

**Revista de la Sociedad
Valenciana de Reumatología**

EDITOR

Juan Antonio Castellano Cuesta
jucasu60@gmail.com

COEDITOR

Juan José Alegre Sancho

SECRETARÍA DE REDACCIÓN

**Antonio Álvarez de Cienfuegos
Rodríguez**

Angels Martínez Ferrer

Arantxa Conesa Mateos

COMITÉ EDITORIAL

Alejandra Begazo Cruz

Cristina Campos Fernández

Cristina Fernández Carballido

Meritxell Fernández Matilla

Ana Martínez Cristóbal

Mari Paz Martínez Vidal

Mauricio Mínguez Vega

Sonia Muñoz Gil

Francisco Miguel Ortiz Sanjuán

Juan Alberto Paz Solarte

Montserrat Robustillo Villarino

Amalia Rueda Cid

Francisca Sivera Mascaró

María Isabel Tévar Sánchez

Elia Valls Pascual

E-mail: revista@svreumatologia.com

DISEÑO Y COORDINACIÓN EDITORIAL

Ibáñez&Plaza Asociados, S.L.

correo@ibanezyplaza.com

www.ibanezyplaza.com

IMPRESIÓN: Graficas 82, S.L.

DEPÓSITO LEGAL: M-3644-2013

SOPORTE VÁLIDO: SV02/92

ISSN: 1133-4800

SOCIEDAD VALENCIANA
DE REUMATOLOGÍA

Presidenta

Paloma Vela Casasempere

Vicepresidente

Joaquín Esteve i Vivés

Secretario

José Antonio Bernal Vidal

Tesorería

Cristina Campos Fernández

Vocal Alicante

María Pilar Bernabeu Gonzalvez

Vocal Castellón

Arantzazu Conesa Mateos

Vocal Valencia

Isabel de la Morena Barrio

Avda de la Plata, 20

46013 Valencia

www.svreumatologia.com

¿Es útil monitorizar el nivel de los fármacos anti-TNF y su posible inmunogenicidad, en la práctica clínica?

ROSAS J

Sección de Reumatología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa (Alicante)

Correspondencia: Dr. José Rosas - Sección de Reumatología - Hospital Marina Baixa - Avda. Alcalde Jaime Botella Mayor, 7 - 03570 Villajoyosa (Alicante)

✉ j.rosas.gs@gmail.com

En la práctica clínica médica, monitorizar es una actividad común. De hecho, se monitorizan pruebas de laboratorio –la glucemia, el nivel de colesterol, etc– o pruebas –la placa de tórax en pacientes tratados por neumonía o tras una cirugía, etc–. Incluso, no es extraño monitorizar los niveles de algunos fármacos, como la digoxina, el litio¹ o el micofenolato mofetil². Por ejemplo, se aconseja en nefritis lúpica mantener alrededor de 3 mg/L el nivel sérico de micofenolato³. Por ello, en principio, es una buena noticia disponer de la posibilidad de medir y monitorizar los niveles de fármacos como los anti-TNF (TNFi) y en su caso incluso, conocer si se están produciendo anticuerpos frente a estos fármacos (AAF).

No hay duda que la aparición de la terapia biológica en las últimas 2 décadas, ha marcado de forma positiva y espectacular, el pronóstico y la calidad de vida de nuestros pacientes, con artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (APs) y espondiloartritis (SpA) y también la atención y manejo clínico del reumatólogo.

La relación entre el nivel sérico alcanzado de un fármaco TNFi y su eficacia, parece lógico y está ampliamente demostrado en todos los fármacos disponibles, aunque la mayoría se han realizado en infliximab, adalimumab y etanercept³⁻¹³. Los pacientes que no alcanzan un nivel terapéutico adecuado (infraterapéutico), no responden igual que los que no lo alcanzan, siendo este hecho válido para cualquiera de ellos. Sin embargo, es muy probable que una vez alcanzado un nivel de eficacia determinado, por ejemplo, la remisión de la enfermedad, el aumento del nivel del fármaco en sangre, no incrementa la eficacia (nivel supratrapéutico), y en estos casos se puede plantear incluso la reducción de la dosis del fármaco (optimización)¹⁴.

La aparición de la terapia biológica ha marcado de forma positiva y espectacular el pronóstico y la calidad de vida de nuestros pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis, y también la atención y manejo clínico del reumatólogo

Sin embargo, un porcentaje de pacientes, no responden a estos fármacos desde el inicio del tratamiento (fracaso primario) y en este caso el bloqueo del TNF no parece ser la diana principal a inhibir, o pierden eficacia al cabo del tiempo (fracaso secundario)¹⁵. Diversos factores pueden influir en esta respuesta: la propia actividad de la enfermedad: una enfermedad muy activa y por tanto con amplia producción de TNF, precisará de mayor presencia de fármaco. En cambio, una enfermedad en remisión probablemente precise de menos cantidad de fármaco, porque se produce menos cantidad de TNF; factores que pueden influir en la farmacocinética del fármaco afectando su eliminación, vida media, etc; el índice de masa corporal (IMC)¹⁶; tratamiento concomitante con inmunosupresores (especialmente metotrexato), por reducir la producción de AAF¹⁷; y la propia formación de AAF, que al unirse y bloquear al fármaco provocan su eliminación y por tanto la pérdida de eficacia del mismo.

Desde hace algo más de 10 años disponemos de la posibilidad de medir los niveles de los fármacos TNFi y de AAF. Aunque en Gastroenterología su uso está muy extendido en nuestro país, no ocurre lo mismo en Reumatología. Diversos motivos, entre otros, se indican para no aconsejar la monitorización de los TNFi: no es necesario para la práctica clínica, no existe evidencia basada en ensayos clínicos, no está incluido su uso en las guías nacionales o internacionales o cuando se debe realizar la monitorización.

En este artículo, revisaremos la utilidad de medir y monitorizar los niveles de los anti-TNF y su posible inmunogenicidad. Para ello, nos basaremos en los datos publicados y especialmente en una reciente revisión sistemática española, que revisa el tema¹⁸, y basado en ella, ha dado lugar a unas recomendaciones, elaboradas por un grupo de 6 reumatólogos, con la particularidad, de que 3 de ellos monitorizan los niveles de TNFi en práctica clínica y 3 no lo hacían¹⁹. A continuación, intentaremos responder a algunas preguntas que se hace el clínico sobre este tema.

¿A QUÉ PACIENTE SE DEBERÍA SOLICITAR EL NIVEL DE TNFI?

1. No es aconsejable el uso sistemático de la monitorización de niveles de TNFi. Sin embargo, hay estudios que apoyan realizar una primera medición precoz²⁰, al poco tiempo de iniciar el tratamiento por su posible utilidad predictora (en el primer si se administra iv o en el tercer mes si la administración es subcutánea). Los pacientes que alcanzan niveles altos se relacionan con mayor supervivencia del fármaco, e incluso más probabilidad de remisión clínica frente a los pacientes que no alcancen niveles terapéuticos adecuados, precisarán de una mayor atención clínica, especialmente en la vigilancia de la adherencia al tratamiento.

2. En pacientes con fallo primario: el paciente no responde desde el principio, con buena adherencia al tratamiento y presenta niveles adecuados. En estos casos se debe cambiar de diana terapéutica.

3. En pacientes con fallo secundario, si se demuestra la presen-

cia de AAF, el clínico puede decidir continuar con otro TNFi menos inmunogénico o puede cambiar de diana¹⁵. En este caso, se debe revisar la adherencia al TNFi, pero también del FAME, especialmente en pacientes con AR tratados con adalimumab o infliximab.

4. En pacientes en remisión clínica prolongada (¿6-12 meses?), se puede plantear la reducción de la dosis, que conseguiría evitar la sobredosificación, reducción de posibles efectos secundarios y por supuesto disminuir costes. Sin embargo, en esta situación conocer antes de la optimización el nivel del fármaco, reduciría la posibilidad de reactivar la enfermedad en los pacientes con un nivel cercano al terapéutico, que podría llegar a infraterapéutico⁶. Esto no ocurre en los pacientes con niveles altos previa a la optimización.

¿CUÁNDO MEDIR LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-TNFI?

1. Con frecuencia se producen AAF pero son contrarrestados por un nivel suficiente de fármaco. La técnica ELISA, es la más usada en cualquier centro para la medición de niveles y de AAF. Ante la presencia de AAF, no es capaz de detectarlos si estos están unidos al fármaco. Por tanto, solo si excede a la concentración de TNFi será posible su detección. En situaciones de niveles bajos de fármaco, se puede usar la técnica de disociación ácida, para que si hay AAF unidos al TNFi, se separen y entonces el AAF será detectable²¹⁻²⁶.

2. En pacientes en tratamiento con infliximab, aunque gran parte de la aparición de reacciones adversas durante la infusión están en relación con la velocidad de infusión, un porcentaje son producidas por la presencia de AAF y por tanto, estos pacientes no deberían seguir dicho tratamiento.

¿CUÁNDO SE DEBE RECOGER LA MUESTRA PARA LA MEDICIÓN DE NIVELES Y AAF? ¿CON QUÉ TÉCNICA MEDIR?

La muestra se debe recoger el día que el paciente recibe el tratamiento, previo a su administración. La muestra puede ser congelada para su medición posterior. Se aconseja primero medir el nivel y si este es muy bajo o indetectable, buscar la presencia de AAF²¹. Aunque existen varias técnicas, es el ELISA la más usada, por estar disponible en todos los centros. El radioinmunoensayo, precisa de un servicio de Medicina Nuclear.

CONCLUSIÓN

No hay datos que apoyen la monitorización rutinaria en todos los pacientes tratados con un TNFi, excepto si se aprecia pérdida de eficacia clínica o aparece una reacción infusional. Parece interesante una medición al inicio del tratamiento acerca de la probable eficacia y respuesta al fármaco. En nuestra opinión, la monitorización de niveles de TNFi y en ocasiones de AAF, presenta beneficios (Tabla 1) y debe de verse como una herramienta más en la atención clínica, que puede mejorar el manejo de los pacientes en tratamiento con estos fármacos.

TABLA 1

BENEFICIOS DE LA MONITORIZACIÓN DE NIVELES DE TNF α Y DE AAF

1. Evaluación de la adherencia al tratamiento
2. Distingue fallo terapéutico primario y secundario
3. Detecta AAF como causa de fallo terapéutico
4. Selecciona de forma adecuada los pacientes que podrían beneficiarse de la optimización de la dosis de TNF α
5. Evita la sobredosificación de TNF α
6. Puede prevenir reacciones infusionales
7. Reduce costes

BIBLIOGRAFÍA

1.- Rej S, Beaulieu S, Segal M, Low NCP, Mucsi I, et al. Lithium Dosing and Serum Concentrations Across the Age Spectrum: From Early Adulthood to the Tenth Decade of Life. *Drugs Aging*. 2014;31:911-6.

2.- Neumann I, Fuhrmann H, Fang IF, Jaeger A, Bayer P, Kovacic J, et al. Association between mycophenolic acid 12h trough levels and clinical endpoints in patients with autoimmune disease on mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:3514-20.

3.- Mulleman D, Meric JC, Paintaud G, Ducourau E, Magdeleine-Beuzelin C, Valat JP, et al. Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R178.

4.- Meric JC, Mulleman D, Ducourau E, Lauferon F, Miow Lin DC, Watier H, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab in spondyloarthritis: an observational open-label study. *Ther Drug Monit*. 2011;33:411-6.

5.- Garces S, Antunes M, Benito-Garcia E, da Silva JC, Aarden L, Demengeot J. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1138-43.

6.- Chen DY, Chen YM, Hsieh TY, Hung WT, Hsieh CW, Chen HH, et al. Drug trough levels predict therapeutic responses to dose reduction of adalimumab for rheumatoid arthritis patients during 24 weeks of follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:143-8.

7.- Krieckaert CLM, Nair SC, Nurmohamed MT, van Dongen CJJ, Lems WF, Lafèber FPJG, et al. Personalised treatment using serum drug levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of costs and effects. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:361-8.

8.- Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW, et al. Development of

antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*. 2011;305:1460-8.

9.- Rosas J, Llinares-Tello F, de la Torre I, Santos-Ramirez C, Senabre-Gallego JM, Valor L, et al. Clinical relevance of monitoring serum levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis in daily practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:942-8.

10.- Kneepkens EL, Krieckaert CLM, van der Kleij D, Nurmohamed MT, van der Horst-Bruinsma IE, Rispens T, et al. Lower etanercept levels are associated with high disease activity in ankylosing spondylitis patients at 24 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1825-9.

11.- Jani M, Isaacs JD, Morgan AW, Wilson AG, Plant D, Hyrich KL, et al. High frequency of antidrug antibodies and association of random drug levels with efficacy in certolizumab pegol-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the BRAGGSS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:208-13.

12.- Sanmarti R, Inciarte-Mundo J, Estrada-Alarcon P, Garcia-Manrique M, Narvaez J, Rodriguez-Moreno J, et al. Towards optimal cut-off trough levels of adalimumab and etanercept for a good therapeutic response in rheumatoid arthritis. Results of the INMUNOREMAR study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:e42.

13.- Martinez-Feito A, Plasencia-Rodriguez C, Navarro-Compan V, Jurado T, Kneepkens EL, Wolbink GJ, et al. Optimal concentration range of golimumab in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36:110-4.

14.- Pouw MF, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van der Kleij D, Aarden L, Rispens T, et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:513-8.

15.- Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, van Schaardenburg D, Stapel SO, et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:284-88.

16.- Rosas J, Llinares-Tello F, Senabre-Gallego JM, Barber-Valles X, Santos-Soler G, Salas-Heredia E, et al. Obesity decreases clinical efficacy and levels of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:145-8.

17.- Jani M, Barton A, Warren RB, Griffiths CE, Chinoy H. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(2):213-22.

18.- Martín-López M, Carmona L, Balsa A, Calvo-Alén J, Sanmarti R, Tornero J, Rosas J. Serum drug levels of biologic agents in the management of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2018;38:975-83.

19.- Rosas J, Martín-López M, Carmona L, Otón T, Balsa A, Calvo-Alén, et al. Recomendaciones sobre aspectos prácticos de la medición de los niveles de fármacos biológicos y de anticuerpos antifármacos en artritis reumatoide y espondiloartritis. *Reumatol Clin*. 2018. Octubre 29. doi: 10.1016/j.reuma.2018.09.006. [Epub ahead of print].

- 20.- Teresa J, Chamaida PR, Ana MF, Victoria NC, Theo R, Annick V, et al. Predictive Value of Serum Infliximab Levels at Induction Phase in Rheumatoid Arthritis Patients. *Open Rheumatol J.* 2017;11:75-87.
- 21.- Garcia Ruiz de Morales JM, Pascual-Salcedo D, Llinares Tello F, Valor Mendez L. [Anti-tumor necrosis factor drug therapy: The usefulness of monitoring drug levels and anti-drug antibodies in clinical practice]. *Med Clin. (Barc)* 2016;147:410-6.
- 22.- Jani M, Isaacs JD, Morgan AW, Wilson AG, Plant D, Hyrich KL, et al. Detection of anti-drug antibodies using a bridging ELISA compared with radioimmunoassay in adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients with random drug levels. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:2050-5.
- 23.- Chen DY, Chen YM, Tsai WC, Tseng JC, Chen YH, Hsieh CW, et al. Significant associations of antidrug antibody levels with serum drug trough levels and therapeutic response of adalimumab and etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:e16.
- 24.- Ruiz-Arguello B, del Agua AR, Torres N, Monasterio A, Martinez A, Nagore D. Comparison study of two commercially available methods for the determination of infliximab, adalimumab, etanercept and anti-drug antibody levels. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51:e287-9.
- 25.- Valor L, Hernandez-Florez D, de la Torre I, Llinares F, Rosas J, Yague J, et al. Agreement in assessment of infliximab and adalimumab levels in rheumatoid arthritis: interlaboratory and inter-assay comparison. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:617-23.
- 26.- Llinares-Tello F, Rosas J, de la Torre I, Valor L, Barber X, Senabre JM, et al. Comparative study of both versions of an immunoassay commercialized for therapeutic drug monitoring of adalimumab in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2014;10:105-8.
- 27.- Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Garcia-Carazo S, Lojo L, Nuno L, Villalba A, et al. The immunogenicity to the first anti-TNF therapy determines the outcome of switching to a second anti-TNF therapy in spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R79.