

Revisión

La inhibición de la interleucina-6, una nueva opción terapéutica en la artritis reumatoide

Ricardo Blanco Alonso* y Mario Agudo Bilbao

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de enero de 2009
Aceptado el 4 de febrero de 2009
On-line el 16 de abril de 2009

Palabras clave:

Tocilizumab
Interleucina-6
Receptor de interleucina-6
Artritis reumatoide
Antifactor de necrosis tumoral alfa

Keywords:

Tocilizumab
Interleukin-6
Receptor interleukin-6
Rheumatoid arthritis
Anti-tumor necrosis factor alpha

RESUMEN

Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la interleucina-6 (IL-6) desarrollado entre la farmacéutica japonesa Chugai y la suiza Roche. En Japón tiene ya indicación para la enfermedad de Castleman, artritis reumatoide (AR) y artritis idiopática juvenil. El desarrollo clínico fuera de Japón es muy extenso y ha demostrado eficacia en los escenarios posibles de la AR, AR precoz (parte del estudio AMBITION), AR establecida refractaria a metotrexato (OPTION) y a otros fármacos modificadores de enfermedad (TOWARD) y AR refractaria a anti-TNF- α (RADIATE), tanto con TCZ en monoterapia (estudio AMBITION) como asociado a fármacos de fondo. También se ha comprobado la eficacia radiológica (LITHE). En consecuencia el TCZ es probablemente el fármaco biológico con el desarrollo clínico más extenso habiéndose aprobado su comercialización por la agencia europea del medicamento con las siguientes indicaciones: TCZ en combinación con MTX está indicado para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada o fueron intolerantes a terapia previa con uno ó más FAMES o antagonistas del TNF. En estos pacientes TCZ puede ser administrado en monoterapia, en caso de intolerancia a MTX, o cuando el tratamiento prolongado con MTX es inapropiado. En esta revisión nos centraremos especialmente en la eficacia clínica, radiológica, así como en el perfil de seguridad.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Inhibition of interleukin 6, a new therapeutic option in rheumatoid arthritis

ABSTRACT

Tocilizumab (TCZ) is a humanized monoclonal antibody which targets the receptor for IL-6, developed by the Japanese pharmaceutical company Chugai and the swiss company Roche. In Japan it is already under use for Castleman's disease, rheumatoid arthritis (RA) and Juvenile Idiopathic Arthritis. The clinical development outside Japan is very extensive and has shown efficacy in possible RA scenarios; early RA (part of the AMBITION study), established, MTX-resistant RA (OPTION) and RA resistant to other DMARD (TOWARD), and anti-TNF- α resistant RA (RADIATE). Both monotherapy with TCZ (AMBITION) and associated to other background drugs. Radiological efficacy has also been proven (LITHE). So TCZ is probably the biologic therapy with the most extensive clinical development before marketing in the western hemisphere. In this review we will specifically deal with clinical and radiological efficacy, as well as its safety profile.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor, tanto soluble como de membrana, de la interleucina-6 (IL-6). Se ha desarrollado conjuntamente entre la Universidad de Osaka, la farmacéutica japonesa Chugai y la suiza Roche. En Japón tiene indicación para la enfermedad de Castleman desde abril de 2005 y para la artritis reumatoide (AR) y artritis idiopática juvenil (AIJ) abril de 2006. Esto implica que para la AR

dispongamos de estudios clínicos desarrollados dentro y fuera de Japón (tabla 1)¹⁻¹². El desarrollo clínico del TCZ en la AR en Japón es sensiblemente diferente por ejemplo, se realiza generalmente en monoterapia²⁻⁶.

En cambio, fuera de Japón, el programa clínico es mucho más extenso^(1,7-12), habiéndose demostrado eficacia clara en los tres escenarios de la AR; AR precoz (rama del AMBITION), AR establecida refractaria a metotrexato (MTX) (CHARISMA, OPTION) y a otros fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES) (TOWARD), y AR refractaria a fármacos anti-TNF- α (RADIATE), tanto con TCZ en monoterapia (AMBITION), como asociado a MTX u otros FAMES.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rblanco@humv.es (R. Blanco Alonso).

Todo esto conlleva que TCZ sea probablemente el fármaco biológico con el mayor programa de desarrollo clínico en AR (tabla 1), mostrando un buen perfil de eficacia y seguridad. En esta revisión nos centraremos en los aspectos más relevantes sobre la eficacia clínica, radiológica, así como en el perfil de seguridad.

Eficacia clínica: farmacocinética y estudios en fase I-II, II y III

Farmacocinética y estudios en fase I-II

El primer estudio aleatorizado, doble ciego, con TCZ es un fase I/II y se desarrolla en el Reino Unido en AR y demuestra la eficacia en la segunda semana con una infusión única endovenosa (ev) de TCZ a distintas dosis¹. Pero los estudios farmacocinéticos iniciales, especialmente dirigidos a la búsqueda de la dosis y pauta más adecuada, proceden de un ensayo abierto japonés de fase I-II². Éste se realizó en pacientes con AR a los que se les prescribieron 3 dosis ev repetidas de 2, 4 u 8 mg/kg de peso corporal TCZ en intervalos de 2 semanas. Se comprobó que la vida media ($t_{1/2}$) del TCZ se ampliaba al aumentar la dosis y con la repetición de las mismas. Así, tras la tercera infusión de 8 mg/kg de TCZ la $t_{1/2}$ se aproximó a 240 h, cercana a la $t_{1/2}$ de la inmunoglobulina G1 humana. Además, sólo con estas dosis más altas se normalizaban reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR) y el amiloide A. La PCR y el amiloide A séricos son proteínas en fase aguda producidas por el hígado como respuesta al estímulo de IL-6, IL-1 y TNF^{13,14}. Los inhibidores del TNF, como el infliximab y el etanercept, también reducen la PCR, pero sólo en una proporción limitada de pacientes llega a ser totalmente normal¹⁵. Esto se debe a que probablemente la producción de muchos de los reactantes en fase aguda necesita de IL-6, y que ésta sea el mediador más importante en su regulación^{13,14}. Se necesita una cierta concentración de TCZ sérico para inhibir las acciones de IL-6 y en ese sentido la PCR puede servir como indicador indirecto de las concentraciones plasmáticas de TCZ². Por tanto, desde el punto de vista farmacocinético, infusiones de dosis altas de TCZ (8 mg/kg) y repetidas parecen ser las más adecuadas².

Estudios en fase II

Como complemento del anterior estudio, se desarrolla un ensayo clínico japonés doble ciego, aleatorizado, en fase II y se comprueba la eficacia y seguridad de 3 infusiones ev de 4 y de 8 mg/kg de TCZ, pero cada 4 semanas³. Se concluye que, incluso en monoterapia, una dosis de 8 mg/kg ev cada 4 semanas parece el régimen terapéutico más óptimo.

Pero es el estudio fase II CHARISMA (Chugai Humanised Anti-human Recombinant Interleukin-Six Monoclonal Antibody) el más relevante⁷. De diseño multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, es el único de los que se hace referencia en la tabla 1 que se llevó a cabo exclusivamente en Europa. Todos los pacientes tenían una AR con respuesta inadecuada a MTX a dosis estable durante al menos 4 semanas antes de la aleatorización. En cambio, en los siguientes estudios en fase III se exigió una dosis estable de MTX al menos 8 semanas para corregir el posible efecto terapéutico del grupo placebo (grupo de MTX) observado en el estudio CHARISMA. Desde el punto de vista de la eficacia y seguridad del estudio CHARISMA se pueden obtener conclusiones muy interesantes al disponer de 7 brazos terapéuticos: 6 con dosis distintas de TCZ ev (2, 4 y 8 mg/kg) cada 4 semanas en monoterapia o en combinación con MTX y un grupo con placebo sólo con MTX (grupo comparador).

El objetivo primario del estudio fue la respuesta ACR (Colegio Americano de Reumatología) 20 en la semana 16, resultando

respecto a los pacientes tratados con placebo más MTX, significativamente superior en el grupo de monoterapia con dosis de 4 y 8 mg/kg de TCZ y en los 3 grupos con MTX y TCZ combinado (2, 4 y 8 mg/kg). Pero el ACR50 y el ACR70 fueron significativamente más eficaces sólo en el grupo de tratamiento combinado con dosis de 8 mg/kg de TCZ más MTX. Por tanto, las infusiones de TCZ (8 mg/kg) cada 4 semanas combinadas con MTX lograron una mejoría significativa en todas las respuestas del ACR20, ACR50 y ACR70. Paralelamente, todos los grupos tratados con TCZ solo o combinado con MTX mostraron un mayor descenso del DAS28, siendo nuevamente el grupo de TCZ (8 mg/kg) asociado a MTX en el que se obtuvo la reducción máxima del DAS28, alcanzándose en el 34% de los pacientes la remisión definida por la DAS28 (fig. 1)⁷.

Las alteraciones analíticas de la AR están principalmente en relación con la capacidad de las citocinas proinflamatorias, en especial la IL-6, de producir reactantes de fase aguda hepáticos^{13,14}. La corrección de la PCR mostró un modelo casi matemático, en «dientes de sierra», claramente relacionado con la dosis del TCZ e independiente del MTX (fig. 2). Se observó un descenso rápido tras la administración de TCZ ya a las 2 semanas, que es el período mínimo del que disponemos de analítica. Nuevamente, se observa que la dosis de 8 mg/kg de TCZ (independiente de MTX) es la que produce un descenso más mantenido de ésta. Los cambios en la VSG, como era de esperar, aunque eficaces, son menos bruscos que en la PCR y nuevamente son mejores con las dosis mayores de TCZ¹³. Respecto a la anemia en la AR, se cree que uno de sus mecanismos esenciales es la hiperproducción de hepcidina, también reactante de fase aguda hepático, trascendental en la fisiología del hierro, ya que bloquea la ferroportina que es la «puerta» de entrada del hierro al torrente sanguíneo tanto desde el enterocito, una vez producida su absorción, como desde el almacén corporal de hierro (sistema retículo endotelial) para la eritropoyesis medular¹⁶. Probablemente la corrección de la anemia por TCZ se deba a la corrección de la hiperhepcidemia. Otros parámetros analíticos también se normalizaron progresivamente, como ferritina sérica, amiloide A, fracción 4 del complemento (C4), fibrinógeno, neutrófilos y plaquetas. También se observó que el perfil de seguridad de TCZ fue adecuado, como se comentará más adelante⁷.

Estudios en fase III

Estos datos preliminares en fase I-II y II fueron ratificados en estudios en fase III. Fuera de Japón disponemos de 5 ensayos doble ciego (tabla 1)⁸⁻¹², de los cuales 3 están ya publicados (OPTION, TOWARD y RADIATE)⁸⁻¹⁰ y los 2 últimos (AMBITION y LITHE)^{11,12} comunicados en los últimos congresos de Reumatología. Como mencionábamos, disponemos de estudios en los escenarios posibles de la AR. Se demuestra la eficacia de TCZ combinado con MTX u otros FAMES, o en monoterapia, tanto en AR precoces como en AR establecidas. En los ensayos en fase III se restringen los brazos terapéuticos a los de mayor eficacia y, además del grupo placebo, las ramas terapéuticas de TCZ son sólo la de 8 mg/kg ev cada 4 semanas en los estudios TOWARD y AMBITION, y además la de 4 mg/kg en los estudios OPTION, RADIATE y LITHE. En general, a las 24 semanas el objetivo primario que es la respuesta ACR20 oscila entre el 70% del estudio AMBITION y el 50% del estudio RADIATE (fig. 3), diferencias esperables, considerando las poblaciones de AR tan distintas de las que se trata (tabla 1). Los resultados de remisión clínica, que en los estudios con TCZ han utilizado la DAS28 inferior a 2,6, son igualmente óptimos oscilando alrededor de un 30% en la semana 24 incluyendo los pacientes con AR refractarias a anti-TNF del estudio RADIATE (fig. 4). Otra peculiaridad del TCZ es que se obtiene una respuesta clínica relativamente precoz ya a las 2 semanas, que es la primera

Tabla 1
Estudios clínicos más importantes de tocilizumab en artritis reumatoide

		Fuera de Japón	
		Fase II	Fase III
Ensayo (referencia)	Fase II (3)	SATORI (4)	SAMURAI (5)
N.º de pacientes	164	127	306
Diseño	Doble ciego	Doble ciego	Abierto
Objetivo	Signos y síntomas	Signos y síntomas	Daño radiológico, signos y síntomas
Población	Fallo de MTX	Fallo de MTX	Fallo de FAME
Grupo terapéutico	TCZ	TCZ	TCZ
Grupo comparador	MTX	MTX	FAME
Duración del ensayo	12 semanas	6 meses	12 meses
		Fase III	
		CHARISMA (7)	
N.º de pacientes	359	623	
Diseño	Doble ciego	Doble ciego	
Objetivo	Signos y síntomas	Signos y síntomas	
Población	Fallo de MTX	Fallo de MTX	
Grupo terapéutico	TCZ + MTX	TCZ + MTX	
Grupo comparador	MTX	MTX	
Duración del ensayo	16 semanas	6 meses	
		Fase III	
		TOWARD (9)	
N.º de pacientes	1.220	499	
Diseño	Doble ciego	Doble ciego	
Objetivo	Signos y síntomas	Signos y síntomas	
Población	Fallo de FAME	Fallo de FAME	
Grupo terapéutico	TCZ+FAME	TCZ + MTX	
Grupo comparador	FAME	MTX	
Duración del ensayo	6 meses	6 meses	
		Fase III	
		RADIATE (10)	
N.º de pacientes	683	499	
Diseño	Doble ciego	Doble ciego	
Objetivo	Signos y síntomas	Signos y síntomas	
Población	MTX naïve > 6 meses	Fallo anti-TNF	
Grupo terapéutico	TCZ	TCZ + MTX	
Grupo comparador	MTX	MTX	
Duración del ensayo	6 meses	6 meses	
		Fase III	
		AMBITION (11)	
N.º de pacientes	1.196	683	
Diseño	Doble ciego	Doble ciego	
Objetivo	Daño radiológico, signos y síntomas	Signos y síntomas	
Población	Fallo de MTX	MTX naïve > 6 meses	
Grupo terapéutico	TCZ + MTX	TCZ	
Grupo comparador	MTX	MTX	
Duración del ensayo	2 años (6 meses a 1 año de análisis)	6 meses	
		Fase III	
		LITHE (12)	
N.º de pacientes	1.196	683	
Diseño	Doble ciego	Doble ciego	
Objetivo	Daño radiológico, signos y síntomas	Signos y síntomas	
Población	Fallo de MTX	MTX naïve > 6 meses	
Grupo terapéutico	TCZ + MTX	TCZ	
Grupo comparador	MTX	MTX	
Duración del ensayo	2 años (6 meses a 1 año de análisis)	6 meses	

anti-TNF: anti-tumor necrosis factor; FAME: fármacos modificadores de enfermedad; MTX: metotrexato; TCZ: tocilizumab.

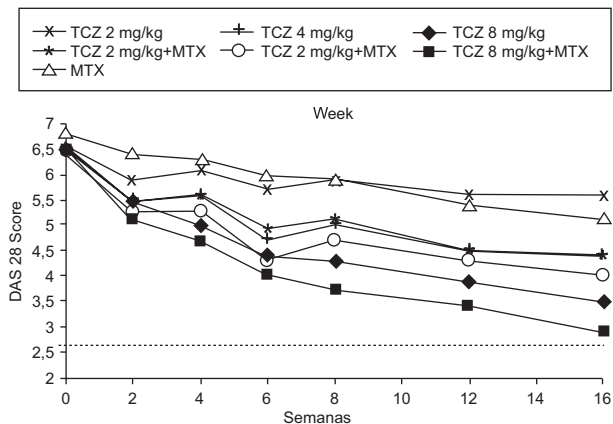


Figura 1. Mejoría del índice de puntuación de la actividad de la enfermedad 28 en los diferentes grupos terapéuticos de tocilizumab en el estudio CHARISMA. *p inferior a 0,05 frente a metotrexato (MTX); **p inferior a 0,001 frente al MTX.

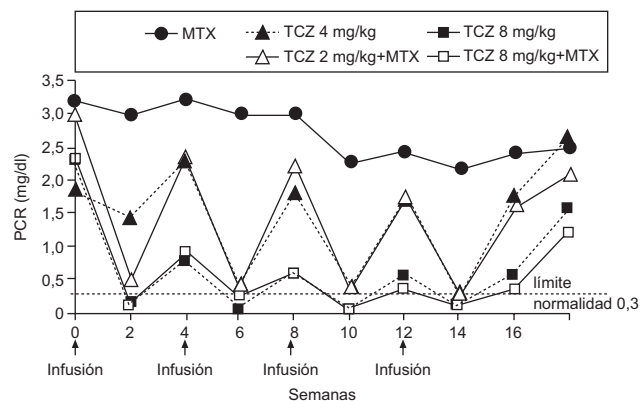


Figura 2. Respuesta en la proteína C reactiva (PCR) en el estudio CHARISMA. Se observa un patrón de «dientes de sierra», con una mejoría relacionada con la dosis de tocilizumab (TCZ), independiente de metotrexato. La dosis de 8 mg/kg de TCZ es la que produce un descenso más mantenido de la PCR.

evaluación clínica y analítica, y que con el paso del tiempo los datos de eficacia medida tanto como mejoría del ACR como en índices de remisión suelen aumentar progresivamente^{7-12,17}. Otros parámetros habituales medidos como la mejoría del HAQ (Cuestionario de Evaluación de la Salud) y la FACIT (Evaluación terapéutica funcional para enfermedades crónicas) también mostraron eficacia terapéutica⁷⁻¹².

Los resultados del estudio OPTION y TOWARD son superponibles a los del estudio CHARISMA. El estudio RADIATE consigue remisiones en el grupo terapéutico de TCZ (8 mg/kg) asociado a MTX de un 30% de los pacientes refractarios a anti-TNF (fig. 4), incluso en los refractarios a 2 o 3 anti-TNF¹⁰. Hasta el momento, los fármacos biológicos con indicación en AR refractaria a anti-TNF (Rituximab y Abatacept), independientemente de tratarse de estudios diferentes, obtienen resultados sensiblemente inferiores al menos de remisión (alrededor del 10%)^{18,19}. El estudio AMBITION obtiene también resultados interesantes¹¹. TCZ en monoterapia demuestra una eficacia clínica (ACR20, ACR50, ACR70, HAQ y remisión del DAS28) claramente superior a MTX, lo cual es diferente de lo que ocurre habitualmente con los agentes anti-TNF. Recordemos que la eficacia clínica en estudios como el TEMPO (Etanercept) o PREMIER (Adalimumab) el anti-TNF es claramente superior cuando se combina con MTX, y disminuye en monoterapia^{20,21}. Un resultado esperable del estudio AMBITION es que en el subgrupo con AR de duración menor de 2 años, se consiguieran unos índices de remisión muy superiores a los de

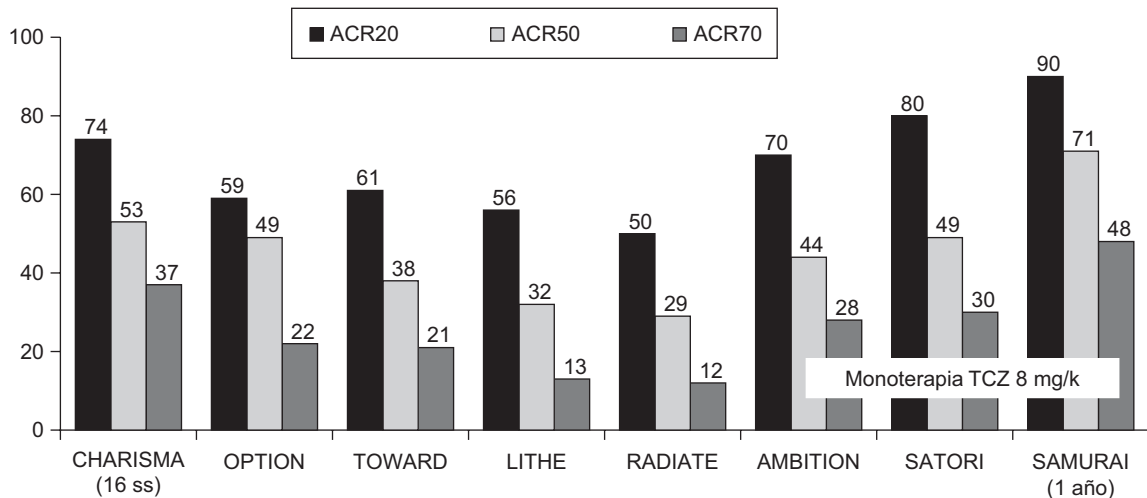


Figura 3. Proporción de pacientes con respuestas ACR (Colegio Americano de Reumatología) 20, ACR50 y ACR70 en diferentes estudios con tocilizumab (TCZ) en artritis reumatoide. Los resultados se observaron después de 24 semanas, excepto en el estudio CHARISMA que se realizó a las 16 semanas y en el estudio SAMURAI que lo realizó después de un año. Se expresan los resultados del mejor grupo terapéutico de cada estudio, TCZ (en dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas por vía intravenosa) asociado a metotrexato o en su caso a los fármacos modificadores de enfermedad. Los estudios AMBITION, SATORI y SAMURAI, al ser en monoterapia, expresan los resultados del grupo TCZ en dosis de 8 mg/kg.

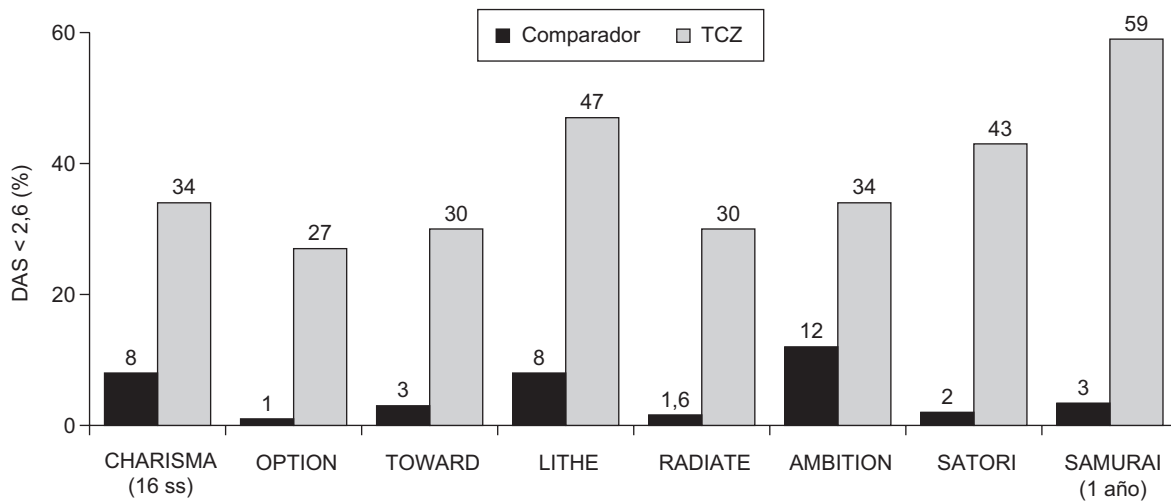


Figura 4. Proporción de pacientes en remisión clínica (puntuación de la actividad de la enfermedad $28 < 2,6$). Los resultados se observaron después de 24 semanas, excepto en el estudio CHARISMA que se realizó después de las 16 semanas y en los estudios LITHE y SAMURAI que se realizaron después de un año. Se expresan los resultados del mejor grupo terapéutico de cada estudio, el tocilizumab (TCZ) (en dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas por vía intravenosa) asociado a metotrexato o en su caso a fármacos modificadores de enfermedad. Los estudios AMBITION, SATORI y SAMURAI, al ser en monoterapia, expresan los resultados del grupo TCZ en dosis de 8 mg/kg.

duración mayor de 2 años, tanto con TCZ como en el grupo de MTX.

Los estudios en fase III japoneses SATORI y SAMURAI, ambos con TCZ en monoterapia, obtienen resultados superiores a MTX y FAMEs, respectivamente (figs. 3 y 4). Recordemos que el manejo terapéutico de la AR en Japón es sensiblemente distinto al que se realiza en Europa y EEUU así, entre otras, la dosis máxima recomendada de MTX es 8 mg por semana²².

Eficacia radiológica

La eficacia de TCZ en el daño estructural se evalúa en 2 estudios clínicos, el SAMURAI y el LITHE^{5,12}. En el estudio SAMURAI la valoración radiológica se realiza mediante el índice de Sharp modificado. El grupo terapéutico de TCZ en dosis de 8 mg/kg en monoterapia comparado con FAMEs tradicionales mostró en la semana 52 una menor progresión estadísticamente significativa, tanto en el índice de Sharp total como en sus componentes de

erosión y pinzamiento articular (fig. 5A). Además, una menor proporción de pacientes del grupo de TCZ mostró progresión radiológica⁵. Estos resultados beneficiosos se mantienen a los 3 años⁶. En el estudio LITHE, se comparan también a 52 semanas las 2 ramas de tratamiento con TCZ (4 y 8 mg/kg) combinado con MTX con el grupo placebo (MTX). Se utiliza el índice de Sharp modificado por Genant. También se observa una menor evolución estadísticamente significativa en los 2 grupos terapéuticos de TCZ en el índice total, así como en sus componentes (fig. 5B)¹².

Paralelamente, en el estudio OPTION, se comprueba que TCZ, especialmente en dosis de 8 mg/kg y combinado con MTX, reduce rápida y eficazmente los marcadores bioquímicos de resorción ósea, recambio cartilaginoso y metaloproteinasas de la matriz de tipo 3²³.

Efectos secundarios

Los resultados de los diferentes ensayos clínicos demuestran que TCZ es un fármaco seguro y bien tolerado⁴⁻¹². La mayoría de

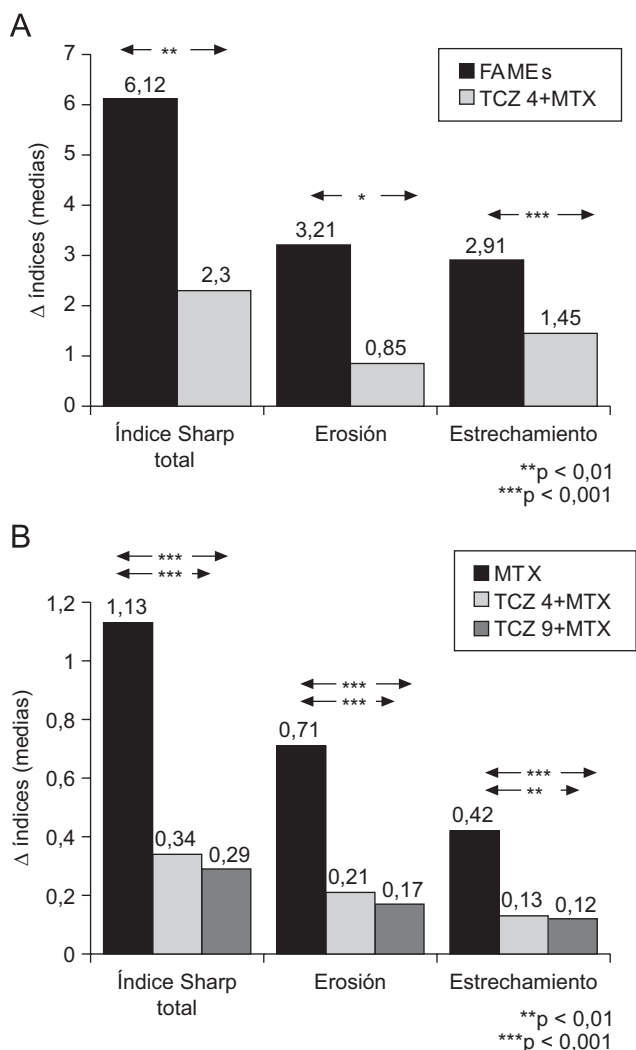


Figura 5. A) Incremento en el índice de Sharp modificado por Van der Heijde del estudio SAMURAI a las 52 semanas. Se compara tocilizumab (TCZ) en dosis de 8 mg/kg en monoterapia con los fármacos modificadores de enfermedad tradicionales. B) Incremento en índice de Sharp modificado por Genant del estudio LITHE a las 52 semanas. Se comparan TCZ en dosis de 4 mg/kg y en dosis de 8 mg/kg combinados con metotrexato (MTX) con el grupo placebo (MTX).

los efectos adversos fueron leves o moderados, siendo los más frecuentes las infecciones de vías respiratorias altas. Los resultados combinados sobre seguridad de los cinco estudios fase III realizados fuera de Japón, que tienen una duración de 24 semanas, se han comunicado recientemente (tabla 2)²⁴. También se dispone de datos combinados de cuatro de estos ensayos clínicos, ya en su fase abierta, a más largo plazo (mediana de seguimiento de 18 meses)²⁵. Comentaremos a continuación ratifican los resultados de seguridad de los ensayos individuales y además se comprueba que los efectos adversos no aumentan, e incluso disminuyen, a partir de las 24 semanas²⁵. En cualquier caso, no se observan diferencias en la tasa de efectos adversos serios entre los grupos de tratamiento con TCZ y los grupos control^{4-12,24,25}. Se han descrito casos aislados de perforación intestinal, que están en estudio actualmente²⁵. Comentaremos a continuación los efectos secundarios más relevantes.

Infecciones

La infección grave es el efecto adverso serio más habitual; sin embargo, su frecuencia fue relativamente baja en todos los grupos terapéuticos (tabla 2)^{24,25}. Se observa un discreto aumento en el grupo de TCZ combinado con FAME, aunque con superposición de los intervalos de confianza (IC) entre los distintos grupos. El índice de infección grave [100 pacientes-años (95% IC)] es de 5,2 (rango de 3,7-7,1)²⁴, que es similar al comunicado con los agentes anti-TNF²⁶. Con los datos disponibles a 18 meses no se observa incremento del riesgo al aumentar el tiempo de exposición a TCZ, si no incluso su disminución.²⁵ Los únicos factores que predisponen al desarrollo de infección grave fueron edad superior o igual a 65 años, diabetes mellitus, historia de infección previa y el uso de esteroides²⁷. Las infecciones graves más frecuentes fueron las neumonías, celulitis, herpes zóster, gastroenteritis y diverticulitis²⁵. Las infecciones por gérmenes oportunistas fueron excepcionales, incluso las micobacterias^{24,25,27}. Los estudios en AIJ han demostrado que los pacientes con TCZ pueden ser efectivamente inmunizados con la vacuna de virus influenza²⁸.

Neoplasias

El análisis combinado de los datos disponibles no demuestra aumento de las neoplasias con TCZ (tabla 2)^{24,25}.

Tabla 2

Principales efectos adversos de distintos estudios clínicos de tocilizumab en artritis reumatoide. Se presentan los datos combinados de 5 ensayos clínicos en fase III después de las 24 semanas: OPTION, TOWARD, RADIATE, AMBITION y LITHE

	Tratamiento combinado		Grupos en monoterapia	
	TCZ (8 mg/kg) + FAME, n = 1.582	Placebo + FAME, n = 1.170	TCZ (8 mg/kg), n = 288	MTX, n = 284
Total de pacientes por año	754	507	140	134
Índice de 100 pacientes por año (IC del 95%)				
EA totales	462 (447-478)	377 (361-395)	492 (456-530)	450 (414-487)
EA graves	15 (13-18)	15 (12-18)	9 (4-15)	11 (6-19)
Infecciones	118 (110-126)	104 (95-113)	106 (90-125)	109 (92-128)
Infecciones serias	5,2 (3,7-7,1)	3,8 (2,3-5,9)	2,9 (0,8-7,3)	1,5 (0,2-5,4)
Neoplasias	1,3	1,4	1,4	2,2
Incidencia, n (%)				
Reacciones infusionales	6 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
EA que producen suspensión del fármaco	74 (4,7)	28 (2,4)	11 (3,8)	15 (5,3)
EA relacionados con el fármaco	756 (47,8)	401 (34,3)	163 (56,6)	141 (49,6)

EA: efectos adversos; FAME: fármacos modificadores de enfermedad; IC: intervalo de confianza; MTX: metotrexato; TCZ: tocilizumab.

Reacciones infusionales

Las reacciones infusionales a TCZ fueron en general leves, transitorias, bien toleradas y no causaron el abandono del estudio. Las náuseas, el exantema, la hipertensión, la cefalea y el prurito son las reacciones observadas más frecuentemente. Por otra parte, TCZ se asocia a una producción baja de autoanticuerpos y de inmunogenicidad²⁹. La presencia de HAH (human anti-human antibodies) fue rara y su presencia no aumenta con TCZ en monoterapia.

Alteraciones analíticas

Neutropenia

Un efecto peculiar del TCZ es la neutropenia, que suele ser leve, transitoria y no asociada a infecciones^{24,25,27}. Es un efecto relativamente frecuente y un 38% de los pacientes con TCZ tiene una cifra inferior a $2,0 \times 10^9/l$, aunque en menos del 1% es inferior a $0,5 \times 10^9/l$. En cualquier caso, el análisis de los pacientes con neutropenia demostró que ésta no se relaciona con el incremento de los procesos infecciosos²⁷. La neutropenia está relacionada con la dosis de TCZ y es independiente del MTX⁷. Se cree que más que un efecto adverso se trata de un efecto farmacodinámico, debido a que la IL-6 fisiológicamente aumenta la cifra circulante de neutrófilos al disminuir su reserva marginal³⁰, por lo que su inhibición con TCZ puede producir el efecto contrario.

Elevación de las enzimas hepáticas

Se pueden observar elevaciones transitorias en la alanina- ALT, AST y la bilirrubina total. El aumento de ALT y AST se observa más frecuentemente en el grupo de TCZ a dosis altas, especialmente si se combina con MTX^{7,31}. En cambio, la elevación con TCZ en monoterapia es similar a la observada con MTX también en monoterapia³¹. La mayoría de los aumentos de aminotransferasas fueron leves (inferior a 3 veces el valor límite), puntuales y no se relacionaron con la elevación de la bilirrubina. No se describieron casos de hepatitis o disfunción hepática. Aunque se desconoce el mecanismo, se sabe que la IL-6 tiene una acción antiapoptótica hepática fisiológica, por lo que favorece su regeneración³².

Alteración del perfil lipídico

El tratamiento con TCZ se asoció al aumento del colesterol total, LDL HDL, los triglicéridos, la apolipoproteína A1 y B, y del cociente LDL/HDL^{24,25,33}. Este aumento es precoz y mantenido sin elevaciones adicionales posteriores. La elevación simultánea del HDL es un hecho diferencial con el patrón lipídico de las dislipidemias habituales en las que se reduce, y contribuye a la corrección del perfil aterogénico. El tratamiento concomitante con estatinas mejora el perfil lipídico³⁴. La elevación de los distintos lípidos es paralela al descenso de marcadores de inflamación como PCR, amiloide A, haptoglobinas y lipoproteína A³³. Es un hecho bien conocido que el proceso inflamatorio se relaciona con el desarrollo de aterosclerosis. El balance de todos estos factores (alteración lipídica y mejoría de parámetros inflamatorios) en los accidentes cardiovasculares es desconocido actualmente. Aunque en los resultados de los distintos ensayos, los pacientes con TCZ no presentaron más accidentes cardiovasculares^{24,25}. Alteraciones similares del perfil lipídico y correctoras del proceso inflamatorio están también descritas con los agentes anti-TNF³⁵⁻³⁷. El efecto global con estos últimos fármacos también permanece en estudio, pero está descrita una disminución sustancial de los accidentes cardiovasculares, como el infarto agudo de miocardio, en los pacientes con respuesta terapéutica³⁸.

Para concluir, en el momento de escribir esta revisión tras la aprobación de la agencia europea del medicamento y en espera de

la publicación de datos a más largo plazo, se añade un nuevo fármaco biológico al arsenal terapéutico de la AR dirigido a una nueva diana terapéutica. Infusiones ev de 8 mg/kg de TCZ cada 4 semanas en monoterapia o combinadas con MTX u otros FAMES parecen la pauta más adecuada y con un perfil de seguridad adecuado. Es igualmente eficaz en los pacientes refractarios a los FAMES tradicionales como a los anti-TNF, con índices de remisión clínica a los 6 meses de un 30%.

Bibliografía

- Choy EH, Isenberg DA, Garrood T, Farrow S, Ioannou Y, Bird H, et al. Therapeutic benefit after blocking interleukin-6 activity in rheumatoid arthritis with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody. *Arthritis Rheum.* 2002;46:3143-50.
- Nishimoto N, Yoshizaki K, Maeda K, Kuritani T, Deguchi H, Sato B, et al. Toxicity, pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. *J Rheumatol.* 2003;30:1426-35.
- Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin 6 receptor antibody. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1761-9.
- Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, 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* doi:10.1007/s10165-008-0125-1.
- 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 randomized controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1162-7.
- Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Three-year extension of the SAMURAI study confirms tocilizumab to prevent joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(suppl 2):335.
- Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Broll J, Balint G, CHARISMA Study Group, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. [Erratum in *Arthritis Rheum.* 2008; 58:887]. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2817-29.
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovinsky J, Alecock E, 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;371:989-97.
- Genovese MC, James D, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, Da Silva NA, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying anti-rheumatic drugs the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2968-80.
- Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, Van Vollenhoven R, Sánchez A, 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.
- Jones G, Gu JR, Lowenstein M, et al. Tocilizumab monotherapy is superior to methotrexate monotherapy in reducing disease activity in patients with rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(suppl 2):89.
- Kremer JM, Fleischmann RM, Halland AM, Brzezicki J, Woodworth T, Fischeleva E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: The LITHE study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9 Suppl):L11.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340:448-54.
- Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Research & Therapy.* 2006;8(Suppl 2):1-6.
- Charles P, Elliott MJ, Davis D, Potter A, Kalden JR, Antoni C, et al. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol.* 1999;163:1521-8.
- Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hpcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood.* 2003;101:2461-3.
- Smolen JS, Churchill M, Rizzo W, Ridley D, Law A, Bahrt K, et al. Tocilizumab treatment results in rapid improvements in the signs and symptoms of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in four patient populations with different prior therapy exposure. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9 Suppl):989.
- Cohen SB, Emery P, Greenwald M, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793-806.

19. Genovese M, Becker J-C, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 2005;353:1114–23.
20. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Van Vollenhoven R, et al. for the PREMIER Investigators. Arthritis Rheum. 2006;54:26–37.
21. Klareskog L, Van der Heijde D, De Jager JP, et al. for the TEMPO study investigators. *Lancet.* 2004;363:675–81.
22. Ito S, Gross WL, Reinhold-Keller E, Gause A, Aries P, Ruther W, et al. Rheumatology in Japan, Germany, and Egypt: A comparison of medical practices. *Acta Medica et Biologica.* 2006;54:51–8.
23. Garnero P, Mareau E, Thompson L, Woodworth T. The anti-IL6 receptor inhibitor tocilizumab (TCZ) combined with methotrexate (MTX) induces a rapid and sustained decrease of bone and cartilage degradation in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum.* 2008;58(9 Suppl):992.
24. Smolen JS, Beaulieu AD, Dikranian A, Fenton I, Fischeleva E, Alecock E, et al. Safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: Pooled analysis of five phase 3 clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9 Suppl):1669.
25. Van Vollenhoven RF, Smolen J, Tony HPT, Codding C, Keystone EC, Woodworth T, et al. Safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: An interim analysis of long-term extension trials with a mean treatment duration of 1.5 years. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9 Suppl):1670.
26. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al. British Society for Rheumatology Biologics Register. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2368–76.
27. Kremer JM, Vollenhoven RF, Ridley DJ, Rizzo W, Fischeleva E, Alecock E, et al. Relationship between patient characteristics and the development of serious infections in patients receiving tocilizumab: Results from long-term extension studies with a follow-up duration of 1.5 years. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9 Suppl):1668.
28. Shinoki T, Kikuchi M, Kaneko U, Hara R, Miyamae T, Imagawa T, et al. Safety and response to influenza vaccine in patients with juvenile rheumatoid arthritis receiving tocilizumab. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9 Suppl):1495.
29. Ramos-Remus C, Genovese MC, Harrell RA, Woodworth T, Alecock E. Low immunogenic potential of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: Analysis of four phase 3 clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9 Suppl):993.
30. Suwa T, Hogg JC, English D, Van Eeden SF. Interleukin-6 induces demargination of intravascular neutrophils and shortens their transit in marrow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279:H2954–60.
31. Kremer JM, John AK, Malamet R, Keystone EC. Hepatic aminotransferases and bilirubin levels during tocilizumab treatment of patients with rheumatoid arthritis: Pooled analysis of five phase 3 clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9 Suppl):1667.
32. Taub R. Liver regeneration: From myth to mechanism. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2004;5:836–47.
33. Genovese MC, Smolen JS, Emery P, Jones G, Lee JS, Alecock E, et al. Lipid and inflammatory biomarker profiles in patients receiving tocilizumab for rheumatoid arthritis: Analysis of five phase 3 clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9 Suppl):987.
34. Genovese MC, Smolen JS, Emery P, Jones G, Lee JS, Alecock E, et al. Concomitant use of statins in tocilizumab-treated patients with rheumatoid arthritis with elevated low density lipoprotein cholesterol: Analysis of five phase 3 clinical trials mark C. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9 Suppl):1672.
35. Serio B, Paolino S, Sulli A, Fasciolo D, Cutolo M. Effects of anti-TNF-alpha treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1069:414–9.
36. Popa C, Van den Hoogen FH, Radstake TR, Netea MG, Eijsbouts AE, Den Heijer M, et al. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1503–7.
37. Dahlqvist SR, Engstrand S, Berglin E, Johnson O. Conversion towards an atherogenic lipid profile in rheumatoid arthritis patients during long-term infliximab therapy. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:107–11.
38. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL. British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Silman AJ, Symmons DPM, on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2905–12.