

**SWITCH-UL BIOLOGIC ÎN PSORIAZIS:
REVIEW AL LITERATURII ȘI EXEMPLIFICARE
PRIN PREZENTARE DE CAZ**

**BIOLOGICAL SWITCHING IN PSORIASIS:
A REVIEW OF SCIENTIFIC LITERATURE
AND ILLUSTRATION BY CASE STUDY PRESENTATION**

DIANA LEAHU*, MARIA ISABELA SÂRBU*, CRISTINA RĂILEANU*, OANA NIȚULESCU*,
MIRCEA TAMPA**, VASILE BENEĂ*, MONICA COSTESCU**, SIMONA ROXANA GEORGESCU**

Rezumat

Apariția și introducerea în practică a inhibitorilor de TNF alfa a revoluționat practic abordarea terapeutică a pacienților cu psoriazis moderat-sever. Cu toate acestea, nu toți pacienții au un răspuns bun la acest tratament; absența răspunsului la tratamentul cu inhibitori de TNF alfa (non-responderi primari), scăderea eficacității de-a lungul timpului (non-responderi secundari) și apariția efectelor adverse au făcut necesară dezvoltarea unor strategii terapeutice noi. În consecință, switch-ul biologic a devenit o practică curentă.

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 74 de ani, diagnosticată cu psoriazis moderat-sever de aproximativ 4 ani și artrită seronegativă nediferențiată (diagnosticată în 2000), care a dezvoltat leziuni necrotice extinse la locul de injectare la reinițierea terapiei cu adalimumab. Switch-ul biologic la un alt inhibitor de TNF (etanercept), s-a dovedit o opțiune terapeutică eficientă, bine tolerată, pacienta înregistrând o evoluție favorabilă, cu ameliorarea semnificativă a simptomatologiei cutanate și articulare.

Summary

The discovery and practical use of TNF alpha inhibitors revolutionised the therapeutic approach of patients suffering from moderate to severe psoriasis. However, not all patients respond well to this treatment; the absence of the response to the treatment with TNF alpha inhibitors (primary non-responders), decrease of efficiency in time (secondary non-responders) and the occurrence of adverse events have created the need for new therapeutic strategies. Therefore, biological switching has entered current practice.

This paper presents the case of a 74-year old patient, diagnosed with moderate-severe psoriasis approximately 4 years ago. The patient was also diagnosed with undifferentiated seronegative arthritis (in 2000) and developed extended necrotic lesions at the injection site upon resuming the therapy with adalimumab. The biological switch to another TNF inhibitor (etanercept) proved to be an efficient and well-tolerated therapeutic option. The patient's evolution was favourable, with significant improvement of cutaneous and articular

* Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale "Dr. Victor Babeș", secția de dermatologie.
The „Dr. Victor Babeș” Clinical Hospital for Infectious and Tropical Diseases, Dermatology Department.
** Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.
The „Carol Davila” Medicine and Pharmacy University, Bucharest.

Sunt discutate date relevante din literatura de specialitate.

Cuvinte cheie: psoriazis, switch biologic, inhibitori de TNF alfa, reacții adverse cutanate.

Intrat în redacție: 18.11.2014

Acceptat: 11.12.2014

symptoms. The paper discusses relevant data from specialised literature.

Key words: psoriasis, biological switching, TNF alpha inhibitors, cutaneous adverse events.

Received: 18.11.2014

Accepted: 11.12.2014

Introducere

Psoriazisul este o boală inflamatorie cronică sistemică, mediată imun, de etiologie necunoscută, ce afectează 2-3% din populația Europei.¹

În ciuda faptului că, de obicei, leziunile sunt limitate, psoriazisul afectează semnificativ calitatea vieții pacienților, cauzându-le un disconfort fizic și psihic semnificativ și afectându-le relațiile sociale și familiale. Pacienții experimentează frecvent sentimente de stigmatizare socială și respingere, având drept consecință afectarea importantă a încrederii, imaginii de sine și bunăstării.^{2,3}

În Uniunea Europeană, terapia de primă intenție recomandată în tratamentul psoriazisului moderat-sever este reprezentată de fototerapie și terapia sistemică convențională (metotrexat, ciclosporină, PUVA).⁴ Cu toate acestea, folosirea pe termen lung a terapiilor sistemice convenționale poate fi limitată de intoleranță sau de toxicitate.

Medicamentele biologice au revoluționat tratamentul bolilor inflamatorii cronice în ultima decadă fiind aprobate pentru tratamentul psoriazisului în plăci, artritei psoriazice, poliartritei reumatoide, spondilitei anchilozante și bolii inflamatorii intestinale.^{5,6} Aceste medicamente și-au dovedit eficacitatea și siguranța în tratamentul psoriazisului moderat-sever la pacienții care nu mai răspund, au contraindicații sau prezintă intoleranță la tratamentele sistemice convenționale, crescându-le semnificativ calitatea vieții.⁷

Fiziopatogenia psoriazisului include o activitate crescută a limfocitelor Th1 și Th17, creșterea activității celulelor prezentatoare de antigen, producerea de citokine inflamatorii ca TNF alfa și IFN gamma, hiperproliferație epidermală și angiogeneză.^{8,9} Factorul de necroză tumorală (TNF) este o citokină proinflamatorie care joacă un rol crucial în bolile inflamatorii

Introduction

Psoriasis is an immune-mediated systemic chronic inflammatory disease, of unknown etiology, affecting 2-3% of European population.¹

Despite the fact that, usually lesions are limited, psoriasis has a significant influence on the patient's quality of life, causing major physical and psychical discomfort, affecting social and family relations. Patients are often faced with social stigma and rejection, which has a major impact on their trust, self-esteem and well-being.^{2,3}

In the European Union, the first line therapy recommended in the treatment of moderate-severe psoriasis is represented by phototherapy and conventional systemic therapy (methotrexate, ciclosporin, PUVA).⁴ However, long-term use of conventional systemic therapies may be limited by intolerance or toxicity.

In the last decade, biologics have revolutionised the treatment of chronic inflammatory diseases. Their use is approved in the treatment of plaque psoriasis, psoriatic arthritis, rheumatoid polyarthritis, ankylosing spondylitis and intestinal inflammatory diseases.^{5,6} These medicines have proven their efficacy and safety in the treatment of moderate-severe psoriasis in patients which no longer respond, have contraindications or intolerance to conventional systemic treatments, with a significant increase of their quality of life.⁷

The physio-pathogenesis of psoriasis includes an increased level of activity of the Th1 and Th17 lymphocytes, an increase in the activity of antigen-presenting cells, the production of inflammatory cytokines such as TNF alpha and IFN gamma, epidermal hyperproliferation and angiogenesis.^{8,9} The tumour necrosis factor (TNF) is a proinflammatory cytokine which plays a major part in chronic inflammatory diseases such as psoriasis, rheumatoid arthritis, Crohn disease and ankylosing spondylitis.

Tabelul 1. Tratamentul biologic în psoriazis (Modificat și revizuit după S Dubois Declercq, R Pouliot, 2013)

Medicament	Ținta moleculară	Faza trialului clinic	Calea de administrare
<i>Infliximab</i>	Inhibitor TNF	aprobat	i.v.
<i>Etanercept</i>	Inhibitor TNF	aprobat	s.c.
<i>Adalimumab</i>	Inhibitor TNF	aprobat	s.c.
<i>Certolizumab Pegol</i>	Inhibitor TNF	III	s.c.
<i>Ustekinumab</i>	Inhibitor IL-12/IL-23	aprobat	s.c.
<i>Apilimod</i>	Inhibitor IL-12/IL-23	II	oral
<i>Brodalumab</i>	Inhibitor IL-17	III	s.c.
<i>Secukinumab</i>	Inhibitor IL-17	III	s.c.
<i>Ixekizumab</i>	Inhibitor IL-17	III	s.c.
<i>Tildakizumab</i>	Inhibitor IL-23	III	s.c.
<i>Guselkumab</i>	Inhibitor IL-23	II	s.c.
<i>Alefacept</i>	Anti LT	Retras de pe piață în 2011	i.v./i.m.
<i>Efalizumab</i>	Anti LT	Retras de pe piață în 2009	s.c.
<i>Apremilast</i>	Inhibitor PDE4	III	oral
<i>Sotrastaurin</i>	Inhibitor PKC	II	oral
<i>BMS-582949</i>	Inhibitor P38MAP	II	oral
<i>Tofacitinib</i>	Inhibitor Jak3	III	oral

Table 1. Biological treatment in psoriasis (Modified and revised after S Dubois Declercq, R Pouliot, 2013)

Medicinal product	Molecular target	Clinical trial stage	Route of administration
<i>Infliximab</i>	TNF inhibitor	approved	i.v.
<i>Etanercept</i>	TNF inhibitor	approved	s.c.
<i>Adalimumab</i>	TNF inhibitor	approved	s.c.
<i>Certolizumab Pegol</i>	TNF inhibitor	III	s.c.
<i>Ustekinumab</i>	IL-12/IL-23 inhibitor	approved	s.c.
<i>Apilimod</i>	IL-12/IL-23 inhibitor	II	oral
<i>Brodalumab</i>	IL-17 inhibitor	III	s.c.
<i>Secukinumab</i>	IL-17 inhibitor	III	s.c.
<i>Ixekizumab</i>	IL-17 inhibitor	III	s.c.
<i>Tildakizumab</i>	IL-23 inhibitor	III	s.c.
<i>Guselkumab</i>	IL-23 inhibitor	II	s.c.
<i>Alefacept</i>	Anti LT	Withdrawn from the market in 2011	i.v./i.m.
<i>Efalizumab</i>	Anti LT	Withdrawn from the market in 2009	s.c.
<i>Apremilast</i>	PDE4 inhibitor	III	oral
<i>Sotrastaurin</i>	PKC inhibitor	II	oral
<i>BMS-582949</i>	P38MAP inhibitor	II	oral
<i>Tofacitinib</i>	Jak3 inhibitor	III	oral

cronice ca psoriazisul, artrita reumatoidă, boala Crohn și spondilita ankilozantă.

În funcție de modul de acțiune, agenții sistemici biologici sunt împărțiți în modulatori ai limfocitelor T și inhibitori ai citokinelor.^{10,11} (Tabelul I)

Agenții care blochează selectiv TNF alfa și care includ infliximabul, adalimumabul și etanerceptul și-au demonstrat eficacitatea în tratamentul psoriazisului și sunt disponibile comercial. Studiile arată că aceste trei medicamente au rezultate pozitive comparabile deși au proprietăți structurale, farmacologice, farmacocinetice și mod de acțiune diferite.^{12,13}

Depending on their mode of action, systemic biological agents are classified as lymphocyte T-cell modulators and cytokine inhibitors.^{10,11} (Table I)

Agents which selectively block TNF alpha, such as infliximab, adalimumab and etanercept, have proven their efficacy in treating psoriasis and are currently available on the market. Studies have shown that these three medicines have comparable positive results, although their structural, pharmacological, pharmacokinetic properties and modes of action are different.^{12,13}

Both adalimumab and infliximab are monoclonal antibodies (recombinant human,

Atât adalimumabul cât și infliximabul sunt anticorpi monoclonali (uman recombinat respectiv chimeric uman-murin).¹⁴ Etanerceptul, pe de altă parte, este o proteină de fuziune a doi receptori solubili TNF recombinati p75 cu fragmente Fc a IgG1 uman. Anticorpul monoclonal ca infliximabul și adalimumabul diferă de proteina de fuziune etanercept prin farmacocinetică, aviditatea și afinitatea pentru TNF și abilitatea lor de a induce apoptoza.¹⁵ Spre deosebire de infliximab și adalimumab, etanerceptul se leagă atât de TNF alfa cât și de limfotoxina beta și se pare că nu dezvoltă anticorpi neutralizanti.

O altă diferență între cei trei agenți anti-TNF alfa este reprezentată de timpul de înjumătățire care este de trei zile pentru etanercept, zece zile pentru infliximab și treisprezece zile pentru adalimumab. Aceste diferențe ale timpului de înjumătățire se pot traduce în diferențe în durata necesară neutralizării TNF alfa. În plus, cei doi anticorpi monoclonali infliximab și adalimumab prezintă o afinitate foarte puternică pentru TNF alfa, acest lucru putând crește procentul moleculelor TNF alfa neutralizate.

Totuși, deși 50 până la 90% din pacienții cu psoriazis tratați cu biologice experimentează o îmbunătățire semnificativă a severității simptomatologiei¹⁶, răspunsul clinic al pacienților la acest tratament poate fi variabil.^{17,18} Unii pacienți nu răspund deloc la tratamentul cu un anti TNF alfa (ineficiență primară), alții își pierd în timp responsivitatea (ineficiență secundară sau rezistență medicamentoasă dobândită), iar alții pot prezenta intoleranță sau reacții adverse la medicament.¹⁷

Switch-ul între cei trei inhibitori de TNF alfa reprezintă o practică frecventă și de succes în dermatologie și reumatologie. Această strategie încurajează switch-ul la un alt inhibitor de TNF alfa dacă cel administrat inițial s-a dovedit a fi ineficient sau nu a fost tolerat.¹⁴ Datorită mecanismului de acțiune, farmacocineticii, structurii moleculare, potențialului de a forma autoanticorpi și posologiei diferite, non-responsivitatea la un medicament biologic sau la o clasă de medicamente nu elimină posibilitatea eficienței tratamentului cu un alt medicament.^{18,19}

respectively human-murine chimeric).¹⁴ On the other hand, etanercept is a fusion protein of two soluble recombinant TNF receptors p75 with Fc fragments of human IgG1. The differences between monoclonal antibodies such as infliximab, adalimumab and the fusion protein etanercept are reflected in their pharmacokinetics, avidity and affinity for TNF and capacity of inducing apoptosis.¹⁵ Unlike infliximab and adalimumab, etanercept binds both to TNF alpha and lymphotoxin beta, and it seems that it does not develop neutralising antibodies.

Another difference between the three anti-TNF alpha agents is represented by their half-life, which is three days for etanercept, ten days for infliximab and thirteen days for adalimumab. These differences related to half-life may represent differences in the time required to neutralise TNF alpha. In addition, the two monoclonal antibodies, infliximab and adalimumab, have a very strong affinity for TNF alpha, which might increase the percentage of neutralised TNF alpha molecules.

However, although 50 to 90% of psoriasis patients treated with biologics report a significant improvement of their symptoms¹⁶, the clinical response of patients to this treatment varies.^{17,18} Some patients do not respond at all to the anti-TNF alpha treatment (primary inefficacy); for others, responsiveness decreases in time (secondary inefficacy or acquired drug resistance), whereas others report intolerance or adverse events to the medicinal product.¹⁷

Switching between the three TNF alpha inhibitors represents a frequent and successful practice in dermatology and rheumatology. This strategy encourages switching to another TNF alpha inhibitor if the one administered initially proves to be inefficient or is not tolerated.¹⁴ Considering their mode of action, pharmacokinetics, molecular structure, potential to develop antibodies and different posology, unresponsiveness to one biological medicine or to a class of medicinal products does not exclude the possibility of another treatment being efficient.^{18,19}

There are several therapeutic strategies for patients which do not (any longer) respond to an anti-TNF alpha, such as: association of

Există câteva strategii terapeutice pentru pacienții care nu (mai) răspund la un anti TNF alfa și acestea includ: asocierea metotrexatului sau ciclosporinei, switch-ul la un alt anti TNF alfa, switch-ul la un alt medicament biologic cu un alt mecanism de acțiune sau creșterea dozei inhibitorului de TNF alfa actual.

Primele studii referitoare la switch-ul biologic au fost publicate în 2002, cel mai frecvent fiind studiat switch-ul între etanercept și infliximab.²⁰

Switch-ul biologic se face în trei mari categorii de situații:

1. Răspunsul inadecvat

Terapia biologică în mod obișnuit necesită până la câteva săptămâni pentru a genera un răspuns. Cu toate acestea, dacă nu se obține un răspuns terapeutic adecvat după 12 săptămâni de tratament (non-responsivitate primară = absența răspunsului terapeutic), trebuie luat în considerare switch-ul. Pierderea răspunsului pe parcursul tratamentului (non-responsivitate secundară) impune fie mărirea dozei, fie schimbarea cu un alt agent biologic din aceeași clasă sau dintr-o clasă diferită.

Formarea de anticorpi anti-medicament a fost asociată cu absența răspunsului terapeutic la anticorpii monoclonali (infiximab și adalimumab). Studiile demonstrează că pacienții care au întrerupt tratamentul inițial cu infliximab sau adalimumab și care dezvoltaseră anticorpi împotriva acestor medicamente, după switch-ul la etanercept au obținut un răspuns terapeutic comparabil cu cel al pacienților care erau TNF naivi. Pe de altă parte, cei la care s-a efectuat switch-ul și care nu prezentau anticorpi anti-infiximab sau adalimumab au avut un răspuns semnificativ mai mic la etanercept față de cei care prezentau anticorpi și pacienții TNF naivi.²¹ În concluzie, formarea de anticorpi neutralizanți anti- infliximab și adalimumab este asociată cu pierderea răspunsului terapeutic obținut inițial și reprezintă unul dintre motivele non-responsivității secundare. Anticorpii anti-etanercept nu au fost detectați decât la un număr mic de pacienți și nu influențează eficacitatea sau reacțiile adverse.²²

Rezultatele unui studiu publicat în 2013 de Piaseco et al. au arătat că, la pacienții la care s-a realizat switch-ul din cauza non-responsivității

methotrexate or ciclosporin, switching to another anti-TNF alpha, switching to another biological medicine with a different mode of action or increasing the dose of the current TNF alpha inhibitor.

The first studies regarding biological switching were published in 2002, most of them analysing the switch between etanercept and infliximab.²⁰

Biological switching can occur in three major situations:

1. Inadequate response:

In general, it takes several weeks for biological therapy to generate a response. However, if there is no adequate therapeutic response after 12 weeks of treatment (primary unresponsiveness = the absence of therapeutic response), switching must be considered. Loss of response during treatment (secondary unresponsiveness) implies either a dose increase or replacement with a biological agent from the same or a different class.

The development of anti-medicine antibodies was associated with the absence of the therapeutic response to monoclonal antibodies (infiximab and adalimumab). Studies show that patients who switched to etanercept after having discontinued the initial treatment with infliximab or adalimumab, as they had developed antibodies against these medicines, obtained a therapeutic response comparable to that of TNF naive patients. On the other hand, patients which made the switch but had not developed anti-infiximab or adalimumab antibodies reported a significantly lower response to etanercept compared to those with antibodies and TNF naive patients.²¹ In conclusion, the development of neutralising anti-infiximab and adalimumab antibodies is associated with the loss of the initial therapeutic response and is one of the reasons for secondary unresponsiveness. Anti-etanercept antibodies were detected only in a small number of patients and had no impact on efficacy or adverse events.²²

The results of a study published in 2013 by Piaseco et al. showed that, in patients where the switch was made due to secondary unresponsiveness (loss of the initial PASI 75

secundare (pierderea răspunsului PASI 75 inițial) sau a efectelor adverse/intoleranței, probabilitatea de a atinge PASI 75 este mai mare decât la cei la care s-a realizat switch-ul ca rezultat al ineficienței primare (PASI 75 niciodată atins).¹⁷

2. Reacțiile adverse

De asemenea, trebuie luat în considerare switch-ul în cazul în care pacientul prezintă intoleranță sau reacții adverse la tratamentul biologic efectuat.

În majoritatea studiilor, principalele efecte adverse care au determinat switch-ul au fost reprezentate de reacțiile la locul de injectare, reacțiile alergice și infecțiile respiratorii.¹⁹

Reacțiile la locul de injectare sunt cele mai frecvente reacții adverse asociate tuturor terapiilor biologice. Acestea sunt în general ușoare sau moderate, reprezentate cel mai frecvent de eritem, edem, durere la locul de injectare, mici sângerări sau echimoze. În general sunt spontan rezolutive, apar la primele injectări și durează 3-5 zile. În cazul pacienților care urmează tratament cu etanercept se recomandă schimbarea locului de injectare. În cazul infliximabului, reacțiile pot să fie mai severe și se pot asocia cu febră, frisoane, greață, prurit sau urticarie. În aceste condiții se recomandă scăderea ritmului de perfuzie și premedicație cu antihistaminice.^{23,24} Totuși, uneori, reacțiile la locul de injectare al anti-TNF alfa pot fi suficient de severe să necesite schimbarea strategiei terapeutice.¹⁸

Terapiile biologice se asociază cu risc crescut pentru *infecții* severe precum pneumonie, septicemie, tuberculoză, coccidioidomicoză, histoplasmoză, infecții fungice, infecția cu *Pneumocystis carinii* sau *Listeria monocytogenes* dar și creșterea frecvenței de apariție a infecției cu herpes zoster.

Cazuri rare de apariție sau agravare ale *bolilor demielinizante* ale sistemului nervos central au fost raportate la inhibitorii de TNF. În aceste cazuri, ar trebui luat în considerare switch-ul la un agent biologic dintr-o altă clasă.¹⁸

De asemenea, studiile au arătat o frecvență mai mare a *neoplaziilor* în rândul pacienților tratați cu terapii biologice, riscul crescând odată cu creșterea dozelor. Cele mai multe cazuri au fost reprezentate de carcinoame cutanate non-

response) or due to adverse events/intolerance, the probability of reaching PASI 75 is higher than in patients where the switch was made as a result of primary inefficiency (PASI 75 never reached).¹⁷

2. Adverse events

Switching must also be considered if the patient does not tolerate the biological treatment or reports adverse events.

In most studies, the main adverse events which lead to the switch were represented by reactions at the injection site, allergic reactions and respiratory infections.¹⁹

Reactions at the injection site are the most common adverse events associated with all biological therapies. In general, they are mild or moderate, most frequently represented by erythema, oedema, pain at the injection site, bleeding or ecchymosis. Most of them disappear spontaneously and last for 3-5 days. Patients undergoing treatment with etanercept are recommended to change the injection site. Infliximab may cause more severe events, associated with fever, chills, nausea, itching or rash. If such effects occur, reducing the infusion rate and premedication with antihistamines is recommended.^{23,24} Still, in some cases the reactions at the injection site of the anti-TNF alpha agent are so severe that they require a change in the therapeutic strategy.¹⁸

Biological therapies are associated with an increased risk of *severe infections*, such as pneumonia, septicemia, tuberculosis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, fungal infections, infection with *Pneumocystis carinii* or *Listeria monocytogenes*, but also with an increase in the frequency of occurrence of the herpes zoster infection.

Rare cases of development or worsening of *demyelinating diseases* of the central nervous system have also been reported with the use of TNF inhibitors. In such cases, switching to a biological agent from another class should be considered.¹⁸

Moreover, studies showed a higher frequency of *neoplasia* in patients treated with biological therapies, the risk increasing proportional to the dose increase. Most cases were represented by non-melanoma cutaneous carcinomas, followed

melanocitare, urmate ca frecvență de limfoame. Riscul de a dezvolta un limfom este mai mare în cazul tratamentului cu adalimumab și infliximab, comparativ cu etanercept. De asemenea, s-au raportat cazuri de neoplazii la copii care urmau tratament cu terapii biologice astfel încât se consideră că riscurile depășesc beneficiile la această grupă populațională.^{23,24,25}

De asemenea, apariția anticorpilor anti-medicament se poate asocia cu reacții adverse severe precum reacții de hipersensibilitate în timpul perfuziei cu infliximab, boala serului, fenomene tromboembolice sau bronhospasm. Fenomenul Arthus sau necroza cutanată datorată formării complexelor imune in vivo într-un teritoriu delimitat a fost de asemenea raportată rar la pacienții care urmează terapie biologică.^{26,27,28}

3. Comorbidități

Câteva comorbidități pot afecta eficacitatea și siguranța tratamentului biologic în psoriazis.

Obezitatea a fost din ce în ce mai des asociată cu psoriazisul și cu afectarea eficacității biologicilor. Se pare că terapiile cu doze fixe sunt mai puțin eficiente în tratamentul pacienților obezi²⁹ spre deosebire de medicamentele ale căror doză este bazată pe greutatea individuală a pacientului ale căror eficacitate nu pare a fi influențată de creșterea în greutate.³⁰

De asemenea, psoriazisul a fost asociat cu un risc crescut de *evenimente cardio-vasculare*. Inhibitorii de TNF alfa, au fost asociați cu cazuri de insuficiență cardiacă congestivă la pacienți tineri, fără cauze aparente de boală precum și cu agravări ale insuficienței cardiace la pacienți cunoscuți cu această boală³¹ motiv pentru care utilizarea acestor medicamente trebuie realizată cu precauție și sub o monitorizare atentă a acestor pacienți.³² În ceea ce privește evenimentele cardio-vasculare majore, studiile din literatura de specialitate arată rezultate contradictorii. Astfel, dacă unele studii susțin că terapiile biologice previn ruptura plăcii de aterom și îmbunătățesc funcția endotelială, alte studii susțin că nu există nicio diferență sau chiar s-ar asocia cu o frecvență crescută în ceea ce privește rata reacțiilor adverse de cauză cardiacă.^{24,33}

Apariția *artritei psoriazice* poate avea un impact semnificativ asupra alegerii terapiei cu

from the point of view of frequency by lymphomas. The risk of developing a lymphoma is higher in the case of treatment with adalimumab and infliximab, compared to etanercept. In addition, cases of neoplasia were reported in children undergoing treatment with biological therapies, therefore doctors agree that the risks exceed the benefits for this group of patients.^{23,24,25}

Furthermore, the development of anti-medicine antibodies may also be associated with severe adverse events, such as hypersensitivity reactions during the infliximab infusion, serum disease, thromboembolic events or bronchospasm. The Arthus phenomenon or skin necrosis due to the formation of immune in vivo complexes in a limited area was also rarely reported in patients undergoing biological therapy.^{26,27,28}

3. Comorbidities

There are several comorbidities which may affect the efficacy and safety of the biological treatment of psoriasis.

Obesity was increasingly associated with psoriasis and a negative effect on the efficacy of biologicals. It seems that fixed dose therapies are less efficient in the treatment of obese patients²⁹, unlike medicines administered based on the patient's individual weight, where the efficacy does not appear to be influenced by the weight increase.³⁰

In addition, psoriasis was associated with a high risk of *cardio-vascular events*. TNF alpha inhibitors were associated with congestive heart failure cases in young patients with no apparent disease causes, as well as with worsening of heart failure in patients known to be suffering from this disease.³¹ Therefore, these medicines must be used with caution and careful monitoring of the patients must be carried out.³² As for major cardio-vascular events, studies found in specialised literature have shown contradictory results. Thus, if some studies support the theory that biological therapies prevent rupture of the atherosclerotic plaque and improve endothelial function, others claim that these therapies make no difference or are even associated with higher frequency of cardiac adverse events.^{24,33}

cele mai bune rezultate pentru un pacient, deoarece medicamente biologice cu mecanisme diferite de acțiune au eficacitate variată. Toți cei trei inhibitori de TNF alfa sunt indicați în tratamentul simptomatologiei articulare a pacienților cu artrită psoriazică.^{18,34}

Prezența unor *infecții preexistente* care pot fi latente, pot complica, de asemenea, tratamentul psoriazisului. Infliximabul, adalimumabul și etanerceptul au fost asociate cu reactivarea virusului hepatic B la pacienții purtători cronici precum și cu reactivarea infecțiilor tuberculoase latente. Studiile clinice au arătat că infliximabul are o rată mai mare de reactivare a hepatitei B comparativ cu ceilalți inhibitori de TNF alfa.^{18,35,36} Deși datele din studiile clinice și preclinice sugerează că riscul de reactivare a unei infecții tuberculoase latente este mai mic în cazul etanerceptului decât în cazul celorlalți agenți anti TNF, cazuri de reactivare a tuberculozei au fost raportate la toți inhibitorii de TNF alfa, fiind necesar un screening adecvat și o monitorizare atentă a tuturor pacienților cu psoriazis care au fost expuși în trecut la tuberculoză, chiar dacă testarea pentru infecțiile tuberculoase latente a fost negativă.¹⁸ Studiile arată că riscul de tuberculoză este de 144 evenimente/100 000 pacienți-ani pentru adalimumab, 136 evenimente/100 000 pacienți-ani pentru infliximab și 39 evenimente/100 000 pacienți-ani pentru etanercept. Riscul este crescut în special în țările în care boala este endemică și apare în general la puțin timp după inițierea terapiei biologice, sugerând astfel reactivarea unei infecții latente. De asemenea, studiile arată că peste 50% dintre pacienți au afectare extrapulmonară și aproximativ 25% au boală diseminată.^{24,25,37,38,39,40,41}

Alte aspecte de luat în considerare în alegerea terapiei anti-TNF alfa sunt reprezentate de aderența pacienților la tratament, opinia pacientului și a medicului curant, aspectele cognitive ale pacientului, posologia și proprietățile farmacologice ale medicamentului (de exemplu timpul de înjumătățire plasmatic și tisular), calea de administrare (intravenoasă, subcutanată), necesitatea combinării terapiei cu metotrexat sau ciclosporină versus monoterapie.¹⁹

The development of *psoriatic arthritis* may have a significant impact on choosing the best therapy for a patient, as biologicals with different modes of action have different efficacy levels. All three TNF alpha inhibitors are recommended in the treatment of articular symptoms in patients with psoriatic arthritis.^{18,34}

The presence of *pre-existing latent infections* may also complicate the treatment of psoriasis. Infliximab, adalimumab and etanercept have been associated with reactivation of the hepatitis B virus in chronic carrier patients as well as with the reactivation of latent tuberculosis infections. Clinical studies have shown that infliximab has a higher rate of hepatitis B reactivation compared to the other TNF alpha inhibitors.^{18,35,36} Although clinical and preclinical data suggest that the risk of reactivating latent tuberculosis infections is lower in the case of etanercept compared to all other TNF alpha inhibitors, tuberculosis reactivation cases have been reported for all TNF alpha inhibitors. Therefore, all psoriasis patients previously exposed to tuberculosis must undergo an adequate screening and careful monitoring, even if the testing for latent tuberculosis infections was negative.¹⁸ Studies have shown that the risk of tuberculosis is 144 events/100,000 patients-years for adalimumab, 136 events/100,000 patients-years for infliximab and 39 events/100,000 patients-years for etanercept. The risk is especially higher in countries where this disease is endemic and, in general, it occurs shortly after the initiation of the biological therapy, thus suggesting the reactivation of a latent infection. Moreover, studies show that over 50% of patients develop extrapulmonary impairment and approximately 25% have a disseminated disease.^{24,25,37,38,39,40,41}

Other aspects to be considered when choosing the anti-TNF alpha therapy are represented by patient adherence to the treatment, the patient's and attending physician's opinion, the patient's cognitive status, drug posology and pharmacological properties (for example plasma and tissue half-life), route of administration (intravenous, subcutaneous), the need to combine the therapy with methotrexate or ciclosporin versus monotherapy.¹⁹



Fig. 1. Plăci și placarde eritemato-scuamoase localizate la nivelul trunchiului și membrelor
 Fig. 1. Erythematous-squamous plaques and patches at the level of the torso and limbs

Prezentare de caz

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 74 de ani, normotensivă, obeză (IMC 33,59Kg/m²) cu istoric de diabet zaharat de tip 2 (2003) și artrită seronegativă nediferențiată (FR, Ac anti CCP, Ac anti ADNdc, ANA, Ag HLA B27-negativi).

Pacienta a fost diagnosticată cu psoriazis vulgar în februarie 2010, confirmat atât de aspectul clinic cât și de examenul histopatologic care a evidențiat marcată hiperortoză și parakeratoză compactă, cu polimorfonucleare între straturile de keratină (microabcese Munro), moderată acantoză și papilomatoză, iar la nivelul dermului capilare dilatate, tortuoase.

Boala a debutat cu leziuni eritemato-scuamoase localizate la nivelul coatelor, genunchilor și abdomenului, cu generalizarea erupției în câteva luni (PASI 28,3, DLQI 21) (Fig. 1). Inițial, pacienta a urmat tratamente cu metotrexat (15mg/săpt), corticosteroizi topici și keratolitice cu evoluție favorabilă pentru o scurtă perioadă de timp, urmată de recădere și lipsa de răspuns ulterioară la tratament. Astfel, în mai 2011 se ia în considerare inițierea terapiei biologice anti TNF alfa cu adalimumab (inițiere 80 mg, 40mg după o săptămână și apoi 40mg/2 săptămâni). Pacienta înregistrează o evoluție favorabilă, cu ameliorarea semnificativă a simptomatologiei cutanate și articulare (PASI 8,1, DLQI 6), fără reacții adverse după trei luni de tratament.

Case study

The paper presents the case of a 74-year old, normotensive, obese patient (BMI 33.59 kg/m²) with a history of type 2 diabetes mellitus (2003) and undifferentiated seronegative arthritis (FR, Ac anti CCP, Ac anti ADNdc, ANA, Ag HLA B27-negative).

The patient was diagnosed with psoriasis vulgaris in February 2010, a diagnosis confirmed both by the clinical aspect and the histopathology examination. The exam showed a pronounced hyperortho- and parakeratosis, with polymorphonuclears between the keratin layers (Munro's microabscesses), moderate acanthosis and papillomatosis, and dilated tortuous capillaries at dermis level.

The disease began with erythematous-squamous lesions at the level of the elbows, knees and abdomen. The rash became general in a few months (PASI 28.3, DLQI 21) (Fig. 1). Initially, the patient was administered treatment with methotrexate (15 mg/week), topical corticosteroids and keratolytics, having a favourable evolution for a short period of time, followed by a relapse and no subsequent treatment response. Therefore, in May 2011 the medical team decided to initiate the anti-TNF alpha biological therapy with adalimumab (initiation 80 mg, 40 mg after one week and then 40 mg/2 weeks). The patient had a favourable evolution, with significant improvement of cutaneous and articular



Fig. 2. Ulcerații cu margini neregulate și centrul necrotic dezvoltate la locul de injectare al adalimumab
Fig. 2. Ulcerations with irregular edges and necrotic centre developed at the adalimumab injection site

În octombrie 2011 pacienta întrerupe din proprie inițiativă tratamentul cu adalimumab. Revine în clinică un an mai târziu acuzând reapariția simptomatologiei cutanate însoțită de dureri și tumefacții la nivelul articulațiilor interfalangiene proximale și articulației pumnului bilateral, cu impotență funcțională.

Astfel, în noiembrie 2012 se reinițiază terapia biologică cu adalimumab însă, după primele două administrări, la locul de injectare al adalimumab se dezvoltă ulcerații extinse cu margini neregulate și centrul necrotic, mai accentuate de la o administrare la alta (Fig. 2). Se formulează diagnosticul de necroză cutanată la locul de injectare al adalimumab și se decide switch la etanercept (50x2 mg/săpt subcutanat în primele 12 săptămâni, apoi 50 mg/săpt). Răspunsul la acest tratament a fost prompt și favorabil, cu ameliorarea semnificativă a leziunilor cutanate (Fig. 3) și articulare, fără efecte adverse locale sau sistemice până în prezent. Sub tratament topic cu antiseptice și cicatrizante, leziunile dezvoltate la locul de injectare al adalimumab s-au vindecat cu formare de cicatrice (Fig.4).

symptoms (PASI 8.1, DLQI 6), no adverse events after three months of treatment.

In October 2011, the patient independently decided to discontinue the treatment with adalimumab. She came back to the clinic one year later, reporting that the cutaneous symptoms have reappeared, accompanied by pain and tumefaction at the level of the proximal interphalangeal articulations and bilateral fist articulation, with functional incapacity.

Therefore, the adalimumab biological therapy was resumed in November 2012, but, after the first two administrations, the adalimumab injection site developed extended ulcerations with irregular edges and necrotic centre, which worsen with every administration (Fig. 2). The patient was diagnosed with cutaneous necrosis at the adalimumab injection site and the decision to switch to etanercept was taken (50x2 mg/week subcutaneously in the first 12 weeks, then 50 mg/week). The treatment response was prompt and favourable, with significant improvement of cutaneous (Fig. 3) and articular lesions, without any local or systemic adverse events recorded until the present day. After topical administration of antiseptics and cicatrization medicines, the



Fig. 3. Aspect clinic după switch la etanercept
Fig. 3. Clinical aspect after switching to etanercept



Fig. 4. Leziunile dezvoltate la locul de injectare al adalimumab vindecate cu formare de cicatrice
Fig. 4. Lesions developed at the adalimumab injection site, healed with the formation of scars

Concluzii

În cazul pacientei noastre administrarea tratamentului a determinat apariția unei necroze cutanate la locul de injectare. Reacțiile la locul de injectare sunt cele mai frecvente reacții adverse asociate terapiei biologice dar acestea sunt în general ușoare sau moderate și apar după primele administrări. În cazul pe care îl prezentăm nu a existat nicio reacție adversă la primele administrări, acestea apărând la readministrarea tratamentului cu adalimumab după o perioadă de pauză. De asemenea, dacă în general reacțiile la locul injectării nu necesită întreruperea

lesions appeared at the adalimumab injection site healed with the formation of scars (Fig. 4).

Conclusions

In the case of this patient, treatment administration lead to the appearance of cutaneous necrosis at the injection site. Injection site reactions are the most come adverse events associated with biological therapy, but in general they are mild or moderate and occur after the first administrations. In this case study, no adverse events were recorded at the first administrations. The effects appeared upon resuming the adalimumab treatment after a period of

terapiei biologice, în acest caz amploarea și repetabilitatea acestei reacții a necesitat switch la etanercept.

Inhibitorii de TNF alfa asigură o varietate de opțiuni terapeutice prin mecanismele de acțiune diferite, ceea ce înseamnă că răspunsul inadecvat sau intoleranța la un inhibitor de TNF alfa nu periclitează răspunsul terapeutic la un alt inhibitor de TNF alfa utilizat ulterior, mai ales dacă motivul care stă la baza switch-ului este reprezentat de o reacție adversă.

În concluzie, cu cât mai multe medicamente devin disponibile pentru tratamentul psoriazisului, chiar dacă alegerea celui mai bun pentru fiecare pacient în parte este mai dificilă, switch-ul biologic reprezintă o opțiune viabilă și de luat în considerare pentru un tratament eficient și de durată.

interrupțiune. Moreover, although in general injection site reactions do not require the discontinuation of the biological therapy, in this case the spread and repeatability of the reaction required the switch to etanercept.

TNF-alpha inhibitors provide a wide range of therapeutic options due to their different modes of actions, which means that inadequate response or intolerance to one TNF alpha inhibitor does not compromise the therapeutic response to another TNF alpha inhibitor, in particular if the reason of the switch is an adverse event.

In conclusion, even if choosing the best-suited treatment for each patient may prove difficult, the existence of a higher number of medicines available for psoriasis treatment makes biological switching a valid option for an efficient, long-term treatment.

Bibliografie/Bibliography

1. Tutrone WD, Kagen MH, Barbagallo J, Weinberg JM. Biologic therapy in psoriasis: a brief history.II. *Cutis* 2001; 68:367-372.
2. Sampogna F, Gisondi P, Melchi CF et al. Prevalence of symptoms experienced by patients with different clinical types of psoriasis. *Br J Dermatol* 2004;151:594-599.
3. Ayala F, Sampogna F, Romano GV, Merolla R, Guida G, Gualberti G, Paparatti UdL, Amerio P, Balato N, Potenza C, and the Daniele Study Group. The impact of psoriasis on work-related problems: a multicenter cross-sectional survey. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2014;28:1623-1632.
4. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2009; 23 (Suppl 2):1-70.
5. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:165-178.
6. Janknecht R. Biologicals in the Treatment of Plaque Psoriasis: Drug Selection by Means of the SOJA Method. *J Pharma Care Health Sys* 2014; 1:3.
7. Christophers E, Segaert S, Milligan G, Molta CT, Boggs R. Clinical improvement and satisfaction with biologic therapy in patients with severe plaque psoriasis: results of a European cross-sectional observational study. *J Dermatolog Treat* 2013; 24:193-198.
8. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 1-23.
9. Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Eng J Med* 2005; 352:1899-1912.
10. Dubois DS, Pouliot R. Promising New Treatments for Psoriasis. *The Scientific World Journal* 2013, Article ID 980419, 9 pages, 2013. doi:10.1155/2013/980419.
11. Churton S. Here's to Hope: Emerging Therapies in Psoriasis.
12. Adelzadeh L, Jourabchi N, Wu JJ. The risk of herpes zoster during biological therapy for psoriasis and other inflammatory conditions. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2014; 28: 846-852.
13. Gomez-Reino JJ, Carmona L, and the BIOBADASER Group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R29. [PMC free article] [PubMed].
14. Schmitt-Egenolf M. Switching Biologicals: Switching TNF α Antagonists in Psoriasis Treatment. *Dermatology* 2008; 216: 281-82.
15. Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D, Wagner C. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;301:418-426. doi: 10.1124/jpet.301.2.418. [PubMed] [Cross Ref].

16. Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, Jacobe H, Menter A. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2008;159(2):274-285.
17. Piaserico S, Cazzaniga S, Chimenti S, et al. Efficacy of switching between tumor necrosis factor- α inhibitors in psoriasis: results from the Italian Psocare registry. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):257-262; e253.
18. Daus L, Elliott E, Young M. Defining inadequate response to biologic psoriasis treatments. Considering alternative biologic therapy. *Journal of the Dermatology Nurses ' Association.* 2009. Volume 1, Number 1, 31-35.
19. Melo P Soares MR et al. Switching between anti-TNF- α agents does not improve functional capacity in patients with long-standing and active rheumatoid arthritis. *Rev. Bras. Reumatol.* 2012, vol.52, n.1, 9-15 .
20. Carmona L, Ortiz A, Abad MA. How good is to switch between biologics? A systematic review of the literature. *Acta Reumatol Port.* 2007;32: 113-128.
21. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:817-821.
22. Jamnitski Anna, Bartelds GM, Nurmohamed M et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:284-288.
23. Leman JA, Burden AD. Treatment of severe psoriasis with infliximab. *Ther Clin Risk Manag.* 2008; 4(6): 1165-1176.
24. Nguyen TU, Koo J. Etanercept in the treatment of plaque psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2009; 2: 77-84.
25. Schmitt J, Wozel G. Targeted treatment of psoriasis with adalimumab: a critical appraisal based on a systematic review of the literature. *Biologics.* 2009; 3: 303-318.
26. Keiserman M, Codreanu C, Handa R, Xibile-Friedmann D, Mysler E, Briceno F, Akar S. The effect of antidrug antibodies on the sustainable efficacy of biologic therapies in rheumatoid arthritis: practical consequences. *Expert Rev. Clin. Immunol.* Early online, 1-9 (2014).
27. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, Voskuyl AE, de Groot E, Nurmohamed MT, Stapel S, Tak PP, Aarden L, Dijkmans B. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):711-715.
28. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, Dijkmans BAC, Tak PP, Wolbink GJ. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(7): 921-926.
29. Gordon K, Korman N, Frankel E, Wang H, Jahreis A, Zitnik R et al. Efficacy of etanercept in an integrated multistudy database of patients with psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology;* 2006, 54: S101-111.
30. Clark L, Lebwohl M. The effect of weight on the efficacy of biologic therapy in patients with psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology,* 2008;58: 443-446.
31. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2(2): e000062.
32. Behnam SM, Behnam SE, Koo JY. TNF- α inhibitors and congestive heart failure. *Skinmed.* 2005; 4:363-368.
33. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, Kimball AB, Strober BE, Gordon KB, Langley RG, de Lemos JA, Daoud Y, Blankenship D, Kazi S, Kaplan DH, Friedewald VE, Menter A. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2011;306(8):864-871.
34. Ravindran V, Scott DL, Choy EH. A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying antirheumatic drugs and biologic agents for psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2008; 67:855-859.
35. Carroll MB, Bond MI. Use of tumor necrosis factor- α inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2008; 38: 208-217.
36. Desai SB, Furst DE. Problems encountered during antitumor necrosis factor therapy. *Best Practice and Research. Clinical Rheumatology.* 2006; 20:757-790.
37. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Eight Edition. 197-231
38. Solovan C, Chiticariu E. Psoriasis, Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy, and Tuberculosis: Report of Three Challenging Cases and Literature Review. *Infect Dis Ther.* 2013; 2(1): 59-73.
39. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor α therapy. *Arthritis & Rheumatism.* 2003; 48: 3013-3022. doi: 10.1002/art.11301.
40. Smolen JS, Emery P. Infliximab: 12 years of experience. *Arthritis Research & Therapy* 2011, 13(Suppl 1):S2.
41. Leman JA, Burden AD. Treatment of severe psoriasis with infliximab. *Ther Clin Risk Manag.* 2008; 4(6): 1165-1176.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED