

ACTAS Derma-Sifiliográficas

www.elsevier.es/ad



Transición de tratamientos sistémicos clásicos a etanercept

C. Ferrándiz* y J.M. Carrascosa

Servei de Dermatologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

PALABRAS CLAVE

Psoriasis;
Etanercept;
Biológicos;
Clásicos

Resumen

La transición de tratamientos sistémicos clásicos con etanercept es una estrategia atractiva y *a priori* útil en numerosas situaciones de la práctica clínica. Sin embargo, la experiencia publicada al respecto se encuentra limitada a casos aislados y pequeñas series. La transición entre metotrexato y etanercept parece segura y eficaz, recomendándose su puesta en práctica de forma paulatina hasta que etanercept alcance una respuesta suficiente (4-8 semanas), pudiendo incluso probarse el ajuste de dosis bajas de metotrexato a largo plazo en combinación. La estrategia será parecida para acitretino, siendo la limitación los efectos adversos propios de este último. La transición desde fototerapia de banda estrecha o ciclosporina resulta, a juzgar por la experiencia existente, eficaz, aunque debería limitarse a momentos puntuales de la enfermedad, debido a las incertidumbres acerca de la seguridad a largo plazo de estas asociaciones.

© 2010 Elsevier España, y AEDV. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Psoriasis;
Etanercept;
Biological;
Classical

Transition of classical systemic treatments to etanercept

Abstract

The transition of classical systemic treatments to etanercept is an attractive strategy and is, *a priori*, useful in many clinical practice situations. However, the experience published in this regards has been limited to isolated cases and small series. Transition between methotrexate and etanercept seems to be safe and effective. It should be slowly introduced until etanercept has achieved a sufficient response (4-8 weeks). It even would be possible to try to adjust a long-term combination of low doses of methotrexate. The strategy would be similar for acitretine, the adverse effects characteristic of acitretine being its limitation. Transition from narrow band phototherapy or cyclosporine is, based on the existing experience, effective, although it should be limited to certain moments of the disease due to the uncertainty of the long-term safety of these associations.

© 2010 Elsevier España, and AEDV. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cferrandiz.germanstrias@gencat.cat (C. Ferrándiz)

Introducción

En la nueva era de los agentes biológicos los resultados de los ensayos clínicos acerca de su uso en el tratamiento de la psoriasis aportan información en eficacia y seguridad cuantitativa y cualitativamente nunca lograda con los fármacos sistémicos tradicionales, en parte debido a la casi ausencia de estudios similares en cuanto a diseño y rigurosidad con estos últimos fármacos. Sin embargo, y a pesar de todo ello, el empleo de estos fármacos en la clínica diaria ha demostrado que estas prestaciones se quedan cortas con respecto a la complejidad del día a día. De este modo, los estudios pivotales que preceden la aprobación de los fármacos biológicos parten de situaciones específicas, rígidas y estáticas, muy alejadas de la realidad dinámica de la enfermedad y de las características de los pacientes a tratar, dejando sin explorar escenarios habituales en la práctica diaria¹. Un claro ejemplo de aquellos lo constituye la instauración de un tratamiento con un agente biológico a un paciente con psoriasis moderada-grave en tratamiento sistémico con fármacos tradicionales que debe ser suspendido por un efecto secundario o por falta de eficacia. En esta circunstancia, en un ensayo clínico la instauración del nuevo tratamiento con el agente biológico iría precedida de un periodo de lavado, que en la práctica clínica diaria casi nunca se realiza. En esta situación, muy frecuente en el día a día, resulta razonable aplicar la experiencia terapéutica en el manejo de la enfermedad para facilitar al paciente el tránsito de un tratamiento a otro con el menor impacto posible, tanto en eficacia como en seguridad.

A propósito del desarrollo de un caso clínico ilustrativo, en los párrafos siguientes se desarrollará la experiencia existente con respecto a uno de estos fármacos biológicos, etanercept, en la transición terapéutica desde diversos fármacos sistémicos tradicionales.

Caso clínico

Se trata de un paciente varón de 47 años con antecedentes de infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) y psoriasis de larga evolución. A lo largo de su enfermedad había realizado tratamiento con luz ultravioleta A y psoralenos (PUVA) (más de 200 sesiones), acitretino + PUVA (re-PUVA) y terapia ultravioleta B de banda estrecha (UVBBE), combinado también de forma episódica con acitretino a dosis bajas (10-20 mg/día) con respuesta moderada y exacerbaciones periódicas aun durante el tratamiento. Durante una de ellas se administró ciclosporina A (CsA) a dosis de 4 mg/kg/día durante 4 meses, con una excelente respuesta, pero con una rápida e importante exacerbación clínica al suspender el tratamiento, a la vez que se objetivó un progresivo incremento de las cifras de creatinina. Durante los últimos meses, y ante la respuesta discreta frente a re-UVBBE, se planteó un cambio de estrategia terapéutica transicionando al paciente desde este último tratamiento a etanercept. Teniendo en cuenta que el paciente tenía una infección crónica por el VHC, se solicitó evaluación previa por su digestólogo, quien recomendó la determinación de la carga viral del VHC junto con un control periódico de las transaminasas.

El *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) en el momento de iniciar el tratamiento era de 22,1, con un *Body Surface Area* del 35%. Con el fin de evitar una nueva exacerbación al suspender el tratamiento se decidió superponer la terapia re-UVBBE con etanercept (50 mg/semana) durante 4 semanas. Tras este mes de solapamiento de los dos tratamientos el PASI descendió a 14,8, momento en el que se decidió suspender la fototerapia y acitretino y continuar sólo con etanercept. A las 8 semanas de monoterapia con etanercept el PASI era de 5,6.

El perfil analítico permitió comprobar asimismo una buena evolución sin alteración de la carga viral, e incluso mejora del perfil bioquímico hepático.

En la actualidad el paciente está en tratamiento continuo con etanercept desde hace 8 meses, siendo su PGA (*Psoriasis Global Assessment*) de aclarado o casi aclarado.

Discusión

Son diversas las circunstancias que pueden hacer aconsejable la transición de un tratamiento sistémico tradicional a una nueva terapia biológica en un paciente con psoriasis. Las más evidentes son la falta de eficacia tras un periodo de tiempo razonable —en general, 12 semanas— o la aparición de efectos secundarios que desaconsejen su mantenimiento. Sin embargo, tampoco es infrecuente que un tratamiento inicialmente eficaz deje de funcionar con el tiempo o que, aun a pesar de mantener una respuesta adecuada, deba considerarse un cambio de estrategia debido a la toxicidad acumulada (por ejemplo, 200 tratamientos de PUVA, dos años de ciclosporina y 2 g de metotrexato [MTX])². No debe olvidarse que la psoriasis es una enfermedad crónica para la que no hay cura, y que los picos de máxima incidencia en el inicio de la misma se sitúan en la segunda-tercera década de la vida³. Esta circunstancia convierte en muy probable que los pacientes afectos necesiten tratamiento más allá de 20-40 años para mantener el control de la enfermedad, con lo que el riesgo de toxicidad acumulada con los fármacos tradicionales es máximo. Todo ello condiciona que el cambio de tratamiento sistémico tradicional a la terapia biológica sea una realidad necesaria que se presentará cada vez con mayor frecuencia.

No obstante, las posibilidades de actuación son limitadas y en la mayoría de casos se deberá decidir entre un periodo de solapamiento con el fármaco sistémico tradicional y el biológico, o la simple sustitución de un fármaco por otro sin solución de continuidad. Teniendo en cuenta que la suspensión brusca del tratamiento sistémico tradicional condiciona una evolución incierta de la dermatosis, con posibilidad de exacerbación y/o rebote, y que el fármaco biológico alcanzará la máxima respuesta después de algunas semanas, resulta útil disponer de estrategias que, a través del manejo de los fármacos existentes, permitan al paciente realizar el tránsito de la forma más eficiente y segura posible, evitando la reaparición/exacerbación/rebote de la enfermedad, y en este sentido la estrategia de un periodo de solapamiento entre los dos fármacos parece lo más aconsejable. Un punto importante a considerar, si se decide por el solapamiento, es que la farmacocinética del biológico (en este caso etanercept) no se vea alterada por la concomitante administra-

ción del fármaco tradicional y que la combinación de ambos no incrementa los efectos adversos.

Sin embargo, la experiencia con respecto a la transición de fármacos sistémicos clásicos a etanercept, a diferencia de lo que ocurre respecto a las perspectivas de respuesta o el perfil de seguridad del fármaco, se encuentra limitada a casos aislados o pequeñas series⁴⁻⁸.

Como factores más relevantes a considerar en el momento de plantear un tratamiento de transición figuran la naturaleza del tratamiento clásico que estaba realizando, el perfil de la psoriasis del individuo (estable o inestable), el motivo que justificó la transición, la rapidez de acción del biológico a utilizar y las comorbilidades del individuo. Todo ello dará lugar a distintos supuestos que condicionarán la actitud del clínico y que aparecen resumidos en las figuras 1 y 2.

La situación más clara para la indicación de una transición de un tratamiento sistémico clásico a etanercept ocurrirá cuando la respuesta al fármaco clásico sea considerada insuficiente (por ejemplo, un PASI < 50) o la toxicidad acumulada haga aconsejable la sustitución. En este caso la suspensión del fármaco clásico puede retrasarse algunas semanas, con el fin de favorecer una transición adecuada hasta que etanercept alcance la respuesta máxima. Puede afirmarse que no existen datos suficientes, fundamentados en la evidencia, que permitan afirmar cuántas semanas debe durar esta superposición para ningún fármaco clásico. De este modo, deberán aplicarse los conocimientos existentes acerca de las curvas de inicio de respuesta, tanto de etaner-

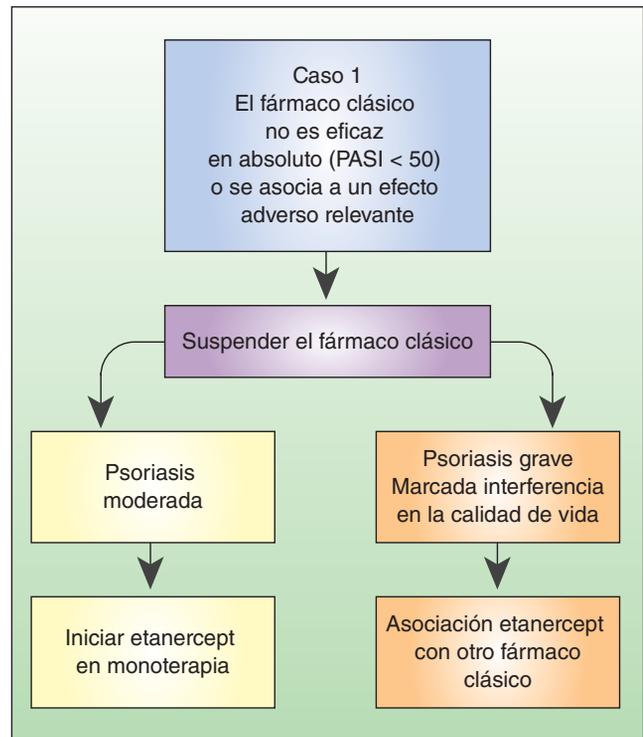


Figura 1 Transición en el caso de fármaco clásico ineficaz o asociado a efecto secundario relevante. PASI: *Psoriasis Area Severity Index*.

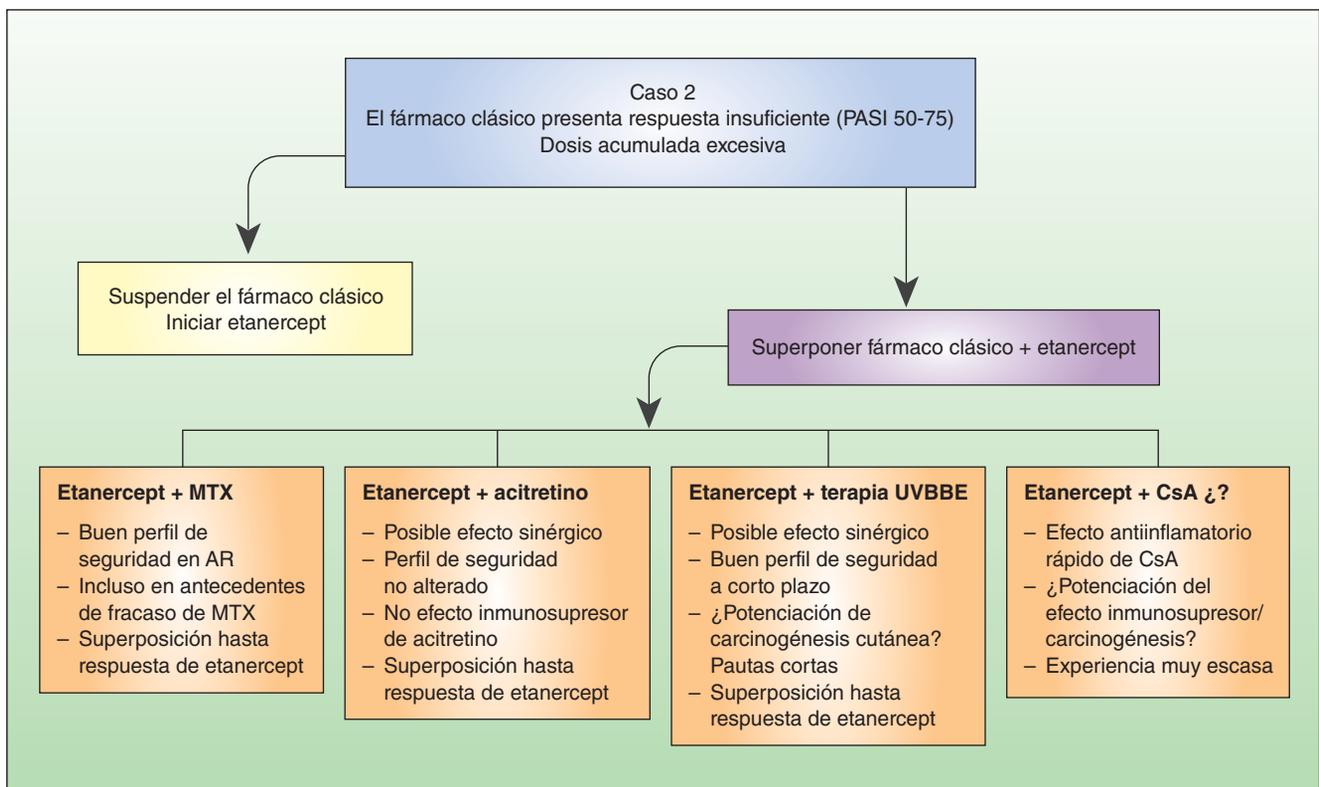


Figura 2 Transición en el caso de fármaco clásico con respuesta insuficiente o que debe ser retirado de forma diferida. AR: artritis reumatoide; CsA: ciclosporina A; MTX: metotrexato; PASI: *Psoriasis Area Severity Index*; UVBBE: terapia ultravioleta B de banda estrecha.

cept como el periodo de remisión esperado tras la suspensión de los distintos fármacos clásicos, así como los escasos datos procedentes de casos aislados o de pequeñas series publicadas. En los párrafos siguientes se desarrolla la experiencia existente acerca de la combinación de etanercept con los diversos fármacos sistémicos clásicos, que pudiera resultar útil a la hora de plantear estrategias de superposición o solapamiento entre los dos tipos de fármacos

La terapia UVBBE se perfila en la actualidad como uno de los tratamientos más atractivos en la psoriasis moderada-grave no sólo en monoterapia, sino también en combinación con los diversos fármacos sistémicos clásicos y biológicos^{9,10}. Aunque la experiencia global es discreta, etanercept es el único biológico que se ha evaluado en combinación con terapia UVBBE de forma prospectiva. En el estudio UNITE, abierto y no controlado con limitaciones metodológicas notables—por ejemplo, no hay grupo control ni comparación con monoterapia—los autores concluyeron que los resultados superaban en más de un 20% las perspectivas de respuesta con respecto a las de la monoterapia con ambos tratamientos, sugiriendo un efecto sinérgico de ambos¹¹. La cuestión con respecto a la combinación entre fototerapia UVBBE y etanercept viene quizás condicionada por la seguridad a largo plazo. De este modo, la detección en algunas bases de datos de pacientes tratados a largo plazo con fármacos anti-factor de necrosis tumoral (TNF) de una mayor incidencia de cáncer cutáneo no melanoma condiciona una actitud prudente con respecto a los efectos cocarcinogénicos potenciales de la terapia UVBBE¹². Aunque los datos existentes actualmente no permiten aportar más en este sentido, parece probable que esta combinación debiese limitarse a momentos puntuales de la enfermedad y no en el manejo por largos periodos. Aunque no existe experiencia específica publicada con respecto a la transición, parece razonablemente seguro mantener la fototerapia hasta empezar a percibir la respuesta al tratamiento con etanercept (habitualmente entre 4-8 semanas), pudiendo suspenderse a continuación de forma inmediata la fototerapia sin esperar un rebote.

MTX es un fármaco empleado desde hace décadas del que se conocen tanto sus perspectivas terapéuticas en cuanto a eficacia, como su conveniente perfil de seguridad cuando se escoge el paciente de forma adecuada¹³. El empleo concomitante de etanercept y MTX ha sido estudiado de forma extensiva para la artritis reumatoide, habiéndose comprobado cómo esta combinación supera en eficacia el tratamiento en monoterapia con cada uno de los fármacos por separado, sin modificarse la farmacocinética de etanercept ni incrementarse la incidencia de efectos secundarios¹⁴.

Si embargo, los datos de esta asociación terapéutica en pacientes con psoriasis son escasos. En un estudio piloto sobre un pequeño grupo de pacientes con psoriasis en los que el MTX había funcionado de forma insuficiente y después de tres meses de tratamiento se comprobó, después de 24 semanas, cómo la combinación de etanercept con MTX permitía mejores perspectivas de respuesta con respecto a la monoterapia con etanercept¹⁵. Como conclusión, los autores subrayaron que la combinación puede ser adecuada incluso en aquellos pacientes en los que la monoterapia con MTX se había asociado a respuestas insuficientes, reflexión a la que también llegaron Driessen et al en una pequeña serie de pacientes procedentes de la práctica clínica¹⁶. Un estudio

de 6 pacientes demostró que etanercept pudo ser administrado de forma segura a aquellos con psoriasis tratados con MTX, permitiendo la progresiva disminución y supresión de este último fármaco¹⁷. Estos datos sugieren que la superposición de etanercept con MTX es posible si se considera necesario, una vez iniciada la terapia con etanercept. En conclusión, y teniendo en cuenta los datos existentes, la transición entre MTX y etanercept puede realizarse de forma paulatina hasta que etanercept alcance una respuesta suficiente (4-8 semanas), pudiendo incluso probarse el ajuste de dosis bajas de MTX a largo plazo en combinación.

Acitretino, aun a pesar de su limitada eficacia en el tratamiento en monoterapia para la psoriasis moderada-grave, es, al igual que la terapia UVBBE, un fármaco atractivo en la combinación con los nuevos fármacos biológicos, debido a la ausencia de efectos inmunosupresores¹⁸. En un estudio aleatorizado y controlado con placebo se compararon los resultados de dosis de etanercept de 25 mg administrado dos veces por semana y acitretino oral a dosis de 0,4 mg/kg/día frente a la combinación de etanercept 25 mg una vez por semana, junto con la misma dosis de acitretino. Después de 24 semanas se observó cómo la combinación con acitretino permitía similares resultados con la mitad de dosis de etanercept (PASI 75 en el 45 frente al 44%). Aunque de nuevo no existe experiencia con respecto a la transición de retinoides hacia etanercept, los datos referidos permiten sugerir que aquella puede realizarse de forma paulatina hasta percibir una evolución satisfactoria del paciente, siendo la limitación los efectos adversos propios de acitretino¹⁹.

La combinación con CsA podría resultar, *a priori*, interesante, en virtud del efecto terapéutico rápido y eficiente de este fármaco²⁰. Si embargo, la experiencia, tanto en transición como en tratamiento combinado, es para este fármaco muy limitada. Yamauchi y Lowe aportan una serie prospectiva de 8 pacientes en los que plantearon una pauta de transición entre CsA y etanercept. La pauta terapéutica se inició con CsA en monoterapia hasta alcanzar el PASI 50. Asumido aquel se propuso la superposición de CsA y etanercept durante 2-4 semanas más, para posteriormente iniciar el descenso paulatino de CsA a dosis de 100 mg/semana cada 2-4 semanas. En su experiencia, la rápida respuesta inicial asociada a CsA se mantuvo bien en todos los casos⁴. Esta combinación se ha propuesto también en algunos casos aislados²¹, así como en un grupo de 10 pacientes pediátricos con psoriasis grave-moderada en tratamiento con CsA o MTX, en los que se llevó a cabo con éxito la transición a etanercept tras un periodo de solapamiento de los dos fármacos⁶.

Aunque es probable que la combinación durante algunas semanas de etanercept y CsA no se asocie a problemas significativos de seguridad, sí debe tenerse en cuenta que CsA se ha relacionado con una mayor incidencia de diversos tipos de neoplasias, entre las que se encuentran procesos hematológicos y también carcinomas epinocelulares²².

Las estrategias de superposición representan un instrumento útil en la práctica clínica que, si embargo, apenas encuentran reflejo en la literatura. La experiencia acumulada en cuanto al tratamiento combinado de etanercept con diversos fármacos clásicos permite afirmar que esta combinación es segura y eficaz en el caso de MTX y acitretino y, probablemente, también en pautas cortas con terapia UVBBE y CsA. Si embargo, una afirmación más concluyente requeriría de estudios específicos con vistas a determinar

aquellas pautas que permitan optimizar el paso del paciente desde un tratamiento a otro con el mínimo impacto posible.

Puntos clave

- La experiencia en la estrategia de transición de tratamientos sistémicos clásicos a etanercept es escasa.
- Las circunstancias más evidentes que hacen aconsejable la transición de un tratamiento sistémico clásico a etanercept son la falta de eficacia, la aparición de efectos secundarios y el alcanzar dosis altas acumuladas "peligrosas" del fármaco sistémico tradicional.
- La estrategia más aconsejable es realizar un periodo de solapamiento con el fármaco sistémico tradicional y etanercept, para luego seguir sólo con etanercept.

Conflicto de intereses

C. Ferrándiz y J.M. Carrascosa han participado en ensayos clínicos, han efectuado asesorías y/o han percibido honorarios por conferencias por parte de las siguientes compañías: Wyeth, Merk-Serono, Abbott, Schering-Plough y Janssen-Cilag.

Bibliografía

1. Strober B, Berger E, Cather J, Cohen D, Crowley JJ, Gordon KB, et al. A series of critically challenging case scenarios in moderate to severe psoriasis: a Delphi consensus approach. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61 1 Suppl 1:S1-S16.
2. Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Daudén E, Ferrándiz C, Hernanz JM. Documento de consenso sobre la evaluación y tratamiento de la psoriasis moderada-grave. Grupo Español de Psoriasis de la AEDV. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:277-86.
3. Ferrándiz C, Pujol RM, García-Patos V, Bordas X, Smandía JA. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:867-73.
4. Yamauchi PS, Lowe NJ. Cessation of cyclosporine therapy by treatment with etanercept in patients with severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54 3 Suppl 2:S135-8.
5. Cather JC, Menter A. Combining traditional agents and biologics for the treatment of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2005;24:37-45.
6. Kress DW. Etanercept therapy improves symptoms and allows tapering of other medications in children and adolescents with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54 3 Suppl 2:S126-8.
7. Ortiz A, Yamauchi PS. A treatment strategy for psoriasis: transitioning from systemic therapy to biologic agents. *Skinmed.* 2006;5:285-8.
8. Strober BE. Etanercept for the treatment of psoriasis: combination therapy with other modalities. *J Drug Dermatol.* 2004;3:270-2.
9. Carrascosa JM, Soria X, Ferrándiz C. Effective management of a psoriatic flare with narrowband UVB phototherapy during efalizumab therapy without discontinuing treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:828-9.
10. Carrascosa JM. Realidades, perspectivas e incertidumbres en la terapia UVBBE en la psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:3-6.
11. Kircik L, Bagel J, Korman N, Menter A, Elmets CA, Koo J, et al. Utilization of narrow-band ultraviolet light B therapy and etanercept for the treatment of psoriasis (UNITE): efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:245-53.
12. Tyring S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2007;143:719-26.
13. Ghaffar SA, Clements SE, Griffiths CE. Modern management of psoriasis. *Clin Med.* 2005;5:564-8.
14. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet.* 2000;356:2014-22.
15. Zachariae C, Mørk NJ, Reunala T, Lorentzen H, Falk E, Karvonen SL. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:495-501.
16. Driessen RJ, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159:460-3.
17. Yamauchi PS, Lowe NJ, Koo S. Etanercept therapy allows tapering of Methotrexate and sustained clinical responses in patients with moderate to severe psoriasis. Presented at the 63rd Meeting of the American Academy of Dermatology, 2005, February 18-22, New Orleans. Abstract P2754.
18. Conley J, Nanton J, Dhawan S, Pearce DJ, Feldman SR. Novel combination regimens: biologics and acitretin for the treatment of psoriasis—a case series. *J Dermatolog Treat.* 2006;17:86-9.
19. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158:1345-9.
20. Warren FB, Griffiths CE. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clin Dermatol.* 2008;26:438-47.
21. Ricotti C, Kerdel FA. Subacute annular generalized pustular psoriasis treated with etanercept and cyclosporine combination. *J Drugs Dermatol.* 2007;6:738-40.
22. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:1001-17.