

# Nuevas estrategias terapéuticas en la enfermedad de Crohn; ¿han cambiado la historia natural?

**S. García López**

*Hospital Universitario Miguel Servet*

*Zaragoza*

**Noviembre 2008**



# Historia natural de la enfermedad de Crohn

# Historia natural de la enfermedad de Crohn

- Enfermedad crónica
- Curso habitual, “a brotes”
- Estudios poblacionales:
  - 1º año tras el diagnóstico...
    - 55% pacientes están remisión
    - 15% pacientes presentan actividad leve
    - 30% ( $\approx 1/3$ ) pacientes presentan actividad > leve
  - Globalmente: un paciente está > 2/3 (65%) del tiempo en remisión

# Historia natural de la enfermedad de Crohn (EC)

- *“Las complicaciones son frecuentes”*
  - Hospitalizaciones (abscesos, estenosis, etc)
  - Cirugía;
    - Cirugía requerida en > 80% en algún momento de su vida;
    - No curativa: recurrencia post cirugía, es elevada (50% nueva cirugía).



*Enfermedad crónica, con importante impacto individual (complicaciones a largo plazo, afectación calidad de vida) y social (repercusión social y económica)*

# Tratamiento actual de la enfermedad de Crohn

# Tratamiento actual de la enfermedad de Crohn

## *Armamentario terapéutico*

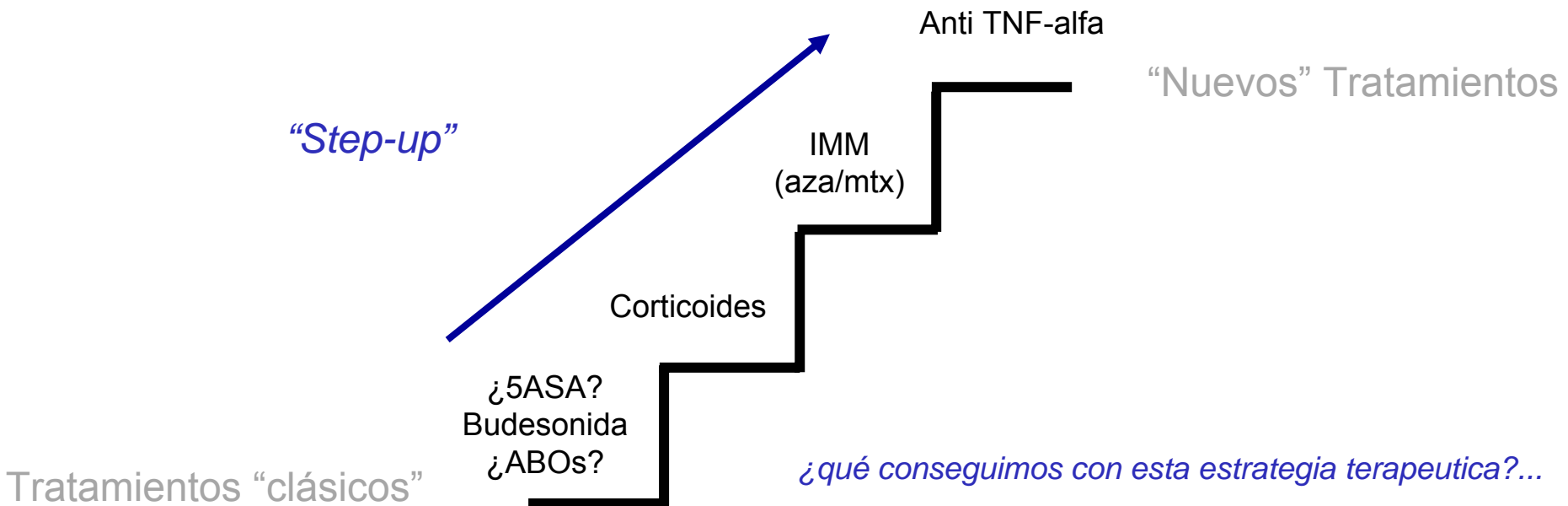
	<b>“tratamiento clásico”</b>	<b>“nuevos tratamientos”</b>
<b>Brote</b>	Corticoides	Terapia Biológica
<b>Mantenimiento</b>	Inmunomoduladores 5ASA	Terapia Biológica

Tratamiento actual de la enfermedad de Crohn  
*¿Cuál es la estrategia terapéutica actual?*

# Tratamiento actual de la enfermedad de Crohn

## *¿Cuál es la estrategia terapeutica actual?*

- Objetivo: básicamente “restringido” a control síntomas y signos.
- Tratamiento dirigido por la gravedad de la enfermedad, secuencial (“Step-up”: tratamientos clásicos, “más seguros” primero...)





# Uso actual de los fármacos en la EC

## eficacia y limitaciones: *Corticoides*

- Muy eficaz en los brotes
  - Remisión 50-60%
  - Respuesta parcial: 20-30%
  - No respuesta 10-20%
- Pero...
  - Ineficaces en mantenimiento (1 año: remisión < 1/3)
  - Efectos secundarios
  - No cicatriza lesiones
- Indicaciones actuales:
  - Brote moderado o grave
  - NO en el mantenimiento



*Munkholm Gut 1994*  
*Faubion Gastro 2001*

NO modifican la historia natural de la enfermedad

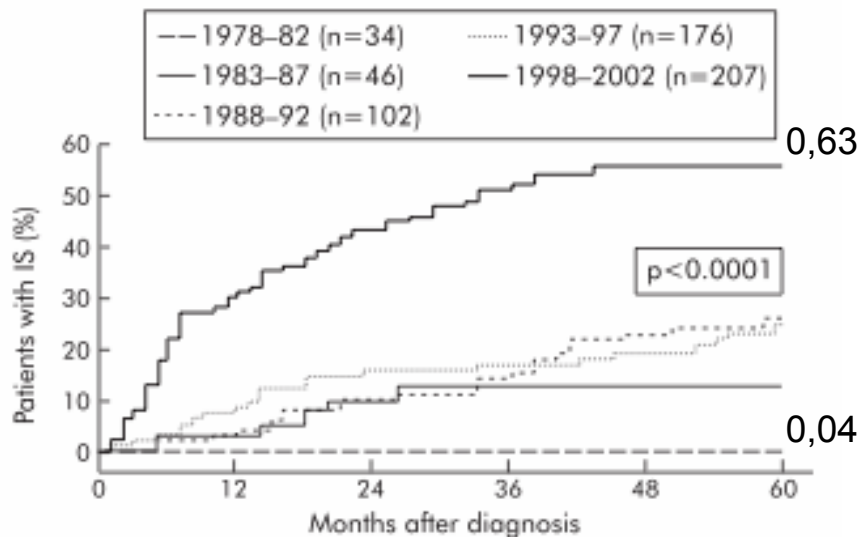
# Uso actual de los fármacos en la EC

## eficacia y limitaciones: *Azatioprina (o mercaptopurina)*

- Eficaz en mantenimiento
  - Mantiene remisión 50%
  - Cicatriza lesiones
- Pero...
  - Poco útil en brotes (lentitud de acción)
  - Efectos secundarios (1/4-1/5 pacientes no los tolera)
- Indicaciones actuales:
  - Mantenimiento:
    - Esteroidedependencia.
    - prevención recurrencia postcirugía
  - ¿Brote leve-moderado refractario a esteroides?.

# Uso actual de los fármacos en la EC eficacia y limitaciones: *Azatioprina* (o *mercaptopurina*)

- ¿es capaz de alterar la historia natural de la EC?
- Análisis retrospectivo, uso de IMM últimos 25 años y su impacto en la tasa de cirugía; > 2500 pacientes



**Figure 1** Kaplan-Meier estimates of the cumulative risk of receiving immunosuppressants in five chronologic cohorts of patients with Crohn's disease.

**Table 4** Five year cumulative rates (95% CI) of therapeutic intervention in the patients referred to our unit more than three months after diagnosis of Crohn's disease (group 2, n = 2008)

	Cohort 1978-82	Cohort 1983-87	Cohort 1988-92	Cohort 1993-97	Cohort 1998-2002	Log rank p value
Patients (n)	218	342	486	563	399	
<i>IS therapy</i>						
Cumulative probability (95% CI)	0.04 (0.02-0.08)	0.14 (0.10-0.18)	0.27 (0.23-0.32)	0.45 (0.40-0.50)	0.63 (0.49-0.76)	<0.00001
Patients at risk (n)	195	278	296	203	17	
<i>Intestinal resection</i>						
Cumulative probability (95% CI)	0.36 (0.29-0.48)	0.30 (0.25-0.35)	0.32 (0.28-0.37)	0.31 (0.27-0.36)	0.36 (0.22-0.53)	0.528
Patients at risk (n)	137	227	274	263	21	
<i>Large intestinal resection</i>						
Cumulative probability (95% CI)	0.29 (0.23-0.35)	0.22 (0.18-0.27)	0.19 (0.16-0.23)	0.15 (0.11-0.19)	0.12 (0.05-0.28)	<0.00001
Patients at risk (n)	145	250	321	310	27	
<i>Definitive stoma</i>						
Cumulative probability (95% CI)	0.01 (0-0.03)	0.02 (0.01-0.04)	0.02 (0.01-0.04)	0.02 (0.01-0.04)	0.02 (0-0.13)	0.72
Patients at risk (n)	202	315	387	355	33	

# Uso actual de los fármacos en la EC eficacia y limitaciones: *Azatioprina* (o *mercaptopurina*)

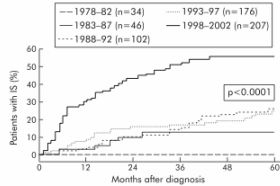


Figure 1 Kaplan-Meier estimates of the cumulative risk of receiving immunosuppressants in five chronologic cohorts of patients with Crohn's disease.

Table 4 Five year cumulative rates [95% CI] of therapeutic intervention in the patients referred to our unit more than three months after diagnosis of Crohn's disease (group 2, n=2008)

	Cohort 1978-82	Cohort 1983-87	Cohort 1988-92	Cohort 1993-97	Cohort 1998-2002	log rank p-value
Patients (n)	218	342	485	563	399	
B therapy						
Cumulative probability	0.04	0.14	0.27	0.45	0.63	<0.0001
95% CI	[0.02-0.08]	[0.10-0.18]	[0.23-0.32]	[0.40-0.50]	[0.49-0.76]	
Patients at risk (n)	195	279	296	203	17	
Intestinal resection						
Cumulative probability	0.36	0.30	0.32	0.31	0.36	0.508
95% CI	[0.29-0.48]	[0.25-0.35]	[0.28-0.37]	[0.27-0.34]	[0.22-0.53]	
Patients at risk (n)	137	227	274	263	27	
Large intestinal resection						
Cumulative probability	0.29	0.22	0.19	0.15	0.12	<0.0001
95% CI	[0.23-0.35]	[0.18-0.27]	[0.16-0.23]	[0.11-0.19]	[0.05-0.28]	
Patients at risk (n)	145	250	321	310	27	
Definitive stoma						
Cumulative probability	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.72
95% CI	[0-0.03]	[0.01-0.04]	[0.01-0.04]	[0.01-0.04]	[0-0.13]	
Patients at risk (n)	202	315	387	355	33	

Cosnes Gut 2005

*Pero..., análisis detallado del trabajo, aspectos relevantes...*

- Centro terciario con pacientes, posiblemente “más complejos”
- Muchos pacientes operados no estaban tomando azatioprina antes (16/190, 8.4%); ¿inicio aza “demasiado tarde”?



El uso clásico de azatioprina quizá no modifica la historia natural, pero... ¿el uso precoz podría hacerlo?

# Uso actual de los fármacos en la EC eficacia y limitaciones: *Metotrexato*

- Eficaz en brote y en mantenimiento
  - Inducción (40% eficacia a las 16 semanas)
  - Mantenimiento (resultados muy variables)
- Pero...
  - Evidencia menos abundante
  - Efectos secundarios (hematológicos, hepatotoxicidad...)
- Indicaciones actuales:
  - Intolerancia a la azatioprina (o MP), en brote o sobre todo en mantenimiento



No conocemos si modifica o no la historia natural de la enfermedad

# Uso actual de los fármacos en la EC

## eficacia y limitaciones: *Terapia biológica*

<b>Diversas estrategias de los tratamientos biológicos en la enfermedad de Crohn</b>	
<b>Inhibición de citoquinas proinflamatorias</b> - Anti TNF	-Infliximab -Adalimumab -Certolizumab
Inhibición de las moléculas de adhesión selectivas - Integrinas $\alpha 4$ - Integrinas $\alpha 4\beta 7$	Natalizumab MLN-02
Otros biológicos anti citoquinas - Anti IL12 - Anti interferon gamma ( $\gamma$ ) - Anti receptor de IL6	ABT-874 Fontolizumab Tocilizumab
Activación células T - Anti IL2 receptor - Anti CD3	Basiliximab visilizumab
Estímulo de la respuesta innata - Estimulador de colonias monocito-macrófago	Sargramostin
Citoquinas anti inflamatorias	IL-10

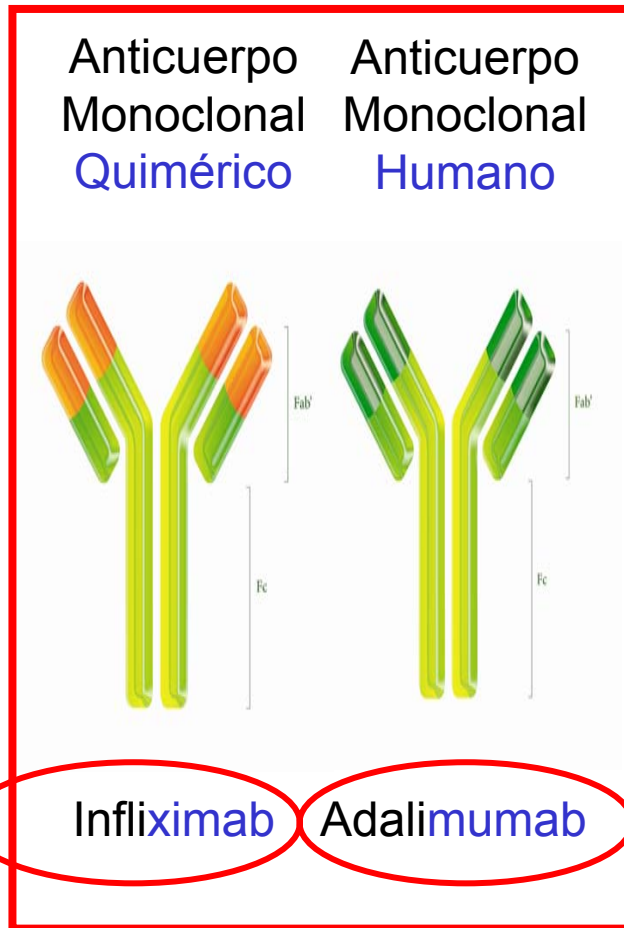
# Uso actual de los fármacos en la EC

## eficacia y limitaciones: *Terapia biológica*

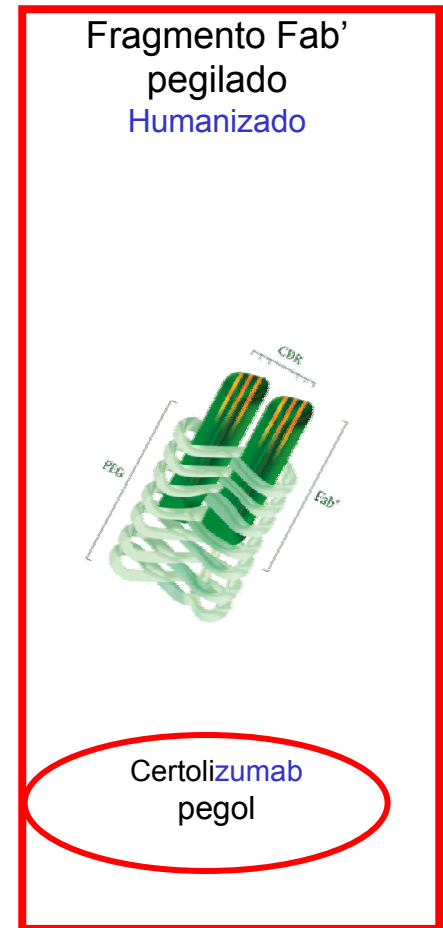
<b>Diversas estrategias de los tratamientos biológicos en la enfermedad de Crohn</b>	
<b>Inhibición de citoquinas proinflamatorias</b> - Anti TNF	-Infliximab -Adalimumab -Certolizumab
Inhibición de las moléculas de adhesión selectivas - Integrinas $\alpha 4$ - Integrinas $\alpha 4\beta 7$	Natalizumab MLN-02
Otros biológicos anti citoquinas - Anti IL12 - Anti interferon gamma ( $\gamma$ ) - Anti receptor de IL6	ABT-874 Fontolizumab Tocilizumab
Activación células T - Anti IL2 receptor - Anti CD3	Basiliximab visilizumab
Estímulo de la respuesta innata - Estimulador de colonias monocito-macrófago	Sargramostin
Citoquinas anti inflamatorias	IL-10

# Terapia anti-TNF $\alpha$ en la EC

## *Agentes disponibles y su estructura*



Indicación en ficha técnica

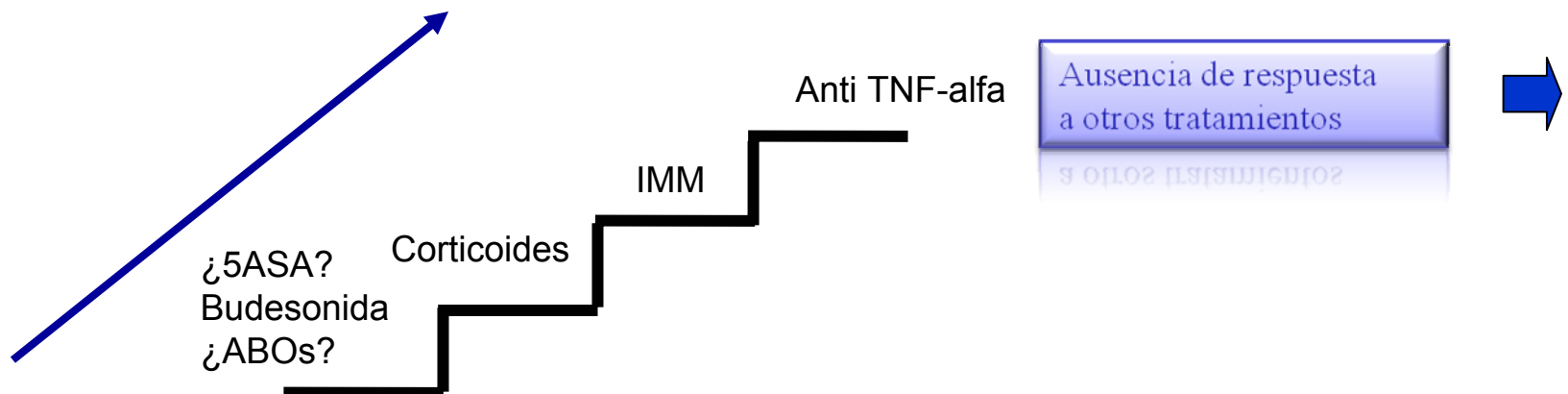


Uso compasivo



# Uso actual de los fármacos en la EC eficacia y limitaciones *anti TNF (adalimumab, infliximab, certolizumab)*

- Eficaces tanto en brote como en mantenimiento
  - Inducción: respuesta > 60-70%, remisión 40%
  - Mantenimiento: 40%
- Pero...
  - Coste elevado
  - Ciertas “dudas” sobre seguridad a largo plazo
- Indicaciones actuales (“step-up”)



# Uso actual de los fármacos en la EC: indicaciones anti TNF

- Recomendaciones GETECCU y AGA

- **Enfermedad luminal**

- esteroide dependiente **sin respuesta** a IMM. *Grado A.*
- brote moderado-grave **refractario** (o intolerante) a esteroides. *Grado A.*
- brote grave (paciente ingresado) **refractario** a esteroides. *Grado C.*
- Mantenimiento de la remisión inducida por terapia biológica. *Grado A.*

- **Enfermedad fistulosa**

- fístulas perianales o rectovaginales **sin respuesta** a tratamiento con IMM y ABOs, previa valoración quirúrgica. Considerar uso precoz. *Grado A*
- Mantenimiento de la remisión inducida por terapia biológica. *Grado A.*

- **Manifestaciones extraintestinales refractarias.**

# Uso actual de los fármacos en la EC *anti TNF (adalimumab, infliximab, certolizumab)*

- Este uso “clásico” (último escalón, “tardío”), ¿modifica la historia natural de la EC?
  - ↓ complicaciones
  - ↓ hospitalizaciones

¡¡Cicatrización lesiones!!

- Ha demostrado su capacidad para alterar la historia natural en otras enfermedades.

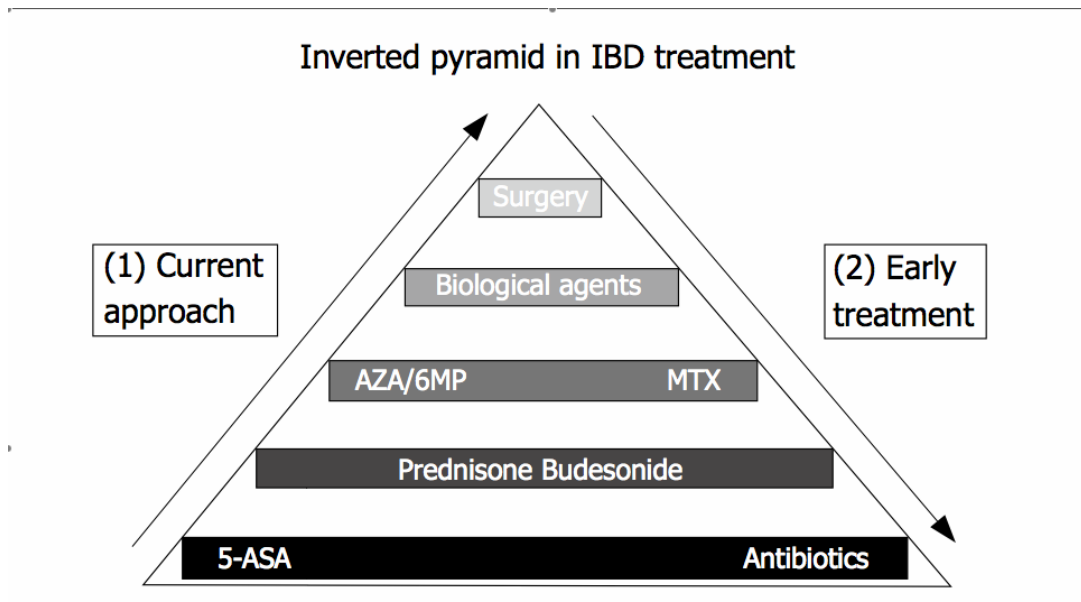


¿El uso habitual de anti TNF (último eslabón de tratamiento) podría modificar la historia natural?

*... La estrategia de tratamiento actual de la EC no modifica claramente su historia natural...*

... La estrategia de tratamiento actual de la EC no modifica claramente su historia natural...

¿Podría el uso PRECOZ de fármacos potentes modificar la historia natural de la enfermedad de Crohn?



**Figure 1** Inverted pyramid. Represents two different treatments approaches in IBD: (1) Current practice: Initially treatment with 5-ASA and antibiotics and then depends on the responsiveness scale to steroids, immunomodulators and biological agents. (2) Top-Down strategy: New tendencies. Initially aggressive treatment with early immunosuppression and biological therapy.

### Dos estrategias posibles:

- *Uso precoz de IMM (azatioprina)*
- *Uso precoz de biológicos (anti TNF)*

# Uso PRECOZ de la azatioprina ¿podría cambiar la historia natural?

- Estudios en niños (\*):
  - 55 niños en brote, randomizados a PDN + MP o placebo
  - 18 meses: grupo MP
    - Menos esteroides
    - Menos recaídas (9% Vs 47%)
- Estudios en adultos;
  - Aza disminuye tasa recurrencia pos cirugía
  - Step-up Vs Top-down



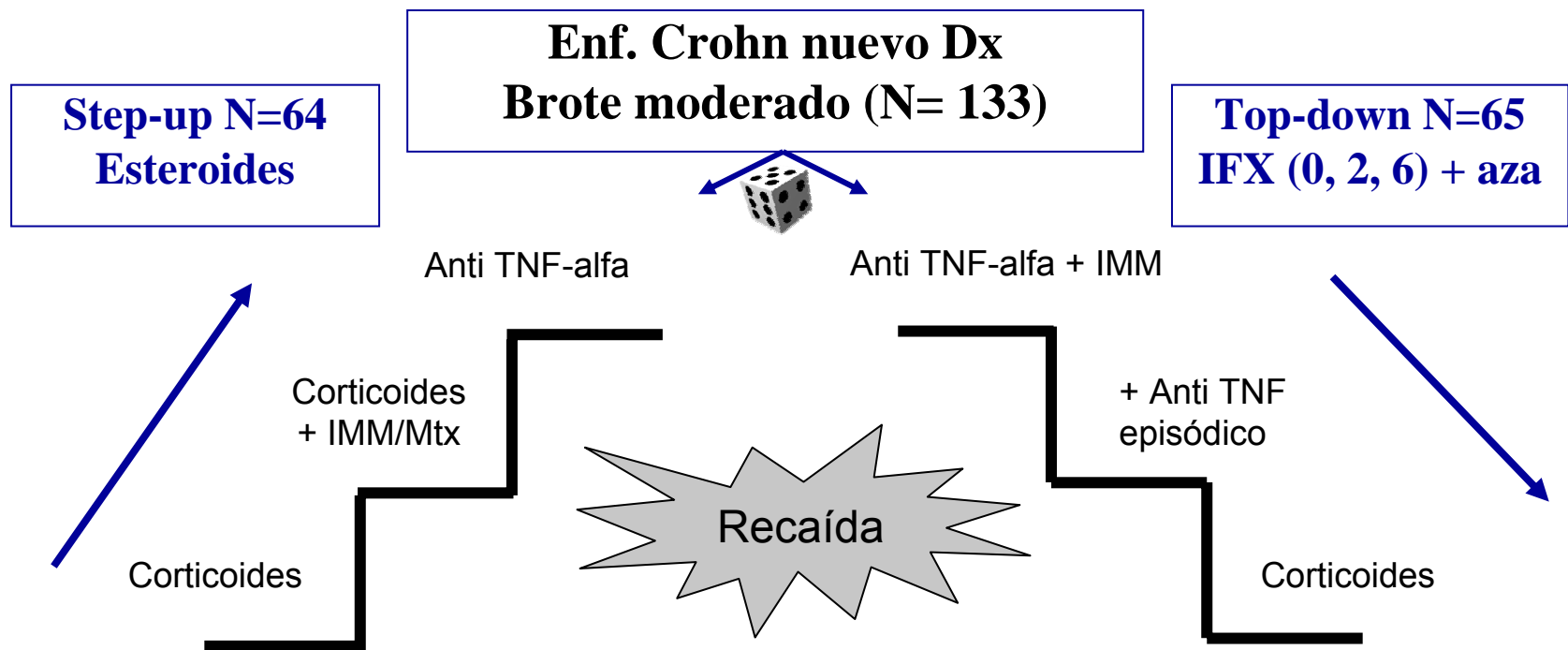
¿¿ ¿¿????

esperar nuevos estudios, ya en marcha...

(\*) Markovitz Gastro 00

# Uso PRECOZ de los agentes anti TNF ¿podría cambiar la historia natural?

- Demostrado en otras patologías
- Datos iniciales en la EC;



# Eficacia Top-down frente a Step-up:

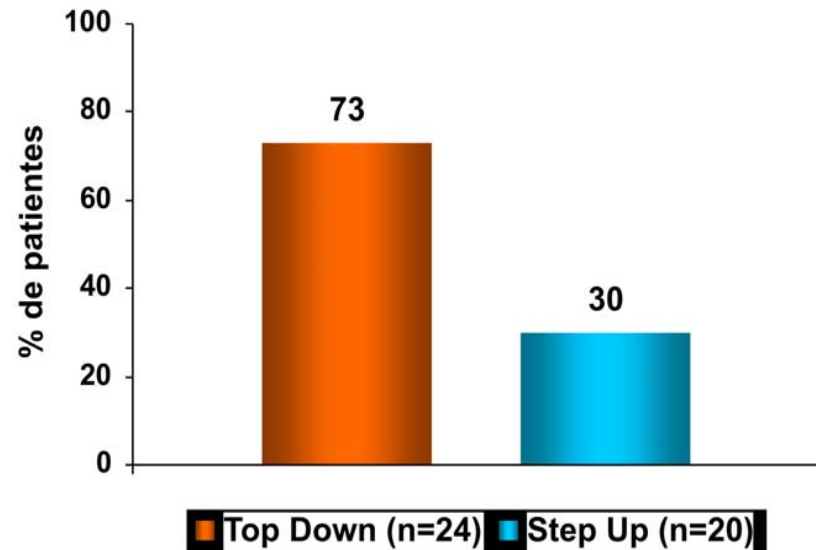
- Variable principal: remisión sin esteroides (12 meses):
  - Step-up: 42%
  - Top-down: 62%



Evita esteroides: n° medio de días con esteroides/paciente

	Año 1	Total
<i>Step-up</i>	70,2	79,7
<i>Top-down</i>	0,54	5,6

- Cicatrización mucosa (2 años):
  - Top-down: 73%
  - Step-up: 30%

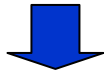




# Eficacia Top-down frente a Step-up:

– Variable principal: remisión sin esteroides (12 meses):

- Step-up: 42%
- Top-down: 62%

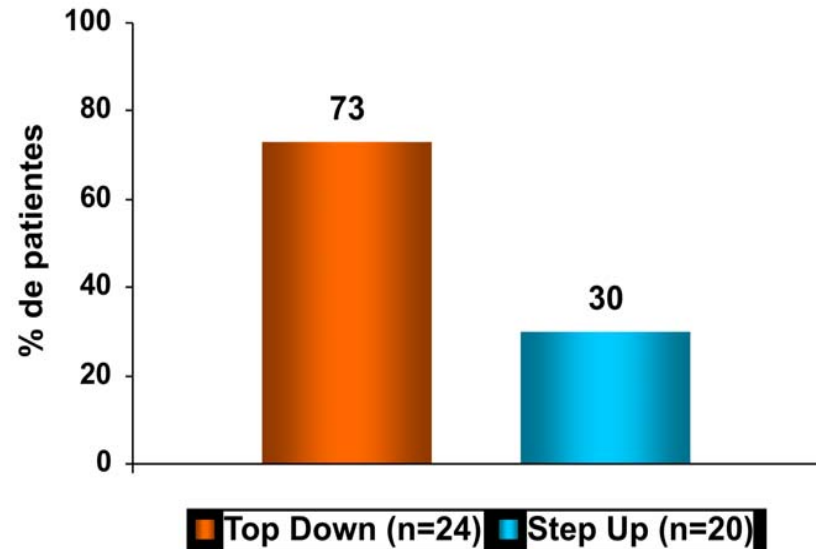


Evita esteroides: n° medio de días con esteroides/paciente

	Año 1	Total
<i>Step-up</i>	70,2	79,7
<i>Top-down</i>	0,54	5,6

– Cicatrización mucosa (2 años):

- Top-down: 73%
- Step-up: 30%



# ¿Problemas de las nuevas estrategias?

- **Seguridad**

- Azatioprina: “bastante” segura; bajo riesgo de infecciones serias, ¿linfoma?
- Anti TNF “relativamente” seguros (infecciones, tumores?), a largo plazo menos conocida
- Azatioprina + anti TNF; mayor riesgo probablemente

- **Coste**

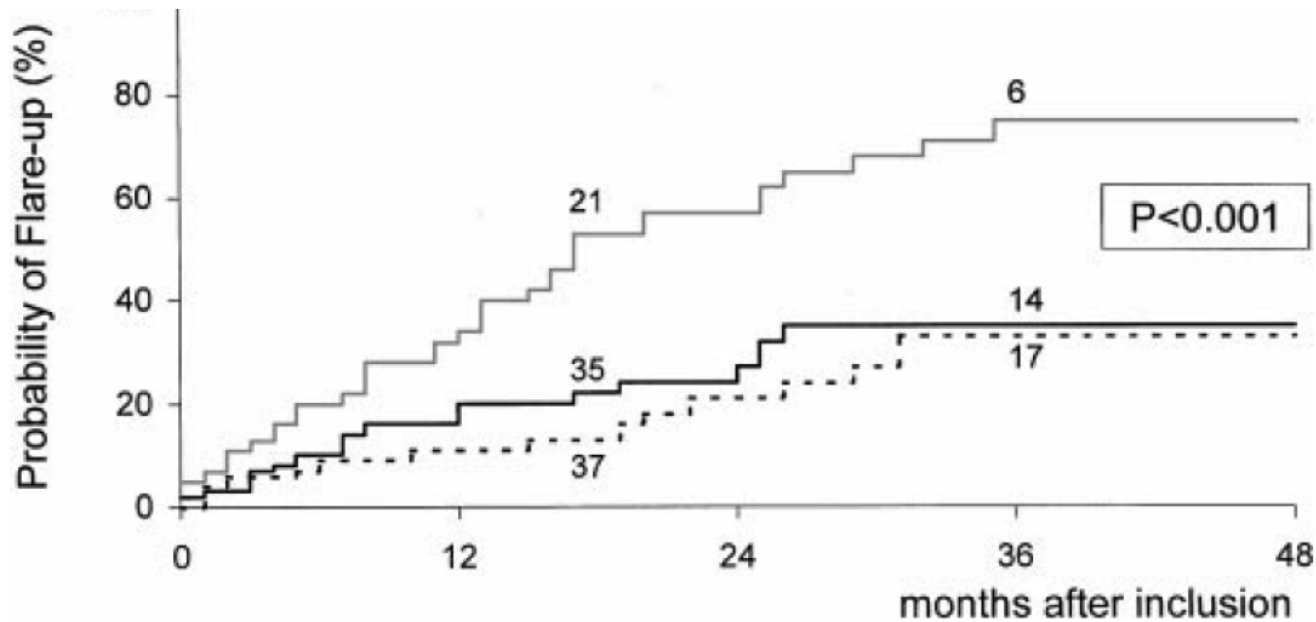


*... No olvidemos su elevada eficacia y sopesar también los efectos 2º de otros fármacos...*

¿Podemos hacer algo más para modificar la historia natural de la EC?

# ¿Podemos hacer algo más para modificar la historia natural de la EC?

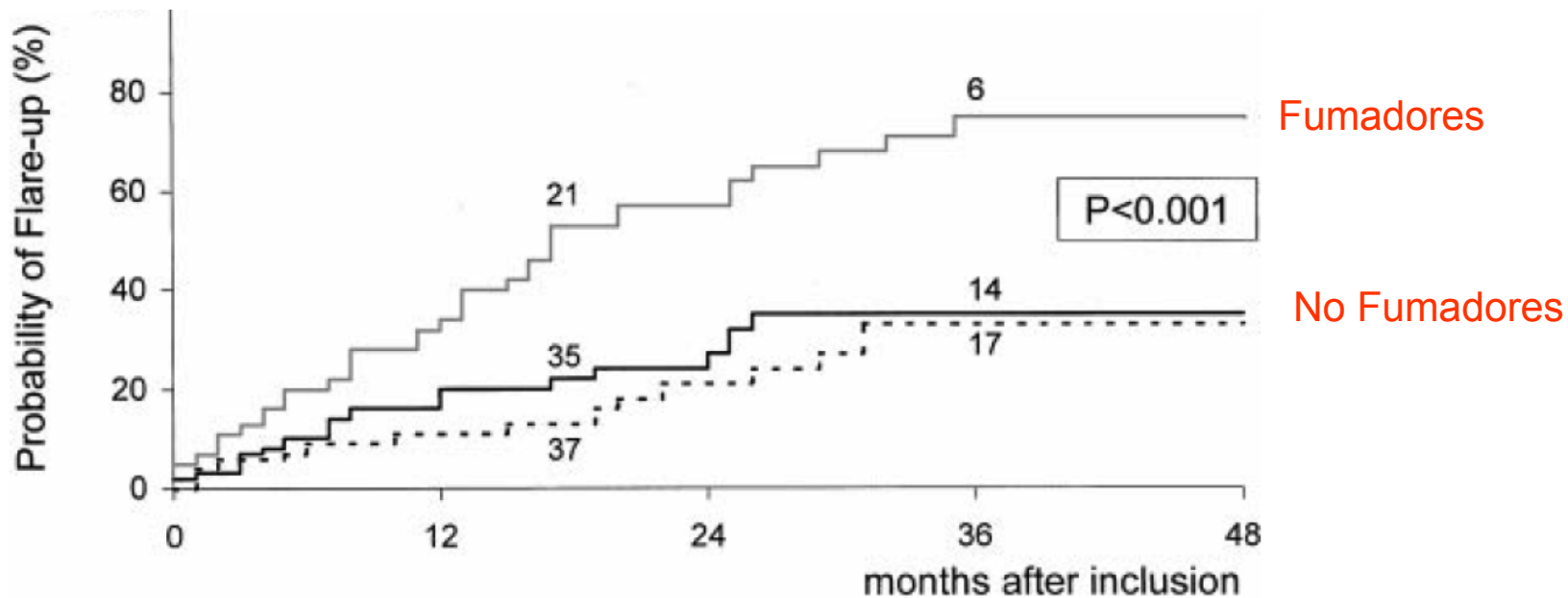
¡SÍ!



??????????

# ¿Podemos hacer algo más para modificar la historia natural de la EC?

!!!Tabaco!!!



# Tabaco y enfermedad de Crohn

- Eleva la probabilidad de sufrir una EC
- Complica el curso de la EC
  - Más brotes
  - Menor respuesta a tratamientos (IFX)
  - Más cirugía
  - Mas recurrencia
- Su retirada mejora la evolución; efecto similar a la toma de inmunomoduladores

“MENSAJES PARA LLEVAR A CASA”

# “MENSAJES PARA LLEVAR A CASA”

- La EC tiene un gran impacto personal y social.
- Dejar de fumar es esencial, en todos los pacientes...
- “Todavía” no se recomienda cambiar de estrategia terapéutica; en la mayoría de pacientes el tratamiento debe ser el “clásico” (según gravedad y síntomas, “step-up”)
- No obstante... en algunos pacientes está justificado el comienzo precoz con “fármacos potentes” (azatioprina o incluso biológicos).
- Estudios futuros aclararán estos puntos; hasta entonces...



# “MENSAJES PARA LLEVAR A CASA”

## !!! Individualizar!!!

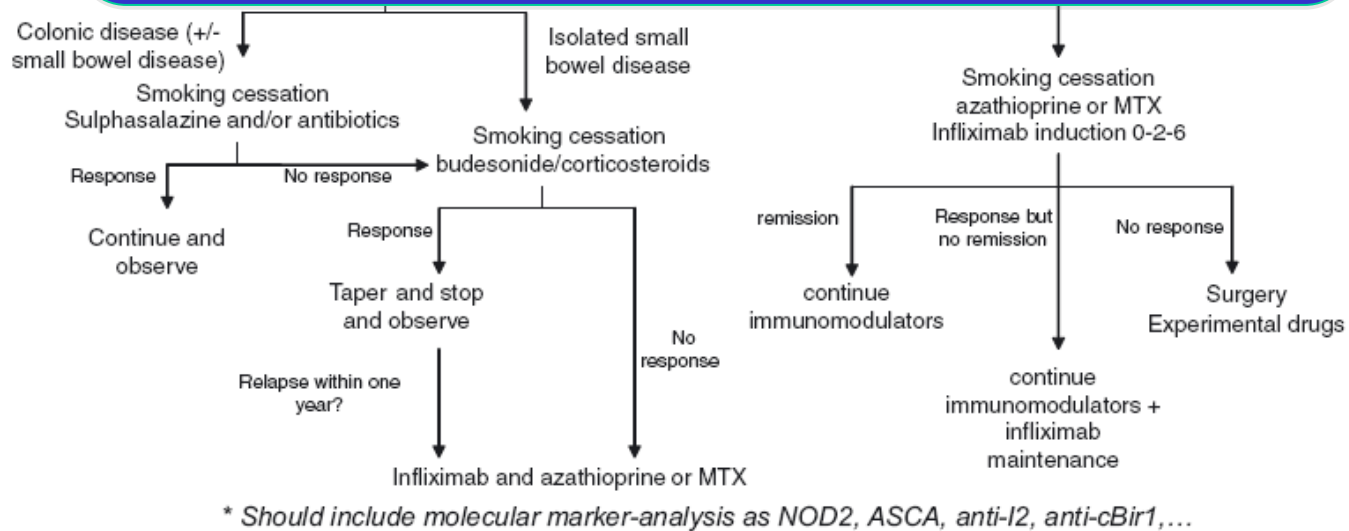


Figure 2. Flowchart representing *ideal future clinical practice* clinical practice for management of Crohn's disease patients with respect to natural history of progression of disease.



**Muchas gracias por vuestra atención!!**