



Individualización de la terapia con infliximab: monitorización farmacocinética

Individualized infliximab therapy: pharmacokinetic monitoring

Sr. Director:

Hemos leído con interés el artículo publicado en su revista por Elberdín L et al titulado *La monitorización farmacocinética como nueva herramienta para individualizar la terapia anti-TNF1*. Nos parece relevante comentar algunos aspectos del tema tratado, con la intención de contribuir a la discusión y ampliarlos, teniendo en cuenta la experiencia en nuestro hospital con la monitorización de Infliximab (IFX) en pacientes afectos de enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Como se ha descrito en el editorial, los datos disponibles actualmente nos muestran que existe una elevada variabilidad inter e intraindividual en la respuesta a antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). Aproximadamente el 30% de los pacientes con EII presentan falta de respuesta primaria (durante el tratamiento de inducción) o pérdida de respuesta con el tiempo (pudiendo llegar a ser del 50% en enfermedad de Crohn)². En el caso de artritis reumatoide y psoriasis se ha descrito que un 20-40% de los pacientes presentan ausencia de respuesta primaria o pérdida de eficacia con el tiempo. Los porcentajes de discontinuación con el tratamiento durante el primer año son del 21-35% debido a: falta de respuesta, intolerancia al tratamiento o efectos adversos. Aunque las causas de falta de respuesta a los fármacos anti-TNF son multifactoriales, las diferencias farmacocinéticas inter e intraindividuales juegan un papel fundamental. La farmacología de estos fármacos es compleja, su disposición depende de su mecanismo de acción y por ello suele hablarse de disposición mediada por el receptor.

Una variable muy importante que afecta la farmacocinética (PK) de los anti-TNF es la formación de anticuerpos anti-fármaco (ADAs), que neutralizan la actividad de los anti-TNF tanto uniéndose a idiotipos específicos del fármaco como acelerando el aclaramiento del fármaco a través del sistema reticuloendotelial (formación de complejos). El porcentaje de pacientes que desarrollan anticuerpos anti-IFX observados en diferentes

estudios publicados puede llegar a ser del 61%, 43% y 64% en enfermedad de Crohn, artritis reumatoide y artritis psoriásica respectivamente³. La formación de ADAs y la existencia de mecanismos inflamatorios no mediados por TNF pueden ser responsables de la falta o pérdida de respuesta al anti-TNF, pero existen otros factores que afectan la PK de los anti-TNF de forma significativa: superficie corporal, concentración sérica de albúmina, tratamiento concomitante con inmunomoduladores (azatioprina o metotrexato)⁴, el grado de inflamación (niveles de TNF) y severidad de la enfermedad. La administración de antimetabolitos, como azatioprina o metotrexato, pueden aumentar las concentraciones de los anti-TNF disminuyendo la formación de los anticuerpos o el aclaramiento mediado por el sistema reticuloendotelial.

Otra variable descrita en el editorial que afecta la eficacia de la terapia con anti-TNF es el nivel de fármaco alcanzado pre-dosis (C_{min}). En el caso de IFX es importante remarcar que todavía no está claramente establecido el rango terapéutico, sin embargo según los datos publicados, no se asume una misma exposición óptima para las distintas enfermedades autoinmunes. En enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU) está descrita una C_{min} de referencia superior a 3-4 mg/mL en base a los resultados obtenidos por Cornillie F et al⁵, Imaeda H et al⁶, Vande Castele N et al⁷ y Feagan B et al⁸; en el caso de artritis reumatoide, la exposición óptima se obtiene a partir de 1.5 mg/mL y en psoriasis no se dispone aún de un valor de C_{min} óptimo que correlacione con la respuesta clínica.

Referente a la pregunta formulada por el grupo de Elberdín L et al. en cuanto a qué pacientes serían candidatos a ser monitorizados, en el caso de EII, teniendo en cuenta los resultados de los estudios anteriormente referenciados^{5,6,8} y los algoritmos de tratamiento en función de los niveles de fármaco y de ADAs propuestos por Ordás et al⁹ (basándose en los resultados del estudio TAXIT⁷ y Vermeire S et al¹⁰ (de acuerdo con los resultados del análisis post hoc del estudio ACCENT I) en pacientes que presentan sintomatología sugestiva de pérdida de respuesta sería recomendable la determinación de C_{min} de IFX y anticuerpos anti-IFX tras la inducción en todos los pacientes y tras la optimización de dosis si es necesario; asimismo, también está recomendada la monitorización PK en caso de presencia de pérdida de respuesta. En este contexto, se ha demostrado que el tratamiento individualizado según niveles de IFX y presencia de anticuerpos en caso de pérdida de respuesta es una estra-

tegia coste-efectiva¹¹. Específicamente, la PK de IFX en EI ha sido estudiada y se han desarrollado 2 modelos PK poblacionales usando las concentraciones séricas del estudio en fase III ACCENT I para adultos con EC y los de los estudios en fase III ACT 1 y 2 para adultos con CU^{12,13}. Si bien no existen recomendaciones claras en cuanto a cuál es la mejor estrategia de intensificación (aumento de dosis vs aumento de frecuencia de administración)², el modelo de EC puede ser útil para calcular dosis individualizadas. Para pacientes que no consiguen la respuesta óptima se puede optimizar la posología en función de los niveles séricos de fármaco, mediante aproximaciones bayesianas, para alcanzar el C_{min} diana simulando los valores de C_{min} y/o area bajo la curva de concentraciones plasmáticas (AUC) que se obtendrían con la dosis individualizada.

En nuestro hospital, se ha iniciado la monitorización de pacientes con EI tratados con IFX usando el modelo PK poblacional de Fasanmade AA et al para EC¹². Otros centros a nivel nacional e internacional también han empezado a usar la misma estrategia de monitorización^{14,15}. Sin embargo se requiere del desarrollo de nuevos modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) poblacionales que incluyan nuevas variables que permitan entender la asociación entre las concentraciones alcanzadas y la eficacia y toxicidad al tratamiento con anti-TNF.

Bibliografía

1. Elberdín L, Outeda M, Salvador P, Martín MI et al. La monitorización farmacocinética como nueva herramienta para individualizar la terapia anti-TNF. *Farm Hosp.* 2014;38(2):83-85
2. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:987-95
3. Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated Inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2013;173(15):1416-28.
4. Ternant D, Ducourau E, Perdriger A, Corondan A, Le Goff B, Devauchelle-Pensec V et al. Relationship between inflammation and infliximab pharmacokinetics in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 78(1):118-28.
5. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, Rutgeerts P, Vermeire S. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of c-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut* 2014 Mar 4. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304094. [Epub ahead of print]
6. Imaeda H, Bamba S, Takahashi K, Fujimoto T, Ban H et al. Relationship between serum infliximab trough levels and endoscopic activities in patients with Crohn's disease under scheduled maintenance treatment. *J Gastroenterol.* 2014;49(4):674-82.
7. Vande Casteele N, Compennolle G, Ballet V, Van Assche G, Gils A, Vermeire S et al. Results on the optimization phase of the prospective controlled Trough level adapted IFX treatment (TAXIT) trial. *Gastroenterology* 2012;142(Suppl 1):S211-S212.
8. Feagan Bm Singh S, Lockton S, Hauenstein S, Ohrmund L, Greenberg G et al. Novel infliximab and antibody-to-infliximab assays are predictive of disease activity in patients with Crohn's disease (CD) [abstract 565]. *Digestive Disease Week*, 19-22 Mayo 2012, San Diego, CA, USA.
9. Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF Monoclonal Antibodies in Inflammatory Bowel Disease: Pharmacokinetics-Based Dosing Paradigms. *Clin Pharmacol Ther.* 2012 Apr;91(4):635-46.
10. Vermeire S, Gils A. Value of drug level testing and antibody assays in optimizing biological therapy. *Frontline Gastroenterology* 2013;4:41-43.
11. Steenholdt C, Brynskov J, Thomse OO, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA et al. Individualized therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomized, controlled trial. *Gut* 2014;63(6):919-27.
12. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Blank M, Zhou H, Davis HM. Pharmacokinetic properties of Infliximab in children and adults with Crohn's disease: a retrospective analysis of data from 2 phase III clinical trials. *Clin Ther* 2011;33(7):946-62.
13. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J, Hernandez D, Johanns J, Hu C, Davis HM, Zhou H. Population pharmacokinetic analysis of Infliximab in patients with ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:1211-28.
14. Juan G, Alvarío A, Otra L, Maroto N, Cano N, Ferrer J, Hinojosa J. Utility of trough levels determination and anti-infliximab antibodies in patients with inflammatory bowel disease. Estimation of individual pharmacokinetic parameters through population pharmacokinetic model. 9th congress of ECCO, february 2014, Copenhagen/Denmark.
15. Andersson H, Keunecke A, Eser A, Huisinga W, Reinisch W, Kloft C. Pharmacokinetic considerations for optimising dosing regimens of infliximab in patients with Crohn's disease. 9th congress of ECCO, february 2014, Copenhagen/Denmark.

Eugènia Santacana-Juncosa^{1*}, Ariadna Padullés-Zamora^{1*}, Helena Colom-Codina², Lorena Rodríguez-Alonso¹, Jordi Guardiola-Capón¹ y Núria Padullés-Zamora¹

¹Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL. Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

²Departamento de Farmacia y Tencología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. Barcelona.

* Los dos autores contribuyeron equitativamente en la publicación. Coautores.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: esantacana@juncosa@gmail.com
(Eugènia Santacana Juncosa).

Recibido el 22 de julio de 2014; aceptado el 21 de noviembre de 2014.

DOI: 10.7399/fh.2015.39.1.7791