

Inhibitori interleukina-6 u liječenju reumatoidnog artritisa

Kuhar, Ema

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:899568>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-23**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ema Kuhar

**Inhibitori interleukina-6 u liječenju
reumatoidnog artritisa**

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za fizikalnu medicinu i opću rehabilitaciju pod vodstvom prof. dr. sc. Porina Perića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Popis kratica

RA – reumatoidni artritis

TNF- α – tumorski faktor nekroze alfa

IL – interleukin

IL-6 – interleukin-6

IL-6R – interleukin-6 receptor

RF – reumatoidni faktor

ACPA – Anti-citrullinated protein antibody

Ig – imunoglobulin

T2T – treat-to-target

DMARD – eng. skraćena za disease modifying antirheumatic drugs, a uglavnom prihvaćeni hrvatski prijevod za ovaj pojam - lijekovi koji modificiraju tijek bolesti

csDMARD – konvencionalni DMARD

bDMARD – biološki DMARD

tsDMARD - ciljani sintetski DMARD

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi

kDa – mjerna jedinica kilodalton

IL-6Ra – interleukin-6 receptor, podjedinica alfa

gp130 - glikoprotein 130, IL-6R podjedinica beta

STAT3 - transduktor signala i aktivator transkripcije 3

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

Ras/MAPK - Ras/mitogen-aktivirani protein kinaza

PI3K/Akt - fosfoinozimid 3-kinaza/Akt

TGF- β - transformirajući čimbenik rasta beta

Treg - regulatorne T stanice

MCP-1 - monocitni kemotaktički protein-1

VEGF – faktor rasta vaskularnog endotela

MMP – metaloproteinaze matriksa

RANKL - receptorski aktivator nuklearnog faktora kappa-B liganda

GM-CSF - faktor stimulacije kolonije granulocita-makrofaga

IFN – interferon

CRP - C-reaktivni protein

SAA - serumski amiloid A

AST - aspartat-aminotransferaza

ALT - alanin aminotransferaza

SAR - sarilumab

OKZ - olokizumab

SRK – sirukumab

LVL – levilimab

FDA - Američka agencija za hranu i lijekove

EMA - Europska agencija za lijekove

Sadržaj

Sažetak	
Summary	
UVOD.....	1
Reumatoidni artritis	1
Liječenje reumatoidnog artritisa	2
Interleukin 6	4
Patogeneza reumatoidnog artritisa: uloga interleukina 6	6
INHIBITORI IL-6 U LIJEČENJU REUMATOIDNOG ARTRITISA.....	8
Razvoj tocilizumaba	8
Tocilizumab – karakteristike	8
Tocilizumab - učinkovitost	9
Tocilizumab – sigurnost.....	10
Sarilumab – karakteristike.....	12
Sarilumab – efikasnost.....	13
Sarilumab – sigurnost	14
Terapija usmjerena prema IL-6 ili IL-6 receptoru.....	14
Olokizumab	15
Sirukumab.....	16
Istraživanje inhibitora IL-6: što znamo do sada	16
Inhibitori IL-6: Pregled razvoja i istraživanja.....	17
Clazakizumab	17

MEDI5117	17
Gerilimzumab.....	17
Inhibitori IL-6R: Pregled razvoja i istraživanja.	17
Levilimab	17
Vobarilizumab	18
TCZ biosimilarari.....	18
Cirkulirajući gp130	18
Zaključak.....	20
Zahvale	21
Literatura.....	22
Životopis.....	25

Sažetak

Inhibitori interleukina-6 u liječenju reumatoidnog artritisa

Ključne riječi: reumatoidni artritis, interleukin-6, inhibitori interleukina-6, tocilizumab

Reumatoidni artritis relativno je česta bolest te se smatra jednom od najčešćih oblika autoimunih bolesti sa zahvaćanjem zglobova. Od reumatoidnog artritisa boluje oko 0.5-1% svjetske populacije. Kontinuirani razvoj i unaprjeđenje lijekova za RA stoga su ključni za poboljšanje života oboljelih i smanjenje socijalno-ekonomskog tereta ove bolesti. Interleukin-6 signalni put od izuzetnog je značaja u upalnim i imunološkim procesima što ga čini i jednim od centralnih ciljeva u razvijanju lijekova za upalne bolesti među kojima je i RA. Istraživanje IL-6 citokina započelo je još 1980-ih, a s njim je započelo i otkrivanje raznih terapijskih mogućnosti u njegovom signalnom putu. Prvi biološki lijek, tocilizumab, odobren je za liječenje u EU još 2010. godine te pokazuje jako dobre rezultate što je potaknulo daljnji razvoj inhibitora IL-6 kao obećavajuće terapije za RA.

Summary

Interleukin-6 inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis

Keywords: rheumatoid arthritis, interleukin-6, interleukin-6 inhibitors, tocilizumab

Rheumatoid arthritis is a relatively common disease and is considered one of the most prevalent forms of autoimmune diseases affecting the joints. Approximately 0.5-1% of the world's population suffers from rheumatoid arthritis. Continuous development and improvement of treatments for RA are therefore crucial to enhance the quality of life for patients and reduce the socio-economic burden of this disease. The interleukin-6 signaling pathway plays a pivotal role in inflammatory and immune processes, making it a central target in the development of therapies for inflammatory diseases, including RA. Research on IL-6 cytokine began in the 1980s, leading to the discovery of various therapeutic possibilities within its signaling pathway. The first biological drug, tocilizumab, was approved for treatment in the EU as early as 2010, demonstrating outstanding results that spurred further development of IL-6 inhibitors as promising therapies for RA.

UVOD

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis (RA) je kronična, sustavna, autoimuna, upalna bolest nepoznate etiologije. Primarno zahvaća sinovijalne zglobove, te tipična prezentacija uključuje sustavnu upalu i simetrični poliartritis (1). Distribucija ove bolesti očituje se diljem svijeta u 0,5 – 1% populacije, a razlika među spolovima očituje se u 3 puta učestalijem obolijevanju žena naspram muškaraca. Bolesnici obolijevaju najčešće u dobi između 30-e i 50-e godine života (1). Iako točna patogenezna još nije poznata, s vremenom se produbljuje shvaćanje određenih koraka koji dovode do nastanka RA (2). RA je multifaktorijalna bolest u kojoj određeni genetski (više od 100 lokusa je asociirano s rizikom i progresijom) i okolišni (pušenje, povišena tjelesna masa, mikrobiom) čimbenici dovode do nastanka i progresije RA (1). Interakcije između okolišnih i genskih čimbenika dovode do gubitka tolerancije na autoantigene koji sadrže citrulinski ostatak. Zatim se anticitrulinski odgovor inducira u T i u B stanicama. Upalni odgovor se lokalizira u zglobu te se sinovitis održava putem pozitivnih povratnih petlji kojima se potiču i sustavni poremećaji (2). Stanice koje pokazuju disfunkciju te su time i važne u imunopatogenezi RA su: sinovijalne stanice, osteoklasti, sinovijalne B stanice, sinovijalni fibroblasti i T stanice (1). Ključne molekule i citokini uključeni u patogenezu RA su: TNF- α , IL-1, IL-7, IL-15, IL-17A, IL-17F, IL-18, IL-21, IL-23, IL-32, i IL-33 (2). Autoantitijela prisutna u oboljelih su RF i protutijela na ciklički citrulinirani peptid (anti-CCP ili ACPA). RF su autoantitijela imunoglobulinske klase M (najčešće klinički testiran), G ili A, usmjerena na Fc dio IgG, te se nalaze u 75-80% oboljelih. Unatoč tome, nepostojanje ovog autoantitijela ne isključuje dijagnozu. Također, RF ima malu prediktivnu vrijednost u generalnoj populaciji. ACPA su autoantitijela specifičnija i senzitivnija za dijagnozu RA (1).

Tipična klinička prezentacija bolesnika oboljelog od RA uključuje progresivni, simetrični, periferni poliartritis. Upala se očituje ukočenošću (osobito jutarnjom), oteklinom i boli u zglobovima šaka (metakarpofalangealnim i proksimalnim interfalangealnim, interfalangealnim zglobovima palčeva), zapešća, i metatarzofalangealnim zglobovima stopala u ranoj fazi bolesti. Drugi sinovijalni zglobovi gornjih i donjih udova, laktovi, ramena, gležnjevi i koljena, također su često zahvaćeni, poglavito u kasnijoj fazi bolesti (1). Izvanzglobne manifestacije RA uključuju supkutane čvoriće i tenosinovitis, a ostale izvanzglobne manifestacije i komplikacije pokazuju sve manju incidenciju zbog sve bolje kontrole bolesti liječenjem (1). Bolesnici se mogu prezentirati s anemijom, vaskulitisom, skleritisom/episkleritisom, amiloidozom bubrega, neuropatijama i afekcijom pluća i srca (1). RA kao kronična i progresivna bolest ima višestruk i često težak utjecaj na život bolesnika te se može očitovati nebrojenim poteškoćama koje smanjuju kvalitetu života. Poremećaji spavanja i depresija česti su poremećaji prisutni u oboljelih od RA (3). Zatim, RA se pokazuje kao samostalan čimbenik koji doprinosi kardiovaskularnim bolestima i osteoporozi (3). Stope mortaliteta čak su dva puta više u oboljelih od RA nego u općoj populaciji (3). Iako potpuno izlječenje još nije moguće, postoji učinkovita terapija koja omogućava dobru kontrolu bolesti ili postizanje remisije, te sprječava nastanak deformiteta i invalidnosti koji se viđaju u bolesnika s nekontroliranom bolešću (1).

Liječenje reumatoidnog artritisa

Kao što je već napomenuto, trenutno ne postoji mogućnost izlječenja reumatoidnog artritisa farmakoterapijom ili nekom drugom metodom liječenja. Međutim, rano započinjanje liječenja i učinkovita kontrola bolesti tijekom života bolesnika mogu rezultirati vrlo niskom aktivnošću bolesti ili čak remisijom. To značajno poboljšava

kvalitetu života bolesnika, smanjuje smrtnost i invaliditet. Rano započinjanje liječenja je ključno, jer je odgovor na liječenje u početnim fazama bolesti bolji, a pozitivni odgovor na liječenje se povezuje s povoljnijim dugoročnim ishodima (4). 2010. godine objavljen je su smjernice za liječenje reumatoidnog artritisa treat-to-target (T2T) pristupom. Prije toga, reumatoidni artritis se liječio konvencionalnim pristupom, no pokazalo se kako je učinkovitije slijediti definirani protokol liječenja s ciljem postizanja unaprijed određenog terapijskog cilja. T2T protokol razvijen je kako bi se poboljšala kontrola bolesti u kliničkoj praksi te pruža smjernice za liječenje bolesnika s ciljem postizanja niske aktivnosti bolesti ili remisije, bilo da je RA u ranoj ili poodmakloj fazi. Jedno od ključnih načela uključuje mjerenje i praćenje pokazatelja aktivnosti bolesti; poput broja bolnih i otečenih zglobova, opće procjena liječnika i/ili bolesnika te laboratorijskih testova koji ukazuju na aktivnu upalu (4). Inicijalno liječenje reumatoidnog artritisa obično započinje kombinacijom glukokortikoida i konvencionalnih sintetskih antireumatskih lijekova koji modificiraju bolest (csDMARD). Iako glukokortikoidi imaju brojne nuspojave, brzo djeluju i imaju snažan učinak na suzbijanje simptoma bolesti, što je ključno tijekom razdoblja od 2 do 3 mjeseca potrebnog da se pokaže terapijski učinak csDMARD-a (1). Osim toga, većina bolesnikazahtijeva nesteroidne protuupalne lijekove (NSAID) kako bi učinkovito kontrolirali simptome poput jutarnje ukočenosti i bolova (1). Osnovu liječenja RA čine DMARD-ovi, te obuhvaćaju konvencionalne sintetske DMARD-ove (csDMARD-ove), biološke DMARD-ove (bDMARD-ove) i ciljane sintetske DMARD-ove (tsDMARD-ove). csDMARD-ovi čine prvu liniju osnovne terapije RA, pri čemu je metotreksat primarni csDMARD koji se preporučuje u smjernicama i koji se koristi kao prva linija u inicijalnom liječenju RA (3). csDMARD-ovi, kao monoterapija, ne dovode do željenog učinka u mnogih bolesnika te pokazuju samo djelomičnu

učinkovitost u kontroli bolesti zbog čega se često koriste u kombinaciji ili zamjenjuju (1). Ako se pokaže nedovoljan odgovor na početnu terapiju csDMARD-ovima, smjernice savjetuju uvođenje bDMARD-a u liječenje (3). Inhibitori TNF- α obično su prvi izbor među bDMARD-ovima. Ipak, približno 30% bolesnika ne pokazuju željen odgovor na ovu terapiju. To je dovelo do istraživanja alternativnih bDMARD-ova koji ciljaju različite putove u liječenju RA, poput inhibitora interleukina-6, inhibitora T stanica ili B stanica (3). Postizanje remisije i zadovoljavajuće kontrole bolesti kod svakog bolesnika predstavlja izazov koji zahtijeva individualizirani pristup. Unutar svih navedenih skupina lijekova postoji mnogo raznih mogućnosti, a svaki će bolesnik imati specifičan odgovor na različite lijekove i njihove kombinacije. Ovaj rad fokusira se na terapiju bDMARD-ovima - inhibitorima interleukina 6. U daljnjem tekstu obrađena je uloga interleukina 6 u patogenezi bolesti, a zatim i različite terapijske mogućnosti.

Interleukin-6

Interleukin-6 važan je proinflamatorni citokin koji pokazuje pleiotropnu aktivnost (5). Strukturno, IL-6 definira se kao glikoprotein molekularne težine 26kDa (6). Godine 1973. znanstvenici Sveučilišta Osaka otkrili su topivi faktor koji stimulira B stanice na proizvodnju protutijela, a izlučuje se od strane T stanica. Istodobno istraživači u Chugai Pharmaceuticalu istražuju nove mogućnosti liječenja autoimunih bolesti. Drugom polovicom 1980-ih, spomenute grupe započinju suradnju kako bi zajedničkim snagama produbile razumijevanje biološke uloge IL-6 u autoimunim bolestima te razvile inhibitore IL-6 kao moguću terapijsku opciju. Narednih godina provođena su preciznija istraživanja; 1986. kloniran je IL-6, 1988. kloniran je receptor za citokin IL-6R, a 1989. klonirana je druga podjedinica receptora, glikoprotein 130 (gp130) (7). Iste godine istraživani citokin imenovan je kao IL-6 (8). Signalni put IL-6

odvija se preko dvije već navedene receptorske komponente – ligand vezujući alfa lanac molekularne težine 80 kDa (IL-6Ra) i signalno-transducirajući beta lanac molekularne težine 130 kDa, gp130 (8). Signalni put započinje interakcijom IL-6 s IL-6Ra podjedinicom, a zatim IL-6/IL-6Ra par formira kompleks s gp130 podjedinicom. Dva IL-6/IL-6Ra/gp130 kompleksa tvore heksamerni kompleks potreban za daljnje odvijanje signalnog mehanizma (8). Daljnji mehanizam uključuje aktivaciju janus kinaze te transkripcijskog faktora STAT3. Fosforilirani STAT3 se po ulasku u jezgru veže na specifične dijelove DNA te započinje proces transkripcije. IL-6 također aktivira putove Ras/MAPK i PI3K/Akt (8). IL-6Ra izražen je na membranama malobrojnih stanica; na hepatocitima, monocitima/makrofazima, neutrofilima i nekim podtipovima T stanica. U klasičnoj signalizaciji, IL-6 prvo veže membranski receptor mL-6Ra, formirajući par IL-6/mL-6Ra započinje signalizaciju već opisanim mehanizmom. U trans-signalizaciji, IL-6 prvo formira par s cirkulirajućim sIL-6Ra, a zatim ovaj par formira kompleks s membranski vezanim gp130, koji je izražen na mnogim tipovima stanica. IL-6/sIL-6R/gp130 kompleks se zatim dimerizira te započinje signalizaciju u mnogo širem rasponu stanica (8). Smatra se kako klasična ili cis-signalizacija posreduje normalne homeostatske učinke, regeneraciju i protuupalnu aktivnost, dok trans-signalizacija posreduje sustavne proinflamatorne učinke (6). Zaštitni mehanizam očituje se u aktivnosti topivog gp130 koji može inhibirati IL-6 trans-signalizaciju vezivanjem za par IL-6/sIL-6R, čime se sprječava vezanje kompleksa za membranski vezan gp130. No, tijekom upale, povisuje se razina IL-6 u dovoljnoj mjeri da nadvlada ovaj zaštitni mehanizam, te prevladava trans-signalizacija što dovodi do sustavne upale (8).

Patogeneza reumatoidnog artritisa: uloga interleukina 6

Od 1970-ih do danas provedeno je mnoštvo istraživanja nastojeći otkriti ulogu IL-6. Danas je jasno kako IL-6 ima izrazito važnu ulogu u patogenezi RA, imunološkim abnormalnostima i specifičnostima te sustavnoj i unutarzglobnoj upali. Povišena vrijednost IL-6 u bolesnika s RA detektira se u sinovijalnoj tekućini i serumu (5). Sinovijalna ovojnica oboljelih od RA zadebljanog je intimalnog sloja, uz infiltraciju limfocita, formiranje limfoidnih folikula i povećanje krvnih žila. Relativno viša razina IL-6 u sinovijalnoj tekućini upućuje na stvaranje tog citokina iz upalno promijenjene sinovijalne ovojnice (5). Sinovijalna ovojnica sastoji se od dva tipa stanica: tip A sinovijalne stanice, koje uglavnom proizvode TNF i stanica sinovijalnih fibroblasta tipa B, koje ponajviše proizvode IL-6 (5). Rast i aktivacija sinovijalnih stanica tipa B autokrino su stimulirani TNF-om i IL-6. One dovode do zadebljanja sinovijalne ovojnice zahvaćenih zglobova, te proizvode mnoge signalne molekule poput metaloproteinaza matriksa (MMP), receptorskog aktivatora nuklearnog faktora kappa-B liganda (RANKL), faktora stimulacije kolonije granulocita-makrofaga (GM-CSF), interferona (IFN), koje dovode do simptoma tipičnih za RA (5). IL-6 može potaknuti proliferaciju sinovijalnih stanica i diferencijaciju osteoklasta putem izražavanja RANKL, što se povezuje s uništavanjem koštanog tkiva i razvojem osteoporoze. Dodatno, IL-6 i indirektno utječe na kost, sinergistički s citokinom IL-1 potiče proizvodnju metaloproteinaza iz sinovijalnih stanica, što dovodi do oštećenja hrskavičnog tkiva (6). IL-6 stimulira lokalnu upalu potičući endotelne stanice da proizvode IL-8 i monocitni kemotaktički protein-1 (MCP-1) koji će dovesti do izražavanja adhezivnih molekula i tako privući leukocite u zahvaćene zglobove (6). Prekomjerna produkcija VEGF dovodi do povećane angiogeneze i vaskularne propusnosti sinovijalnog tkiva (6). Osim lokalnih učinaka koji se pokazuju u početnoj

fazi upale, IL-6 sintetiziran u lokalnoj leziji difundirati će krvotokom te će u jetri poticati hepatocite na proizvodnju reaktanata akutne faze, poput CRP-a, fibrinogena i serumskog amiloida A (SAA) (8). Povećana proizvodnja ovih markera sustavne upale zatim dodatno aktivira imunološki sustav, što dovodi do sustavnih simptoma RA i kronične upale (8). Sustavni upalni simptomi i znakovi u bolesnika s RA su: povišena tjelesna temperatura, umor, poremećaji spavanja, slabost mišića, hiperkoagulabilnost i hipoalbuminemija (6). IL-6 potiče proizvodnju hepcidina, koji smanjuje razinu željeza u serumu i samim time i hemoglobin (6). IL-6 potiče diferencijaciju megakariocita u trombocite te bolesnici s RA-om često pate od trombocitoze (6). Kao što je ranije navedeno IL-6 je prvo otkriven kao čimbenik koji potiče proizvodnju antitijela djelujući na B stanice. Naknadno su otkrivene i druge brojne funkcije ovog citokina. IL-6 djeluje kao regulator diferencijacije i aktivacije CD4+ T stanica, kontrolira proliferaciju i otpornost T stanica u mirovanju na apoptozu. Taj učinak postiže se poticanjem proizvodnje IL-2 i aktivacijom STAT3 signalnog puta (6). IL-6 potiče diferencijaciju Th2 stanica i zaustavlja diferencijaciju Th1 stanica, te na taj način utječuće na funkciju T stanica (6). U prisutnosti transformirajućeg čimbenika rasta beta (TGF- β), IL-6 potiče diferencijaciju Th17 stanica, a inhibira diferencijaciju Treg. Navedena funkcija smatra se ključnom u razvoju autoimunih bolesti, samim time i RA, jer potiče nesklad između Th17 i Treg u korist proupalnih T stanica (6). Osim toga, IL-6 potiče razvoj T folikularnih pomagačkih stanica čiji produkt, IL-21, djeluje kao još jedan čimbenik diferencijacije B stanica (6). Evidentno je kako IL-6 na mnogobrojne načine potiče i održava lokalnu i sustavnu upalu u oboljelih od RA zbog čega je ovaj citokin i postao jedan od glavnih terapijskih ciljeva u borbi protiv RA, suzbijanja upale, simptoma i oštećenja.

INHIBITORI IL-6 U LIJEČENJU REUMATOIDNOG ARTRITISA

Razvoj tocilizumaba

Prethodno opisane činjenice dovele su do zaključka kako bi usmjeravanje na IL-6 moglo predstavljati novu i učinkovitu terapijsku strategiju za liječenje RA. Prvi u nizu razvijen je TCZ, humanizirano monoklonsko antitijelo protiv IL-6 receptora iz klase IgG1, zajedničkim istraživanjem već spomenutih znanstvenika farmaceutske tvrtke Chugai i Sveučilišta Osaka u Japanu (9). TCZ inhibira IL-6 posredovani signalni put vežući se i na mL-6R i na sIL-6R, te suzbija upalne učinke IL-6 inhibirajući dimerizaciju transmembranskog proteina gp130 (10). Godine 1997., Chugai Pharmaceuticals započeo je klinički razvoj TCZ-a za liječenje RA (11). Nakon sedam velikih randomiziranih kliničkih ispitivanja, intravenski TCZ (TCZ-IV) odobren je za liječenje RA u Japanu 2008. godine, u Europi 2009. godine, i u SAD-u 2010. godine (12). S obzirom na afinitete bolesnika razvijena je subkutana formulacija TCZ-a (TCZ-SC). TCZ-SC je odobren u Japanu i SAD-u 2013. godine, te u Europi 2014. godine (5). Od 2010. TCZ je dostupan za liječenje RA (3).

Tocilizumab – obilježja

Glavna obilježja tocilizumaba (TCZ) sažete su u tablici 1.

Tablica 1: Glavna obilježja TCZ-a i SAR-a. Prema Yip, Yim (2021), str. 2

Karakteristika	Tocilizumab	Sarilumab
Molekula	Rekombinantno humanizirano monoklonsko IgG1 antitijelo	Humano monoklonsko IgG1 antitijelo
Mehanizam djelovanja	Veže se na topljivi i membranski vezani IL-6R α	Veže se na topljivi i membranski vezani IL-6R α
Način primjene	IV ili SC	SC
Prezentacija	• IV infuzijska bočica • Napunjena SC štrcaljka • Autoinjektorska olovka s gumbom	• Napunjena SC štrcaljka • Autoinjektorska olovka bez gumba
Doziranje i učestalost	IV 4 ili 8 mg/kg svaka 4 tjedna SC 162 mg svaka 2 tjedna ili tjedno Povećati nisku početnu dozu prema kliničkom odgovoru ili smanjiti dozu za upravljanje laboratorijskim abnormalnostima	200 mg svaka 2 tjedna, smanjiti na 150 mg svaka 2 tjedna za upravljanje laboratorijskim abnormalnostima
Skladištenje i stabilnost	IV — čuvati na 2°C–8°C; jednom izvađeno iz hlađenja, koristiti unutar 24 h SC — čuvati na 2°C–8°C; jednom izvađeno iz hlađenja, koristiti unutar 8 h	Čuvati na 2°C–8°C; jednom izvađeno iz hlađenja, koristiti unutar 14 dana
Indikacija	Aktivni umjereni-teški RA u bolesnika s IR na MTX ili druge csDMARD, ili TNF- α inhibitore • Kombinirana terapija s MTX, drugim csDMARD • Monoterapija za bolesnike intolerantne ili neprikladne za csDMARD	Aktivni umjereni-teški RA u bolesnika s IR na MTX ili druge csDMARD, ili TNF- α inhibitore • Kombinirana terapija s MTX, drugim csDMARD • Monoterapija za bolesnike intolerantne ili neprikladne za csDMARD

Tocilizumab - učinkovitost

TCZ je indiciran za liječenje umjerenog do teškog RA u kombinaciji s csDMARD ili kao monoterapija u bolesnika s nedovoljnim odgovorom ili netolerancijom na prethodno liječenje RA (3).

Provedene su studije gdje se TCZ koristio u kombinaciji s MTX kod bolesnika s nezadovoljavajućim odgovorom na MTX; pokazano je kako je TCZ poboljšao odgovor na liječenje i smanjio progresiju oštećenja zglobova u usporedbi s placebom + MTX (3). Također, dodatak TCZ postojećoj terapiji drugim csDMARD doveo je do poboljšanja i mogućnosti postizanja remisije u bolesnika s nepotpunim odgovorom na csDMARD (3).

Monoterapija TCZ pokazala se superiornom u smanjenju znakova bolesti, simptoma i radioloških pokazatelja progresije RA u usporedbi s MTX ili drugim csDMARD (7).

Kao monoterapija, TCZ se pokazao superiornijim od inhibitora TNF-a adalimumaba u

mjerama aktivnosti bolesti i nekoliko drugih ishoda (7). Stoga su se inhibitori IL-6 pokazali kao jedna od preferiranih opcija liječenja bolesnika s nepovoljnim odgovorom na csDMARD (7).

Pokazalo se kako monoterapija TCZ-om postiže bolje ispravljanje fokalnih koštanih erozija od inhibicije TNF-a u bolesnika s RA, a osim poticanja upale i oštećenja zglobova putem djelovanja na hondrocite, osteoklaste, makrofage i fibroblaste, IL-6 posreduje i u sistemske upali kod RA. IL-6 utječe na diferencijaciju T stanica i B stanica te je ključni pokretač akutne faze odgovora u RA. Ključni simptomi i komorbiditeti poput boli, umora, anksioznosti, depresije, anemije i kardiovaskularnih bolesti mogu biti posredovani IL-6 (7). Pokazalo se kako TCZ poboljšava kvalitetu sna i smanjuje umor, te bolesnici prijavljuju poboljšanje kvalitete života i rada (5). Podaci prikupljeni u dugoročnim studijama (do 5 godina) pokazali su trajnu učinkovitost monoterapije TCZ ili kombinirane terapije kod bolesnika s RA, s kontinuiranim poboljšanjima tijekom dugotrajne primjene lijeka (3). Dobrobit TCZ-a s obzirom na održavanje remisije bolesti, povoljne radiološke nalaze i fizičke dobrobiti za bolesnike pokazala se čak i nakon više od 5 godina liječenja (3).

Tocilizumab – sigurnost

TCZ ima dobar sigurnosni profil. Uobičajene nuspojave vezane iz primjenu TCZ su; infekcije, neutropenija, abnormalnosti jetrenih enzima, te je većina prijavljenih nuspojava bila je blagog do umjerenog intenziteta (13). Infekcije su najčešće prijavljene nuspojave, a tijekom kliničkih ispitivanja nisu zabilježeni slučajevi tuberkuloze (13). Od ozbiljnih nuspojava koje se najčešće prijavljuju su infekcije; uključujući bakterijsku pneumoniju, celulitis, infekciju mokraćnog sustava, herpes zoster i gastroenteritis (13). Bitno je spomenuti kako dnevna klinička praksa sugerira kako se učestalost nuspojava tijekom terapije TCZ-om ipak čini povećanom u

usporedbi s drugim biološkim lijekovima u kliničkoj praksi (5). Moguće je kako dolazi do pojave prikrivenih (eng. stealth) infekcija jer inhibicija IL-6 prikriva simptome infekcije. Zanemarivanje ranih simptoma infekcije kao što su kašalj, ispljuvak, nosni iscjedak ili grlobolja tijekom primanja terapije TCZ-om u dnevnoj kliničkoj praksi može predstavljati problem. Valjalo bi napomenuti kako većina bolesnika ipak osjeti gore navedene znakove infekcije prije nego što bolest napreduje. Simptomi infekcija relativno su blagi tijekom liječenja TCZ-om, bolesnici mogu odgoditi javljanje liječniku i samo liječenje (5). Maligniteti su prijavljeni kod bolesnika liječenih TCZ-om, ali prilagođena incidencija se pokazala sličnom između TCZ i placebo skupina (13). Učestalost maligniteta pokazala se sličnom i između bolesnika liječenih TCZ-om kao i opće populacije oboljelih od RA (5). Kod liječenja TCZ-om kod određenih bolesnika dolazi i do abnormalnosti u laboratorijskim nalazima. Trombocitopenija i dislipidemija su prisutne, ali se ne povezuju s ozbiljnim komplikacijama (5). Abnormalnosti jetrenih enzima (AST i ALT) također su česte, ali ozbiljni poremećaji su rijetki. Abnormalnosti jetrenih enzima češće su u bolesnika koji primaju kombiniranu terapiju s csDMARD (5). Jedna vrlo rijetka, ali vrlo ozbiljna nuspojava liječenja TCZ-om je gastrointestinalna perforacija. Učestalost GI perforacije je povećana kod TCZ terapije u usporedbi s drugim oblicima liječenja. Ovo se posebno odnosi na rizik od perforacije donjeg gastrointestinalnog trakta (5). Vrlo rijetko bolesnici stvore antitijela na sam TCZ, 1,6% testiranih bolesnika (13). U dugoročnim studijama i real-life istraživanjima trajanja do 7 godina, nije došlo do pojave novih nuspojava ili komplikacija ni s monoterapijom TCZ-om niti s kombiniranom terapijom (3). Tijekom dugotrajnog liječenja tocilizumabom nije zabilježen porast incidencije nuspojava, a sigurnosni profil dosljedan je s kratkoročnim ispitivanjima te ostaje stabilan tijekom vremena (3). Zasad su informacije o sigurnosti TCZ-a u trudnoći ograničene. IL-6 je

smanjen u endometriju žena s ponavljanim pobačajima i u fetalno-placentnom tkivu miševa sklonih pobačajima, što sugerira na mogućnost da nedovoljna lokalna razina IL-6 može doprinijeti gubitku fetusa (5). Potrebna je opreznost pri primjeni TCZ-a tijekom trudnoće.

Sarilumab – obilježja

Sarilumab (SAR) je u potpunosti humano monoklonsko IgG1 antitijelo s visokom afinitetom prema IL-6R α , te se razlikuje od TCZ po strukturi i afinitetu (14). SAR se koristi za liječenje umjerenog-teškog RA kod bolesnika s nedovoljnim odgovorom ili netolerancijom na prethodno liječenje RA, bilo kao kombinirana terapija ili monoterapija (3). Afinitet prema IL-6R je veći od afiniteta TCZ-a, a ima i duži poluživot (5). Ukupna učinkovitost i sigurnost SAR-a čini se da su usporedivi s TCZ-om u standardnim kliničkim dozama (5). SAR je odobren za liječenje RA od strane Europske agencije za lijekove i Američke agencije za hranu i lijekove 2017. godine (14). Uspješno se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s MTX u bolesnika s RA, pokazujući superiorne rezultate u odnosu na adalimumab (TNFa) (14).

Tablica 1: Glavna obilježja TCZ-a i SAR-a. Prema Yip, Yim (2021), str. 2

Karakteristika	Tocilizumab	Sarilumab
Molekula	Rekombinantno humanizirano monoklonsko IgG1 antitijelo	Humano monoklonsko IgG1 antitijelo
Mehanizam djelovanja	Veže se na topljivi i membranski vezani IL-6R α	Veže se na topljivi i membranski vezani IL-6R α
Način primjene	IV ili SC	SC
Prezentacija	• IV infuzijska bočica • Napunjena SC štrcaljka • Autoinjektorska olovka s gumbom	• Napunjena SC štrcaljka • Autoinjektorska olovka bez gumba
Doziranje i učestalost	IV 4 ili 8 mg/kg svaka 4 tjedna SC 162 mg svaka 2 tjedna ili tjedno Povećati nisku početnu dozu prema kliničkom odgovoru ili smanjiti dozu za upravljanje laboratorijskim abnormalnostima	200 mg svaka 2 tjedna, smanjiti na 150 mg svaka 2 tjedna za upravljanje laboratorijskim abnormalnostima
Skладиštenje i stabilnost	IV — čuvati na 2°C–8°C; jednom izvađeno iz hlađenja, koristiti unutar 24 h SC — čuvati na 2°C–8°C; jednom izvađeno iz hlađenja, koristiti unutar 8 h	Čuvati na 2°C–8°C; jednom izvađeno iz hlađenja, koristiti unutar 14 dana
Indikacija	Aktivni umjereno-teški RA u bolesnika s IR na MTX ili druge csDMARD, ili TNF- α inhibitore • Kombinirana terapija s MTX, drugim csDMARD • Monoterapija za bolesnike intolerantne ili neprikladne za csDMARD	Aktivni umjereno-teški RA u bolesnika s IR na MTX ili druge csDMARD, ili TNF- α inhibitore • Kombinirana terapija s MTX, drugim csDMARD • Monoterapija za bolesnike intolerantne ili neprikladne za csDMARD

Sarilumab – učinkovitost

U kombiniranoj terapiji kod bolesnika s nezadovoljavajućim odgovorom na liječenje MTX-om, SAR je pokazao veću učinkovitost u usporedbi s placebom + MTX, s poboljšanjem u fizičkoj funkciji i postizanjem remisije (3). U kombiniranoj terapiji s csDMARD kod bolesnika s nedovoljnim odgovorom na anti-TNF- α terapiju, SAR je također pokazao veću učinkovitost u odnosu na placebo + csDMARD, s mjerljivim poboljšanjem (3). Kao monoterapija, SAR se pokazao učinkovitijim od adalimumaba, s većim postotkom bolesnika koji su uspješno postigli remisiju (3). U bolesnika koji nisu adekvatno reagirali na TCZ, prelazak na SAR doveo je do poboljšanja, a dugotrajna učinkovitost liječenja SAR-om potvrđena je u studijama trajanja do 5 godina (3).

Sarilumab – sigurnost

SAR pokazuje dobru podnošljivost i sigurnosni profil, sličan TCZ-u (15). Većina nuspojava je blagog do umjerenog intenziteta, a najčešće prijavljene nuspojave su; infekcije, neutropenija i abnormalnosti jetrenih enzima. Abnormalnosti jetrenih enzima nisu izrazite, a neutropenija se ipak ne povezuje s povećanom učestalošću infekcija(15). Relativno malo bolesnika prekinulo je liječenje zbog nuspojava (15). Maligniteti i imunogenost javljali su se sličnom učestalošću kod SAR i placebo (15). Dugotrajna primjena SAR istraživana do 7 godina pokazuje kako SAR u kombiniranoj ili monoterapiji ima dosljedan sigurnosni profil, bez pojavljivanja novih ili povećanja učestalosti nuspojava tijekom datog razdoblja liječenja (3).

Terapija usmjerena prema IL-6 ili IL-6 receptoru

Visoka učinkovitost i dobar sigurnosni profil TCZ i SAR potaknuli su daljnja istraživanja u smjeru ostalih terapijskih mogućnosti koje imaju za cilj neki od dijelova signalnog puta IL-6. Osim za RA, inhibitori IL-6R odobreni su za upotrebu u raznim drugim bolestima poput juvenilnog idiopatskog artritisa, polimijalgije reumatike, divovskog staničnog arteritisa, sindroma oslobađanja citokina u CAR-T staničnoj terapiji, Castlemanove bolesti, COVID-19 i drugih, gdje upala i akutna faza odgovora igraju važnu ulogu. Daljnje indikacije poput Stillove bolesti u odraslih i Schnitzlerove bolesti također ističu potrebu za dodatnim istraživanjem kako bi se razumio puni potencijal inhibicije IL-6 (16). Sve navedeno dovodi do zamaha u medicinskoj zajednici te traženja novih načina za usmjeravanje i istraživanje liječenja na signalnom putu IL-6. Obrazloženje koje je dovelo do istraživanja lijekova koji će inhibirati IL-6, u odnosu na IL-6R, jest činjenica da postoji manje cirkulirajućeg citokina u usporedbi s receptorom (100 do 1000 puta manje) (14). Važnost ovoga leži u usporedbi farmakokinetike i doza potrebnih za liječenje inhibitorima IL-6 i IL-

6R. Manja količina cirkulirajućeg citokina IL-6 u odnosu na receptor znači da je potrebno manje lijeka za postizanje terapijskog učinka, što može dovesti do nižeg opterećenja lijekom za bolesnike i potencijalno manje nuspojava. Preliminarni podaci također sugeriraju kako bi ciljanje citokina IL-6 moglo imati prednosti u odnosu na ciljanje IL-6R u kontekstu sustavnih komplikacija povezanih s RA, poput depresije i kardiovaskularnih bolesti (17). Pored svoje ključne uloge u imunološkom i upalnom odgovoru, IL-6 je značajan i u fiziološkim uvjetima - modulira razne funkcije; embriogenezu, metabolizam glukoze i lipida, remodeliranje kostiju, regeneraciju jetre, homeostazu neuralnog tkiva, kognitivne funkcije, san, pamćenje, bol i emocionalno ponašanje (17). Ovi neimunološki učinci IL-6 mogu doprinijeti u objašnjavanju patogeneze nekih sustavnih manifestacija koje se javljaju u RA, a samim time mogu doprinijeti i u razumijevanju terapijskih mogućnosti. S obzirom na navedeno i niže razine cirkulirajućeg citokina u odnosu na receptor, polimorfizama u genu za IL-6R i činjenice da IL-6R ima dodatne ligande, pretpostavljeno je kako inhibicija IL-6 može imati dodatne prednosti u odnosu na inhibiciju IL-6R - niže doze lijeka, duljeg poluživota i specifičnijih i učinkovitijih terapijskih odgovora (16).

Olokizumab

Olokizumab (OKZ) humanizirano je monoklonalno protutijelo usmjereno na IL-6 (18). OKZ veže se za mjesto 3 na IL-6, te tako blokira formiranje heksamera ometanjem interakcije IL-6 i IL-6–IL-6R dimera s gp130 (18). U tri klinička ispitivanja faze III objavljene 2022. godine, OKZ je pokazao zadovoljavajuće djelovanje te tako postao primijećen kao opcija za liječenje RA. Pokazuje se kako je sigurnosni profil u skladu s očekivanim za lijek ovog tipa, a prijavljene nuspojave su uglavnom blage do umjerene, pri čemu su nuspojave koje dovode do prekida liječenja rijetko zabilježene. OKZ je pokazao dobru podnošljivost, niske stope prekida liječenja, te

značajna poboljšanja u učinkovitosti kod bolesnika s RA u fazi III ispitivanja, te je odobren za liječenje RA u Rusiji (16).

Sirukumab

Sirukumab (SRK) je potpuno humano monoklonsko protutijelo usmjereno na mjesto 1 na IL-6 (16). Završena je faza III kliničkih studija te pokazao sličnu kliničku učinkovitost u usporedbi s TCZ-om i drugim inhibitorima IL-6 (16). Međutim, smrtnost u skupinama koje su primale SRK, posebno tijekom kontroliranog razdoblja, rezultirala je odlukom FDA-e da ne odobri SRK u kolovozu 2017., nakon čega je tvrtka prekinula svoj razvojni program. U 2021. godini objavljena je studija produženja dugoročne ekstenzije dvaju kliničkih studija, koja je pokazala istu učinkovitost, no ni profil sigurnosti nije se promijenio u odnosu na već izvješćeni profil. Tijekom studija prijavljeno je 32 smrti, 27 tijekom primarnih razdoblja studije i pet tijekom produženja dugoročne ekstenzije, uglavnom zbog ozbiljnih infekcija i kardiovaskularnih incidenata (16).

Istraživanje inhibitora IL-6: što znamo do sada

Korištenje različitih metoda u liječenju reumatoidnog artritisa i razumijevanje mnoštva mehanizama koji dovode do bolesti rezultiralo je značajnim smanjenjem broja bolesnika koji ne reagiraju na liječenje. Inhibicija IL-6 nastavlja se pokazivati važnom u liječenju reumatoidnog artritisa, poglavito zbog svoje učinkovitosti i sigurnosti, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim terapijama. Inhibicija IL-6 ostaje u fokusu kao vrlo vrijedna opcija liječenja te se istraživanja nastavljaju provoditi i stvaraju se nove terapijske opcije.

Tablica 2: Opće obilježja odabranih bDMARD. Prema: Avci, Feist, Burmester (2024), str. 63

Biološki lijekovi	Ciljane molekule	Antitijelo	Način primjene i doza	Intervali
Tocilizumab	IL-6R	Humanizirano	IV 8 mg/kg	4 tjedna
			SC 162 mg	1–2 tjedna
Sarilumab	IL-6R	Ljudsko	SC 150 mg, 200 mg	2 tjedna
Levilimab	IL-6R	Ljudsko	SC 162 mg	1–2 tjedna
Vobarilizumab	IL-6R	Humanizirano	SC 75 mg, 150 mg, 225 mg	2–4 tjedna
Olokizumab	IL-6, mjesto 3	Humanizirano	SC 64 mg	2–4 tjedna
Sirukumab	IL-6, mjesto 1	Ljudsko	SC 50 mg, 100 mg	2–4 tjedna
Clazakimab	IL-6, mjesto 1	Humanizirano	SC 25 mg, 100 mg, 200 mg	Jednom mjesečno

Inhibitori IL-6: Pregled razvoja i istraživanja.

Clazakizumab je monoklonsko humanizirano antitijelo koje se veže na IL-6 citokin i blokira cis- i trans-signalni put, no razvoj je zaustavljen prije faze III ispitivanja unatoč njegovom potentnijem učinku od TCZ-a in vitro (16).

MEDI5117 je potpuno humano monoklonsko antitijelo s poboljšanom afinitetom i poluvijekom, također je zaustavljeno u fazi I ispitivanja zbog poteškoća s regrutiranjem bolesnika (16).

Gerilimzumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko antitijelo protiv IL-6, pokazalo se dobro podnošljivim u fazi I ispitivanja kod zdravih odraslih osoba, ali faza II ispitivanja nije pokrenuta zbog odluke sponzora (16).

Inhibitori IL-6R: Pregled razvoja i istraživanja.

Levilimab. 2021. godine predstavljeni su rezultati istraživanja novog inhibitora IL-6R (16). Zatim je daljnja studija provedena u fazi III pokazala da LVL + MTX postiže superiorne rezultate u odnosu na placebo + MTX kod bolesnika s RA s nezadovoljavajućim odgovorom na MTX. Spektar nuspojava bio je sličan drugim IL-6R inhibitorima. Rezultati pokazuju održanu učinkovitost LVL+MTX, s visokim stopama remisije, a analiza sigurnosti ponovno je pokazala slične rezultate kao i kod

drugih inhibitora IL-6 receptora. Nije zabilježen niti jedan smrtni slučaj (16). Nakon ovih rezultata, LVL je odobren za uporabu u Rusiji, no podaci o stvarnoj kliničkoj praksi još nisu dostupni (16).

Vobarilizumab. Bispecifično nanoantitijelo usmjereno na IL-6R. Ima produžen poluvijek zbog vezivanja za albumin. Pokazuje visok afinitet prema IL-6R-u. U kliničkim studijama pokazao je visoku učinkovitost u liječenju RA. Učinkovitost i sigurnost pokazali su se stabilnim tijekom dugotrajne primjene. Zbog svoje male dimenzije, ova nanotijela imaju nisku toksičnost i imunogenost u organizmu te se brzo eliminiraju putem bubrega (16).

TCZ biosimilar. BAT1806/BIIB800, biosličan lijek sličan TCZ-u, dobio je odobrenje za upotrebu u liječenju RA od strane Kineske nacionalne uprave za medicinske proizvode te je zatraženo odobrenje i od FDA-e i EMA-e. BAT1806/BIIB800 ima sličnu učinkovitost s TCZ-om u liječenju bolesnika s umjerenim do teškim RA-om koji nisu odgovorili na MTX (16). Studija je također potvrdila slične profile farmakokinetike, sigurnosti i imunogenosti između BAT1806/BIIB800 i TCZ-a tijekom 24 tjedna, bez dodatnih sigurnosnih ili imunogenih pitanja u skupini koja je prešla s TCZ-a na BAT1806/BIIB800 (16). Pokazuje se kako su BAT1806/BIIB800 i drugi TCZ bioslični lijekovi poput HS628, QX003S, i MSB11456, učinkoviti i sigurni za bolesnike s RA, s sličnim profilima farmakokinetike, sigurnosti i imunogenosti kao referentni lijek TCZ. Sa spomenutim drugim biosimilarima započete su kliničke studije (16).

Cirkulirajući gp130

Cirkulirajući gp130, zajedno sa sIL-6R, djeluje kao prirodni regulator koji smanjuje razine cirkulirajućeg IL-6 i inhibira stimulaciju stanica koje izražavaju gp130, čime

predstavlja zaštitnu barijeru protiv upale (14). Genetske varijacije u IL-6R genu mogu rezultirati povećanim razinama sIL-6R u cirkulaciji, što se povezuje sa zaštitom od autoimunih bolesti, uključujući RA (14). Sgp130Fc ili olamkicept, je novodizajnirani fusion protein - sgp130 s IgG1 – dizajniran da inhibira specifično IL-6 trans- signalni put bez utjecaja na cis- signalizaciju (14). Ova blokada trans- signalizacije pokazala se učinkovitom u mišjim modelima upalnih bolesti crijeva, RA, peritonitisa, astme i kolorektalnog karcinoma, bez kompromitiranja imunološkog odgovora u eksperimentalnim modelima infekcije listerijom i tuberkulozom (14). Ova saznanja ukazuju na mogućnost novih terapijskih opcija s još manje nuspojava. Zasada se spomenuti lijek i terapijski pravac ne evaluiraju u liječenju RA (14).

Zaključak

Značajan napredak postignut je u shvaćanju uloge IL-6 i translaciji tog znanja za razvijanje liječenja u bolesnika s RA. Posljednjih godina, nova saznanja su dodatno potvrdila važnost i ključnu ulogu inhibitora IL-6 u liječenju RA. Visoka učinkovitost uz dobar sigurnosni profil ovih lijekova, poput tocilizumaba i sarilumaba, doprinosi daljnjem istraživanju i razvoju inhibitora IL-6R, kao i brzom razvoju biosimilara. Pored toga, istražuju se prednosti i mane ciljanja različitih točaka na signalnom putu IL-6, uključujući izravno neutraliziranje citokina ili inhibiranje trans-signalizacije. Takvi lijekovi mogu potencijalno imati bolji sigurnosni profil te su bili fokus nedavnih rasprava u znanstvenoj zajednici. Unatoč zaustavljanju razvoja sirukumaba, podaci iz kliničkih studija te uspješna primjena drugog inhibitora IL-6, olokizumaba, značajno su smanjili zabrinutosti oko sigurnosti. Nadalje, potencijalni klinički ishodi novih strategija, poput selektivnog inhibiranja trans-signalizacije nasuprot inhibiciji IL-6 i IL-6R, ostaju predmet interesa. Takvi pristupi, zajedno s daljnjim razvojem novih lijekova temeljenih na osnovnim istraživanjima i njihova evaluacija u naprednim kliničkim ispitivanjima, značajno će doprinijeti optimizaciji terapijskih pristupa za RA, poboljšanju kvalitete života bolesnika i smanjenju socio-ekonomskog tereta ove bolesti.

Zahvale

Prije svega voljela bih zahvaliti svome mentoru, prof. dr.sc. Porinu Periću na prilici i pomoći u izradi ovoga rada.

Zahvaljujem prof.dr.sc. Stjepanu Oreškoviću na usmjeravanju i pruženim prilikama te gospođi Patriciji Janković na ljepoti koju je unijela u našu suradnju.

Zahvaljujem doktoru Chang Hung Chu na ljubavi prema medicini i studentima te svom vremenu i trudu koje nam je pružio.

Željela bih zahvaliti svojoj obitelji, koja je bila tu uz mene kroz svaki korak moga puta i omogućila da kroz njega koračam laganim i vedrim korakom.

Za kraj zahvaljujem svojim prijateljima, koji su omogućili da ovaj period mog života bude više od samog studiranja.

Literatura

1. Kumar P, Clark M. Kumar and Clark's Clinical Medicine. 10th ed. Elsevier; 2021.
2. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2205–19.
3. Yip MLR, Yim CW. Role of Interleukin 6 Inhibitors in the Management of Rheumatoid Arthritis. 2021.
4. Gazitt T, Oren S, Reitblat T, Lidar M, Gurman AB, Rosner I, et al. Treat-to-target concept implementation for evaluating rheumatoid arthritis patients in daily practice. *Eur J Rheumatol*. 2019 Jul 25;6(3):136. DOI: 10.5152/eurjrheum.2019.19035.
5. Ogata A, Kato Y, Higa S, Yoshizaki K. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2019;29(2):258–67. DOI: 10.1080/14397595.2018.1546357
6. Yoshida Y, Tanaka T. Interleukin 6 and Rheumatoid Arthritis. 2014.
7. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2020 Jun 1;16(6):335–45. PubMed PMID: 32327746.
8. Favalli EG. Understanding the Role of Interleukin-6 (IL-6) in the Joint and Beyond: A Comprehensive Review of IL-6 Inhibition for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther* [Internet]. 2020 Sep 1;7(3):473–516. PubMed PMID: 32734482.
9. Sato K, Tsuchiya M, Saldanha J, Koishihara Y, Ohsugi Y, Kishimoto T.

- Reshaping a human antibody to inhibit the interleukin 6-dependent tumor cell growth. PubMed [Internet]. 1993. PubMed PMID: 8428365.
10. Nishimoto N, Kishimoto T. Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab. *Handb Exp Pharmacol* [Internet]. 2008;181:151–60. PubMed PMID: 18071945.
 11. Woon Kim G, Ra Lee N, Han Pi R, Seul Lim Y, Mi Lee Y, Min Lee J, et al. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future. 2008.
 12. Ogata A, Hirano T, Hishitani Y, Tanaka T. Safety and Efficacy of Tocilizumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders*. 2012;5:27–42. doi: 10.4137/CMAMD.S7371.
 13. Hoffmann-La Roche Limited. ACTEMRA®, ACTPen™ are trade-marks of Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha used under license. Date of Initial Approval: April 30, 2010. Date of Revision: November 28, 2018. Submission Control No: 212299. Available from: Hoffmann-La Roche Limited.
 14. Berkant A, Eugen A, Gerd F, Burmester R. Targeting IL-6 or IL-6 Receptor in Rheumatoid Arthritis: What's the Difference? *BioDrugs* [Internet]. 2018. doi: 10.1007/s40259-018-0320-3.
 15. Sanofi-aventis Canada Inc. Kevzara™ (sarilumab) product monograph. Laval, Quebec: Sanofi-aventis Canada Inc.; 2018 Feb 14.
 16. Avci AB, Feist E, Gerd F, Burmester R. Targeting IL-6 or IL-6 Receptor in Rheumatoid Arthritis: What Have We Learned? 2024;38:61–71. doi: 10.1007/s40259-023-00634-1.
 17. Enea Lazzerini P, Capecchi PL, Guidelli GM, Selvi E, Acampa M, Laghi-Pasini

F. Spotlight on sirukumab for the treatment of rheumatoid arthritis: the evidence to date. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2016;10:3083. <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S99898>.

18. Feist E, Fatenejad S, Grishin S, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:1661–1668.

Životopis

Rođena sam u Puli gdje sam i završila osnovnu i srednju školu. Maturirala sam 2018. godine kada sam i započela studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija bila sam članica, te u određenom periodu i članica vodstva, Sekcije za promociju pravilne prehrane i zdravlja. Ova iskustva omogućila su mi brojne prilike za osobni i profesionalni razvoj. Sudjelovala u organizaciji projekata, prisustvovala na simpozijima i kongresima te stekla mnogo dragocjenih poznanstava. Sudjelovala sam u Erasmus+ praksi na Sveučilištu Sapienza u Rimu, te u IFMSA razmjeni iz hitne medicine i traume na China Medical University na Tajvanu.