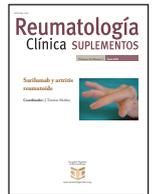




Sociedad Española
de Reumatología

Reumatología Clínica SUPLEMENTOS

www.reumatologiaclinica.org



Ventajas clínicas del bloqueo terapéutico de la IL-6

Jaime Calvo Alén

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Araba, Vitoria, España

RESUMEN

Palabras clave:

Anti-IL-6
Enfermedad cardiovascular
Osteoporosis
Anemia
Depresión

El bloqueo de la interleucina (IL) 6 ha demostrado ser un eficaz tratamiento en la artritis reumatoide. Diversos ensayos clínicos han probado la eficacia de esta opción terapéutica en las diversas manifestaciones clínicas características de la enfermedad y, especialmente debido a su mecanismo de acción específico, otorga ventajas clínicas especiales en el control de las manifestaciones de índole sistémica. Adicionalmente se ha visto que el bloqueo de la IL-6 puede tener importantes beneficios en ciertas comorbilidades que con frecuencia ensombrecen el pronóstico de esta enfermedad. A nivel cardiovascular, parece que la IL-6 puede favorecer el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Por tanto, su bloqueo, aunque con frecuencia puede producir elevaciones de las cifras de colesterol, parece que puede conllevar beneficios netos en este campo. También la IL-6 tiene efectos osteopenizantes y, por tanto, este tratamiento puede ayudar a controlar el desarrollo de osteoporosis en estos pacientes. Finalmente, diversas líneas de investigación están observando que la IL-6 puede tener un importante papel en el desarrollo de cuadros depresivos. La depresión es una comorbilidad muy frecuente entre los pacientes con artritis reumatoide y se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad. En este sentido, la utilización de agentes anti-IL-6 también podría ayudar en el tratamiento de esta comorbilidad.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Keywords:

Anti-IL-6
Cardiovascular disease
Osteoporosis
Anaemia
Depression

Clinical advantages of IL-6 blockade

ABSTRACT

IL-6 blockade has been demonstrated to be an effective treatment in rheumatoid arthritis. Several clinical trials have proved the efficacy of this therapeutic option in the distinct clinical manifestations of the disease; in particular, due to its specific mechanism of action, it offers special advantages for the control of systemic-type manifestations. Indeed, it has been observed that IL-6 blockade may have important benefits in some comorbidities that frequently worsen the prognosis of this disease. At the cardiovascular level, it seems that IL-6 may promote the development of cardiovascular disease. Therefore, IL-6 blockade seems to have a beneficial net effect in this field, despite frequently increasing cholesterol levels. In addition, IL-6 has osteopenic effects and consequently this treatment may help to control the development of osteoporosis in these patients. Finally, several research studies are observing that IL-6 may play an important role in the development of depressive clinical pictures. Depression is a highly frequent comorbidity among patients with rheumatoid arthritis and is associated with worse disease outcomes. The use of anti-IL-6 agents might also help in the management of this comorbidity.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La interleucina (IL) 6 es una citocina proinflamatoria de la familia IL-6, como la IL-11 o la cardiotrofina-1. Toda esta familia se caracteriza por requerir, para producir la activación celular, que la célula que

se tiene que estimular tenga en su superficie la glucoproteína gp130, que se asociará al receptor específico de la citocina correspondiente y transmitirá la señal transmembrana. La IL-6 se produce por numerosos tipos celulares, como linfocitos T y B, macrófagos, fibroblastos, osteoclastos, queratinocitos, células endoteliales, células mesangiales y algunas células tumorales. En cambio, solo unas pocas células como los neutrófilos, macrófagos, hepatocitos y algunos linfocitos T presentan el receptor de la IL-6 en su superficie. Sin embargo, el receptor de la IL-6 tiene también una forma soluble a la que la IL-6

Correo electrónico: jcalvo@ser.es

puede unirse formando complejos solubles, que pueden adherirse a la superficie de otras células en la que podrían reclutar a la gp130 y transmitir la señal de activación. Dado que prácticamente todas las células presentan en su superficie la gp130, la IL-6, a través del proceso anteriormente descrito y que se conoce como transeñalización, es capaz de producir efectos en numerosas estirpes celulares. Este hecho explicaría el enorme pleiotropismo y la heterogeneidad de efectos que puede producir esta citocina en los niveles hepático, metabólico, inmunológico o cardiovascular (CV).

En la presente monografía se ha descrito en profundidad el papel esencial de la IL-6 en la patogénesis de la artritis reumatoide (AR), por lo que no se insistirá aquí más en el tema. Este capítulo se centra en analizar los beneficios que el bloqueo terapéutico de la IL-6 produce en los pacientes con esta enfermedad. En este sentido se describen beneficios tanto en lo que respecta a los problemas característicamente derivados de la AR, como inflamación y dolor articular, discapacidad, calidad de vida, daño radiológico, que han sido los que se han estudiado en profundidad en los ensayos clínicos de los diferentes agentes anti-IL-6, como en lo que respecta a sus posibles efectos positivos en las diferentes comorbilidades que característicamente se asocian a la AR y que muchas veces compli- can su curso.

Efectos clínicos sobre la artritis reumatoide

Diversos modelos animales de artritis crónica han demostrado como la IL-6 resultaba esencial para el desarrollo de la inflamación articular. Ratones *knockout* para IL-6 se mostraban resistentes al desarrollo de artritis experimental¹ tras la inyección de antígeno, y en modelos murinos y con primates, el bloqueo de la IL-6 mejoraba la artritis inducida por colágeno tipo II^{2,3}. Todos estos resultados de experimentación animal fueron los que propiciaron el desarrollo del estudio de la terapia bloqueadora de la IL-6 en los pacientes humanos con AR.

Actualmente se dispone de 2 agentes para bloquear el efecto de la IL-6 en el tratamiento de la AR: tocilizumab y sarilumab, y hay otras 3 moléculas en proceso de desarrollo clínico: clazakizumab, olokizumab y ALX-0061. Los 2 agentes actualmente comercializados comparten el mecanismo de acción, pues ambos son anticuerpos monoclonales, humanizado el primero y totalmente humano el segundo, dirigidos frente al receptor de la IL-6, tanto el soluble como el unido a membrana, con el fin de bloquearlo.

Ambos fármacos han mostrado, en los distintos estudios realizados durante su desarrollo clínico, la eficacia del bloqueo de la IL-6 en la AR en las diferentes variables de respuesta que clásicamente se utilizan para valorar la utilidad clínica de un fármaco en esta enfermedad, que incluyen: variables de respuesta compuestas, como los índices de respuesta ACR20, 50 y 70; respuesta EULAR; índices de actividad clínica, como el DAS28, CDAI o SDAI; discapacidad funcional; daño radiológico, o variables de respuesta del propio paciente, como valoraciones globales de dolor o de actividad de la enfermedad⁴⁻¹³. Estos resultados positivos en el control de la enfermedad se han confirmado en los principales escenarios clínicos, en los que fundamentalmente se indicará su utilización: pacientes refractarios a metotrexato, pacientes refractarios a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos clásicos y pacientes con fallo a otros FAME biológicos fundamentalmente inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF). Adicionalmente, en ambos casos demostraron que la terapia biológica basada en el bloqueo de la IL-6 es más efectiva cuando se utiliza en monoterapia en comparación con el uso de agentes anti-TNF. Además, estos estudios también mostraron un buen perfil de seguridad de estos 2 agentes, que en el caso del tocilizumab se ha ido confirmando tras los años de experiencia en su utilización que se han ido acumulando. Más allá de subrayar la alta eficacia clínica del bloqueo de la IL-6 en la AR y el buen perfil de seguridad de estos fármacos, está fuera de los objetivos del

presente artículo hacer un análisis pormenorizado de los resultados en eficacia y seguridad de estos 2 agentes en lo que respecta a los parámetros nucleares de evaluación de esta enfermedad. De hecho, en esta monografía hay un artículo focalizado en analizar el desarrollo clínico del sarilumab (v. artículo "Eficacia de sarilumab"), y el tocilizumab acumula ya 10 años de experiencia en el tratamiento de la AR y existen revisiones específicas sobre este asunto.

Sin embargo, y dentro del marco de la eficacia clínica de la terapia anti-IL-6 en la AR, merece la pena comentar las ventajas que este tratamiento puede aportar de forma más o menos específica en lo que respecta a algunos otros aspectos clínicos de esta enfermedad, pero que habitualmente se subrayan poco o nada en los estudios de eficacia de los agentes anti-IL-6.

Un subgrupo de pacientes con AR puede presentar una enfermedad con un alto componente de respuesta inflamatoria sistémica que se evidencia clínicamente, en ocasiones, por la presencia de fiebre/febrícula y analíticamente por niveles elevados de reactivantes de fase aguda (RFA). La IL-6 es el principal inductor de la *síntesis de las proteínas englobadas en los llamados RFA* a través de la estimulación del hepatocito¹⁴. Así, se ha visto como, en los pacientes con AR, los niveles de proteína C reactiva (PCR) se correlacionan con los de IL-6. La específica implicación de la IL-6 en la respuesta inflamatoria aguda hace que su bloqueo pueda tener un especial interés en los pacientes con AR con un importante componente de respuesta inflamatoria aguda. Un ejemplo de ello es la utilidad de las terapias anti-IL-6 en los pacientes que desarrollan *amiloidosis secundaria*. Esta complicación se observa en pacientes con AR de larga evolución y que han mantenido, a pesar del tratamiento, niveles de respuesta inflamatoria sistémica aguda elevados de forma persistente. La proteína AA, que forma el depósito amiloide característico de esta forma de amiloidosis, deriva de la proteína SAA, que funciona como un RFA y en la que, al igual que en la PCR, la IL-6 está directamente implicada en su síntesis. En la actualidad, esta complicación es muy infrecuente, lo que probablemente se deba al tratamiento precoz de la mayoría de estos pacientes y la aparición de los nuevos tratamientos que se han ido hallando; sin embargo, cuando aparece puede ser mortal. Aunque la baja prevalencia de esta complicación hace difícil adquirir experiencia en su tratamiento, algunos reportes de experiencias individuales o de series de pocos casos han apuntado la específica utilidad de este tratamiento en los pacientes que desarrollen esta complicación¹⁵.

La *anemia* de carácter inflamatorio crónico es otra manifestación que puede observarse en cerca del 40% de los pacientes. La presencia de anemia, según su grado, puede incrementar la sensación de cansancio de estos pacientes y, por tanto, afectar a su calidad de vida. La anemia de carácter inflamatorio crónico característica de esta enfermedad está mediada por la inducción de la producción de hepcidina por el hepatocito, que es un péptido que conduce a una mala regulación del hierro al inhibir la secreción de hierro por parte de los macrófagos¹⁶. La IL-6 induce la producción de hepcidina y, por tanto, su bloqueo puede ayudar a mejorar los niveles de anemia de forma específica.

Finalmente, el *cansancio* o *astenia* es una queja muy habitual en estos pacientes y a veces puede ser su queja predominante¹⁷. Sin embargo, no siempre es fácil reconocer si este síntoma se puede considerar como secundario a la enfermedad inflamatoria, ya que muchas veces se observa en pacientes en remisión o con baja actividad clínica. La causa de la astenia en la AR probablemente pueda tener un origen multifactorial (factores que no son excluyentes entre ellos): dolor, anemia, determinadas citocinas proinflamatorias, alteraciones hormonales, dolor crónico, impacto emocional, etc. La función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal se ha asociado al desarrollo de cansancio y astenia en diversas enfermedades¹⁸. Diversas citocinas, entre las que se encuentra la IL-6, modulan la actividad de este eje y, de hecho, se ha visto en voluntarios sanos cómo la administración de IL-6 provocaba una clínica de cansancio generalizado y de falta de concentra-

ción¹⁹. Es por tanto factible que en determinados pacientes con AR los niveles elevados de IL-6 puedan ser una de las principales causas de la presencia de astenia y cansancio y que su bloqueo pueda mejorar específicamente esta problema.

Efectos clínicos sobre las comorbilidades

En los últimos años ha cobrado especial importancia la atención a las comorbilidades que pueden presentar los pacientes con AR²⁰. En este sentido, se ha comprobado que en estos pacientes se produce una relación biunívoca en la cual la enfermedad puede predisponer a la aparición de ciertas comorbilidades y, al mismo tiempo, algunas de estas comorbilidades pueden incidir y modificar el pronóstico de la enfermedad. Partiendo de esta realidad y aceptando la necesidad de un abordaje holístico de la enfermedad, cada vez tiene más relevancia en la AR la detección precoz de estas comorbilidades y la adopción de medidas preventivas para impedir que se desarrollen, así como terapéuticas en el caso de que ya lo hayan hecho. En este contexto, el reumatólogo tiene que enmarcar el tratamiento específico de la AR analizando si determinados tratamientos pueden ser beneficiosos o perjudiciales para algunas de estas comorbilidades. La terapia anti-IL-6 puede presentar efectos positivos en algunas de las comorbilidades más relevantes de esta enfermedad. A continuación se describen las evidencias sobre las posibles ventajas que el empleo de esta terapia puede tener en estas situaciones.

Enfermedad cardiovascular

Está ampliamente demostrado que la AR predispone a los pacientes a sufrir una aterogénesis precoz y acelerada, lo que produce un aumento de la enfermedad CV (ECV) entre ellos²¹. De hecho, la ECV es la primera causa de muerte entre los pacientes con AR. Es por ello que la detección y tratamiento de todos los factores de riesgo para la ECV en la actualidad es una parte esencial en el abordaje de los pacientes con AR.

El mecanismo por el cual se produce el aumento del riesgo vascular en la AR se debe al contexto proinflamatorio que produce una enfermedad sistémica inflamatoria crónica, que se traduce en alteraciones metabólicas y, a nivel del endotelio vascular, de carácter proaterogénico. En este sentido, la IL-6 presenta diferentes efectos negativos sobre la ECV. La IL-6 aumenta los niveles de PCR y diversos estudios han mostrado una asociación entre los niveles de PCR y el riesgo CV (RCV)²². Aunque en un principio se pensó que la PCR podría ser simplemente un marcador de carga inflamatoria, parece que la propia proteína podría tener efectos directos favorecedores de la aterogénesis. Los niveles de IL-6 también se han asociado con el RCV y la IL-6 aumenta el riesgo de mortalidad en los pacientes con enfermedad coronaria²³⁻²⁵.

De acuerdo con estos datos, es lógico pensar que el bloqueo específico de la IL-6 debería producir, más allá del control de la enfermedad, una serie de efectos CV positivos. A este respecto, una de las preocupaciones que ha despertado este tratamiento ha sido la constatación, en los diferentes ensayos clínicos realizados, de que la terapia anti-IL-6 produce elevaciones de los niveles de colesterol. Este hecho ha creado dudas sobre la seguridad vascular de este tratamiento. Sin embargo, los efectos en las diferentes subfracciones del colesterol elevaban tanto las LDL (lipoproteínas de baja densidad) como las HDL (lipoproteínas de alta densidad) sin que se alterara el cociente aterogénico, principal marcador lipídico de riesgo aterogénico, y, por otro lado, no se han detectado señales de alarma de RCV en los diferentes ensayos clínicos realizados. Obviamente, los ensayos clínicos no son el tipo de estudio apropiado para analizar seguridad CV, pero los estudios de extensión tampoco parecen indicar lo contrario. No obstante, los datos más tranquilizadores a este respecto provienen del estudio ENTRACTE²⁶. Este estudio todavía no se ha publicado en papel, pero sus principales resultados se dieron a cono-

cer en el pasado congreso anual del American College of Rheumatology. El estudio incluía a más de 3.000 pacientes con AR seropositiva de 353 centros diferentes de 31 países y fue diseñado para ver diferencias en la incidencia de episodios CV, incluyendo muertes de origen CV, infartos de miocardio o ictus no fatales. Los pacientes fueron tratados de forma aleatoria con tocilizumab o etanercept y seguidos una media de 3,5 años, sin encontrarse diferencias significativas en los distintos desenlaces estudiados. Los agentes inhibidores del TNF han mostrado, en análisis de uso a largo plazo, que no solo no tienen RCV sino que pueden reducir el número de episodios²⁷. Por lo que la comparativa con el etanercept aporta seguridad sobre la ausencia de riesgo en este campo del tratamiento anti-IL-6 e incluso sugiere, como se ha mencionado anteriormente, que puede tener un efecto positivo también a este nivel.

Osteoporosis

La osteoporosis es una comorbilidad extremadamente frecuente en esta enfermedad, que además afecta mayoritariamente a mujeres posmenopáusicas. Entre los factores que predisponen a esta complicación estarían el propio proceso inflamatorio subyacente, ya que gran parte de las citocinas implicadas en él tienen propiedades osteopenizantes, el uso frecuente y durante largos períodos de glucocorticoides o las alteraciones funcionales que conlleva la enfermedad, que en muchos casos ocasionan limitaciones en la actividad física de los individuos que la padecen, lo que también favorece la pérdida de masa ósea. Adicionalmente, se ha observado que los pacientes con AR presentan, con una mayor frecuencia que la población general, niveles bajos de vitamina D.

Estudios en modelos animales han puesto de manifiesto que la IL-6 produce un desequilibrio entre los osteoclastos y los osteoblastos, al aumentar la actividad de los primeros y disminuir la de los segundos, lo que conduce, por tanto, a una pérdida neta de masa ósea²⁸.

En un estudio en pacientes con AR se ha observado que existía una correlación negativa entre los niveles de IL-6 y los valores de T-score de columna y de cadera²⁹. En nuestro conocimiento, no existen estudios que hayan analizado cambios en los valores de densidad mineral ósea, y menos aún si este tratamiento es capaz de incidir en el número de fracturas. Sin embargo, en una reciente revisión sobre las terapias biológicas en la AR y la pérdida de masa ósea, se describen 3 estudios en los que se analiza el comportamiento de diversos marcadores de resorción y formación ósea con el tratamiento anti-IL-6³⁰. En estos estudios se observan un aumento de algunos parámetros de formación ósea, reducción de otros de resorción y un aumento del cociente osteoprotegerina/RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear κ B), que favorece un aumento de la formación ósea.

Todos estos datos sugieren que el bloqueo específico de la IL-6 podría producir un efecto directo antiosteoporótico, que se sumaría a los efectos beneficiosos indirectos que sin duda también producen otros efectos positivos de este tratamiento, como el control clínico de la enfermedad o la reducción o incluso anulación de la carga de inflamación sistémica que se observa en muchos de estos pacientes.

La osteoporosis es una complicación muy relevante en la AR. Esta comorbilidad, per se, puede producir una elevada morbimortalidad a través, fundamentalmente, de la inducción de fracturas vertebrales y de cadera. De hecho, un estudio reciente sobre la influencia del sexo en el AR³¹ ha mostrado cómo las diferencias en el pronóstico final de la enfermedad, en términos de discapacidad funcional y de calidad de vida percibida, se explicaban, en gran medida, por la influencia de la osteoporosis, que presentaba una incidencia mucho mayor entre las mujeres.

Por todo lo expuesto, parece relevante que, al margen de que se utilicen tratamientos antiosteoporóticos específicos cuando esta comorbilidad esté establecida, determinadas terapias de utilización en el tratamiento de la AR tengan propiedades adicionales que específicamente ayuden a conservar la masa ósea y prevenir la osteoporosis.

Depresión

La incidencia de depresión es mayor entre los pacientes con AR que en la población general. De hecho, el estudio COMORA (COMORBIdities in Rheumatoid Arthritis), publicado en 2014 y dirigido al estudio de las comorbilidades en la AR en diferentes países, observó que era la comorbilidad más frecuente, y estimó su prevalencia en el 15% de todos los casos²⁰. No obstante, las estimaciones de prevalencia de esta comorbilidad son muy variables debido a diversos factores como la dificultad en unificar la definición de depresión utilizada en diferentes estudios, que la forma de evaluarla no está estandarizada, o el hecho de que algunos de los síntomas somáticos de la depresión son en sí mismos posibles manifestaciones de la enfermedad (p. ej., fatiga, sueño no reparador, etc.), entre otros. La depresión en la AR se ha asociado a mayor dolor, fatiga, disminución de la calidad de vida, mayor uso de la atención sanitaria, mayor actividad de la enfermedad, incapacidad y muerte prematura. Estas asociaciones se han explicado por varias teorías que intentan dilucidar el modo en que el estrés psicológico afecta a los resultados en salud: la depresión puede interferir la adherencia terapéutica; exagera las medidas del dolor, articulaciones dolorosas e incapacidad; puede disminuir la actividad física, con lo que aumenta el sedentarismo, que no es beneficioso para la movilidad articular, etc.³¹. Recientemente, el estudio anteriormente referido sobre la influencia del sexo en la AR demostró, por un lado, que tanto la prevalencia de la depresión como la intensidad de la sintomatología depresiva, medida por el cuestionario BECK, eran mayores en las mujeres y, por otro, que la depresión se asociaba a un peor pronóstico de la enfermedad en términos de calidad de vida evaluada con el cuestionario SF-36, con puntuaciones peores en el componente de salud mental (SM). Es difícil saber si el trastorno depresivo observado en estos pacientes es un trastorno primario psiquiátrico (es decir, una verdadera comorbilidad) o una situación reactiva, o incluso lo más probable, un trastorno mixto. En cualquier caso, fre-

cuentemente se ha publicado que la AR aumenta el riesgo de tener un trastorno psiquiátrico.

En la actualidad, un prometedor campo de investigación aporta cada vez más datos sobre la interrelación entre inflamación y depresión³². Numerosos estudios en diversos tipos de modelos animales de alteraciones emocionales han objetivado elevaciones de los niveles de IL-6, tanto periféricos como centrales, en áreas del hipocampo o de la corteza frontal, tras la inducción del cuadro emocional. De hecho, en algunos de estos estudios, la inyección intracraneal de IL-6 producía efectos prodepresivos y la utilización de bloqueadores de IL-6 mejoraba los síntomas. También se ha observado que ratones *knockout* para IL-6 eran resistentes a la inducción de estos cuadros o que los que tenían niveles basales de IL-6 elevados eran más susceptibles a su desarrollo. En pacientes humanos con trastornos depresivos mayores, 2 metaanálisis han observado de forma consistente elevaciones de los niveles de IL-6 y, asimismo, se han visto elevaciones intracerebrales de IL-6 en pacientes con depresión mayor o con intentos autolíticos^{33,34}. Respecto al tratamiento, aunque existen resultados contradictorios, en general parece que el uso de inhibidores de la recaptación de la serotonina descende los niveles de IL-6 y que los pacientes depresivos con niveles pretratamiento elevados de IL-6 se muestran más resistentes al tratamiento. En este sentido, resulta sugestivo que, en un estudio con un anticuerpo monoclonal anti-IL-6 (sirukumab) en AR, se ha notificado mejoría de los síntomas depresivos³⁵.

Tomando todos estos datos en conjunto, se abre un campo de investigación de gran interés sobre las interrelaciones entre inflamación y depresión que, de confirmarse, específicamente pueden otorgar importantes beneficios a la terapia IL-6.

Conclusiones

La terapia anti-IL-6 en la AR ha mostrado que es altamente eficaz en el tratamiento de las manifestaciones centrales de esta patología, con beneficios en todas las medidas de desenlace que característica-

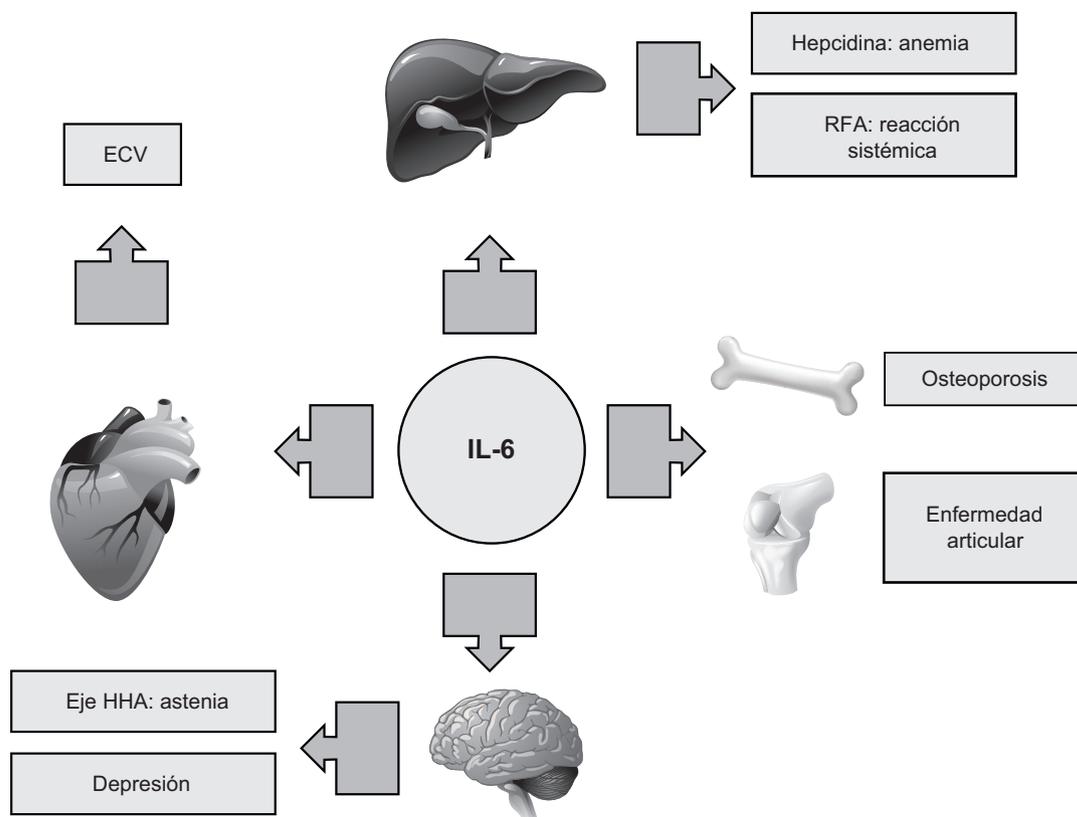


Figura 1. Enfermedad reumatoide e interleucina (IL) 6. ECV: enfermedad cardiovascular; HHA: hipotálamo-hipófisis-adrenal; RFA: reactantes de fase aguda.

mente se evalúan en esta entidad. Adicionalmente, este tratamiento puede aportar ventajas clínicas ante determinadas manifestaciones que pueden presentarse en algunos pacientes debido específicamente a su mecanismo de acción, como son la presencia de un importante componente de inflamación sistémica y la posible complicación con una amiloidosis secundaria, la anemia de trastorno inflamatorio crónico o la astenia marcada (fig. 1).

Conflicto de intereses

El autor declara haber recibido fondos para formación de Sanofi.

Bibliografía

- Boe A, Baiocchi M, Carbonatto M, Papoian R, Serlupi-Crescenzi O. Interleukin 6 knockout mice are resistant to antigen-induced experimental arthritis. *Eur Cytokine Netw.* 1999;11:1057-64.
- Takagi N, Mihara M, Moriya Y, Nishimoto N, Yoshizaki K, Kishimoto T, et al. Blockage of interleukin-6 receptor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:2117-21.
- Mihara M, Kotoh M, Nishimoto N, Oda Y, Kumagai E, Takagi N, et al. Humanized antibody to human interleukin-6 receptor inhibits the development of collagen arthritis in cynomolgus monkeys. *Clin Immunol.* 2001;98:319-26.
- Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein M, Calvo A, Gómez-Reino J. 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.
- Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. 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;19:12-19.
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovinsky J, Alecock E. 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.
- Kremer JM, Fleischmann RM, Halland AM, Brzezicki J, Woodworth T, Fischeleva E. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: The LITHE study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:609-21.
- 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.
- Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:198-205.
- 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.
- Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S, et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1424-37.
- Fleischmann R, Van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:277-90.
- Burmester GR, Lin Y, Patel R, Van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:840-7.
- Madhok R, Crilly A, Watson J, Capell HA. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:232-4.
- Song SN, Yoshizaki K. Tocilizumab for treating rheumatoid arthritis: an evaluation of pharmacokinetics/pharmacodynamics and clinical efficacy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11:307-16.
- Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004;113:1271-6.
- Srirangan S, Choy EH. The role of Interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2010;2:247-56.
- Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res.* 2002;53:865-71.
- Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med.* 1995;332:1351-63.
- Dougados M, Soubrier M, Antúnez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:62-8.
- Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology.* 2014;53:2143-54.
- Yeh ET. CRP as a mediator of disease. *Circulation.* 2004;109:1111-4.
- Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation.* 2004;109:1955-9.
- Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000;101:1767-72.
- Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Ginnetti F, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation.* 1999;99:2079-84.
- Giles JT, Sattar N, Gabriel SE, Ridker PM, Gay S, Warne C, et al. Comparative Cardiovascular Safety of Tocilizumab Vs Etanercept in Rheumatoid Arthritis: Results of a Randomized, Parallel Group, Multicenter, Noninferiority, Phase 4 Clinical Trial. *Arthritis Rheum.* 2016;68 Suppl:3L.
- Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DPM; British Society for Rheumatology Biologics Register. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor α therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2905-12.
- De Benedetti F, Rucci N, Del Fattore A, Peruzzi B, Paro R, Longo M, et al. Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice: a model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3551-63.
- Abdel Meguid MH, Hamad YH, Swilam RS, Barakat MS. Relation of interleukin-6 in rheumatoid arthritis patients to systemic bone loss and structural bone damage. *Rheumatol Int.* 2013;33:697-703.
- Zerbini CAF, Clark P, Méndez-Sánchez L, Pereira RMR, Messina OD, Uña CR, et al; IOF Chronic Inflammation and Bone Structure (CIBS) Working Group. Biologic therapies and bone loss in rheumatoid arthritis. *Osteoporosis Int.* 2017;28:429-46.
- Aurrecochea E, Llorca Díaz J, Diez Lizuain ML, McGwin G Jr, Calvo-Alén J. Gender-associated comorbidities in rheumatoid arthritis and their impact on outcome: data from GENIRA. *Rheumatol Int.* 2017;37:479-85.
- Matcham F, Norton S, Scott DL, Steer S, Hotopf M. Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:268-78.
- Hodes GH, Menard C, Russo SJ. Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment. *Neurobiol Stress.* 2016;4:15-22.
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010;67:446-57.
- Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1beta, tumour necrosis factor alpha and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2015;49:206-15.
- Smolen JS, Weinblatt ME, Sheng S, Zhuang Y, Hsu B. Sirukumab, a human anti-interleukin-6 monoclonal antibody: a randomised, 2-part (proof-of-concept and dose finding), phase II study in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1616-25.