

Tocilizumab – přínos blokády interleukinu 6

Pavel Jeremiáš

Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň

Tocilizumab je novým biologickým lékem blokujícím účinky interleukinu 6, důležitého pleiotropního cytokinu hrajícího významnou roli v etiopatogenezi revmatoidní artritidy i dalších zánětlivých onemocnění. V léčbě revmatoidní artritidy je podáván zpravidla v dávce 8 mg/kg i. v. každé 4 týdny. Klinické studie potvrdily účinnost tocilizumabu u revmatoidní artritidy u různých skupin pacientů (s nedostatečnou odpovědí na metotrexát, na ostatní tradiční chodbu modifikující léky, se selháním léčby blokátory tumor nekrotizujícího faktoru). Jde o první biologický lék, u něhož byla prokázána vyšší klinická účinnost v monoterapii ve srovnání s metotrexátem. Tocilizumab snižuje aktivitu onemocnění hodnocenou pomocí validizovaných indexů a zpomaluje rovněž rentgenovou progresi onemocnění. V léčbě revmatoidní artritidy je tocilizumab evropskou lékovou agenturou indikován v kombinaci s metotrexátem k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u pacientů, kteří dostatečně neodpovídali nebo netolerovali předchozí terapii tradičními či biologickými chorobu modifikujícími léky. Ve srovnání s ostatními biologickými preparáty má tocilizumab srovnatelný bezpečnostní profil.

Klíčová slova: revmatoidní artritida, interleukin 6, biologická léčba, tocilizumab.

Tocilizumab – the contribution of interleukin-6 blockade

Tocilizumab (TCZ) is a novel biological drug blocking effect of interleukin-6, important pleiotropic cytokin, that plays important part in etiopathogenesis of rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. In travenous tocilizumab is given to patients with rheumatoid arthritis at dose of 8 mg/kg every four weeks. Clinical trials confirmed effect of tocilizumab in different groups (insufficient response to methotrexate, other conventional disease-modifying antirheumatic drugs, failure of tumor necrosis factor inhibitors). Tocilizumab is the first biological drug with proven higher clinical effect in monotherapy compared with methotrexate. Tocilizumab decreases affection activity assessed by evaluated indexes and also decelerate radiographic progression. European Medicine Agency approved tocilizumab in combination with methotrexate for the moderate and severe forms of active rheumatoid arthritis patients, who failed or did not tolerate traditional or biological disease modifying drugs. Tocilizumab has comparable safety profile in confrontation with other biologics.

Key words: rheumatoid arthritis, interleukin 6, biological treatment, tocilizumab.

Klin. farmakol. farm. 2011; 25(2): 80–84

Úvod

Revmatoidní artritida (RA) je závažné systémové zánětlivé onemocnění, které postihuje 0,5–1 % populace. RA vyvolává u pacientů chronickou bolest, ztuhlost a zhoršuje funkci a kvalitu života. Onemocnění je příčinou snížené schopnosti pracovat a až v polovině případů vede v průběhu deseti let k trvalé invaliditě (1). RA zkracuje život svých nositelů o 5–10 let, kdy příčinou předčasného úmrtí mohou být např. infekční komplikace, zvýšená incidence kardiovaskulárních příhod, komplikace léčby, cervikální myelopatie či amyloidóza (2). V posledních letech je vzhledem k závažnosti onemocnění snaha o co nejčasnější diagnostiku a léčbu tak, aby bylo možné dosáhnout pokud možno remise onemocnění a zabránit tak trvalému kloubnímu poškození. Léčba RA zahrnuje tzv. syntetické a biologické léky modifikující průběh choroby (DMARDs = Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs). Mezi syntetické nebo také tradiční DMARDs řadíme např. metotrexát (MTX) či leflunomid, do biologických DMARDs patří např. inhibitory TNF (tumor nekrotizující faktor), abatacept či rituximab. Rozšíření palety právě o inhibitory TNF znamenalo významný průlom

v léčbě RA. Zvláště účinná se ukázala tato terapie v řadě randomizovaných kontrolovaných studií při kombinaci těchto léků s některými klasickými DMARDs, především s metotrexátem a leflunomidem. Přesto 20–40 % pacientů léčených inhibitory TNF v kombinaci s DMARD či v monoterapii neodpovídá dostatečně na léčbu (3). Hledají se proto nové terapeutické strategie, které by využily dosavadních poznatků o etiopatogenezi onemocnění.

Interleukin 6

Interleukin 6 (IL-6) je jedním z klíčových cytokinů v patogenezi RA i řady dalších autoimunních onemocnění. Je produkován odlišnými typy buněk jako jsou např. T a B lymfocyty, monocyty, fibroblasty, osteoblasty, keratinocyty, endoteliální buňky, mesangiální buňky a některé buňky tumorů (4). Jedná se o pleiotropní cytokin s širokou škálou účinků. IL-6 reguluje imunitní odpověď, hematopoezu, akutní zánětlivou odpověď a ovlivňuje kostní metabolismus. Chronický zánět kloubů u RA je spojen s nadprodukcí IL 6 a jeho receptoru IL-6R. Tato nadprodukce vede k prolongovanému zánětu (5). Účinek IL-6 je zprostředkován komplexním

mechanismem (6), kdy se tento cytokin specificky váže na transmembránový receptor (IL-6R). Vznikne tak komplex IL-6/IL-6R, který ke svému dalšímu působení potřebuje spojení s molekulou gp130 – proteinem ubiquiterně se vyskytujícím v membráně celé řady buněk. Vazbou IL-6/IL-6R s molekulou gp130 vzniká aktivační komplex, jenž je translokován do jádra za pomoci dalších molekul, jakými jsou např. některé januskinázy. V jádře pak dochází k aktivaci přepisu příslušných genů. Existují též solubilní formy receptoru pro IL-6. Navázáním IL-6 na tyto solubilní receptory vzniká stimulační komplex, jenž navázáním na gp130 aktivuje i ty buňky, které neexprimují transmembránové formy IL-6R. Tento proces se nazývá transsignalizace.

Přehled účinků IL-6

IL-6 vede v játrech k vzestupu syntézy proteinů akutní fáze (CRP, fibrinogen, sérový amyloid A a haptoglobin (8, 9). Snižuje naopak syntézu albuminu s možnými projevy hypalbuminémie. IL-6 hraje kritickou roli v rozvoji anémie při chronickém zánětu. Indukuje totiž v játrech syntézu proteinu hepcidin, regulačního hormonu hladiny železa. Hepcidin se váže na transportní molekulu zvanou

ferroportin a inhibuje sekreci železa makrofágy a také jeho absorpci ve střevě. To vede ke snížené hladině železa a následně k rozvoji anémie (10). IL-6 indukuje rovněž diferenciaci osteoklastů, která vede u pacientů s RA k destrukci kloubů (11). Dalším z mnoha účinků IL-6 je stimulace exprese vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), který je nutný pro neovaskularizaci v hyperplastické synoviální tkáni pacientů s RA (12). Existují důkazy, že IL-6 ovlivňuje funkci leptinu, hormonu ovlivňujícího chuť k jídlu. To může vést ke kachexii, kterou vidíme u zánětlivých revmatických onemocnění (13). U RA dále IL-6 indukuje zrání B-lymfocytů a tvorbu autoprotilátek, např. revmatoidních faktorů. Donedávna vládlo přesvědčení, že existují pouze 2 typy pomocných T lymfocytů – Th1 a Th2. Přibývají důkazy o tom, že nedávno objevené Th17-lymfocyty mohou hrát důležitou roli v patogenezi autoimunitních onemocnění včetně RA. Ukázalo se, že IL-6 spolu s růstovým faktorem TGF-β podněcuje diferenciaci Th17-lymfocytů (14). Ty pak produkují cytokin IL-17, který napomáhá migraci ostatních imunitních buněk do periferních tkání a v důsledku vede k zesílení zánětlivé odpovědi.

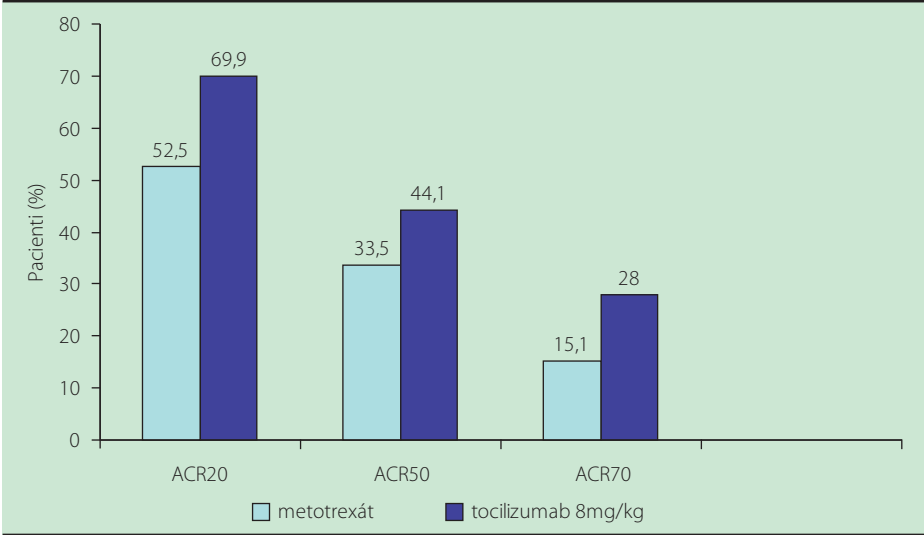
Tocilizumab

Tocilizumab (TCZ) je humanizovaná monoklonální protilátka, která se váže specificky na membránovou i rozpustnou část receptoru pro IL-6 (15), a tím inhibuje přenos signálu zprostředkovaného tímto cytokinem. Blokáda IL-6R u zvířecích modelů a u pacientů s RA pomocí této protilátky efektivně kontroluje lokální i systémovou manifestaci zánětu a blokuje rovněž destrukci chrupavky a kosti (16). V klinických studiích s tocilizumabem byl pozorován rychlý pokles reaktantů akutní fáze a tendence k normalizaci hladiny hemoglobinu. Tocilizumab (RoActemra®) je schválen EMA (European Medicines Agency) v kombinaci s MTX) k léčbě středně těžké až těžké aktivní RA u dospělých pacientů, kteří neodpovídají dostatečně nebo netolerují předchozí terapii jedním a/ nebo více tradičními DMARD či antagonisty TNF. V případě intolerance nebo nevhodnosti léčby MTX lze podávat TCZ v monoterapii. Přípravek je podáván ve specializovaných centrech biologické léčby formou 1 hodinové intravenózní infuze. Doporučená dávka je 8 mg/kg tělesné hmotnosti. Léčba by měla být zahájena a vedena lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou RA (17).

Farmakokinetika

Následující parametry (předpokládaný průměr ± SD, standardní odchylka) se odhadly pro

Graf 1. Účinnost tocilizumabu ve srovnání s metotrexátem ve studii AMBITION (24 týden)



Tabulka 1. Srovnání odpovědi na léčbu ve studii TAMARA ve srovnání s ostatními referenčními studiemi

Studie		Vstupní DAS28	LDAS (DAS28 ≤ 3,2)	Remise (DAS28 < 2,6)
DMARD-IR	TAMARA	6,0	63 %	53 %
	OPTION	6,8	–	27 %
	TOWARD	6,7	45 %	30 %
Anti-TNF-IR	TAMARA	6,1	50 %	41 %
	RADIATE	6,8	51 %	30 %

DMARD-IR = pacienti s neadekvátní odpovědí (IR= inadequate response) na léčbu DMARD

Anti-TNF-IR = pacienti s neadekvátní odpovědí na terapii anti TNF

DAS28 = disease activity score

LDAS = low disease activity score (nízká aktivita dle hodnocení DAS28)

Tabulka 2. Vedlejší účinky tocilizumabu a navrhovaná opatření

Vedlejší účinek	Postup
Infekce kůže a měkkých tkání	Standardní ATB léčba. Přerušit podávání TCZ na 1 měsíc, poté opět zahájit léčbu, pokud je infekce vyléčena
Abnormální jaterní transaminázy	Monitorovat 1 × měsíčně prvních 6 měsíců. Vynechat TCZ, pokud hodnota JT přesahuje ULN > 5 × Přerušit TCZ, pokud hodnota JT 3–5 × přesahuje ULN Upravit dávku souběžně podávaného MTX, pokud hodnota JT 1–3 × přesahuje ULN
Hypercholesterolemie	Monitorace 2–3 během prvních 6 měsíců a poté 1 × ročně. Pokud je hladina zvýšená, léčba statiny dle lokálních guidelines
Neutropenie	Monitorace 1 × měsíčně prvních 6 měsíců Ukončit léčbu, pokud je hodnota < 0,5 Přerušit na 1 měsíc, pokud je hodnota v rozmezí 0,2–1 Žádná opatření, pokud je hladina > 1
Anafylaxe	Pečlivá monitorace TK během prvních 6ti infuzí Znovu již nezahajovat léčbu, pokud dojde k významnému poklesu BP nebo pacient nedokončí předchozí infuzi

dávku 8 mg/kg TCZ podávanou jednou za 4 týdny: plochy pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) v rovnovážném stavu = 35 000 ± 15 500 h µg/ml, minimální koncentrace (C_{min}) = 9,74 ± 10,5 µg/ml a maximální koncentrace (C_{max}) = 183 ± 85,6 µg/ml. Rovnovážný stav po prvním podání byl dosažen po 8 týdnech u AUC a po 20 týdnech u C_{min}. U pacientů s RA je centrální dis-

tribuční objem 3,5l a periferní objem distribuce 2,9l, což vede k distribučnímu objemu 6,4l v rovnovážném stavu. Po intravenózním podání prochází přípravek RoActemra® bifázickou eliminací z cirkulace. Celková clearance TCZ byla závislá na koncentraci a je součtem lineární a nelineární clearance. Poločas (T_{1/2}) TCZ je závislý na koncentraci. V rovnovážném stavu po podání dávky

8 mg/kg každé 4 týdny efektivní $T_{1/2}$ klesá s poklesem koncentrace během dávkovacího intervalu od 14 do 8 dní. Populační farmakokinetické analýzy neprokázaly žádný vliv MTX, NSAID nebo kortikosteroidů na clearance TCZ. IL-6 potlačuje expresi jaterních enzymů CYP450, proto by při zahájení nebo ukončení terapie TCZ měli být pečlivě sledováni pacienti užívající léčivé přípravky metabolizované cestou CYP450 3A4, 1A2 nebo 2C19 (např. atorvastatin, blokátory kalciových kanálů, teofylin, warfarin, fenytoin, cyklosporin nebo benzodiazepiny). K udržení terapeutického účinku může být u těchto pacientů nutné zvýšení dávkování. Vzhledem k relativně dlouhému poločas eliminace ($T_{1/2}$) mohou účinky TCZ na aktivitu enzymů CYP450 přetrvávat i několik týdnů po ukončení terapie (17).

Klinická hodnocení u RA

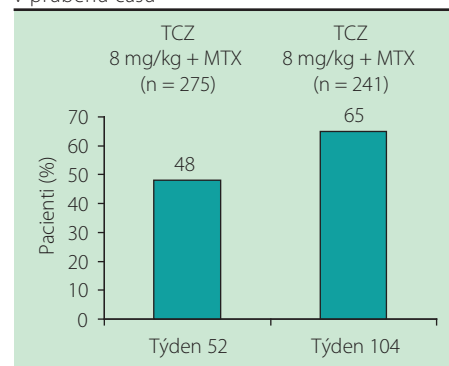
Ze studií II. fáze lze jmenovat evropskou studii CHARISMA (18), do které bylo zařazeno 359 nemocných s nedostatečnou odpovědí na léčbu MTX. Pacienti byli randomizováni do jedné ze sedmi skupin: k monoterapii TCZ v dávce 2, 4 nebo 8 mg/kg, k léčbě kombinací MTX s TCZ v dávce 2, 4, nebo 8 mg/kg, kontrolní skupina byla léčena pouze MTX. Jako nejúčinnější se ukázal TCZ v dávce 8 mg/kg v kombinaci s MTX. Do japonské studie SAMURAI, která hodnotila rtg progresi, bylo zařazeno celkem 306 nemocných s aktivní RA. Tito nemocní byli léčeni 52 týdnů TCZ v dávce 8 mg/kg nebo konvenčními DMARDs. Z výsledků studie vyplývá, že pacienti léčení TCZ progredovali statisticky významně pomaleji, než skupina léčená klasickými DMARD (19).

Dosud bylo publikováno 6 randomizovaných, dvojitě zaslepených multicentrických studií III. fáze u odlišných skupin pacientů. Do studie OPTION bylo zařazeno 623 pacientů s nedostatečnou odpovědí na MTX. Jednalo se o pacienty se středně až vysoce aktivní RA. V prvních 2 skupinách byl podáván TCZ v dávce 4 a 8 mg/kg, kontrolní skupinu tvořili pacienti léčení pouze MTX. Výsledky studie ukázaly ve 24. týdnů signifikantní zlepšení v odpovědi ACR 20, ACR50 a ACR 70 (20, 50, resp. 70% zlepšení v indexu hodnocení aktivity dle Americké koleje revmatologů) u pacientů léčených TCZ ve srovnání s placebovou skupinou. Přibližně čtvrtina pacientů léčených TCZ dosáhla remise dle kritérií DAS 28 (disease activity score), v placebové větvi dosáhlo této odpovědi méně než 1 % pacientů. TCZ rovněž signifikantně zlepšoval kvalitu života nemocných ve srovnání s placebem (hodnoceno pomocí dotazníku HAQ-DI).

Zlepšení těchto parametrů bylo vyšší u skupiny léčené dávkou 8 mg/kg (20). Účinnost monoterapie TCZ u pacientů se selháním léčby MTX v nízkých dávkách prokázala rovněž japonská studie SATORI (21). Studie AMBITION (22) hodnotila účinek TCZ v dávce 8 mg/kg v monoterapii u pacientů, z nichž většina dosud MTX léčená nebyla. Ve srovnávací skupině byl podáván 1 × týdně MTX. Ve všech důležitých kritériích klinické účinnosti se prokázal lepší efekt TCZ. Graf 1 znázorňuje odpověď podle kritérií ACR. Jednalo se vůbec o první studii, která ukázala statisticky vyšší klinický efekt biologického léku v monoterapii oproti MTX. Dvouletá studie LITHE byla zaměřena na prevenci strukturálního kloubního poškození. Tato studie zahrnovala 1 196 pacientů, kteří nedosahovali dostatečné klinické odpovědi při terapii MTX (23). Každé čtyři týdny byl pacientům podáván TCZ v dávce 4 nebo 8 mg/kg, nebo placebo po dobu 52 týdnů v kombinaci se stabilní dávkou MTX. Po týdnů 52 mohli všichni pacienti pokračovat v otevřené fázi léčby s tocilizumabem v dávce 8 mg/kg. Z pacientů, kteří dokončili studii a byli původně randomizováni do skupiny s placebem + MTX, pokračovalo 86 % pacientů v otevřené fázi léčby tocilizumabem v dávce 8 mg/kg v roce 2. Při hodnocení rentgenové progresi onemocnění pomocí Genantovy modifikace Sharpova skóre v týdnů 52 a 104 bylo prokázáno, že TCZ signifikantně zpomaluje rtg progresi v porovnání s placebem (rozdíl vs. placebo: 74 % v týdnů 52 a 81 % v týdnů 104). V průběhu času rovněž narůstal počet pacientů, kteří dosáhli DAS28 remise, což dokumentuje graf 2.

Studie TOWARD (24) hodnotila 1 220 pacientů, kteří neodpovídali dostatečně na dosavadní revmatologickou terapii včetně jednoho nebo více DMARD. Každé čtyři týdny byl pacientům podáván tocilizumab v dávce 8 mg/kg nebo placebo v kombinaci se stálou dávkou DMARD. Signifikantně vyšší klinická účinnost kombinace TCZ + DMARD byla patrná již po 2 týdnech léčby. V klinickém hodnocení RADITE (25) byla prokázána účinnost kombinované léčby TCZ a MTX u pacientů, kteří dostatečně neodpovídali nebo netolerovali terapii jedním nebo více TNF antagonisty. V revmatologii sice zatím neexistují přímé head to head studie, které by porovnály 2 biologické léky proti sobě. V takovém případě lze využít nepřímého srovnání s využitím statistických metod, jakou je např. metoda MTC (mixed treatment to comparison), kdy je vypočítáván relativní efekt jednotlivých preparátů vůči placebu. V loňském roce byla publikována analýza zahrnující 18 randomizovaných placebem kon-

Graf 2. Dosažení DAS28 remise ve studii LITHE v průběhu času



trolovaných studií, do kterých bylo zařazeno celkem 10 419 pacientů: 3 studie s TCZ, 11 studií s preparáty anti TNF, 2 studie s abataceptem a 2 studie s rituximabem. Výše zmíněným statistickým výpočtem pomocí MTC byla prokázána o něco větší účinnost TCZ ve srovnání s ostatními biologickými léky v ovlivnění odpovědi ACR 70 (26). Cílem 5leté extenční studie (STREAM) bylo posoudit dlouhodobou bezpečnost a účinek TCZ 8 mg/kg v monoterapii u 143 pacientů (27). 48 pacientů studii nedokončilo, převážná většina pro nežádoucí účinky a pouze 1 pacient pro nedostatečnou účinnost. Frekvence SAE byla 27,5 případu na 100 pacientoroků, z čehož frekvence závažných infekcí činila 5,7 případu na 100 pacientoroků. Odpověď ACR 20, 50 a 70 dosáhlo v 5. roce sledování 77 %, 59 % a 38 %. Remise hodnocená jako DAS 28 < 2,6 byla dosažena u 55 % pacientů. STREAM tak byla první studií, která demonstrovala bezpečnost a účinek monoterapie TCZ u DMARD rezistentních pacientů i v dlouhodobém sledování.

Cílem studie německých autorů TAMARA (28) bylo zhodnotit účinnost TCZ v reálné klinické praxi u heterogenní populace pacientů, 286 pacientů ze 70 německých center. Jednalo se o 24. týdenní otevřenou multicentrickou studii fáze III. Tocilizumab v dávce 8 mg/kg byl přidán k zavedené léčbě DMARDs (9 pacientů dostávalo tocilizumab v monoterapii). Zařazení byli pacienti se středně těžkou až těžkou RA s dobou trvání minimálně 6 měsíců, kteří nedostatečně odpovídali na stabilní dávku konvenčních nebo biologických DMARD. Primárním cílem bylo stanovit počet pacientů s nízkou aktivitou onemocnění (DAS28 ≤ 3,2) po 24 týdnech léčby. Sekundární cíle hodnotily odpověď ACR 20, 50 a 70, odpověď EULAR (Evropská liga proti revmatizmu), remisi dle DAS 28, CDAI (Clinical Disease Activity Index), a konečně kvalitu života a bezpečnost léčby. V týdnů 24 mělo 57 % pacientů odpověď DAS28 ≤ 3,2 a 47,6 % pacientů dosáhlo remise. Byl pozorován rychlý nástup účinku

již v prvních týdnech léčby. Tabulka 1 ukazuje odpověď dle DAS 28 ve 24 týdnů v komparaci s ostatními referenčními studiemi.

Ve studii TAMARA nebyly pozorovány rozdíly v odpovědi na léčbu mezi pacienty s přítomností či bez přítomnosti revmatoidního faktoru. Rychlé zlepšení bolesti, ranní ztuhlosti a únavy bylo zřetelné již po první infuzi a odrazilo se i v hodnocení kvality života. Bezpečnostní profil byl ve shodě s předchozími údaji z mezinárodních klinických studií. Většina nežádoucích příhod byla mírné až střední intenzity – bez nutnosti ukončení léčby. Studie potvrdila, že i bez striktních vstupních a vyřazujících kritérií lze v běžné klinické praxi dosáhnout výsledků srovnatelných s mezinárodními studiemi prováděnými na přísně selektovaných skupinách pacientů. Celkový přehled bezpečnosti a účinku TCZ v 8 randomizovaných kontrolovaných studiích podávajících nejnověji publikovaná data z Cochranské databáze (29), která zahrnuje 3 334 pacientů, z toho 2 233 léčených TCZ a 1 101 kontrol. Dávka TCZ v těchto studiích byla 8 mg/kg každé 4 týdny a obdrželo jí 1 561 pacientů. Z výsledků vyplývá, že u nemocných užívajících konkomitanti MTX byla ve srovnání s placebem dlouhodobě signifikantně větší pravděpodobnost dosažení odpovědi ACR 50 (38,8 % vs. 9,6 %), remise dle DAS 28 (30,5 % oproti 2,7 %), a poklesu HAQ. Celkově nebyly signifikantní statistické rozdíly v počtu závažných nežádoucích účinků (0,8 % vs. 0,7 %), či přerušení léčby pro n.ú. (4,9 % vs. 3,7 %; RR 1,4; 95 % CI 0,9; 2,1). Nicméně nemocní léčení TCZ měli signifikantně vyšší pravděpodobnost, že se u nich nějaký nežádoucí účinek objeví (74 % vs. 65 %; RR 1,05; 95 % CI 1,03; 1,07). Ve **schválené dávce** 8 mg/kg každé 4 týdny je TCZ lepší ve snížení aktivity RA a zlepšení funkce, pokud je podáván k kombinaci s MTX či jiným DMARD. Léčba TCZ byla asociována se signifikantním vzestupem hladin krevních lipidů a výskytu nežádoucích účinků obecně, nebyl však signifikantní rozdíl ve výskytu vážných n.ú.

Využití tocilizumabu u dalších onemocnění

Vzhledem k předpokládanému univerzálnímu účinku na snížení zánětlivé odpovědi je zkoušen tocilizumab i u dalších onemocnění. Zatímco v Evropě je TCZ využíván zatím pouze k léčbě RA, v Japonsku je schválen rovněž k léčbě JIA (juvenilní idiopatické artritidy) a také Castelmanovy choroby- vzácného proliferativního hematologického onemocnění, charakterizovaného nenádorovou proliferací B lymfocytů v lymfatických uzlinách.

V literatuře jsou již publikovány první kauzistiky popisující úspěšné použití TCZ u ankylozující spondylitidy, Behcetovy nemoci, revmatické polymyalgie, Takayasuovy arteritidy, relabující polychondritidy, Crohnovy nemoci aj.

Nežádoucí účinky

Dle EMA byly nejčastějšími zaznamenanými nežádoucími účinky u pacientů léčených TCZ v monoterapii nebo v kombinaci s tradičními DMARD infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, bolest hlavy, hypertenze a zvýšení ALT.

Infuzní reakce

V souvislosti s infuzním podáním TCZ byly zaznamenány závažné reakce přecitlivělosti u přibližně 0,3 % pacientů.

Imunogenicit

Protilátky proti TCZ byly detekovány v séru přibližně 2 % léčených pacientů, u 11 % z nich musela být terapie přerušena nebo vynechána pro výskyt hypersenzitivních reakcí. Neutralizační protilátky byly detekovány u 1 % nemocných léčených TCZ. Nebyla pozorována korelace těchto protilátek s klinickou odpovědí (32).

Infekce

Nejzávažnějšími infekcemi v klinických studiích byly pneumonie, infekce močového traktu, celulitida, herpes zoster, gastroenteritida, divertikulitida, sepse a bakteriální artritida. Frekvence závažných infekcí u monoterapie TCZ byla 3,6 případu na 100 pacientoroků oproti 1,5 případu na 100 pacientoroků v placebové skupině. Celková frekvence fatálních infekcí byla velmi nízká (30, 31). Příznaky infekce mohou být během léčby TCZ zastřeny vzhledem ke schopnosti TCZ snižovat hladinu CRP a potlačovat celkové příznaky infekce. Léčba TCZ by neměla být zahájena u pacientů s aktivní infekcí, stejně tak by měla být v průběhu infekce tato terapie přerušena.

Tuberkulóza

IL-6 se na rozdíl od blokátorů anti-TNF nepodílí na tvorbě granulomů, ve studiích s TCZ nebyl zaznamenán žádný případ TBC (33). Přesto je doporučeno, stejně jako u jiných biologických léků, provést vyšetření k vyloučení latentní TBC. Pacienti s prokázanou latentní TBC by měli být před zahájením léčby TCZ přeléčeni standardní antimykobakteriální terapií.

Operační zákroky

Vliv IL-6 na hojení ran není zatím ještě objasněný (34). Je možné, že hojení ran může být

během léčby TCZ zpomalené a navíc mohou být potlačeny symptomy infekce. Je proto vhodné napláňovat chirurgický výkon s odstupem nejméně 14 dnů od podání poslední infuze.

Hematologické odchylky

Neutropenie byla opakovaně reportována v řadě studií s TCZ (25, 36–39). Přestože byl zaznamenán pokles hladiny neutrofilů pod 1,000/mm³, nebyl tento pokles asociován s manifestací infekce. Za přechodnou povahu neutropenie je zodpovědná marginace neutrofilů z cirkulace do kostní dřeně (19). Vzácně je během léčby pozorován rovněž pokles trombocytů, který není asociován s krvácivými komplikacemi. Krevní obraz je nutné kontrolovat 4 až 8 týdnů po zahájení terapie.

Malignity

Zatím není jasné, zda blokáda IL-6 může vést k progresi malignity (35). IL-6 indukuje u onkologických pacientů kachexii, ale může rovněž inhibovat proliferaci některých typů buněk (36). V studiích s TCZ bylo zaznamenáno nádorové onemocnění u 15 pacientů (1,37 případu na 100 pacientoroků) ve srovnání s 8 případy malignity u pacientů s placebem (1,32 případu na 100 pacientoroků) (37). Analýzy extenčních studií nepotvrdily zvýšené riziko malignit. Podobně jako u doporučení pro léčbu preparáty anti TNF by mělo být nádorové onemocnění před zahájením léčby TCZ vyloučeno.

Lipidové spektrum

Pacienti s RA mají zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění, proto by měli být standardně monitorováni. U pacientů léčených tocilizumabem bylo pozorováno zvýšení lipidových parametrů, včetně hladiny triglyceridů, celkového, LDL i HDL cholesterolu.

Například ve výše citované japonské studii SAMURAI byl vzestup celkového cholesterolu popsán u 38 % nemocných léčených TCZ v monoterapii. Zatím není jasné, zda změny v lipidovém spektru ovlivňují kardiovaskulární morbiditu a mortalitu pacientů s RA, neboť aterosklerotický index a poměr celkového cholesterolu vůči HDL cholesterolu je ovlivněn jen minimálně. Potenciálně vyšší riziko vyplývající ze vzestupu hladiny lipidů by mohlo být pravděpodobně vyváženo účinným potlačením zánětlivé odpovědi iniciované bloádou IL-6, neboť snížení aktivity chronického zánětu má obecně u pacientů s RA kardioprotektivní vliv. V dosud provedených studiích byly kardiovaskulární komplikace sice hlášeny vzácně, ale doba sledování byla relativně

krátká. Bude proto třeba uspořádat dlouhodobé randomizované kontrolované studie zaměřené na tuto problematiku. Dále bude nutné zhodnotit kardiovaskulární riziko u nemocných s již preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním či diabetem.

Gastrointestinální nežádoucí účinky

V klinických studiích s TCZ provedených v Evropě bylo často hlášeno mírné až středně závažné zvýšení jaterních transamináz, zvláště při kombinaci TCZ s DMARD. V japonských studiích tyto nálezy nebyly reportovány. Během léčby TCZ je doporučeno monitorovat hladinu jaterních enzymů, obzvláště to platí pro kombinaci s MTX (38). V klinických studiích s TCZ bylo hlášeno několik vážných případů perforace tlustého střeva s peritonitidou, zvláště u pacientů s divertikulózou. Je možné, že léčba TCZ může maskovat symptomy divertikulitidy, u pacientů s anamnézou intestinální ulcerace nebo divertikulitidy je proto nutná zvýšená opatrnost před i v průběhu léčby TCZ.

Těhotenství a laktace

Vzhledem k absenci údajů o podávání TCZ těhotným ženám, by lék neměl být podáván během těhotenství. Ženy ve fertilním věku by měly během léčby a 6 měsíců po jejím ukončení používat účinnou metodu antikoncepce. Není známo, zda je TCZ vylučován do mateřského mléka. K dlouhodobému posouzení vlivu TCZ na průběh těhotenství a dopady na dítě byl zřízen registr vedený firmou Genentech, závěrečná zpráva bude uveřejněna v r. 2017.

Tabulka 2 (39) znázorňuje některé vedlejší účinky léčby TCZ a navrhovaná řešení.

Závěr

Tocilizumab je novým biologickým lékem blokujícím účinky IL-6, důležitého pleiotropního cytokinu hrajícího významnou roli v etiopatogenezi RA i řady dalších zánětlivých onemocnění. V léčbě revmatoidní artritidy je podáván zpravidla v dávce 8 mg/kg i.v. každé 4 týdny v kombinaci s MTX či jiným DMARD, účinná je i monoterapie. Randomizované placebo kontrolované studie potvrdily účinnost TCZ v léčbě RA u různých skupin pacientů (nedostatečná odpověď na MTX, na ostatní tradiční DMARD, selhání léčby blokátory anti – TNF). TCZ Je prvním biologickým léčivem, u něhož byla prokázána vyšší klinická účinnost ve srovnání s MTX. Tocilizumab snižuje aktivitu onemocnění hodnocenou pomocí všech validizovaných indexů a zpomaluje rovněž rentgenovou progresi

onemocnění. Díky svému mechanismu účinku také přímo ovlivňuje řadu mimokloubních projevů RA včetně anémie. Perspektivní se zdá být použití TCZ i u jiných zánětlivých onemocnění, např. v Japonsku je TCZ již schválen pro léčbu juvenilní idiopatické artritidy a Castelmanovy choroby. Ve srovnání s ostatními biologickými léky má TCZ srovnatelný bezpečnostní profil, výhodou je absence infekce TBC. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří vedle infekcí, vzestup hladiny krevních lipidů, hematologické odchylky a elevace jaterních transamináz. Vzácnou, ale závažnou komplikací léčby může být perforace tlustého střeva, zvláště u pacientů s divertikulózou. Vzhledem k potlačení klinických i laboratorních projevů zánětu vyžadují tito pacienti zvláštní pozornost. Celkově pečlivá monitorace s pravidelnou kontrolou laboratorních ukazatelů je nezbytnou podmínkou léčby u všech pacientů léčených tocilizumabem.

Literatura

1. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, et al. Severe functional declines, work disability and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 864–872.
2. Pavelka K, Vencovský J. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. *Čes Revmatol* 2010; 4: 182–191.
3. Vander Cruyssen B, Van Looy S, Wyns B, et al. Four-year follow-up of infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients with long-standing refractory disease: attrition and long-term evolution of disease activity. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 112.
4. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol*. 1993; 54: 1–78.
5. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(Suppl 2): S2.
6. Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2006; 11: 619–626.
8. Gauldie J, Richards C, Harnish D, et al. Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 7251–7255.
9. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990; 265: 621–636.
10. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004; 113: 1271–1276.
11. Tamura T, Udagawa N, Takahashi N, et al. Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 11924–11928.
12. Nakahara H, Song J, Sugimoto M, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2003; 48: 1521–1529.
13. Jourdan M, Bataille R, Seguin J, et al. Constitutive production of interleukin-6 and immunologic features in cardiac myxomas. *Arthritis Rheumatol* 1990; 33: 398–402.
14. Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells. *Curr Opin Immunol* 2007; 19: 281–286.
15. Mihara M, Kasutani K, Okazaki M, et al. Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mIL-6R and sIL-6R,

but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family. *Int Immunopharmacol* 2005; 5: 1731–1740.

16. Fonseca JE, Santos MJ, Canhã H, et al. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 538–542.

17. www.emea.europa.eu.

18. 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.

19. 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: 1162–1206.

20. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 987–997.

21. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): Significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 12–19.

22. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 88–96.

23. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: Results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum* 2010; 63: 609–621.

24. 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.

25. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1516–1523.

26. Bergman GJ, Hochberg MC, Boers M, et al. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum*. 2010; 39: 425–441.

27. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1580–1584.

28. Burmestre GR, Feist E, Kellner H, et al. Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIIb real-life study (TAMARA). *Ann Rheum Dis* 2010 Dec 27. (Epub ahead of print).

29. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a cochrane systematic review. *J Rheumatol* 2011; 38: 10–20.

30. Genentech Actemra®. Prescribing Information. Available at: <http://www.gene.com/gene/products/information/actemra/pdf/pi.pdf>.

31. Patel AM, Moreland LW. Interleukin-6 inhibition for treatment of rheumatoid arthritis: A review of tocilizumab therapy. *Drug Des Devel Ther* 2010; 4: 263–278.
32. Genentech. Actemra (tocilizumab) injection prescribing information. South San Francisco, CA; 2010 Jan.
33. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50: 552–562.
34. Biffi WL, Moore EE, Moore FA, Peterson VM. Interleukin-6 in the injured patient. Marker of injury or mediator of inflammation? *Ann Surg* 1996; 224: 647–664.
35. Yamanaka H, Nishimoto N, Inoue E, et al. Incidence of malignancies in Japanese rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in comparison to those in an observational cohort Japanese patients and a Japanese population database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(Suppl II): 122.
36. Hong DS, Angelo LS, Kurzrock R. Interleukin-6 and its receptor in cancer. Implications for translational therapeutics. *Cancer* 2007; 110: 1911–1928.
37. van Vollenhoven RFSD, Furie R, Krasnow I, et al. Long-term safety and tolerability of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis and a mean treatment duration of 2.4 years. *Proceedings of the American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting*; 2009 Oct 17–21. Philadelphia, PA.
38. Koike R, Harigai M, Atsumi T, et al. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 351–357.
39. Jones G, Ding C. Tocilizumab: a review of its safety and efficacy in rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2010; 3: 81–89.

MUDr. Pavel Jeremiáš*Oddělení klinické farmakologie FN Plzeň**Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň-Bory**jeremiasp@fnplzen.cz*
