

ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MULTICÉNTRICO

“RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE FÁRMACO CIRCULANTE, LA APARICIÓN DE ANTICUERPOS ANTI-FÁRMACO Y LA RESPUESTA CLÍNICA, EN PACIENTES CON HIDROSADENITIS SUPURATIVA MODERADA A GRAVE QUE RECIBEN TRATAMIENTO BIOLÓGICO”

AUTORES

Pedro Herranz Pinto, Fátima Albízuri Prado, Alba Sánchez Orta, Dora Pascual Salcedo.
Servicios de Dermatología e Inmunología
Hospital Universitario La Paz.

HIPÓTESIS

De forma similar a la experiencia en otras enfermedades inflamatorias sistémicas, la respuesta de la Hidrosadenitis Supurativa (HS) moderada a grave al tratamiento con fármacos antiTNF puede estar relacionada con la presencia en suero de niveles detectables del medicamento. Además, la pérdida de eficacia que se observa en algunos casos puede ser consecuencia de la neutralización del fármaco por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes anti-fármaco. No obstante, es necesario adquirir experiencia específica en este grupo de pacientes, ya que la respuesta clínica y el desarrollo de inmunogenicidad puede ser muy diferente al de otros procesos más estudiados.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

El objetivo principal será investigar la influencia de la inmunogenicidad ante los fármacos biológicos en la respuesta clínica, aparición de efectos adversos o reacciones infusionales, de los pacientes con HS moderada a grave tratados con infliximab o adalimumab, mediante la medición en ambos casos de anticuerpos anti fármaco, el título de dichos anticuerpos, los niveles séricos del correspondiente anti-TNF y la actividad de la enfermedad.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar y correlacionar el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento con los distintos anti-TNF, la presencia de anticuerpos anti fármaco anti-TNF, el título de dichos anticuerpos y la aparición del fallo secundario a dichos fármacos.
- Definir el perfil demográfico de los pacientes con HS grave
- Definir la existencia de comorbilidades asociadas y su posible relación con la gravedad de la HS y la respuesta al tratamiento.

- Investigar la existencia de si existen factores ambientales, higiénicos o extrínsecos asociados a la HS.

POBLACIÓN A ESTUDIO. CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes adultos diagnosticados de HS moderada a grave, definida mediante escalas clínicas de gravedad definidas en el protocolo.
- Ausencia de respuesta o contraindicación a diversos tratamientos previos (antibioterapia oral y tópica, isotretinoína, corticoterapia y cirugía).
- Ausencia de contraindicaciones para el uso de tratamiento biológico.
- Que se encuentren o inicien tratamiento con cualquiera de los fármacos biológicos motivo de estudio: **infliximab, adalimumab**.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con datos clínicos insuficientes en su historia clínica o que no otorguen CI.

METODOLOGÍA

Se trata de un estudio no intervencionista, por lo que los pacientes incluidos recibirán tratamiento y/o cuidado médicos para su enfermedad de acuerdo al criterio clínico del dermatólogo. Los pacientes con HS candidatos a terapia biológica serán tratados con cualquiera de los dos anticuerpos monoclonales anti-TNF disponibles, infliximab y adalimumab. La posología utilizada será la aprobada para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave:

- Infliximab 5 mg/kg IV a las semanas 0, 2, 6 y posteriormente cada 8 semanas
- Adalimumab: 80 mg sc en día 0, 40 mg sc en día 7 y posteriormente 40 mg cada 2 semanas.

La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta estará determinada por la práctica clínica habitual y/o asistencial, y no estará en ningún modo influenciada por la participación del paciente en este estudio.

Durante el estudio, los pacientes serán evaluados periódicamente, cada 4-6 meses a criterio de los investigadores.

En cada visita, los pacientes serán estudiados desde el punto de vista clínico y analítico, con una extracción de sangre, previa a cada infusión o regularmente en el caso de agentes subcutáneos. Una alícuota procedente de estas extracciones se dedicará a obtención de suero para medir niveles de fármaco y de anticuerpos neutralizantes no extrayéndose ninguna muestra adicional fuera de la práctica rutinaria del paciente y del médico.

Se considerarán muestras válidas para este estudio serológico aquellas que se realicen el mismo día que el paciente debería recibir la siguiente toma de su medicación habitual con fármaco biológico, siempre que sea antes de recibir la nueva dosis de medicamento.

Los niveles de medicamentos libres en suero, así como la presencia de anticuerpos anti-medicamento, se correlacionarán con la respuesta clínica y mejoría del pacientes, para lo cual se utilizan medidas estandarizadas de evaluación de la gravedad de la enfermedad en cada visita.

VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDIDA

Todas las variables clínicas se recogerán a través de la revisión retrospectiva de la historia clínica y la entrevista estructurada con el paciente. Serán recogidas tanto en la visita inicial como en las sucesivas:

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

- Edad
- Sexo
- Peso, talla, IMC, perímetro abdominal.
- Tensión arterial
- Presencia de comorbilidades: obesidad, diabetes, síndrome metabólico, artritis, enfermedad inflamatoria intestinal, hábitos tóxicos.
- Años de evolución
- Tratamientos utilizados previamente, respuesta al tratamiento, efectos adversos asociados.
- Hábitos tóxicos

ESCALAS DE VALORACIÓN CLÍNICA DE LA HS

- Estadiaje de Hurley: I a 3.
- HS-PGA
- Hidradenitis supurativa Clinical Response (HSCR)
- Recuento del número de brotes.

ESCALAS DE EVALUACIÓN DE CALIDAD DE VIDA

- DLQI (Índice de calidad de vida en dermatología)
- Recuento del número de consultas requeridas en dermatología, cirugía, atención primaria y servicio de urgencias.
- Valoración subjetiva de la gravedad y del dolor y olor de la enfermedad por parte del paciente con escala analógica visual (con valores de 0 a 10, siendo 10 el peor estado y 0 el mejor)

VARIABLES ANALÍTICAS

Medición de niveles séricos del fármaco anti- TNF y titulación de anticuerpos anti fármaco anti-TNF y los correspondiente:

Comprenden la titulación anticuerpos anti fármaco anti-TNF y los niveles séricos del anti- TNF correspondiente. La metodología a utilizar en los ensayos consistirá en enzima inmunoensayos (ELISA's).

DESARROLLO Y COORDINACIÓN DEL ESTUDIO. RECOGIDA DE DATOS

Las tareas de coordinación del proyecto se realizarán en el Servicio de Dermatología del Hospital La Paz. Se invita a participar en el mismo a todos los Servicios de Dermatología pertenecientes a la Sección Centro de la AEDV y estén interesados en el tema que se aborda.

La información y protocolo del estudio serán compartidos para su valoración en la página web de la Sección Centro de la AEDV.

ASPECTOS PRÁCTICOS.

Para un manejo uniforme de los datos clínicos, se proporcionará a los participantes del material necesario (consentimientos, plantillas para la recogida de los datos clínicos).

Las muestras provenientes de los distintos hospitales participantes serán enviadas para su estudio centralizado al Servicio de Inmunología del Hospital Universitario La Paz, que actuará como laboratorio de referencia.

La comunicación entre hospitales y el envío y recepción de muestras clínicas se llevará a cabo mediante el Servicio de Monitorización Terapéutica Personalizada de Fármacos Biológicos (Biodrug Analysis, BIDA), Se trata de una prestación dependiente del Servicio de Inmunología del HU La Paz (Dra D. Pascual-Salcedo), que permite el envío de muestras clínicas entre diferentes hospitales, su procesamiento y la comunicación de resultados. La información completa sobre esta plataforma está disponible en el S de Dermatología del HU La Paz, y se puede encontrar en :

<http://www.idipaz.es/PaginaDinamica.aspx?IdPag=149&Lang=ES>

Dicho Servicio incluye:

- Recogida de muestras en el hospital de referencia,
- Transporte de las mismas por mensajería urgente al S de Inmunología del HU La Paz
- Recepción y clasificación de las muestras recibidas.
- Determinación de niveles de fármaco y detección de anticuerpos antifármaco.
- Comunicación de los resultados al Servicio de referencia.

La financiación de las pruebas para la deteminacion de fármaco y anticuerpos antifármaco se repecutirá en los fondos provenientes del premio recibido en el I Certamen de Estudios Multicéntricos patrocinado por la Sección Centro de la AEDV (junio de 2015).

Los datos clínicos y analíticos serán recogidos en soporte informático, para su elaboración estadística .

INFORMACIÓN ADICIONAL

Los dermatólogos interesados en participar en el presente estudio pueden solicitar información adicional:

Pedro Herranz
S de Dermatología HU La Paz
pherranzp@gmail.com