

Eficacia de adalimumab

M. Casado

Servicio Dermatología. Hospital La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. España.

Resumen. Después de comentar los nuevos tratamientos biológicos en la psoriasis, se realiza una revisión sobre la eficacia de adalimumab, que comprende: modo de acción, indicaciones terapéuticas, diferentes pautas y dosificaciones empleadas, y revisión de las principales publicaciones referentes a ensayos clínicos sobre adalimumab en psoriasis, especialmente los denominados CHAMPION y REVEAL.

Palabras clave: eficacia, tratamiento, adalimumab, psoriasis.

EFFICACY OF ADALIMUMAB

Abstract. After a comment about new biologic treatments in psoriasis, we do a revision about efficiency with adalimumab: mechanism form, therapeutic indications, different guidelines and doses, and review of principals clinical trials about adalimumab in psoriasis, particularly CHAMPION and REVEAL.

Key words: efficiency, treatment, adalimumab, psoriasis.

Introducción

La psoriasis es una dermatosis crónica, sin curación definitiva, que afecta al 1-3% de la población mundial. Se inicia a cualquier edad, en un gran porcentaje de casos a partir de los 20-30 años, lo que obliga al padecimiento del proceso durante varias décadas. En muchos pacientes las lesiones permanecen localizadas y se manejan adecuadamente con tratamientos tópicos. Sin embargo, también en un número importante de enfermos las lesiones se extienden, incluso se generalizan (psoriasis moderada-grave), siendo las terapias tópicas inefectivas o impracticables. Esto obliga a tratamientos sistémicos tradicionales (PUVA-UVB, metotrexato, retinoides, ciclosporina), cuyo uso a largo término está limitado por insuficiente eficacia, contraindicaciones y efectos secundarios. Estos problemas sólo son mitigados parcialmente por el uso de pautas rotacionales, secuenciales, intermitentes y en combinación, lo que no impide, entre otras complicaciones, la toxicidad acumulativa (sobre todo a nivel renal y hepático), así como la posibilidad de desencadenamiento de tumores malignos.

Como consecuencia de todo ello, se han desarrollado nuevas opciones terapéuticas, concretamente los denominados fármacos biológicos, lo que ha sido posible en virtud de un mejor conocimiento de los mecanismos moleculares y la inmunopatogenia de la psoriasis. Estos agentes biológicos, obtenidos por métodos de biotecnología, incluyen anticuerpos, receptores de citoquinas y proteínas de fusión. Actúan sobre la reacción inflamatoria y el sistema inmunitario, concretamente en diferentes grupos celulares y mediadores, que conocemos como dianas biológicas. En la actualidad, los biológicos utilizados en Dermatología son etanercept, infliximab, adalimumab, efalizumab y alefacept, mientras que sus respectivas dianas celulares, claves en la patogenia de la psoriasis, están representadas por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) para los tres primeros y los linfocitos T para los dos últimos.

Aunque las medicaciones antipsoriásicas sistémicas clásicas son, en general, útiles en el control a corto plazo de la enfermedad, su uso prolongado comporta importantes riesgos derivados principalmente de su toxicidad orgánica acumulada y de las múltiples interacciones farmacológicas que presentan.

Las terapias biológicas han sido estudiadas en un gran número de pacientes y han demostrado eficacia y tolerancia en artritis psoriásica y en psoriasis crónica en placas, tanto en formas moderadas como graves¹⁻¹⁰.

La mayoría de los ensayos clínicos se han focalizado en la terapia de inducción a corto plazo. Sin embargo, en un número más reducido de estudios: a) parece que a los seis meses de tratamiento, la eficacia de los medicamentos tradicionales y biológicos es muy similar; b) el uso de biológicos

Correspondencia:
Mariano Casado.
Servicio de Dermatología.
Hospital La Paz.
Paseo de la Castellana, 261.
28046 Madrid. España.

mcasado.hulp@salud.madrid.org

continuadamente a largo término permite conseguir un control continuado de la enfermedad, muestra menos reacciones adversas y un más favorable perfil de seguridad que las terapias clásicas; c) no se necesita con ellos la aplicación de los complejos regímenes de tratamiento (rotacionales, intermitentes, etc.), y d) también parece demostrado que el fracaso terapéutico de alguno de ellos no significa necesariamente la ineficacia de los restantes.

Además de psoriasis y artritis psoriásica, los anti-TNF pueden ser eficaces en numerosas dermatosis inflamatorias. Así, se han tratado (la mayoría casos individuales o pequeñas series) sarcoidosis, hidradenitis supurativa, penfigoide cicatrizal, enfermedad de Behçet, pioderma gangrenoso, reticulohistiocitosis multicéntrica, estomatitis aftosa, enfermedad de Sneddon-Wilkinson, síndrome SAPHO, pitiriasis rubra pilaris, fascitis eosinofílica, paniculitis, necrobiosis lipóidica diabetorum, dermatomiositis y esclerodermia¹¹.

Muchos dermatólogos se están ahora incorporando, o lo harán en un futuro próximo, a estos novedosos tratamientos en su práctica clínica cotidiana. El afianzamiento y la experiencia en su manejo, así como la aparición de nuevos estudios y ensayos clínicos que se sumen a los que disponemos actualmente, permitirán definir de forma concluyente su más que probable óptimo papel en el manejo a más largo término de la psoriasis o de otras dermatosis.

Eficacia de adalimumab

En este apartado nos corresponde comentar los datos más significativos sobre eficacia clínica de adalimumab. Al respecto, revisaremos las principales publicaciones, incluidos naturalmente los ensayos clínicos más importantes, reflejadas en la literatura dermatológica y no dermatológica.

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG1, totalmente humano, con una marcada especificidad por el TNF- α , con el que se une bloqueando la interacción con sus receptores p55 y p75 en la superficie celular. La unión adalimumab + TNF- α se realiza en forma de un complejo trimérico de tres moléculas de cada uno de ellos. Esto ocasiona neutralización de los efectos biológicos de esta citoquina, que se expresa como: a) inhibición de la activación celular y de su acción proinflamatoria, y b) modulación y regulación de algunas moléculas de adhesión, como ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1, responsables de la migración leucocitaria. Asimismo, elimina el déficit de células de Langerhans en la epidermis de las placas psoriásicas y normaliza la diferenciación alterada de los queratinocitos epidérmicos, demostrado mediante la determinación de diversos marcadores (grosor epidérmico, queratina 16 y Ki-67)^{12,13}. Adalimumab no altera la hipersensibilidad retardada ni la humoral, por lo que no modifica los niveles de inmunoglobulinas, células T, B y *natural killer* (NK), macrófagos o neutrófilos.

Las indicaciones terapéuticas actuales de adalimumab son artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, y recientemente ha sido autorizado su uso en pacientes adultos con psoriasis en placas moderada a grave, sucediéndose las publicaciones, que oscilan entre casos aislados a series con un número importante y representativo de pacientes¹⁴⁻²⁵. Incluso se ha descrito respuesta positiva en otras formas clínicas, concretamente en psoriasis pustulosa generalizada²⁶. Al contrario que en otras enfermedades (artritis reumatoide), donde se ha utilizado tanto en monoterapia como concomitante con otros medicamentos (metotrexato), en los ensayos clínicos en psoriasis solamente se ha administrado en monoterapia.

En dichas publicaciones se citan diversos tratamientos, con diferentes pautas y dosificaciones que comentaremos a continuación. En general, y al igual que sucede con los demás biológicos, la mayoría de los ensayos con adalimumab se refieren a terapia de inducción a corto plazo, destacando eficacia, seguridad, rapidez de acción y comodidad de uso por vía subcutánea, con dosis más frecuentes de 40 mg semanales, así como 80 mg en la semana 0 (al inicio del tratamiento) y 40 mg cada dos semanas. Como hemos dicho anteriormente, el curso crónico y recidivante de la psoriasis hace que sea más apropiado el manejo en régimen de mantenimiento a largo término, del que ya existen también varias publicaciones. Sin embargo, son necesarios más estudios para completar la evaluación sobre eficacia, seguridad y aspectos fármaco-económicos del manejo continuado de adalimumab en la psoriasis.

A continuación, haremos hincapié en las publicaciones que nos parecen más relevantes y significativas.

1. Sesenta y nueve pacientes con psoriasis, con afectación > 3 del área de superficie corporal, recibieron adalimumab, 40 mg/semanas alternas; el 59% de pacientes obtuvieron un PASI (índice de intensidad y gravedad de la psoriasis) 75 después de 24 semanas de tratamiento¹⁹.

2. En pacientes con psoriasis en placas y con artritis psoriásica, que mostraron previamente resistencia a tratamientos clásicos, como ciclosporina o metotrexato, se apreció una efectiva y adecuada transición al tratamiento con adalimumab¹⁷.

3. Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 147 pacientes. Después de 12 semanas con adalimumab subcutáneo, 40 mg cada dos semanas, se consigue PASI 75 en 53%, PASI 90 en 24% y PASI 100 (total blanqueamiento de lesiones) en 11% de los pacientes. Solamente un 4% de los tratados con placebo alcanzó PASI 75. A continuación, el ensayo se amplió a un estudio de extensión de otras 48 semanas, pasando los pacientes con placebo a adalimumab, 40 mg cada dos semanas. Al término del estudio a largo plazo (60 semanas de tratamiento), el 56% de pacientes consiguió un PASI 75, 33% un PASI 90 y 16% un PASI 100. En conjunto, se de-

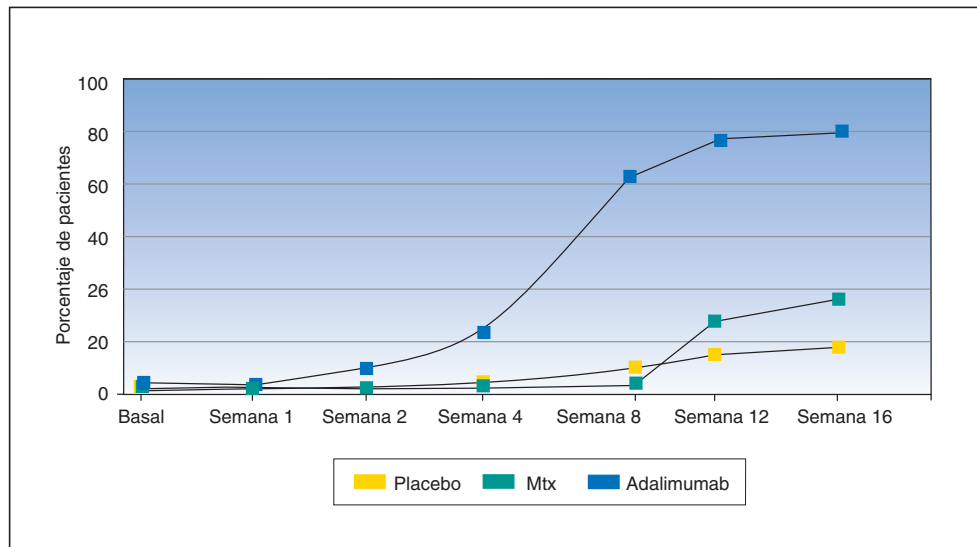


Figura 1. Evolución de la respuesta PASI 75 en el estudio CHAMPION. Tomada de Saurat et al²¹. Mtx: metotrexato; PASI: índice de intensidad y gravedad de la psoriasis.

muestra la rapidez de acción de adalimumab, con mejoría significativa en el PASI desde la primera semana de tratamiento, así como que el beneficio fue similar en los pacientes, independientemente de la gravedad de su psoriasis²⁰.

4. Se ha observado persistencia de la respuesta, sin efecto rebote, tras la suspensión o disminución de la dosis de adalimumab. En un estudio con 148 pacientes, si se reducía la dosis de 40 mg/semana a 40 mg/cada dos semanas, el 78% de los pacientes mantenía PASI 50. Además, a las 12 semanas de suspender el tratamiento, el 66% continuaban con PASI 50. Todo ello indica un escaso porcentaje de recurrencias, así como la aparición gradual de las mismas²⁵.

Probablemente los dos estudios más completos e interesantes con adalimumab sean los denominados CHAMPION y REVEAL.

1. El estudio CHAMPION incluía 271 pacientes, y era multicéntrico, aleatorizado, primer ensayo clínico, en fase III, que comparaba directamente eficacia clínica, seguridad y tolerancia a un agente sistémico biológico (adalimumab), frente a uno tradicional (metotrexato) y frente a placebo, en el tratamiento de la psoriasis crónica en placas moderada a grave. Se trataba de confirmar o rebatir la resistencia a la utilización de terapias biológicas en primera línea de tratamiento, lo que se sustentaba, en parte, por la ausencia de datos que demostrasen su superioridad frente a los fármacos sistémicos clásicos en ensayos comparativos.

La dosis de inicio de adalimumab en la visita basal fue 80 mg, por vía subcutánea, continuando en la semana 1 y posteriores con 40 mg cada dos semanas, hasta un total de 16 semanas. Con respecto a metotrexato, la dosis inicial fue de 7,5 mg, por vía oral, en las semanas 0-1; 10 mg en las se-

manas 2-3; 15 mg en las semanas 4-7; 20 mg en las semanas 8-11; 25 mg en las semanas 12-15. El resultado fue: a) adalimumab demostró una eficacia significativamente superior a metotrexato y a placebo, con un PASI 75 en la semana 16 en el 80, 36 y 19% de pacientes, respectivamente (figs. 1 y 2); b) en el mismo periodo de tiempo, una respuesta PASI 90 se obtuvo en el 52% de pacientes con adalimumab, frente a 14% en los tratados con metotrexato, y c) la respuesta con adalimumab fue rápida, con un porcentaje medio de mejoría en el PASI de un 57%, logrado en la semana 4²¹.

2. Estudio REVEAL, fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar eficacia y seguridad a corto y largo plazo de adalimumab, administrado por vía subcutánea, en adultos con psoriasis crónica en placas moderada a grave, determinando, además, la proporción de pacientes sin pérdida adecuada de respuesta tras la suspensión de la terapia continuada. Durante 52 semanas 1.212 pacientes fueron aleatorizados, 814 con adalimumab subcutáneo, dosis de 80 mg en la semana 0 y 40 mg/cada dos semanas hasta la semana 16; 398 pacientes con placebo. En la semana 16 se consiguió mejoría significativa con un PASI 75 en el 71% de los pacientes tratados con adalimumab y en el 6,5% con placebo. En la semana 24 se alcanzó un PASI 75 en el 70,3% de pacientes, un PASI 90 en el 49,3%, y un PASI 100 en el 22,5% (fig. 3). La suspensión de adalimumab se asoció con disminución de respuesta en el 28,4% de pacientes a las 52 semanas de seguimiento²⁴.

Hay también trabajos referentes a la repercusión del tratamiento en la calidad de vida de los pacientes. Efectivamente, en psoriásicos con enfermedad moderada a grave,

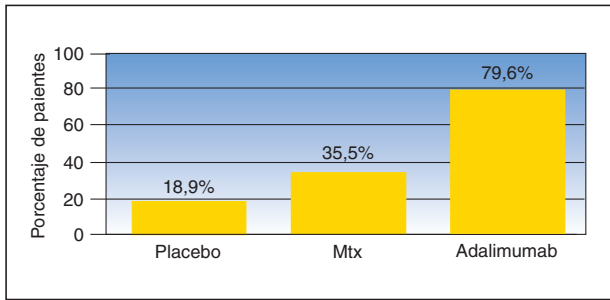


Figura 2. Pacientes con PASI 75 en la semana 16 en el estudio CHAMPION. Tomada de Saurat et al²¹. Mtx: metotrexato; PASI: índice de intensidad y gravedad de la psoriasis.

estudios en fase II, aleatorizados, controlados con placebo, dosis de adalimumab 40 mg/semana o 40 mg/cada dos semanas, administradas durante 12 semanas, fueron eficaces desde el punto de vista dermatológico y psíquico, con mejoría sustancial del índice de calidad de vida referida a la enfermedad²⁷. En otros estudios, adalimumab redujo el impacto de la enfermedad y mejoró rápidamente las limitaciones funcionales de los pacientes, con dosis de 80 mg (semana 0), 40 mg (semana 1) y 40 mg/cada 15 días, durante 12 semanas, con extensión hasta completar un total de 60 semanas^{23,28}. La mejoría en el estado de salud y en la calidad de vida se refleja tanto en cuestionarios de calidad de vida específicos de enfermedad dermatológica (DLQI), como en cuestionarios generales de calidad de vida^{27,29,30}.

Con respecto a la repercusión del tratamiento sobre la afectación articular en la artritis psoriásica, en un estudio controlado con placebo se demostró, mediante control radiológico, paralización e incluso reducción del daño estructural articular, con mejora de los síntomas y el funcionalismo articular a las 24 semanas de tratamiento con adalimumab¹⁹. Estos resultados son semejantes a los que se observan en la artritis reumatoide³¹.

Para terminar, aunque no es mi misión hablar sobre efectos secundarios de adalimumab, ya que se exponen en otro capítulo de este monográfico, no me resisto a hacer un último comentario al respecto. En recientes trabajos publicados durante el año en curso, se describe comienzo o empeoramiento de psoriasis en placas y pustulosa, durante el tratamiento con biológicos, concretamente anti-TNF, sobre todo en pacientes con artritis reumatoide³²⁻³⁵.

Estas complicaciones o reacciones adversas, aparentemente paradójicas (un mismo medicamento mejora o cura, pero también desencadena o empeora una misma enfermedad), constituyen observaciones constatadas no frecuentes, pero tampoco excepcionales, en la terapéutica dermatológica y de otras especialidades. La explicación es difícil: producción incrementada de interferón- α , heterogeneidad desconocida en la fisiopatología de la psoriasis, varias enfermedades con un mismo fenotipo y desconocimiento parcial del mecanismo de actuación de estos medicamentos. En

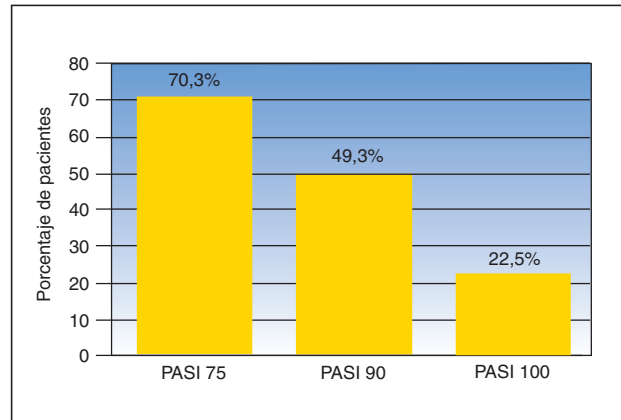


Figura 3. Respuesta PASI en la semana 24 en el estudio REVEAL. Tomada de Menter et al²⁴. PASI: índice de intensidad y gravedad de la psoriasis.

cualquier caso, quizá podamos utilizar estos hallazgos en nuestro beneficio para ayudarnos a elucidar la etiología de la psoriasis y descubrir más futuras y efectivas medicaciones antipsoriásicas.

Conflicto de intereses

El Dr. M. Casado declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Cather JC, Menter A. Combining traditional agents and biologics for the treatment of psoriasis. *Sem Cutan Med Surg.* 2005;24:37-45.
- Winterfield LS, Menter A, Gordon K, Gottlieb A. Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:87-90.
- Tobin AM, Kirby B. TNF alpha inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Biodrugs.* 2005;19:47-57.
- Saini R, Tutrone WD, Weinberg JM. Advances in therapy for psoriasis: an overview of infliximab, etanercept, efalizumab, alefacept, adalimumab, tazarotene and pimecrolimus. *Curr Pharm Des.* 2005;11:273-80.
- Marengo de la Fuente JL. Aplicaciones de anticuerpos monoclonales y productos de biotecnología en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas. *Rev Clin Esp.* 2005; 205:127-36.
- Boehncke WH, Prinz J, Gottlieb AB. Biologic therapies for psoriasis. A systematic review. *J Rheumatol.* 2006;33:1447-51.
- Van de Kerkhof PCM. Consistent control of psoriasis by continuous long-term therapy: the promise of biological treatments. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:639-50.
- Nelson AA, Pearce DJ, Fleischer AB, Balkrishnan R, Feldman SR. New treatments for psoriasis: Which biologic is best? *J Dermatol Treat.* 2006;17:96-107.
- Gordon KB, Ruderman EM. The treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: an interdisciplinary approach. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54 3 Suppl 2:S85-91.

10. Lawry M. Biological therapy and nail psoriasis. *Dermatol Therapy*. 2007;20:60-7.
11. Alexis AF, Strober BE. Off-label dermatologic uses of anti-TNF- α therapies. *J Cutan Med Surg*. 2005;9:296-302.
12. Patel T, Leonardi C, Kang S, Gordon K. Treatment with adalimumab induces rapid normalization of epidermal keratinocytes in psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52 Suppl 3:201.
13. Gordon KB, Bonish BK, Patel T, Leonardi CL, Nickoloff BJ. The tumour necrosis factor- α inhibitor adalimumab rapidly reverses the decrease in epidermal Langerhans cell density in psoriatic plaques. *Br J Dermatol*. 2005;153:945-53.
14. Scheinfeld N. Adalimumab (Humira): a brief review for dermatologists. *J Dermatol Treat*. 2004;15:348-52.
15. Chew AL, Bennett A, Smith CH, Barker J, Kirkham B. Successful treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with adalimumab. *Br J Dermatol*. 2004;151:492-6.
16. Mease PJ. Adalimumab: an anti-TNF agent for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2005;5: 1491-504.
17. Leonardi C. Management of difficult psoriasis and psoriatic arthritis patients by transition to adalimumab. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52 Suppl 1:P190.
18. Sladden MJ, Mortimer NJ, Hutchinson PE. Extensive plaque psoriasis successfully treated with adalimumab (Humira). *Br J Dermatol*. 2005;152:1091-2.
19. Mease P, Gladman D, Ritchlin C, Ruderman E, Steinfeld S, Choy E. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3279-89.
20. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: Double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:598-606.
21. Saurat J, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Ortonne J, Unnebrink K, et al. CHAMPION phase III trial results: Adalimumab efficacy and safety compared with methotrexate and placebo in patients with moderate to severe psoriasis. 15th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Rodhos, Greece, 2006.
22. Bordas Opinell X, Daudén Tello E, Ferrándiz Foraster C, Hernanz Hermosa JM, Puig Sanz L, Ribera Pibernat M, et al. Adalimumab. En: Grupo Español de psoriasis, editores. Tratamiento sistémico de la psoriasis. Madrid: Farmalia Comunicación; 2006. p. 95-101.
23. Melilli L, Zhong J, Finlay A, Okun M. Rapid improvement in functional limitations of patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis treated with adalimumab. 64th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. San Francisco, CA, 2006.
24. Menter A, Tyring SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:106-15.
25. Blum R, Lebwohl M, Gottlieb A, Chen D. Durability of treatment response in patients with moderate to severe psoriasis following withdrawal from or a dose reduction in adalimumab therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52 Suppl 1:P180.
26. Callen JP, Jackson JH. Adalimumab effectively controlled recalcitrant generalized pustular psoriasis in an adolescent. *J Dermatol Treat*. 2005;16:350-2.
27. Shikiar R, Heffernan M, Langley RG, William MK, Okun MM, Revicki DA. Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: Patient-reported outcomes from a Phase II randomized controlled trial. *J Dermatol Treat*. 2007;18:25-31.
28. Melilli L, Shikiar R, Thompson C, Okun M. Minimum clinically important difference (MCID) in dermatology life quality index (DLQI) in moderate to severe plaque psoriasis patients treated with adalimumab. 64th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. San Francisco, CA, 2006.
29. Wallace K, Gordon K, Langley R, Chen D. Dermatologic quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis receiving 48 weeks of adalimumab therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52 Suppl 1:P180.
30. Wallace K, Bissonnette R, Leonardi C, Chen D. Effects of adalimumab on health status as measure of EQ-5D in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52 Suppl 1:P181.
31. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. A randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1400-11.
32. Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol*. 2007;143:223-31.
33. Ubriani R, Van Voorhees AS. Onset of psoriasis during treatment with TNF- α antagonists: A report of 3 cases. *Arch Dermatol*. 2007;143:270-2.
34. Fiorentino DF. The Yin and Yang of TNF- α inhibition. *Arch Dermatol*. 2007;143:233-6.
35. Heymann WR. Tumor necrosis factor inhibitor-induced pustular psoriasis? *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:327-9.