

Оценка клинической эффективности терапии тоцилизумабом с использованием индексов DAS 28, SDAI, CDAI и новых критериев ремиссии EULAR/ACR 2011 г. у больных ревматоидным артритом

А.С. Авдеева, Е.Ю. Панасюк, Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева
9056249400@mail.ru

Contact: Anastasia Sergeyevna Avdeyeva
9056249400@mail.ru

Поступила 07.12.2011

Цель — оценить клиническую эффективность терапии тоцилизумабом (ТЦЗ) по индексам DAS 28, SDAI и CDAI, а также частоту развития ремиссии по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) и новым критериям ремиссии, предложенным EULAR и Американской коллегией ревматологов (ACR) в 2011 г. **Материал и методы.** Обследовано 42 больных ревматоидным артритом (РА), получивших по шесть инфузий ТЦЗ в дозе 8 мг/кг внутривенно с интервалом в 4 нед на фоне стабильной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и глюкокортикоидами. Для оценки эффективности терапии ТЦЗ использовали критерии EULAR, основанные на динамике индекса DAS 28, а также индексы активности SDAI и CDAI. Ремиссию заболевания оценивали по критериям EULAR, а также с помощью новых критериев ремиссии EULAR/ACR 2011 г. **Результаты.** Базальные значения (медиана и интерквартильный размах: 25–75 процентилей) для DAS 28 составляли 6,44 (5,87–7,04), для SDAI — 45 (36,2–57), для CDAI — 41,5 (32–53). На 2-й неделе терапии ТЦЗ отмечено снижение уровней DAS 28 до 4,86 (4,28–5,29), на 4-й неделе — снижение SDAI до 22,6 (19,4–29,3) и CDAI до 21,9 (19,3–30), сохранившееся до 24-й недели ($p < 0,01$).

К 24-й неделе терапии ТЦЗ у 35 больных наблюдался хороший эффект по критериям EULAR, у 7 — умеренный. Ремиссия к 24-й неделе по DAS 28 была достигнута у 30 (71%) пациентов, SDAI — у 13 (31%), по CDAI — у 14 (33%); низкая активность болезни по DAS 28 (2,6–3,2) отмечалась у 5 (12%) пациентов, SDAI (3,3–11) — у 21 (50%), CDAI (2,8–10) — у 20 (47,6%); высокая активность по SDAI и CDAI сохранялась у 2 (4,8%) больных. Ремиссия РА по критериям 2011 г. наблюдалась у 10 (24%) больных.

Заключение. Полученные результаты 24-недельного исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности терапии ТЦЗ по динамике индексов активности DAS 28, SDAI, CDAI и новым критериям ремиссии EULAR/ACR 2011 г. при тяжелом РА, резистентном к стандартному лечению БПВП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тоцилизумаб, DAS 28, SDAI, CDAI, ремиссия заболевания

EVALUATION OF THE CLINICAL EFFICIENCY OF TOCILIZUMAB THERAPY, BY USING DAS 28, SDAI, CDAI INDICES AND NEW 2011 EULAR/ACR REMISSION CRITERIA IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

A.S. Avdeyeva, E.Yu. Panasyuk, E.N. Aleksandrova, E.L. Nasonov

Objective: to evaluate the clinical efficiency of tocilizumab (TCZ) from the DAS 28, SDAI, and CDAI indices and to estimate remission rates from the European League Against Rheumatism (EULAR) criteria, and the new remission criteria proposed by the EULAR and the American College of Rheumatology (ACR) in 2011.

Subjects and methods. Forty-two patients with rheumatoid arthritis (RA) who had received 6 infusions of TCZ in an intravenous dose of 8 mg/kg at a 4-week interval during stable therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and glucocorticoids were examined. The EULAR criteria based on changes in the DAS 28 index and the SDAI and CDAI activity indices were used to evaluate the efficiency of TCZ therapy. Disease remission was assessed by the EULAR criteria and the new 2011 EULAR/ACR remission criteria.

Results. The baseline values (median and interquartile range: 25–75th percentiles) were 6.44 (5.87–7.04) for DAS 28; 45 (36.2–57) for SDAI; and 41.5 (32–53) for CDAI. At week 2 of TCZ therapy, there was a reduction in the levels of DAS 28 to 4.86 (4.28–5.29) and at week 4, there were decreases in SDAI to 22.6 (19.4–29.3) and CDAI to 21.9 (19.3–30), which remained until week 24 ($p < 0.01$).

By week 24 of TCZ therapy, according to the EULAR criteria, 35 and 7 patients were observed to have good and moderate effects, respectively. By week 24, 30 (71%), 13 (31%), and 14 (33%) patients achieved remission according to DAS 28, SDAI, and CDAI, respectively; low DAS 28 (2.6–3.2), SDAI (3.3–11), and CDAI (2.8–10) disease activity was observed in 5 (12%), 21 (50%), and 20 (47.6%) patients, respectively; high SDAI and CDAI activities remained in 2 (4.8%) patients. Remission was observed in 10 (24%) patients according to the 2011 criteria.

Conclusion. The obtained results of the 24-week study suggest that TCZ therapy is highly effective according to the changes in DAS 28, SDAI, CDAI activity indices and to the new 2011 EULAR/ACR remission criteria in severe RA resistant to the standard treatment with DMARDs.

Key words: rheumatoid arthritis, tocilizumab, DAS 28, SDAI, CDAI, remission

В последние годы подходы к терапии ревматоидного артрита (РА) значительно изменились: помимо традиционных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в схему лечения были включены генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), специфически воздействующие на определенные компоненты каскада воспалительных реакций [1]. В настоящее время в ревматологии с успехом применяются ГИБП с различными механизмами

действия: ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 1 (ИЛ 1), ко-стимуляции Т-клеток, опосредованной CD28-CD80/86, анти-В-клеточные препараты. Важное место в терапии РА отводится препарату тоцилизумаб (ТЦЗ; Tocilizumab, Актметра, «Ф. Хоффман-ля Рош Лтд», Швейцария). Он представляет собой гуманизированные моноклональные антитела (IgG1) к рецепторам ИЛ 6 (ИЛ 6Р), которые обладают способностью свя-

зываются с мембранными (м) ИЛ 6Р и растворимыми (р) ИЛ-6Р. В клинических исследованиях показана высокая эффективность терапии ТЦЗ по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR) у больных РА с умеренной/высокой активностью заболевания и резистентностью к одному и более БПВП или ингибиторам ФНО α [2–9]. Важной особенностью терапии ТЦЗ является быстрое снижение клинической и лабораторной активности РА уже через 2–4 нед после первой инфузии препарата, а также замедление рентгенологического прогрессирования деструкции суставов [6, 10].

Использование ГИБП позволило сформулировать новую стратегическую цель фармакотерапии РА – достижение ремиссии заболевания, а не только клинического улучшения и замедления темпов костной деструкции [11].

При оценке активности РА и эффективности проводимого лечения наиболее часто используются критерии EULAR, основанные на динамике индекса DAS 28, и критерии ACR, оценивающие 20%, 50% и 70% улучшение. В последние годы наряду с DAS 28 [12, 13] применяют упрощенный (SDAI – Simplified Disease Activity Index) и клинический (CDAI – Clinical Disease Activity Index) индексы активности заболевания [14–17]. Все три индекса основаны на подсчете числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов из 28 и общей оценке больным состояния здоровья по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ); кроме того, SDAI и CDAI предусматривают общую оценку активности болезни врачом. Индексы DAS 28 и SDAI включают также острофазовые показатели: СОЭ (DAS28-СОЭ) и уровень С-реактивного белка – СРБ (SDAI и DAS 28-СРБ), в то время как CDAI учитывает только клинические параметры активности заболевания.

В 2011 г. EULAR и ACR были совместно разработаны новые критерии ремиссии РА для применения в клинических исследованиях [18]. Согласно рекомендациям, ремиссией считается состояние, при котором ЧБС ≤ 1 , ЧПС ≤ 1 , уровень СРБ ≤ 1 мг/дл, общая оценка состояния здоровья больным ≤ 10 мм по ВАШ или значение SDAI $\leq 3,3$. В связи с тем что ТЦЗ обладает способностью индуцировать выраженное снижение уровня лабораторных маркеров острой фазы воспаления (в первую очередь СРБ) и в меньшей степени влияет на клинические проявления синовита, CDAI представляется более точным методом оценки ответа на терапию ТЦЗ (в частности, достижения ремиссии), чем DAS 28-СОЭ и DAS 28-СРБ, которые могут преувеличивать эффективность ТЦЗ из-за существенного вклада острофазовых показателей в подсчет данных индексов активности РА [16, 17, 19]. Однако результаты сравнительного анализа эффективности ТЦЗ у больных РА по индексам DAS 28, SDAI и CDAI немногочисленны и имеют противоречивый характер [19–24]. Также значительный интерес представляет оценка частоты ремиссии на фоне терапии ТЦЗ с использованием различных критериев.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность терапии ТЦЗ по индексам DAS 28, SDAI и CDAI, а также частоту развития ремиссии по критериям EULAR и новым критериям ремиссии, предложенным EULAR/ACR в 2011 г.

Материал и методы

Обследовано 42 больных с достоверным по классификационным критериям ACR (1987) диагнозом РА, наблюдавшихся в ФГБУ «НИИР» РАМН в период с 2009 по 2010 г. Все больные были включены в российское открытое многоцентровое 24-недельное исследование IV фазы, по-

священное изучению эффективности и безопасности ТЦЗ при РА. Общая клинико-иммунологическая характеристика больных представлена в табл. 1. Как следует из таблицы, большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания, серопозитивные по IgM ревматоидного фактора (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имели высокую активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию, II функциональный класс, умеренное нарушение жизнедеятельности, до начала терапии ТЦЗ получали различные БПВП и глюкокортикоиды (ГК) без достаточного терапевтического эффекта.

Всем больным проведено по 6 инфузий ТЦЗ в дозе 8 мг/кг внутривенно с интервалом в 4 нед на фоне терапии БПВП, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и ГК. Клинические показатели анализировались непосредственно перед началом терапии (нулевая точка) и через 2, 4, 8, 12 и 24 нед после первой инфузии ТЦЗ. Для оценки эффективности терапии ТЦЗ использовали критерии EULAR, основанные на динамике индекса DAS 28 [12]. В зависимости от ответа по критериям EULAR на 24-й неделе терапии ТЦЗ больные РА были разделены на две группы: I группа (n=35) – с хорошим эффектом, II группа

Таблица 1 Характеристика больных РА (n=42) до назначения ТЦЗ

Показатель	Значение
Пол (м/ж), n	10/32
Возраст, годы*	50,5 (43–55)
Длительность заболевания, мес*	56,5 (23–81)
Стадия РА, n (%):	
I	1 (2,4)
II	17 (40,5)
III	21 (50)
IV	3 (7,1)
Функциональный класс, n (%):	
I	8 (19)
II	34 (81)
III	0
IV	0
DAS 28	6,4 (5,8–7,05)
Системные проявления, n (%)	13 (30,9)
HAQ*	1,75 (1,25–2,25)
Предшествующая терапия БПВП, n (%):	
метотрексат	35 (83,3)
лефлуноמיד	6 (14,3)
сульфасалазин и др.	5 (11,9)
комбинация двух препаратов	4 (9,5)
Прием ГК, n (%)	25 (59,5)
ЧБС (из 28)*	13 (10–21)
ЧПС (из 28)*	12 (9–18)
Боль, мм (ВАШ)*	66 (52–74)
СОЭ, мм/ч*	41 (30–70)
СРБ, мг/мл*	36,4 (19,2–62,7)
Уровень IgM РФ, n (%):	
позитивный	36 (85,7)
негативный	6 (14,3)
Уровень АЦЦП, n (%):	
позитивный	37 (88)
негативный	5 (12)

Примечание. * – результаты представлены в виде медианы, в скобках – 25-й и 75-й перцентили.

(n=7) – с умеренным эффектом. Клинический ответ на терапию ТЦЗ через 24 нед после ее начала определяли также с помощью индексов активности SDAI и CDAI [15]. Ремис-

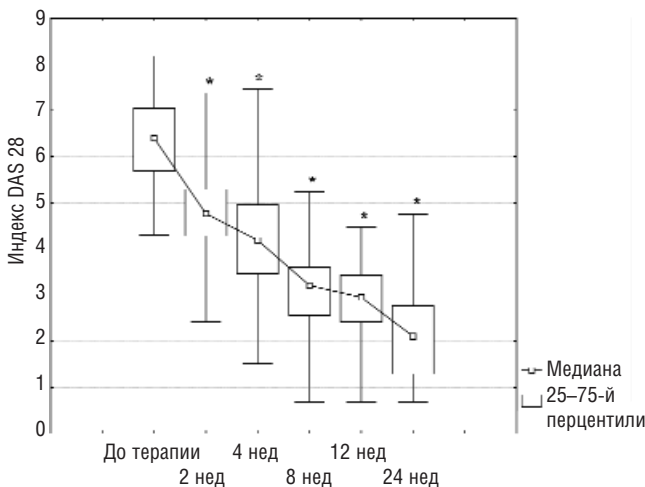


Рис. 1. Динамика индекса DAS 28 на фоне терапии ТЦЗ.
* $p < 0,01$ (здесь и на рис. 2, 3)

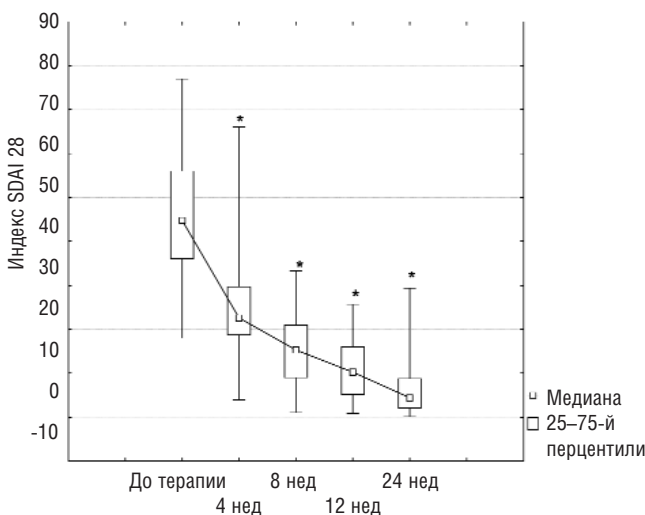


Рис. 2. Динамика индекса SDAI на фоне терапии ТЦЗ

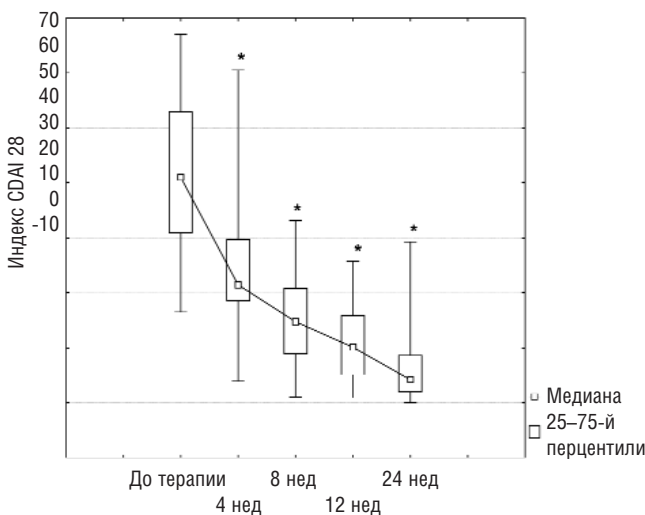


Рис. 3. Динамика индекса CDAI на фоне терапии ТЦЗ

сию заболевания оценивали по критериям EULAR, а также с помощью новых критериев ремиссии EULAE/ACR 2011 г.

Функциональное состояние больных оценивалось с помощью опросника HAQ.

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ измеряли иммунефелометрическим методом. Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял $\leq 5,0$ мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили электрохемилюминесцентным методом (верхняя граница нормы 17,0 ЕД/мл).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела–Уоллеса, результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (ИР, 25–75-й процентиля). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Динамика индексов DAS 28, SDAI и CDAI у больных РА, получавших ТЦЗ, показана на рис. 1–3. До начала терапии ТЦЗ индексы: DAS 28 – 6,44 (5,87–7,04), SDAI – 45,0 (36,2–57,0) и CDAI – 41,5 (32,0–53,0) – соответствовали высокой активности РА, при этом выявлена прямая корреляция базальных значений DAS 28 с SDAI ($r=0,94$; $p < 0,01$) и CDAI ($r=0,92$; $p < 0,01$). DAS 28 достоверно снижался на 2, 4, 8, 12 и 24-й неделях терапии ТЦЗ (см. рис. 1). По индексу DAS 28 через 24 нед после первого введения препарата в группе больных с хорошим эффектом была достигнута ремиссия [DAS 28: 1,9 (1,21–2,45)], в то время как у пациентов с удовлетворительным эффектом сохранялась умеренная активность болезни [DAS 28: 4,04 (3,85–4,68)]. Достоверное снижение SDAI и CDAI наблюдалось на 4, 8, 12 и 24-й неделях применения ТЦЗ (см. рис. 2 и 3). К 24-й неделе у больных РА, получавших ТЦЗ, индекс SDAI составлял 4,4 (2,0–8,8), CDAI – 3,6 (1,4–7,6), что в обоих случаях соответствовало низкой активности РА. В целом по группе через 24 нед после назначения ТЦЗ индекс DAS 28 снизился на 67%, SDAI – на 90% и CDAI – на 90% от исходного уровня; отмечена также прямая корреляция DAS 28 со SDAI ($r=0,77$; $p < 0,01$) и CDAI ($r=0,73$; $p < 0,01$).

К 24-й неделе терапии ТЦЗ ремиссия по DAS 28 ($< 2,6$) была достигнута у 30 пациентов (71%), SDAI ($\leq 3,3$) – у 13 (31%), CDAI ($\leq 2,8$) – у 14 (33%); низкая активность болезни по DAS 28 (2,6–3,2) – у 5 пациентов (12%), SDAI (3,3–11) – у 21 (50%), CDAI (2,8–10) – у 20 (47,6%); умеренная активность болезни по DAS 28 (3,2–5,1) у 7 (16,7%), SDAI (11–26) – у 6 (14,3%), CDAI (10–22) – у 6 (14,3%) соответственно; высокая активность по SDAI и CDAI сохранялась у 2 (4,8%) больных (рис. 4).

Также была оценена частота ремиссии с использованием новых критериев ACR/EULAR 2011 г. При использовании новых критериев ремиссия к 24-й неделе терапии ТЦЗ наблюдалась у 10 больных РА (24%). Лечение ТЦЗ приводило к достоверному уменьшению ЧБС и ЧПС (из 28 оцениваемых). До первой инфузии ТЦЗ ЧБС составляло 13

(10–21), ЧПС – 12 (9–18), на 24-й неделе терапии ТЦЗ – 1 (0–3) и 1 (0–2) соответственно ($p>0,05$).

У ответивших на терапию отмечалось достоверное уменьшение индекса HAQ на 4, 8, 12 и 24-й неделях после назначения ТЦЗ. В группе пациентов с хорошим эффектом индекс HAQ к 24-й неделе терапии снизился на 69%, причем у 14 (33%) пациентов до 0,00, а у больных с умеренным эффектом – на 56%.

Обсуждение

Полученные результаты 24-недельного исследования свидетельствуют о высокой эффективности терапии ТЦЗ по критериям EULAR и динамике индексов активности DAS 28, SDAI и CDAI при тяжелом РА, резистентном к стандартному лечению БПВП.

Клиническая эффективность ТЦЗ подтверждается высокой частотой развития ремиссии через 24 нед применения препарата. По данным датского регистра DANBIO, в группе больных РА, получавших ТЦЗ ($n=178$) и резистентных к одному и более ингибиторам ФНО α ($>90\%$), частота ремиссии по DAS 28 к 24-й неделе терапии составила 39%, к 48-й неделе – 58%. Хороший/удовлетворительный эффект по критериям EULAR на 24-й и 48-й неделях терапии ТЦЗ отмечался у 88 и 84% больных соответственно [25]. Анализ данных японского регистра САВУКИ, включающего 230 больных РА, из которых 46 пациентам проводилось лечение ТЦЗ, показал, что через 6 мес после начала терапии в группе больных, получавших ТЦЗ в качестве первого ГИБП ($n=18$), частота ремиссии по DAS 28-СОЭ составляла 66,7%, а по DAS 28-СРБ – 55,6%. При применении ТЦЗ как второго ГИБП ($n=21$) частота ремиссии была ниже – 33,3 и 14,3% [26]. В исследовании TAMARA на 24-й неделе терапии ТЦЗ ремиссия и низкая активность болезни (по критериям EULAR) была достигнута соответственно у 47,6 и 57,0% из 286 больных РА. Также к 24-й неделе лечения ТЦЗ отмечалось снижение CDAI на 70,9% от исходного уровня (с 34,7 до 11,3). При этом у 33% пациентов отсутствовали болезненные суставы, а у 42% – припухшие [9]. Авторы отмечают более выраженный ответ на ТЦЗ у больных, не получавших терапию ингибиторами ФНО α . В международном исследовании ACT-SURE через 24 нед после начала терапии ТЦЗ частота ремиссии по индексам DAS 28/CDAI/SDAI составляла 57,9/18,6/21,3%; хороший/умеренный эффект EULAR наблюдался у 83,6% больных [27].

В нашей работе ремиссия по критериям EULAR к 24-й неделе терапии ТЦЗ была достигнута у 71% больных, а при использовании индексов SDAI и CDAI – у 31–33% больных. Сходные результаты, свидетельствующие о более низкой частоте развития ремиссии по индексу

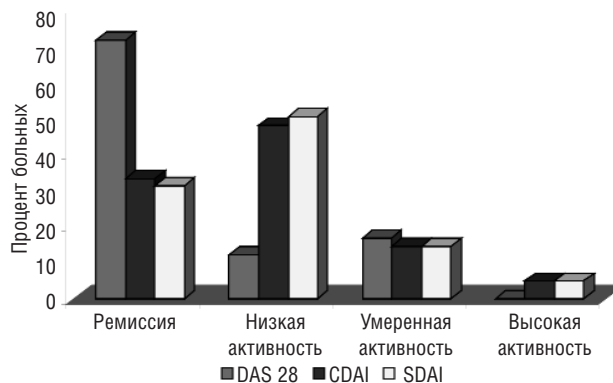


Рис. 4. Активность РА по индексам DAS 28, SDAI, CDAI к 24-й неделе терапии ТЦЗ

CDAI по сравнению с DAS 28, были получены японскими авторами при оценке эффективности терапии ТЦЗ у 66 больных РА [22]. Число пациентов, у которых улучшение по DAS 28 было более выраженным, чем по CDAI, составило 36,8% через 3 мес, 47,7% через 6 мес, 47,4% через 9 мес и 25,0% через 12 мес после начала терапии ТЦЗ.

При использовании нами новых критериев ремиссии к 24-й неделе терапии ТЦЗ наблюдалась у 10 (24%) больных РА, что отличается от результатов K. Yoshida и соавт. [26], согласно которым ни один из пациентов, получавших ТЦЗ в качестве первого или второго ГИБП, не достигал ремиссии по новым критериям. В исследовании TAMARA, наоборот, были получены сходные с нашими данные [28]. Так, к 24-й неделе терапии ТЦЗ ремиссия по критериям EULAR среди пациентов без предшествующей терапии ингибиторами ФНО α регистрировалась с частотой 53,4%, а среди пациентов с неадекватным ответом на ингибиторы ФНО α – в 41,2% случаев; по новым критериям ремиссия на 12-й неделе применения препарата отмечалась у 16,1% больных, на 24-й неделе – у 20,3% (табл. 2).

В работе T. Kojima и соавт. [29] показано, что предикторами ремиссии по новым критериям к 52-й неделе терапии ТЦЗ является низкая длительность заболевания ($<4,8$ года; ОШ=2,5; $p=0,002$) и исходно более низкая воспалительная активность (DAS 28 $<5,23$; ОШ=2,5; $p=0,009$).

Как видно из представленных данных, частота ремиссии на фоне терапии ТЦЗ при использовании разных индексов активности значительно различается. При этом частота ремиссии по DAS 28 значительно выше, чем по индексам SDAI и CDAI. Эти различия были проанализированы J. Smolen и D. Aletaha [30]. Авторы оценили частоту ремиссии у 891 больного РА на фоне терапии ТЦЗ с использованием различных индексов. Было показано, что частота

Таблица 2 Частота ремиссии (%) по индексам DAS 28, CDAI и SDAI и новым критериям ремиссии через 24 нед терапии ТЦЗ

Авторы	Терапия (число больных)	DAS 28 $<2,6$	CDAI $<2,8$	SDAI $<3,3$	Новые критерии ремиссии
Iking-Konert C. et al. (TAMARA) [28]	ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП (286)	53,4	24,1	25,2	20,3
Sibilia J. et al. (ACT-SURE) [27]	ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП (1250)	57,9	18,6	21,3	–
Yoshida K. et al. (CABUKI) [26]	ТЦЗ + БПВП (46)	66,7	–	–	0
Российское исследование ЛОРНЕТ	ТЦЗ 8 мг/кг + БПВП (42)	71	33	31	24

ремиссии по SDAI и CDAI незначительно различается (7,7 и 6,4% соответственно), в то время как частота ремиссии по DAS 28-СОЭ была намного выше (29,6%). Вероятно, это связано с большим вкладом СОЭ в формулу подсчета DAS 28 и меньшим влиянием СРБ на суммарную оценку индекса активности. При сравнении с данными зарубежных авторов нами установлено более частое развитие ремиссии, индуцированной ТЦЗ, по индексам DAS 28, SDAI, CDAI и новым критериям 2011 г., что может быть

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А.Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;290–331.
- Насонов Е.Л., Панасюк Е.Ю., Булдаков С.Г. и др. Эффективность и безопасность тоцилизумаба при ревматоидном артрите (промежуточные результаты российского многоцентрового исследования). Науч-практич ревматол 2009;2:21–9.
- Smolen J.S., Beaulieu A., Rubbert-Roth A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987–97.
- Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L. 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. *Arthr Rheum* 2008;58:2968–80.
- Emery P., Keystone E., Tony H.P. 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;67:1516–23.
- 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.
- Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K. et al. Study of active controlled tocilizumab mono-therapy 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.
- 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.
- Burmester G., 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* 2011;70:755–9.
- Fleischmann R., Burgos-Vargas R., Skopouli F.N. et al. Tocilizumab inhibits radiographic progression, improves physical function, and gains efficacy over time: LITHE 2 year. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):384.
- Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W.J. et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7.
- Fransen J., Stucki G., van Reil P.L.C.M. Rheumatoid arthritis measures. *Arthr Rheum* 2003;49:214–24.
- Prevoo M., van't Hof M., Kuper H. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1995;38:44–8.
- Smolen J., Breedveld F., Schiff M. et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003;42:244–57.
- Aletaha D., Nell V., Stamm T. et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthr Res Ther* 2005;7:796–806.
- Rintelen B., Sautner J., Haindl P. et al. Comparison of three rheumatoid arthritis disease activity scores in clinical routine. *Scand J Rheumatol* 2009;38:336–41.
- Shaver T.S., Anderson J.D., Weidensaul D.N. et al. The problem of rheumatoid arthritis disease activity and remission in clinical practice. *J Rheumatol* 2008;35:1015–22.
- Felson D., Smolen J., Wells G. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthr Rheum* 2011;63:573–86.
- Kawashiri S., Kawakami A., Iwamoto N. et al. In rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab, the rate of clinical disease activity index (CDAI) remission at 24 weeks is superior in those with higher titers of IgM-rheumatoid factor at baseline. *Mod Rheumatol* 2011;21:370–4.
- Smolen J., Alasti F., Aletaha D. Application of the clinical disease activity index (SDAI) which does not comprise an acute phase reactant (APR) reveals the efficacy of tocilizumab irrespective of the inclusion of an APR for assessment of response. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl. 3):355.
- Aletaha D., Alasti F., Smolen J. Defining remission in patients receiving tocilizumab is influenced by the choice of the composite index rather than by specific effects on the acute phase response. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl. 3):123.
- Nakazaki S., Murayama T., Kato S. The validity of 28-joint disease activity scoring using ESR in rheumatoid arthritis with tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):618.
- Funahashi K., Koyano S., Miura T. et al. Efficacy of tocilizumab and evaluation of clinical remission as determined by CDAI and MMP-3 level. *Mod Rheumatol* 2009;19:507–12.
- Koyama Y., Tada T., Ohta T., Fujii K. Reevaluation of quantitative assessment methods of rheumatoid arthritis should be considered for the treatment with anti-IL-6 receptor antibody. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl. 3):582.
- Leffers H., Ostergaard M., Glinthorg B. Rheumatoid arthritis patients treated in routine care – efficacy of abatacept and tocilizumab based on data from the nationwide Danish DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):463.
- Yoshida K., Kishimoto M., Tokuda Y. Tocilizumab vs TNF inhibitors: difference in the quality of remission. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):470.
- Sibilia J., Graninger W., Ostor A. et al. Comparison of tocilizumab as monotherapy or with add-on DMARDs in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to previous treatments: ACT-SURE results. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 3):466.
- Iking-Konert C., Aringer M., Wollenhaupt J. et al. Performance of the new 2011 ACR/EULAR remission criteria with tocilizumab using the phase IIIb study TAMARA as an example and their comparison with traditional remission criteria. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1986–90.
- Kojima T., Kaneko A., Hirano Y. et al. Early aggressive intervention with tocilizumab for rheumatoid arthritis increases remission rate defined using a Boolean approach in clinical practice. *Mod Rheumatol* (Doi 10.1007/s10165-011-0528-2).
- Smolen J., Aletaha D. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of disease remission in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2011;63:43–52.