *placebo*. Wzrosty te towarzyszyły obniżeniu się wartości CRP i pozostawały stabilne w trakcie badania. Podwyższenie wskaźnika aterogenicznego (stosunek całkowitego cholesterolu do cholesterolu frakcji HDL oraz stosunek apolipoproteiny B do A) stwierdzano u niewielkiej liczby pacjentów i w ograniczonej czasem badania obserwacji nie odnotowano wzrostu częstości poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Potrzebne są dalsze badania do pełnej oceny wpływu tocilizumabu na markery ryzyka sercowo-naczyniowego. Wzrosty stężeń lipidów były również odnotowywane w trakcie leczenia innymi skutecznymi czynnikami hamującymi aktywność RZS, w tym inhibitorami TNF- α . Badania, w których obserwowano ustępowanie aktywnej reakcji zapalnej w RZS (jak w trakcie leczenia anty-TNF), dowiodły równocześnie zmniejszonej częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych, mimo wzrostu stężeń lipidów [32].

Jak można się spodziewać, w przypadku aktywnego procesu zapalnego, jakim jest RZS, liczba granulocytów obojętnochłonnych w momencie początkowym badania była na ogół podwyższona, osiągając wartość średnią w górnych granicach normy. Po 2 tyg. od każdej

infuzji leku w obu grupach pacjentów przyjmujących tocilizumab obserwowano zmniejszenie tej średniej do wartości plasujących się w granicach normy – efekt ten był bardziej stałym zjawiskiem w grupie otrzymującej tocilizumab w dawce 8 mg/kg m.c. Przemijające spadki liczby tych granulocytów do wartości poniżej dolnej granicy normy obserwowano częściej u pacjentów leczonych tocilizumabem w porównaniu z chorymi, którzy otrzymywali *placebo* (37 pacjentów w grupie stosującej tocilizumab w dawce 4 mg/kg m.c., 67 w grupie – 8 mg/kg m.c., 4 w grupie *placebo*). Nie stwierdzono wiadocznego związku pomiędzy neutropenią ($<1,0 \times 10^9$ neutrofilów/l) a występowaniem bądź ciężkością infekcji.

Drugie randomizowane wielośrodkowe badanie kliniczne III fazy – TOWARD – przeprowadzono również metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 1216 chorych z umiarkowanie aktywnym bądź ciężkim RZS, trwającym co najmniej 6 mies. i z nieadekwatną odpowiedzią na LMPCh [33]. Badanie prowadzono w 130 ośrodkach na terenie 18 państw, w tym USA (50% ośrodków, 41% pacjentów). Pacjenci byli randomizowani do grupy otrzymującej tocilizumab w dawce 8 mg/kg m.c. lub grupy otrzymującej *placebo* w infuzji *i.v.* co 4 tyg. przez 6 mies. w kombinacji z konwencjonalnymi lekami przeciwreumatycznymi w stabilnych dawkach, ale z wykluczeniem czynników biologicznych. W porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie tradycyjnymi LMPCh u znacznie większego odsetka chorych otrzymujących tocilizumab i LMPCh osiągnięto istotną poprawę w zakresie objawów choroby po 24 tyg. wg kryteriów ACR 20, 50, 70 oraz wg kryteriów dobrej lub umiarkowanej odpowiedzi wg EULAR, wyższą redukcję punktacji aktywności choroby DAS 28 oraz znaczącą poprawę sprawności czynnościowej ocenianej kwestionariuszem HAQ. W grupie pacjentów leczonych tocilizumabem i LMPCh obserwowano również szybszą normalizację stężeń CRP i hemoglobiny. Tak jak i w innych badaniach klinicznych, tolerancja badanego leku (w kombinacji z LMPCh) była dobra, z częstością poważnych infekcji 2,7%. Obserwowano przemijającą neutropenię w stopniu ≤ 3 , ale bez związku z gorączką lub infekcjami. Czasowym wzrostem aktywności enzymów wątrobowych nie towarzyszyło klinicznie jawne zapalenie wątroby, a podwyższone stężenia lipidów nie wpływały na zmianę wskaźnika aterogenicznego.

Podsumowanie

Wszystkie powyżej streszczone badania kliniczne dowodzą znaczącej skuteczności leczenia tocilizumabem w opanowywaniu objawów aktywnego procesu reumatoidalnego, a jedno z nich dostarcza również dowodów na uzyskiwane dzięki blokowaniu sygnału zależnego

od IL-6 spowalniające postępu destrukcji stawowej w obrazowaniu radiologicznym. Na pozytywną ocenę nowego leku antycytokinowego wpływa także korzystny profil bezpieczeństwa, w tym brak poważnych działań niepożądanych bądź istotnego w przypadku innych czynników biologicznych ryzyka rozwoju zakażeń oportunistycznych, w tym gruźlicy bądź chorób rozrostowych układu krwiotwórczego. Analiza skutków terapeutycznych wynikających z podawania przeciwciała hamującego wiele procesów zależnych od wielofunkcyjnej i istotnej dla złożonych mechanizmów immunoregulacyjnych cytokiny, jaką jest IL-6, umożliwia poznawanie jej roli w patogenezie nie tylko reumatoidalnego zapalenia stawów, ale także wielu innych chorób zapalnych, autoimmunologicznych i rozrostowych.

Piśmiennictwo

1. Guerne PA, Zuraw BL, Vaughan JH, et al. Synovium as a source of interleukin 6 in vitro. Contribution to local and systemic manifestation of arthritis. *J Clin Invest* 1989; 83: 585-592.
2. Houssiau FA, Devogelaer JP, van Damme J, et al. Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 784-788.
3. Yoshizaki K, Nakagawa T, Fukunaga K, et al. Isolation and characterization of B cell differentiation factor (BCDF) secreted from a human B lymphoblastoid cell line. *J Immunol* 1984; 132: 2948-2954.
4. Wolvekamp MC, Marquet RL. Interleukin-6: historical background, genetics and biological significance. *Immunol Lett* 1990; 24: 1-9.
5. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004; 113: 1271-1276.
6. Nakahara H, Song J, Sugimoto M, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1521-1529.
7. Tamura T, Udagawa N, Takahashi N, et al. Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11924-11928.
8. Ohsugi Y. Recent advances in immunopathophysiology of interleukin-6: an innovative therapeutic drug, tocilizumab (recombinant humanized anti-human interleukin-6 receptor antibody), unveils the mysterious etiology of immune-mediated inflammatory diseases. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 2001-2006.
9. Yoshimura A. Negative regulation of cytokine signaling. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 28: 205-220.
10. Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract* 2006; 11: 619-626.
11. Madhok R, Crilly A, Watson J, Capell HA. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlation with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 232-234.
12. Atsumi T, Ishihara K, Kamimura D, et al. A point mutation of Tyr-759 in interleukin 6 family cytokine receptor subunit gp 130 causes autoimmune arthritis. *J Exp Med* 2002; 196: 979-990.
13. Alonzi T, Fattori E, Lazzaro D, et al. Interleukin-6 is required for the development of collagen-induced arthritis. *J Exp Med* 1998; 187: 461-468.
14. Hata H, Sakaguchi N, Yoshitomi H, et al. Distinct contribution of IL-6, TNF-alpha, IL-1, and IL-10 to T cell-mediated spontaneous autoimmune arthritis in mice. *J Clin Invest* 2004; 114: 582-588.
15. Takagi N, Mihara M, Moriya Y, et al. Blockage of interleukin-6 receptor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2117-2121.
16. Mihara M, Kotoh M, Nishimoto N, et al. Humanized antibody to human interleukin-6 receptor inhibits the development of collagen arthritis in cynomolgus monkeys. *Clin Immunol* 2001; 98: 319-326.
17. Montero-Julian FA, Klein B, Gautherot E, Brailly H. Pharmacokinetic study of anti-interleukin-6 (IL-6) therapy with monoclonal antibodies: enhancement of IL-6 clearance by cocktails of anti-IL-6 antibodies. *Blood* 1995; 85: 917-924.
18. Wendling D, Racadot E, Wijdenes J. Treatment of severe rheumatoid arthritis by anti-interleukin 6 monoclonal antibody. *J Rheumatol* 1993; 20: 259-262.
19. Emilie D, Wijdenes J, Gisselbrecht C, et al. Administration of an anti-interleukin-6 monoclonal antibody to patients with acquired immunodeficiency syndrome and lymphoma: effect on lymphoma growth and on B clinical symptoms. *Blood* 1994; 84: 2472-2479.
20. Sato K, Tsuchiya M, Saldanha J, et al. Reshaping a human antibody to inhibit the interleukin 6-dependent tumor cell growth. *Cancer Res* 1993; 53: 851-856.
21. Nishimoto N, Kishimoto T. Inhibition of IL-6 for the treatment of inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 386-391.
22. Yoshizaki K, Nishimoto N, Mihara M, Kishimoto T. Therapy of rheumatoid arthritis by blocking IL-6 signal transduction with humanized anti-IL-6 receptor antibody. *Springer Semin Immunopathol* 1998; 20: 247-259.
23. Choy EHS, Isenberg DA, Garrod T, et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3143-3150.
24. Nishimoto N, Yoshizaki K, Maeda K, et al. Toxicity, pharmacokinetics and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. *J Rheumatol* 2003; 30: 1426-1435.
25. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004b; 50: 1761-1769.
26. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Long term safety and efficacy of tocilizumab in monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007: EULAR Abs OP0227.
27. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, CHARISMA study group. 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.
28. 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.
29. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in monotherapy, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in patients with active rheumatoid arthritis: Results from a 24-week double-blind phase III study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl. II): 59, Abst.OP0020.
 30. 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.
 31. Nagabhushanam V, Solache A, Ting LM, et al. Innate inhibition of adaptive immunity: *Mycobacterium tuberculosis*-induced IL-6 inhibits macrophage responses to IFN-gamma. *J Immunol* 2003; 171: 4750-4757.
 32. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004; 116: 305-311.
 33. Genovese MC, McKay JD, Evgeny L, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to a range of DMARDs: the TOWARD study; ACR Meeting 2007: Abstract: L15.