



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Inhibidor del receptor de la interleucina-6 en el tratamiento de la artritis reumatoide: seguridad y dosificación del tocilizumab

Melania Martínez-Morillo*, Dolors Grados, Beatriz Tejera y Alejandro Olivé Marqués

Sección de Reumatología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de febrero de 2011

Aceptado el 18 de febrero de 2011

Palabras clave:

Tocilizumab
Artritis reumatoide
Interleucina 6
Biológicos

R E S U M E N

Los tratamientos biológicos pueden ser el heraldo de la curación de la artritis reumatoide. Estos tratamientos dirigidos a dianas terapéuticas han cambiado el pronóstico de la enfermedad. El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de la interleucina 6. El tocilizumab se ha aprobado en diferentes países para el tratamiento de la artritis reumatoide moderada o grave. Se han publicado diferentes trabajos que han puesto de manifiesto la eficacia de tocilizumab en el tratamiento de la artritis reumatoide activa. Esta revisión versa sobre la seguridad y la dosificación del tocilizumab.

© 2011 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Interleukin-6 receptor inhibitor in the treatment of rheumatoid arthritis: Safety and dosage

A B S T R A C T

Biological therapies may herald the cure for rheumatoid arthritis. Targeted biologic therapies have changed the outcome of this disease. Tocilizumab is a humanized monoclonal antibody against the interleukin-6 receptor and has been approved in many countries for the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis. A number of clinical trials have demonstrated the efficacy of tocilizumab in active rheumatoid arthritis. This review summarizes the data on the safety and dosage of this drug.

© 2011 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica autoinmune que cursa con inflamación de la membrana sinovial y conduce a la destrucción de las articulaciones^{1,2}. Para el desarrollo de la enfermedad se requiere una predisposición genética y múltiples factores ambientales no del todo definidos hasta la fecha. La AR afecta al 1% de la población, la mayoría mujeres, y generalmente entre la tercera y cuarta década de la vida. Esta enfermedad implica en la mayoría de ocasiones dolor crónico y discapacidad, con la consecuente disminución de la calidad de vida. Para prevenir el daño articular y la discapacidad, los médicos especialistas tienden a optar cada vez por tratamientos más específicos, dirigidos a dianas terapéuticas, siempre instau-

rados precozmente y con el objeto de alcanzar la remisión de la enfermedad¹⁻⁷.

Actualmente se dispone de un gran abanico de opciones en el tratamiento de la AR. Sin embargo, el índice de fracaso terapéutico continúa siendo importante. Por esta razón existe una demanda continua de nuevos tratamientos. Hoy en día, para frenar la progresión de la AR disponemos de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) tales como el metotrexato (MTX) y la leflunomida. Asimismo, también se cuenta con los fármacos biológicos. Se recomienda no iniciar un agente biológico hasta el fracaso terapéutico de un FAME no biológico. El primer agente biológico puede ser un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o tocilizumab y abatecept. A pesar de los diferentes consensos de las Sociedades científicas de Reumatología, la elección de un tratamiento biológico recae en el facultativo responsable del paciente. En la práctica clínica se tiende a elegir en función de la experiencia previa, el perfil del paciente, la tolerabilidad, la disponibilidad, el precio y la seguridad del fármaco³⁻⁷.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: melaniamm@gmail.com (M. Martínez-Morillo).

Los tratamientos biológicos actúan sobre diversas dianas terapéuticas. Una de estas dianas terapéuticas es la interleucina-6 (IL-6), que promueve la activación de las células T y la diferenciación de las células B en células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas. Esta interleucina proinflamatoria es producida por múltiples células, y su importancia en la AR yace en su capacidad para estimular la diferenciación del osteoclasto que podría ser responsable de la destrucción articular^{3,8-12}. La actividad de la AR se correlaciona con niveles aumentados de IL-6 en líquido sinovial y en el suero de pacientes enfermos¹¹. Recientemente se dispone en el arsenal terapéutico del tocilizumab (TCZ), un nuevo fármaco biológico que actúa como anticuerpo contra los receptores de la IL-6, bloqueando su unión¹².

El TCZ es el primer tratamiento biológico que actúa contra esta diana terapéutica. Es un anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor de la IL-6. Se han realizado varias revisiones sistemáticas a partir de estudios multicéntricos aleatorizados que han demostrado la eficacia terapéutica del TCZ en la AR^{3,12-22}. El TCZ demostró disminuir la actividad de la enfermedad y aumentar la calidad de vida de los pacientes afectados de AR. El TCZ es superior en monoterapia al MTX en aquellos pacientes sin fracaso terapéutico, y más efectivo que los FAME en los pacientes con fracaso terapéutico previo. Al comparar el TCZ con el MTX en monoterapia resulta ser más eficaz en múltiples escalas de pronóstico y evaluación clínica, como la respuesta ACR20, ACR50, DAS28, HAQ. Por otro lado, la combinación de TCZ con FAME resultó más eficaz que los FAME en monoterapia. También es eficaz en pacientes con fracaso terapéutico a otros tratamientos biológicos¹²⁻²². El TCZ demostró en combinación con el MTX inhibir la progresión del daño radiológico. En España el tratamiento con TCZ está autorizado en pacientes con AR y fracaso terapéutico a FAME, y también como primer tratamiento biológico⁶.

Las limitaciones más comentadas en estos estudios son el corto seguimiento de los pacientes y la ausencia de resultados a largo plazo de seguridad²³. Por ello, esta revisión pretende centrarse en aspectos de seguridad y dosificación de este nuevo fármaco.

Dosificación del tocilizumab

La dosis recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal, con un mínimo de 480 mg, administrados una vez cada 4 semanas. Se administra como perfusión intravenosa durante una hora. La dosis de TCZ fue objeto de debate, dado que los trabajos iniciales fueron diseñados con dosis de 2 mg/kg, de 4 mg/kg y de 8 mg/kg. Los trabajos pivotaes evidenciaron que la dosis con la que se obtiene mejor respuesta es la de 8 mg/kg. Los pacientes con AR tratados con esta dosis tienen 3,2 veces más posibilidades de alcanzar un ACR50: porcentaje absoluto, 39% versus 10% en el grupo placebo. Si se pondera con el índice DAS, tienen 8,7 veces más de alcanzar la remisión (31% versus 3%)³.

En efecto en el estudio RADIATE el índice ACR20 se alcanzó a las 24 semanas en un 50, 34 y 10,1% de pacientes tratados con 8 mg/kg, 4 mg/kg y el grupo control, respectivamente. Es más, los pacientes respondieron, sin tener en cuenta el tratamiento con anti-TNF- α previo. El índice DAS28 de remisión (DAS28 = 2,6) a la semana 24 estaba claramente relacionado con la dosis: 30,1, 7,6 y 1,6% en los grupos tratados con 8 mg/kg, 4 mg/kg y control, respectivamente¹⁴. El estudio LITHE evidenció a las 52 semanas un ACR20 del 56, 47 y 25% en los pacientes tratados con 8 mg/kg, 4 mg/kg y placebo. El ACR70 fue asimismo de 20, 16 y 4% en los grupos tratados con 8 mg/kg, 4 mg/kg y placebo, respectivamente. El índice DAS28 de remisión fue del 47, 30 y 8% a la semana 52²².

En el estudio OPTION, 632 pacientes con AR con enfermedad activa (moderada o severa) se asignaron aleatoriamente a TCZ 4 mg/kg, 8 mg/kg y placebo. Los pacientes reclutados tenían una

duración media de la enfermedad de 7,5 años y un índice DAS28 con 6,8 articulaciones tumefactas y 32 articulaciones dolorosas. A las 24 semanas se observó que el 59% de pacientes tratados con TCZ a dosis de 8 mg/kg alcanzaban un ACR20. Por el contrario, el 48% de pacientes tratados con 4 mg/kg y el 26% en el grupo control alcanzaron el ACR20. Finalmente, si se ponderaba con el índice EULAR, la respuesta a las 24 semanas fue del 79,5% con 8 mg/kg, del 61,9% con 4 mg/kg y del 34,8% con placebo. Un trabajo reciente, abierto, en una población japonesa con AR tratados con TCZ a dosis de 8 mg/kg evidenció una remisión del 80%²⁰. El estudio SATORI —en el que los pacientes fueron tratados a dosis de 8 mg/kg— puso de manifiesto que a la semana 24 el 80% de los pacientes tratados con esta dosis alcanzaban un ACR20, mientras que en el grupo placebo el 20% alcanzaron dicha respuesta¹⁹. Una revisión reciente de trabajos aleatorizados mostró la efectividad del TCZ, 4-8 mg cada 4 semanas, con o en combinación con MTX. No obstante, los porcentajes de alcanzar la remisión con dosis de 8 mg/kg eran mayores que con 4 mg/kg, y las reacciones adversas eran similares¹².

Así pues, la dosis de TCZ más efectiva para el control de la AR es de 8 mg/kg. La seguridad del fármaco biológico no disminuye con estas dosis.

Seguridad

El desarrollo del TCZ se basa en 7 estudios pivotaes que reclutaron a más de 3.446 pacientes. En la [tabla 1](#) se resumen los efectos adversos descritos en estos estudios completos. El estudio LITHE no se incluye en la tabla, ya que es un estudio cuyo objetivo principal es la inhibición de la progresión radiológica y la seguridad no está tan pormenorizada como en el resto de estudios. LITHE es un estudio aleatorizado de 2 años de duración, doble ciego, con grupo control placebo que comparaba pacientes tratados con MTX y que recibían simultáneamente TCZ a dosis de 4 u 8 mg/kg o placebo²². AMBITION es un estudio internacional de fase III, de 24 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, con grupo placebo, que evaluaba la eficacia y seguridad del TCZ en monoterapia versus MTX en pacientes con AR activa que no habían recibido previamente tratamiento con MTX y/o agentes biológicos²¹. SATORI es un estudio multicéntrico de 24 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, con grupo control placebo, que comparaba la eficacia y la seguridad del TCZ en monoterapia en pacientes que habían recibido MTX con fracaso terapéutico¹⁹. SAMURAI es un estudio de 52 semanas de duración de fase III, multicéntrico, aleatorizado y controlado, que evaluaba la capacidad del TCZ en monoterapia de inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con AR precoz¹⁸. OPTION es un estudio de 24 semanas de duración, fase III, internacional, aleatorizado, doble ciego, con grupo control placebo y estudio paralelo que comparaba la eficacia y la seguridad del TCZ en pacientes con AR activa que recibían como tratamiento de fondo MTX²⁰. TOWARDS es un estudio de 24 semanas de duración, internacional, doble ciego, con grupo placebo control, que estudia la eficacia y la seguridad del TCZ combinado con FAME en pacientes con AR activa¹⁵. Y por último, RADIATE es un trabajo de 24 semanas de duración, internacional, aleatorizado y doble ciego, con grupo placebo control, fase III, que evaluaba la eficacia y la seguridad del TCZ en pacientes con AR refractaria a tratamiento con agentes biológicos inhibidores del TNF- α ¹⁴. La ficha técnica del TCZ incluye información de 5 de estos estudios. En la evaluación de seguridad se han incluido todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de TCZ (n=3.577). El 82% de la población en estudio eran mujeres, con una media de edad de 52 años.

Los efectos secundarios más frecuentes descritos en los estudios controlados fueron infecciones del aparato respiratorio, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y aumento de las transaminasas. Las infecciones graves y la hipertransaminemia fueron las dos

Tabla 1

Resumen de efectos adversos (EA) descritos en varios estudios controlados aleatorizados. El número de EA es el porcentaje sobre el valor total de pacientes

	AMBITION n = 673	SATORI n = 125	SAMURAI n = 306	OPTION n = 623	TOWARDS n = 1.220	RADIATE n = 499
Conclusiones de seguridad	Sin diferencias en EA graves. El EA más común fue la infección	La incidencia de EA en el grupo de TCZ fue superior tanto de moderados como de graves vs placebo	EA similares en el TCZ vs FAME	Más EA en grupo de TCZ vs placebo. Los más graves fueron infecciones	Más EA en grupo de TCZ vs placebo. La mayoría de EA graves en el grupo de TCZ	Similares EA en el TCZ vs placebo
Dosis	8 mg/kg	8 mg/kg	8 mg/kg	8 mg/kg	8 mg/kg	8 mg/kg
Cualquier EA	80	92	89	71	73	84
EA grave	4	6,6	18	–	7	6
Muertes	1	–	–	–	0	0
Infecciones	34	35	36	31	37	49
Trastornos GI	30	7	19	22	21	37
Cutáneos	15	–	23	13	17	22
Cefaleas	7	7	7	12	12	18
Alteraciones analíticas	17	56	61	12	12	–
Malignidad	0,3	–	1,9	–	–	–

FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; GI: gastrointestinales; TCZ: tocilizumab.

causas más frecuentes para interrumpir el tratamiento. La causa más frecuente de muerte en pacientes en tratamiento con TCZ fue la sepsis^{3,12-22}.

Infecciones

La IL-6 es estimulada por componentes de virus y bacterias, y es uno de los mediadores más importantes de la respuesta innata. Por lo tanto, era previsible que el TCZ tuviese un papel inmunosupresor en el desarrollo de la inmunidad contra infecciones víricas y bacterianas. En los estudios revisados, el grupo de pacientes tratados con TCZ presenta un mayor número de infecciones y de mayor gravedad que el grupo placebo. No obstante los datos son similares al compararlos con el grupo tratado con MTX. Las infecciones más frecuentes fueron las respiratorias. Las infecciones graves fueron neumonías, infecciones del tracto urinario, celulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis y artritis infecciosa. Por todo ello, el TCZ no debe ser administrado en pacientes con infecciones activas, en los que hayan estado expuestos a tuberculosis o en los que tengan antecedentes de infecciones graves u oportunistas. Se debe instruir a los pacientes de la necesidad de acudir a un centro médico cuando tengan fiebre^{3,12}.

Reacciones perfusionales

Los efectos adversos relacionados con la perfusión se describen en un 8% de los pacientes. En su mayoría se presentan en la primera y segunda perfusión. La cefalea y las reacciones cutáneas fueron las más comunes en las primeras 48 h después de la perfusión. La hipertensión arterial y las reacciones de hipersensibilidad fueron menos frecuentes. El 2% de los pacientes desarrollaron anticuerpos contra el TCZ, pero sólo el 10% de ellos tuvieron que abandonar el tratamiento por reacciones de hipersensibilidad^{3,12-22}. En los estudios pivotaes se han descrito 9 reacciones perfusionales, 5 con dosis de 4 mg/kg y 4 con dosis de 8 mg/kg. Ninguna de ellas se consideró grave y se resolvieron. Tal como se ha comentado, las reacciones perfusionales se suelen presentar durante las primeras perfusiones. Recientemente se ha comunicado un caso de anafilaxia grave. Se recomienda que los hospitales de día estén provistos de fármacos para tratar las reacciones perfusionales.

Alteraciones gastrointestinales

Las alteraciones de tracto gastrointestinal fueron más frecuentes en los pacientes tratados con TCZ. Las perforaciones

gastrointestinales resultaron aparentemente ser superiores a las esperadas en pacientes con AR. Cabe destacar que la mayoría de los pacientes que desarrollaban esta complicación estaban tomando además antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides y/o MTX. A pesar de que recientemente se ha demostrado que el TCZ no aumenta la frecuencia de perforaciones gastrointestinales, es aconsejable aleccionar a los pacientes que ante cualquier episodio de dolor abdominal se solicite valoración médica^{3,12-22}.

Neutropenia

Se ha descrito la disminución del número de neutrófilos sin disminución de otros parámetros hematológicos. Se ha observado después de la primera dosis, y en algunos casos se mantiene hasta la siguiente. Sin embargo, las neutropenias graves por debajo de $0,5 \times 10^9/l$ son infrecuentes. En la mayoría de casos son descensos transitorios y no requieren tratamiento. Hasta la fecha no se ha demostrado asociación entre la disminución de neutrófilos y el riesgo de infección^{3,12-22}. En el caso de neutropenias por encima de $1,0 \times 10^9$ se recomienda mantener la dosis. Si la neutropenia se sitúa entre $0,5-1,0 \times 10^9$, se interrumpe el tratamiento y se reinicia a dosis de 4 mg/kg cuando la cifra de neutrófilos es superior a $1,0 \times 10^9$, y según la evolución clínica puede instaurarse una dosis de 8 mg/kg. En el caso de neutropenias por debajo de $0,5 \times 10^9$, se interrumpe el tratamiento.

Aumento de transaminasas

En algunos pacientes fue necesaria la disminución de la dosis o la retirada del TCZ por hipertransaminemia. Este efecto adverso fue superior en el grupo de pacientes tratados de forma simultánea con TCZ y MTX. Los parámetros hepáticos se corregían al retirar o disminuir la dosis del fármaco^{3,12-22}. En el caso de aumento de las transaminasas se recomienda: si el aumento es de 3 veces el límite superior de la normalidad, se debe ajustar o retirar el tratamiento con FAME asociados que puedan ser hepatotóxicos. Si el incremento continúa en estas cifras, se reduce la dosis de TCZ a 4 mg/kg o se interrumpe temporalmente el fármaco hasta que los valores de las transaminasas se normalicen. Según criterio clínico y cuando las transaminasas muestren cifras normales, se reintroduce a dosis de 4 u 8 mg/kg. Si las transaminasas están de 3 a 5 veces por encima de lo normal, hay que interrumpir el tratamiento hasta que las cifras de transaminasas estén sólo 3 veces por encima de lo normal. Puede entonces reiniciarse a dosis de 4 u 8 mg/kg. Si continúan los valores 3 veces por encima de la normalidad, debe interrumpirse. Si el

aumento de transaminasas persiste, se interrumpe el tratamiento. En el caso de aumento de transaminasas 5 veces por encima de la normalidad, se interrumpe el tratamiento.

Dislipidemia

La enfermedad cardiovascular prematura es característica de la afectación extraarticular de la AR. Ésta conlleva un mayor riesgo de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular cerebral. En los estudios preliminares el riesgo de infarto de miocardio resultó superior en el grupo tratado con TCZ. Sin embargo, el mejor control de la actividad inflamatoria de la AR con TCZ podría contribuir a la disminución del riesgo cardiovascular a largo plazo. Por otro lado, en la semana 6 se observó una elevación de los lípidos, pero los niveles se estabilizaban en este punto y respondían al tratamiento con hipolipemiantes. Los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas tienen valores de lípidos inferiores a los de la población general. Un incremento en los lípidos se ha asociado con otros agentes biológicos, como los anti-TNF. La recomendación actual es realizar un control de la lipemia a los 6 meses, pero podría ser recomendable un control más estricto en pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular, como diabetes o hipertensión. Cabe destacar que la IL-6 podría ser un marcador de arteriosclerosis carotídea²⁴, y que valores elevados son un factor de riesgo de ictus en pacientes con fibrilación auricular²⁵. En este campo sería recomendable la realización de estudios de mayor duración para comprobar si tiene más peso el aumento de los factores de riesgo cardiovascular del TCZ, o su efecto cardioprotector al controlar la cascada inflamatoria^{3,12-22}.

Neoplasias

Las neoplasias son más frecuentes en pacientes con AR, y más aún si realizan tratamiento concomitante con algunos FAME. El riesgo es alto en enfermedades linfoproliferativas. La IL-6 ha demostrado ser un potente factor de crecimiento en la patogénesis de algunas neoplasias en modelos experimentales. Sin embargo, también parece tener un papel como agente antitumoral. En los estudios realizados por el momento las neoplasias no parecen estar aumentadas en comparación con grupos placebo o con grupos tratados con MTX, pero todos ellos son estudios de escasa duración^{3,12-22}.

Conclusiones

El TCZ es el primer fármaco biológico para la AR que inhibe la IL-6. No existen hasta la fecha comparaciones directas del TCZ con otros agentes biológicos en el tratamiento de la AR. La frecuencia de administración mensual lo convierte en una opción atractiva para los pacientes y los médicos. Así mismo, es una opción en los pacientes que han presentado un fracaso terapéutico con FAME u otros fármacos biológicos. Se requieren más estudios de mayor duración y con un mayor número de pacientes, con especial atención en las infecciones y el riesgo cardiovascular. La dosis más efectiva de TCZ es de 8 mg/kg. También se deberían incluir pacientes con más comorbilidad, y centrarse en la seguridad como primer objetivo. No obstante, los efectos adversos descritos por el momento son leves o moderados, y comparables con placebo. Por todo ello, los estudios realizados hasta la fecha apoyan el uso del TCZ en los pacientes con AR.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358:903-11.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-24.
- Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol*. 2011;38:10-20.
- Boers M. Rheumatoid arthritis. Treatment of early disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27:405-14.
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59:762-84.
- Emery P, van Vollenhoven R, Ostergaard M, Choy E, Combe B, Graninger W, et al. Guidelines for initiation of anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis: Similarities and differences across Europe. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:456-9.
- Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD007848.
- Park JY, Pillinger MH. Interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007;65Suppl1:S4-10.
- Hennigan S, Kavanaugh A. Interleukin-6 inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4:767-75.
- Sebba A. Tocilizumab: the first interleukin-6-receptor inhibitor. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65:1413-8.
- Sack U, Kinne RW, Marx T, Heppt P, Bender S, Emmrich F. Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1993;13:45-51.
- Patel AM, Moreland LW. Interleukin-6 inhibition for treatment of rheumatoid arthritis: a review of tocilizumab therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2010;4:263-78.
- Choy EH, Isenberg DA, Garrood T, Farrow S, Ioannou Y, Bird H, et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46:3143-50.
- Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez 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.
- Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2968-80.
- Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Broll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2817-29.
- 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: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1761-9.
- Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, 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, 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*. 2009;19:12-9.
- 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, randomized trial. *Lancet*. 2008;371:987-97.
- Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gómez-Reino JJ, 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.
- Fleischmann R, Burgos-Vargas R, Ambs E. Tocilizumab inhibits radiographic progression and improves physical function in rheumatoid arthritis patients at 2 years with increasing clinical efficacy over time. *Proceedings of the American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting*. 2009 Oct 17-21; Philadelphia, PA.
- Hushaw LL, Sawaqed R, Sweis G, Reigle J, Gopal A, Brandt D, et al. Critical appraisal of tocilizumab in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:143-52.
- Larsson PT, Hallerstrom S, Rosfors S, Wallen NH. Circulating markers of inflammation are related to carotid artery atherosclerosis. *Int Angiol*. 2005;24:43-51.
- Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2004;148:462-6.