

Romatoid artritli hastalarda tocilizumab deneyimi: Geriye dönük çalışma

Tocilizumab experience in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective study

Mustafa Erdoğan¹, Murat Günaltılı², Vedat Hamuryudan¹

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Kliniğimizde romatoid artrit (RA) tanısı ile Tocilizumab (TCZ) tedavisi alan hastaların tedaviye yanıtları ve güvenlik verilerinin değerlendirilmesi planlandı.

Yöntem: RA tanısıyla 2018 yılına kadar takip edilen hastalardan TCZ tedavisi almış olanlar kayıt sistemimizden tespit edilerek tüm verileri retrospektif olarak standart veri tablosu aracılığıyla çıkarıldı.

Bulgular: TCZ tedavisi almış 25'i juvenil başlangıçlı olmak üzere 77 RA hastası (57 kadın, 20 erkek) tespit edildi. TCZ tedavisi öncesi median konvansiyonel sentetik hastalığı modifiye edici ajan kullanımı sayısı 3 [çeyrekler açıklığı (*interquartile range* - IQR): 2-3,25, minimum-maksimum: 1-4] idi. TCZ öncesi hasta başına kullanılan biyolojik DMARD sayısı 3 (IQR: 2-4) idi. İlk bDMARD olarak TCZ kullanılan 6 hasta mevcuttu. Median TCZ kullanım süresi 13 ay (IQR: 2-26,5) idi. Yirmi üç hastaya (%30) monoterapi olarak TCZ verildiği tespit edildi. Hastaların 40'ı (%52) tedaviye devam etmekteydi. Yirmi hastanın sekonder yanıtızlık (%26), 9 hastanın primer yanıtızlık (%12), 5 hastanın kendi talebi (%6), 3 hastanın (%4) ise yan etki nedenleriyle olmak üzere toplamda 37 hastanın (%48) tedavisinin sonlandırıldığı tespit edildi. Majör enfeksiyon geçiren bir hastanın tedavinin 7. ayında sepsis sonucu öldüğü görüldü.

Sonuç: TCZ'nin RA tedavisinde tek başına kullanımda etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen kliniğimizde monoterapi olarak kullanım oranı düşük saptanmıştır. Bu durum TCZ tedavisinin klasik DMARD ve biyolojik DMARD'a tedavilerine dirençli hastalarda tercih edilmiş olmasına bağlı olabilir. Buna rağmen tedaviye devam oranı yüksek bulunmuştur. Karaciğer enzim yükseklikleri ve enfeksiyon bizim deneyimizde başlıca istenmeyen etkiler olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, juvenil idiopatik artrit, Tocilizumab

Abstract

Objective: We planned to evaluate the response to treatment and safety data of patients who received Tocilizumab (TCZ) treatment with the diagnosis of rheumatoid arthritis in our clinic.

Methods: Among the patients who were followed up until 2018 with the diagnosis of rheumatoid arthritis, those who received TCZ treatment were identified from our registry. All data were extracted retrospectively using the standard data table.

Results: We identified 77 RA patients (57 females, 20 males), 25 of whom were juvenile-onset, who received TCZ treatment. The median number of conventional synthetic disease-modifying agent (cDMARD) use before TCZ treatment was 3 [interquartile range (IQR): 2-3.25, minimum-maximum: 1-4]. The number of biological DMARDs (bDMARDs) used per patient before TCZ was 3 (IQR: 2-4). 6 patients used TCZ as the first bDMARD. The median duration of Tocilizumab use was 13 months (IQR: 2-26.5). Twenty-three patients (30%) received TCZ as monotherapy. Forty (52%) of the patients were still under TCZ treatment. It was determined that the treatment of 37 patients (48%) was terminated in total, 20 patients (26%), primary non-response in 9 patients (12%), 5 patients' requests (6%), and 3 patients (4%) due to side effects. It was observed that one patient who had a major infection died as a result of sepsis in the 7th month of treatment.

Conclusion: Although TCZ is effective in treating rheumatoid arthritis, its use as monotherapy was low in our clinic. Low monotherapy rates may be due to the high number of cDMARD and biological DMARDs (bDMARDs) histories before TCZ regarding intractable disease activity. However, the rate of treatment continuity was sufficient. Liver enzyme elevations and infection were the main adverse effects in our experience.

Keywords: Rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, Tocilizumab

İletişim / Correspondence:

Dr. Mustafa Erdoğan, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 505 313 85 93 E-posta: merdogan50@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4087-6667

Geliş Tarihi/Received: 01.03.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 11.03.2023

Atıf / Cite this article as: Erdoğan M, Günaltılı M, Hamuryudan V. Tocilizumab experience in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective study. Ulus Romatol Derg 2023;15(1):25-29

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Romatoloji Derneği, Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2023 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



Giriş

Romatoid artrit (RA) tanılı hastalarda sinoviyal enflamasyonun patofizyolojisinde tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa) ana sitokindir. Sinoviyal enflamasyonda yer alan interlökin (IL)-15, IL-1, IL-6, IL-12, Transforming growth factor-B (TGF-B) ve IL-23 CD-4 T-hücre aktivasyonuna (özellikle TH1 ve TH17) sebep olur. T-hücreler IL-17 üzerinden enflamasyon sürecini yürütür ve makrofajlar aktive olur. Makrofajlar TNF-alfa'nın temel üreticisidir. Makrofajlar tarafından üretilen TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-15 ve IL-18 sinoviyal dokuda birçok proenflamatuvar yolakta rol oynamaktadır. Bu nedenle TNF-alfa uzun yıllardır RA tedavisindeki en önemli hedef olmuştur. B-hücreleri ise sinovit oluşumunda kritik bir role sahiptir. Sitokin salınımı ve antijen sunumu görevi üstlenirler. B-hücrelerin farklılaşma ve ekspansiyonunda IL-6, IL-10, B-cell activating factor (BAFF) ve proliferation inducing ligand (APRIL) önemli rol oynamaktadır.^[1]

RA tanısı için klinik ve laboratuvar verileri ile oluşturulmuş ilk kriterler 1958 yılında Amerika Romatoloji Derneği (*American College of Rheumatology - ACR*) tarafından ortaya koyulmuştur ve 1987 yılında revize edilmiştir.^[2] Daha sonra ilerleyen yıllarda erken tanı ve tedavinin önemini ortaya konması ile birlikte 2010 yılında ACR ve The European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından yeni tanı kriterleri geliştirilmiştir.^[3] RA tedavisinde ana amaç inflamasyonu baskılayıp eklem hasarını önlemek ve eklem dışı tutulumların önüne geçmektir. Non steroid anti-enflamatuvar ilaçlar ve steroidler hastalığın semptomlarını yönetmeye, enflamasyonu azaltmaya yönelik olup RA tedavisinin temelini hastalığı modifiye eden ajanlar (DMARD) oluşturmaktadır. DMARD'lar sentetik konvansiyonel DMARD (kDMARD), biyolojik DMARD (bDMARD) ve hedefe yönelik ajanlar (JAK inhibitörleri) olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Biyolojik DMARD'lar da orijinal biyolojik (TNF alfa blokerleri, Rituksimab, Abatacept, Tocilizumab) ve biyobenzer ajanlar olarak iki gruba ayrılır.^[4]

IL-6 pro-enflamatuvar sitokin ailesinin bir üyesi olan proliferasyon ve diferansiasyonunda rol alan pleotropik bir sitokindir.^[5] Etki göstermesi için, hem çözünür (sIL-6R) hem de membrana bağlı (mIL-6R) reseptörleri ile kompleks oluşturması gerekir. Humanize IL-6 reseptör antagonisti tocilizumab (TCZ), hem sIL-6R ve mIL-6R'e bağlanarak bu etkileri bloke eder.^[6]

TCZ, ilk olarak 2005 yılında Castleman hastalığı için onay almıştır. Günümüzde ise başta romatoid artrit (RA), olmak üzere birçok romatolojik hastalıkta hastalıkta etkin bir tedavi seçeneği olmuştur. Hem monoterapi hem de kombinasyon

tedavisi olarak randomize kontrollü çalışmalarda klinik ve radyolojik sonuçlarına ulaşmıştır. Ayrıca uzun dönem etkililik çalışmalarındaki sonuçları ile RA tedavisinde etkin bir tedavi seçeneği olmuştur.^[7] Biyolojik tedavi alan hastalarda kDMARD kullanan hastalara kıyasla artmış ciddi enfeksiyon oranı görülmektedir.^[8] TCZ, göreceli olarak güvenilir bir ilaç olmakla birlikte, TCZ kullanan hastalarda artmış üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı, transaminaz yüksekliği, hiperkolesterolemi, divertikülit ve sepsis sıklığı görülmektedir.^[9] Çalışmamızda, kliniğimizde 2018 yılına kadara RA tanısıyla TCZ uygulanan hastalarda tedavi etkinliği ve güvenliği değerlendirmesi yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde TCZ tedavisi alan hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. RA ve juvenil RA tanıları ile tedavi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Demografik ve klinik verileri standart veri formu kullanılarak kaydedildi. Hastaların TCZ öncesi hastalık süreleri, kullandıkları kDMARD sayıları ve kullanılan kDMARD ajanlarının ayrı ayrı dağılım sıklıkları, kullandıkları biyolojik DMARD sayıları ile TCZ kullanım süreleri, TCZ ile kombine olarak kDMARD kullanımları, TCZ'ye bağlı yan etkiler ve TCZ tedavisi sonlandırılma nedenleri incelendi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uyumluluğu görsel (histogram, probability plots) ve analitik metodlar (Kolmogorov-Smirnov test) ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren veriler için ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler için medyan ve çeyrekler arası değerler (*interquartile range - IQR*) verildi. Çalışma protokolü fakültemiz yerel etik kurulu tarafından onaylandı (no: 15/06/2020-72036).

Bulgular

Kliniğimizde RA, sistemik amiloidoz, dev hücreli arterit, Takayasu, Erişkin Still Hastalığı, Sistemik Juvenil İdiopatik Artrit, Relapsing Polikondrit, ANCA ilişkili vaskülit ve seronegatif artrit tanıları ile TCZ kullanan 170 hasta tespit edildi. Bu hastaların arasından, RA tanısı ile TCZ kullanan 57 kadın, 20 erkek (K/E: 2,65) olmak üzere 77 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 25'i juvenil başlangıçlı (JRA) idi. Hastaların medyan yaşı 47 (IQR: 29-58) yıl, medyan hastalık süresi 90 (IQR: 55-183) ay idi. TCZ öncesi kullanılan medyan kDMARD sayısı 3 (IQR: 2-3,25) idi. Metotreksat en sık kullanılan kDMARD idi (n=70, %90) (Tablo 1).

Yetmiş bir hasta (%92) TCZ öncesi en az bir bDMARD ajan kullanıldığı, 6 hastada (%8) ise TCZ'nin ilk bDMARD

olarak tercih edildiği tespit edildi. TCZ öncesi, 21 hastada (%27) 1; 16 hastada (%21) 2; 34 hastada ise (%44) 3 ve üzeri sayıda bDMARD kullanımını öyküsü mevcuttu.

TCZ'nin 23 hastada (%30) monoterapi olarak, 31 hastada (%40) kDMARD ile tekli, 16 hastada (%21) 2'li, 7 hastada da (%9) 3'lü kombinasyon şeklinde kullanıldığı tespit edildi (Tablo 1).

TCZ başlanan hastaların median ilaçta kalma süreleri 13 (IQR: 2-26,5) ay olarak saptandı. Hastaların 40'ı (%52) median 23 aydır (IQR: 2-40,5) TCZ tedavisine devam etmekte idi. Tedavisi sonlandırılan 37 (%48) hastanın ise median ilaçta kalma süresi 6 (IQR: 1-13) ay idi. En sık tedavi sonlandırma nedeni sekonder yanıtızlıktı (n=20/37, %54). Bunu sırasıyla; primer yanıtızlılık (n=9/37, %24), hasta isteği (n=5/37, %14) ve yan etki (n=3/37, %8) takip etti. Yan etki nedeni ile tedavi sonlandırma nedenleri 1 hastada tekrarlayan pnömoni, 2 hastada ise ciddi alerjik reaksiyon idi. Pnömoni tanısı ile yatırılan hastanın pnömosepsis nedeniyle öldüğü tespit edildi.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tocilizumab yan etki profili, n (%)	3 (2-3,25)
Tocilizumab öncesi kullanılan kDMARD, n (%)	
Metotreksat	70 (90)
Leflunomid	45 (58)
Hidroksiklorokin	39 (50)
Sulfasalazin	36 (47)
Tocilizumab öncesi kullanılan bDMARD ajan sayısı, n (%)	
İlk ajan olarak tocilizumab	6 (8)
TCZ öncesi 1 biyolojik ajan	21 (27)
TCZ öncesi 2 biyolojik ajan	16 (21)
TCZ öncesi 3 ve üzeri biyolojik ajan	34 (44)
Median tocilizumab kullanım süresi, ay (IQR)	13 (2-26,5)
Tocilizumab ile birlikte kDMARD kullanımı, n (%)	
Tocilizumab monoterapi	23 (30)
Leflunomid	14 (18)
Metotreksat	10 (13)
Hidroksiklorokin	4 (5)
Sulfasalazin	3 (4)
2'li kombinasyon	16 (21)
3'lü kombinasyon	7 (9)
Tocilizumab yan etki profili, n (%)	
Karaciğer toksisitesi	7 (9)
Enfeksiyon*	6 (8)
Alerjik reaksiyon	3 (4)
Sepsis [‡]	1 (1)
Ölüm [‡]	1 (1)

*sepsis dışı ayaktan veya yatarak tedavi gerektiren enfeksiyonlar, ‡ aynı hastaya ait veriler, IQR: Çeyrekler açıklığı

Tartışma

Çalışmamızda TCZ'nin etkinlik ve güvenilirliği retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Etkinlik değerlendirmesi açısından hastalık aktivite skoru kullanılmamış olmamıza rağmen hastaların çok büyük bir kısmının (%92) daha önceden bDMARD kullandıkları; 34 hastanın (%44) 3 ve daha fazla sayıda bDMARD kullandıkları göz önüne alındığında tedaviye oldukça dirençli RA hastası grubunda elde edilen %52'lik tedaviye devam oranı ilacın etkin olduğunu düşündürmektedir. Yan etki profili açısından da değerlendirdiğimizde 1 hastada sepsis ve sepsise bağlı ölüm; 2 hastada da tedaviyi sonlandırmamızı gerektirecek alerjik reaksiyon gelişimi dışında ciddi bir yan etki gözlenmemiş olup, bu durum TCZ tedavisinin güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu düşündürmüştür. 7 hastada (%9) transaminaz değerlerinde artış görülmekle birlikte bu artışlar tedaviye ara vermemizi veya tedaviyi sonlandırmamızı gerektirecek düzeylerde olmamıştır.

TCZ monoterapide diğer kDMARD'lar ve metotreksattan etkili olduğu gösterilmiş ilk biyolojik ajandır.

SATORİ ve AMBITION çalışmalarında RA'lı hastalarda, TCZ monoterapisinin metotreksat ile kıyaslandığı klinik etkinliği^[10,11] SAMURAI çalışmasında ise radyografik progresyonu önlemedeki etkililiği gösterilmiştir.^[12] Monoterapi olarak kullanımında anti-TNF ajanlardan daha etkili olduğu da gösterilmiştir.^[13-15] Monoterapinin ispatlanmış başarısına rağmen, kliniğimizdeki monoterapi oranını düşük olduğu gözlemlenmiş olsa da (%30) literatürdeki gerçek yaşam verileri ile benzerdir.^[15-17] Ayrıca, TCZ kullanan hastalarımızın %92'sinin en az bir bDMARD'a, %44'ünün en az 3 bDMARD'a yanıtız veya intoleran hastalardan oluştuğu da göz önünde bulundurulduğunda bu duruma tedaviye dirençli hasta oranımızın yüksekliği neden olmuş olabilir. Hastalarımızın tedaviye devam oranı (%52), TCZ'nin primer bDMARD olarak kullanıldığı hastaların verisinin paylaşıldığı çok merkezli bir çalışmaya oranla düşük saptanmıştır (24. ayda tedavide kalma oranı %72).^[18] Bu durum tedavide kalma başarısında, ilaç güvenliği yanında çoklu tedavi başarısızlığının da önemli bir faktör olduğunu göstermektedir.

TCZ ilişkili anafilaktik reaksiyon, hastaların %0,1-0,4'ü arasında gözlenebilen ve hemen her zaman ilk 3 infüzyon sırasında ortaya çıktığı bilinen, tedavi değişikliği gerektiren önemli bir yan etkidir.^[19,20] Koike ve ark.'nın^[20] çalışmasında 3.881 hastanın yedisinde anafilaksi gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda tespit edilen yüksek anafilaktik reaksiyon oranı 2/77 (%3) hasta sayımızın azlığı ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızdaki enfeksiyon oranları literatür ile uyumlu kabul edilebilir.^[19-21] Sadece bir hastada ölümle sonuçlanan ciddi enfeksiyon saptanmış olup, tespit edilen enfeksiyonların çoğu tedaviye kısa süreli ara veya destek tedavi ile kontrol altına alınabilen enfeksiyonlardan oluşmaktadır. Kliniğimizde biyolojik tedavi öncesi ve takipte uygun periyodlarla uygulanan standart aşılama ve tarama prosedürleri bu düşük oranlara ulaşılmasında etkili olmuş olabilir. Bununla birlikte hiç primer veya sekonder tüberküloz enfeksiyonu saptanmamıştır. Bu durum tüberküloz tarama prosedürlerinin başarısı yanında "immortal tiem bias" ile açıklanabilir. Çünkü biyolojik ajan kullanan hastalarda tüberküloz reaktivasyonu sıklıkla biyolojik tedavinin ilk 6-12 aylık döneminde ortaya çıkmaktadır. Hastaların sadece %92'sinde TCZ öncesi en az bir biyolojik tedavi öyküsü olması nedeniyle çalışmamızın sonuçları gerçek tüberküloz reaktivasyonu riski hakkında yorum yapılmasını mümkün kılmamaktadır. Ayrıca, anti-TNF ajanlar dışı biyolojiklerde tüberküloz reaktivasyon riskinin oldukça düşük olduğu saptanmış ve tedavi öncesi tüberküloz taramasının gerekliliği tartışma konusu olmaya başlamıştır.^[22] Diğer taraftan, düşük ciddi yan etki oranlarımıza rağmen, hasta sayısı azlığı nedeniyle güvenlik profili hakkında kesin kanaat belirtmek güçtür.

Çalışmalarda TCZ tedavisi altında tedavi kesilmesini veya doz azaltulmasını gerektiren en sık laboratuvar anormalliliği transaminaz artışıdır.^[19] Bizim çalışmamızda da literatüre paralel bir şekilde 7 hastada (%9) transaminaz artışı saptanmış olup bu artışlardan hiçbirisi tedaviye ara vermeyi gerektirecek düzeyde olmamıştır. Diğer bir tedavi sonlandırma nedeni olabilecek evre 3 nötropeni bizim çalışmamızda saptanmamıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları, tedavi yanıt değerlendirmesi için hastalık aktivite skorlarının kullanılmamış olması ve hasta sayısının azlığıdır. Buna rağmen, literatür ile benzer elde edilen mevcut verilerimiz, TCZ tedavisinin dirençli hasta grubu da dahil olmak üzere, RA'lı hastalarda, etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç

Bu çalışma bittikten sonra devam eden tecrübemiz de TCZ'nin hem intravenöz hem subkütan formlarının etkili ve güvenilir olduğunu göstermiştir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma protokolü fakültemiz yerel etik kurulu tarafından onaylandı (no: 15/06/2020-72036 - Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.E., M.G., V.H., Dizayn: M.E., V.H., Veri Toplama veya İşleme: M.G., Analiz veya Yorumlama: M.E., V.H., Literatür Arama: M.E., M.G., Yazan: M.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011;365:2205-19.
2. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.

3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
4. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:685-99.
5. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther* 2006;8(Suppl 2):S3.
6. Sebba A. Tocilizumab: the first interleukin-6-receptor inhibitor. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:1413-8.
7. Ogata A, Kato Y, Higa S, Yoshizaki K. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. *Mod Rheumatol* 2019;29:258-67.
8. Inanc N, Direskeneli H. Serious infections under treatment with TNF-alpha antagonists compared to traditional DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2006;27:67-71.
9. Scott LJJD. Tocilizumab: a review in rheumatoid arthritis. 2017;77:1865-79.
10. 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;19:12-9.
11. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88-96.
12. 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;66:1162-7.
13. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013;381:1541-50.
14. Burmester GR, Feist E, Kellner H, Braun J, Iking-Konert C, Rubbert-Roth A. 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* 2011;70:755-9.
15. Iking-Konert C, von Hinüber U, Richter C, et al. ROUTINE-a prospective, multicentre, non-interventional, observational study to evaluate the safety and effectiveness of intravenous tocilizumab for the treatment of active rheumatoid arthritis in daily practice in Germany. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:624-35.
16. Haraoui B, Jamal S, Ahluwalia V, Fung D, Manchanda T, Khraishi M. Real-World Tocilizumab Use in Patients with Rheumatoid Arthritis in Canada: 12-Month Results From an Observational, Noninterventional Study. *Rheumatol Ther* 2018;5:551-65.
17. Haraoui B, Casado G, Czirájk L, et al. Patterns of tocilizumab use, effectiveness and safety in patients with rheumatoid arthritis: core data results from a set of multinational observational studies. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35:899-906.
18. Yazici A, Özdemir Işık Ö, Dalkılıç E, et al. A national, multicenter, secondary data use study evaluating efficacy and retention of first-line biologic treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in real-life setting: results from TURKBIO registry. *Sci Rep* 2022;12:21972.
19. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R141.
20. Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2148-51.
21. Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol* 2014;41:15-23.
22. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Petrone L, Ippolito G, Goletti D. Risk of Tuberculosis Reactivation in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Receiving Non-Anti-TNF-Targeted Biologics. *Mediators Inflamm* 2017;2017:8909834.