

ESTUDIO PILOTO SOBRE LA UTILIDAD DE LA MONITORIZACIÓN DE NIVELES Y ANTICUERPOS ANTI-INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN PRÁCTICA CLÍNICA. ESTUDIO “INFLIXILEVEL”.

PILOT STUDY ON THE USEFULNESS OF MONITORING ANTI-INFLIXIMAB LEVELS AND ANTIBODIES IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN CLINICAL PRACTICE.

T. Valdés-Delgado, F. Argüelles-Arias, M.F. Guerra-Veloz, V. Merino, B. Maldonado-Pérez, L. Castro-Laria, Á. Caunedo-Álvarez

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Resumen

Introducción y objetivos: la medición de los niveles séricos y anticuerpos de los biológicos supone una nueva herramienta para optimizar la terapia en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Analizamos, según práctica clínica, la utilidad de la medición de niveles y anticuerpos de Infiximab en nuestro centro.

Material y métodos: estudio observacional y prospectivo constituido por pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con infliximab entre julio de 2016 a julio de 2017. Se realizaron entre 2-3 mediciones de los niveles valle del fármaco y sus anticuerpos en suero y se ajustó la terapia según el algoritmo propuesto en el estudio TAXIT (rango terapéutico aceptado 3-7 mcg/ml) y la clínica del paciente.

Resultados: se incluyeron 157 pacientes. En un 75,7% se disponían de dos determinaciones. En un 22,3% (35/157) de los casos, los niveles estaban en rango terapéutico. En todos estos casos se decidió mantener el tratamiento. En un 35,7% (56/157) de los pacientes, los niveles estaban por encima del rango terapéutico. once pacientes desintensificaron tratamiento por encontrarse clínicamente bien y a diez se les cambió de tratamiento. En un 42% (66/157) los niveles estaban en rango infraterapéutico. En 18 casos intensificaron tratamiento por no estar en remisión clínica. En siete pacientes se suspendió tratamiento por desarrollar anticuerpos y se les cambió a otro fármaco, y en cuatro casos se retiró el tratamiento por remisión clínica mantenida.

Conclusiones: la determinación de los niveles infliximab añade a la práctica clínica habitual un parámetro objetivo para individualizar el ajuste de los tratamientos terapéuticos aunque se necesita seguir la evolución de nuestra cohorte de pacientes para saber si es realmente eficaz.

Palabras clave: niveles de infliximab, anticuerpos de infliximab, monitorización de niveles, infliximab.

CORRESPONDENCIA

Teresa Valdes Delgado
Avenida Doctor Fedriani 3, 41007 Sevilla, España.
teresavaldes4@hotmail.com

Fecha de envío: 19/11/2017
Fecha de aceptación: 13/03/2018

Abstract

Introduction and aims of this study: the measurement of serum levels and antibodies of biologics is a new tool to optimize therapy in patients with inflammatory bowel disease. According to clinical practice, we analyzed the usefulness of measuring infliximab levels and antibodies in our center.

Material and methods: observational and prospective study of patients with inflammatory bowel disease undergoing treatment with infliximab between July 2016 and July 2017. Between 2-3 measurements of the valley levels of the drug and its serum antibodies were carried out and the therapy was adjusted according to the algorithm proposed in the TAXIT study (accepted therapeutic range 3-7 mcg/ml) and the patient's history.

Results: the study included 157 patients. In 75.7% of cases it was possible to determine both the serum levels and antibodies. In 22.3% (35/157) of cases, the levels were in the therapeutic range. In all these cases, it was decided to continue the treatment. In 35.7% (56/157) of patients, the levels were above the therapeutic range. Treatment was deintensified in 11 patients because they were clinically well and changed in 10 patients. In 42% (66/157) of cases the levels were in the infra-therapeutic range. In 18 cases treatment was intensified because there was no clinical remission. In 7 patients, treatment was stopped because of antibody development and changed to another drug, and in 4 cases treatment was withdrawn because of sustained clinical remission.

Conclusions: the determination of infliximab levels adds to the usual clinical practice an objective parameter to individualize the adjustment of the therapeutic treatments although it is necessary to follow the evolution of our cohort of patients to know if it is really effective.

Keywords: infliximab levels, infliximab antibodies, level monitoring, infliximab.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un desorden crónico autoinmune caracterizado por una inflamación intestinal recidivante. Además de presentar un gran impacto en la calidad de vida, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son patologías frecuentes, con una alta prevalencia en España¹. En la última década la incidencia de la EII en Andalucía se ha duplicado y es similar a la del resto del país y Europa².

No se conoce con exactitud su etiopatogenia, si bien una de las citocinas más involucradas en la cascada inflamatoria es el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α). Se sabe que es un mediador del sistema inmune y un potente inductor de inflamación en la EII y otras enfermedades como la psoriasis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Su producción excesiva puede exacerbar estas enfermedades, por lo que el desarrollo de fármacos que lo inhiben supone un avance terapéutico muy importante^{1,3}. No todos los anti-TNF son iguales, la mayoría son anticuerpos monoclonales

y se dividen en dos grupos: los de la clase IgG1 como infliximab (anticuerpo monoclonal quimérico, 25% murino), adalimumab y golimumab (anticuerpos monoclonales totalmente humanos) y aquellos constituidos por un fragmento de anticuerpo como el certolizumab⁴. Estos fármacos tienen la ventaja de no poseer toxicidad intrínseca ya que se desdoblaron en aminoácidos, pero sí la desventaja de presentar inmunogenicidad porque casi todas las proteínas terapéuticas inducen una respuesta de anticuerpos contra ellas, ya que el organismo las detecta como moléculas extrañas^{1,3}. Las consecuencias clínicas de esta formación de anticuerpos (denominados anticuerpos anti-drogas [ADA] o anticuerpos anti-medicamentos) varían según el tipo de anticuerpo presente. Así se han descrito dos tipos de anticuerpos: los anticuerpos neutralizantes que son aquellos que se unen al sitio activo del fármaco, inhibiendo su función y neutralizándolo. La consecuencia de esto es que la eficacia puede verse disminuida y llevando al fallo terapéutico^{3,5}. Y los anticuerpos no neutralizantes que son los que se unen al fármaco pero sin neutralizarlo. En este caso pueden formar inmunocomplejos que cambian la farmacocinética del fármaco afectando así a su eficacia terapéutica^{3,5}.

La presencia de ADA frente a los diferentes anti-TNF es variable, siendo del 25,3% para infliximab (IFX), 12,7% para adalimumab, 3,8% para golimumab y 1,2% para etanercept⁶.

El tratamiento biológico dirigido a anti-TNF es el más empleado en la práctica clínica y la experiencia acumulada durante casi 2 décadas ha obtenido muy buenos resultados. Sin embargo, hasta en un 15-20% de los casos existe un fallo primario (no se consigue respuesta tras la dosis de inducción) y en un 20-25% fallo secundario (pérdida de la respuesta tras haberla obtenido durante un tiempo)⁷. A día de hoy, alrededor de un 30% de los pacientes precisan la toma de estos fármacos biológicos², lo que supone un 10-15% del consumo total de medicamentos en los hospitales⁸.

Con el paso del tiempo y su uso tan amplio, se han conseguido implementar medidas que mejoran los resultados, como dosificar su administración según esquemas prediseñados y no a demanda, o añadir inmunosupresores. Así, la medición de los niveles séricos de IFX y anticuerpos anti-IFX parece conseguir una monitorización terapéutica individualizada añadiendo un parámetro objetivo a la clínica y adaptando la cantidad de fármaco a la respuesta del paciente, consiguiendo con ello optimizar al máximo el tratamiento⁹. A pesar del gran consumo que representa, la monitorización de sus niveles no está incorporada en muchos hospitales de forma sistemática a la práctica clínica. No obstante, hay ya estudios que han demostrado que una estrategia basada en la monitorización de estos niveles (los niveles séricos de fármaco en el valle se relacionan con respuesta clínica en la mayoría de los casos) es más efectiva que un tratamiento empírico, y sin un impacto negativo en la eficacia⁹⁻¹².

Desde hace algunos meses disponemos de la infraestructura para medir niveles de IFX en nuestro hospital. Por ello, el objetivo de nuestro estudio es pilotar, según práctica clínica, la utilidad de la medición de niveles y anticuerpos de IFX en nuestro centro.

Material y métodos

Se trata de un estudio piloto, observacional y prospectivo constituido por una cohorte de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con IFX. Se realizaron, de forma rutinaria, entre dos a tres mediciones de los niveles valle del fármaco y sus anticuerpos en suero. La medición de los niveles se realizó a todos los pacientes en tratamiento con IFX de forma consecutiva, sin seguir un esquema definido de medición (se medían niveles cuando acudían a recibir su tratamiento). Sólo los pacientes que iniciaban el tratamiento, tenían un esquema definido (se les midió a la semana 14, tras la dosis de inducción, y posteriormente a las semanas 22 y 30).

La muestra de suero de los pacientes la obtenía la enfermera de la unidad de día, el mismo día que el paciente iba al hospital a infundirse IFX, de esta forma se medía la cantidad mínima de fármaco en sangre, los considerados como niveles valle. Los ADA sólo se midieron cuando la concentración de niveles de IFX en sangre era menor de 0,01 mcg/ml. Para la medición se utilizó el test de ELISA que consiste en un inmunoanálisis antígeno-anticuerpo, concretamente el Kit PROMONITOR®, en la farmacia del hospital. Éste es fácilmente reproducible en los laboratorios de inmunología y/o bioquímica. Se ajustó la terapia según el algoritmo propuesto en el estudio TAXIT⁷ (rango terapéutico aceptado 3-7 mcg/ml) y la clínica del paciente (Figura 1). Además de los niveles de IFX y los ADA en correlación con la clínica del paciente, otras variables estudiadas fueron edad (criterio de inclusión mayores de 14 años), sexo, peso, enfermedad (EC o CU), clasificación de Montreal y afectación perianal. Se determinó que la intensificación se podía realizar acortando tiempo entre infusiones o bien aumentando dosis (intensificación por tiempo: 5 mg/Kg cada seis ó cada cuatro semanas; intensificación por dosis: 7,5 mg/Kg ó 10 mg/Kg cada ocho semanas) y la desintensificación se consideró como la administración del fármaco cada diez semanas.

Resultados

Se incluyeron 157 pacientes, un 56,6% (86/157) eran hombres con una edad media de 40,5±13,07 años. El 65,6% presentaban EC (103/157) y el 33,7% CU (53/157). El 33,7% (53/157) presentaban afectación perianal. En la mayoría de los casos, un 75,7% (119/157), se disponían de dos determinaciones. En un 22,3% (35/157) de los casos, los niveles estaban en rango terapéutico, media de 4,4±1,2 mcg/ml. En todos estos casos se decidió mantener el tratamiento (misma dosis y mismo intervalo), ya que estaban en remisión. En un 35,7% (56/157) de los pacientes, los niveles estaban por encima de los considerados apropiados (12,9±5,2 mcg/ml). De estos, once pacientes desintensificaron el tratamiento por encontrarse clínicamente bien y a diez se les cambió de tratamiento, cinco pasaron a vedolizumab y los otros cinco cambiaron a adalimumab, según el algoritmo en esta situación está establecido cambio de diana terapéutica, es decir, optar por otro fármaco con un mecanismo de acción diferente, que no sea bloquear el TNF, pero en nuestro caso, cinco de ellos cambiaron a adalimumab (anti-TNF) por presentar manifestaciones extraintestinales o bien por decisión propia, prefiriendo una administración subcutánea y no intravenosa. En un 42% (66/157) los niveles estaban en rango infraterapéutico (1±0,9 mcg/ml). De ellos, en 18 casos (11,5%) se decidió intensificar tratamiento por no estar en remisión clínica. En siete pacientes se suspendió IFX por desarrollar anticuerpos (anticuerpos neutralizantes) y se cambió de tratamiento, y en cuatro casos se retiró el tratamiento por remisión clínica mantenida (tanto clínica como de la mucosa).

En cuanto a reacciones adversas, cuatro suspendieron el tratamiento, tres de ellos por prurito y reacción urticariforme y el restante por infección recurrente (herpes). En resumen y, según la actitud terapéutica tomada, la mayoría de los pacientes mantuvieron IFX a la misma dosis, cinco retiraron IFX, 18 intensificaron IFX, once

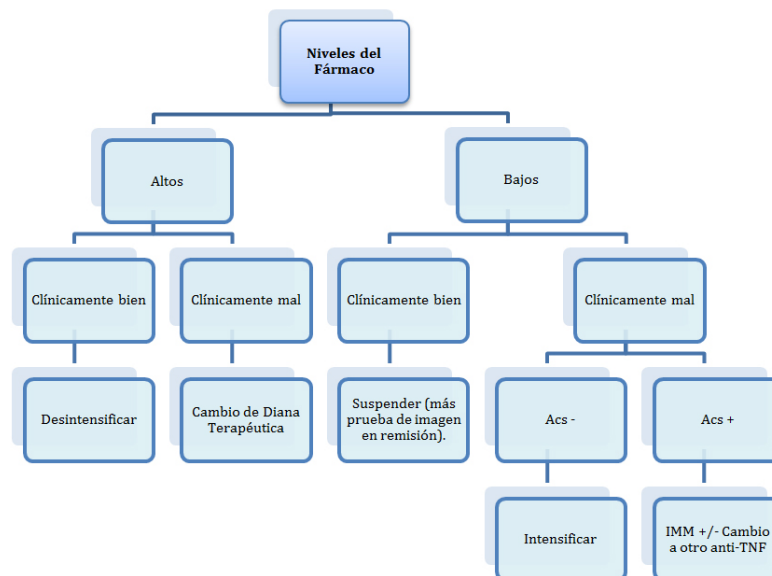


Figura 1

Esquema de actuación en la terapia con anti-TNF⁸.

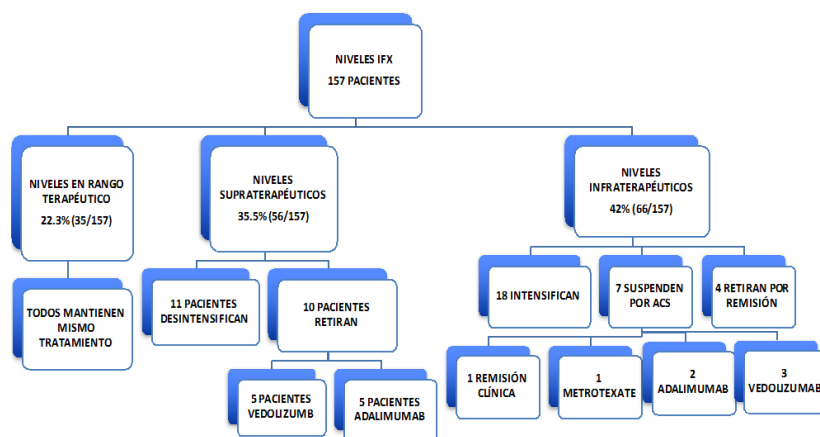


Figura 2 Flujograma con la actitud terapéutica seguida según niveles IFX y clínica del paciente.

desintensificaron IFX y 16 cambiaron de tratamiento (diez pacientes por niveles supratrapéuticos y seis pacientes por formación de ADA). Ver flujograma de actuación (Figura 2).

Discusión

Nuestro estudio pretende analizar los resultados iniciales tras la implementación de la medición de los niveles en los pacientes con IFX y valorar si la optimización del tratamiento mediante la determinación de los niveles de IFX y sus anticuerpos es útil y aplicable en la práctica clínica. Esta determinación añade, al manejo habitual de los pacientes con EII, un parámetro objetivo para individualizar el ajuste de los tratamientos terapéuticos¹³. El principal objetivo de esta medición es evitar que el paciente sea expuesto a cambios terapéuticos que no sean eficaces, lo que conlleva por un lado, una pérdida de tiempo en su proceso de tratamiento y por otro, un gasto farmacológico innecesario¹⁴.

De nuestros resultados debemos destacar que menos de 1/3 de los pacientes con IFX están en rango terapéutico, algo llamativo, y que más del 40% están en rango infraterapéutico. Estos datos no son similares a los de otros estudios⁹⁻¹² y no encontramos una explicación razonable para ello. En cualquier caso, es cierto que todos nuestros pacientes con niveles en rango estaban controlados desde el punto de vista clínico, por lo que no se consideró ningún cambio. No obstante, en cincuenta casos se decidió algún cambio terapéutico, no sólo en función de los niveles sino también apoyados en la clínica. Esta decisión no la hemos podido analizar en este estudio preliminar pero sin duda, se debe valorar, y es nuestro siguiente objetivo, si esta medida ha resultado más eficaz o no. Sí podemos comentar que de los diez pacientes con niveles supratrapéuticos, en cinco casos se cambió a vedolizumab, consiguiéndose respuesta en dos de ellos. Y de los otros cinco que fueron cambiados a adalimumab tres han conseguido respuesta. Evidentemente, estos resultados son muy preliminares y no se pueden sacar conclusiones. Además, no se decidió actuar en todos

los pacientes con niveles fuera de rango, ya que lo que pretendíamos era tener una fotografía de cuál era la distribución de nuestros pacientes en función de los niveles y utilizar esta medición como apoyo para la toma de decisiones terapéuticas, sobre todo, en los pacientes con pérdida de respuesta. Desde nuestro punto de vista y a raíz de estos resultados iniciales, donde es más evidente que se deben medir los niveles es en este grupo de pacientes. Y si se decide medir niveles en todos los pacientes, parece claro que aquellos con niveles supratrapéuticos o con niveles no detectables y que estén controlados, se pueden beneficiar de retirar o desintensificar tratamiento^{15,16}.

Es cierto que las guías internacionales de EII recomiendan empíricamente intensificación de tratamiento ante fracaso terapéutico primario o secundario¹⁷, si bien, cada vez más se han ido teniendo en cuenta otros factores como datos analíticos o endoscópicos y, últimamente, la medición de niveles, añadiendo a la práctica clínica habitual un parámetro objetivo para individualizar el ajuste de los tratamientos terapéuticos. No obstante, destacar que en nuestro estudio teóricamente se debería haber cambiado la actitud en todos los pacientes con niveles supra e infraterapéuticos, que son 122, pero en la práctica clínica se han hecho en menos porque los niveles del fármaco no tienen por qué ser determinantes, son una herramienta objetiva más que nos ayuda a los clínicos de cara a la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes con EII.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones importantes. Al tratarse de un estudio en práctica clínica, algunas decisiones terapéuticas se han ido implementando según el investigador sin ajustarse en algún caso al protocolo establecido, lo que supone una desviación del mismo que debe ser analizado al finalizar el estudio. Además, para conseguir una actuación más efectiva que la aquí expuesta (ya que la valoración clínica ha sido a criterio del investigador), hay que combinar la cuantificación de los niveles junto con parámetros clínicos objetivos (CDAI/Harvey Bradshaw para EC, Mayo Score para CU) y valores analíticos como la PCR.

Conclusiones

En conclusión, con estos resultados, hemos obtenido una fotografía de cómo están nuestros pacientes distribuidos según niveles de IFX, destacando que menos de los esperados están en rango terapéutico. Hemos podido tomar decisiones en los pacientes en remisión clínica y con fallo a respuesta por lo que parece que la medición de niveles podría ser una medida eficaz en los pacientes con IFX en nuestra práctica clínica para optimizar el tratamiento. No obstante, nuestros resultados son absolutamente preliminares y se necesita conocer cómo han evolucionado los pacientes tras las decisiones adoptadas para concluir si es realmente útil o no.

Bibliografía

1. Elberdín Pazos L, Outeda Macías M, Salvador Garrido P, Martín Herranz MI. Pharmacokinetic monitoring as a new tool to individualize anti-TNF therapy. *Farm Hosp* 2014; 38 (2): 83-5.
2. Chaaro Benallal D, Guerra Veloz MF, Argüelles-Arias F, Benítez JM, Perea Amarillo R, Iglesias E, et al. Evolution of the incidence of inflammatory bowel disease in Southern Spain. *Rev Esp Enferm Dig* 2017; 109 (11): 757-760.
3. Brinks V, Jiskoot W, Schellekens H. Immunogenicity of Therapeutic Proteins: The Use of Animal Models. *Pharm Res* 2011; 28: 2379-2385.
4. Levin A, Wildenberg ME, van den Brink GR. Mechanism of Action of Anti-TNF. Therapy in inflammatory. Bowel Disease. *J Crohns and Colitis* 2016; 10 (8): 989-97.
5. Schellekens H. Immunogenicity of Therapeutic Proteins: Clinical Implications and Future Prospects. *Clin Ther* 2002; 24 (11):1720-1740.
6. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, Duan L, Taroumian S, Kretzmann B, et al. Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: Impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. A systematic review and meta-analysis. *BioDrugs* 2015; 29 (4): 241-58.
7. Vande Castele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compennolle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 148 (7): 1320-9.
8. Van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, Dijkstra G, van Bodegraven AA, Fidder HH, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti- TNF alpha therapy: results from the COIN study. *Gut* 2014; 63 (1): 72-9.
9. García Ruiz de Morales JM, Pascual-Salcedo D, Llinares Tello F, Valor Méndez L. Tratamiento con fármacos anti-TNF: utilidad de la monitorización de niveles de fármaco y anticuerpos antifármaco en la práctica clínica. *Med Clin* 2016; 147 (9): 410-6.
10. Martelli L, Olivera P, Roblin X, Attar A, Peyrin-Biroulet L. Cost-effectiveness of drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Gastroenterol* 2017; 52 (1): 19-25.
11. Velayos FS, Kahn JG, Sandborn WJ, Feagan BG. A test-based strategy is more cost effective than empiric dose escalation for patients with Crohn's disease who lose responsiveness to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (6): 654-66.
12. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut* 2014; 63 (6): 919-27.
13. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Ainsworth MA. Optimizing Treatment with TNF Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease by Monitoring Drug Levels and Antidrug Antibodies. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22(8): 1999-2015.
14. Selinger CP, Lenti MV, Clark T, Rafferty H, Gracie D, Ford AC, et al. Infliximab Therapeutic Drug Monitoring Changes Clinical Decisions in a Virtual Biologics Clinic for Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017; 23(12): 2083-2088.
15. Mitrev N, Vande Castele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, Moore GT, et al. IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(11-12):1037-1053.
16. Vande Castele N, Herfarth H, Katz J, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Therapeutic Drug Monitoring in the Management of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017; 153(3): 835-857.
17. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: When to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 199-212.