



# Gastroenterología y Hepatología



<https://www.elsevier.es/gastroenterologia>

## 73 - EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO SECUENCIAL DE UN SEGUNDO Y TERCER FÁRMACO ANTI-TNF EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII): RESULTADOS DEL REGISTRO ENEIDA

M.J. Casanova<sup>1</sup>, M. Chaparro<sup>1</sup>, M. Mínguez<sup>2</sup>, E. Ricart<sup>3</sup>, C. Taxonera<sup>4</sup>, S. García-López<sup>5</sup>, J. Guardiola<sup>6</sup>, A. López-San Román<sup>7</sup>, E. Iglesias<sup>8</sup>, B. Beltrán<sup>9</sup>, B. Sicilia<sup>10</sup>, M.I. Vera<sup>11</sup>, J. Hinojosa<sup>12</sup>, S. Riestra<sup>13</sup>, E. Domènech<sup>14</sup>, X. Calvet<sup>15</sup>, J.L. Pérez-Calle<sup>16</sup>, M.D. Martín-Arranz<sup>17</sup>, X. Aldeguer<sup>18</sup>, M. Rivero<sup>19</sup>, D. Monfort<sup>20</sup>, J. Barrio<sup>21</sup>, M. Esteve<sup>22</sup>, L. Márquez<sup>23</sup>, R. Lorente<sup>24</sup>, E. García-Planella<sup>25</sup>, L. de Castro<sup>26</sup>, F. Bermejo<sup>27</sup>, O. Merino<sup>28</sup>, A. Rodríguez-Pérez<sup>29</sup>, P. Martínez-Montiel<sup>30</sup>, M. Van Domselaar<sup>31</sup>, G. Alcaín<sup>32</sup>, M. Domínguez-Cajal<sup>33</sup>, C. Muñoz<sup>34</sup>, F. Gomollón<sup>35</sup>, L. Fernández-Salazar<sup>36</sup>, M.F. García-Sepulcre<sup>37</sup>, I. Rodríguez-Lago<sup>38</sup>, A. Gutiérrez<sup>39</sup>, F. Argüelles-Arias<sup>40</sup>, C. Rodríguez<sup>41</sup>, G.E. Rodríguez<sup>42</sup>, L. Bujanda<sup>43</sup>, J. Llaó<sup>44</sup>, P. Varela<sup>45</sup>, L. Ramos<sup>46</sup>, J.M. Huguet<sup>47</sup>, P. Almela<sup>48</sup>, P. Romero<sup>49</sup>, M. Navarro-Llavat<sup>50</sup>, Á. Abad<sup>51</sup>, P. Ramírez-de la Piscina<sup>52</sup>, A.J. Lucendo<sup>53</sup>, E. Sesé<sup>54</sup>, R.E. Madrigal<sup>55</sup>, M. Charro<sup>56</sup>, A. García-Herola<sup>57</sup>, R. Pajares<sup>58</sup>, S. Khorrami<sup>59</sup> y J.P. Gisbert<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, IIS-IP, Universidad Autónoma de Madrid y CIBEREHD, Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valencia. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínic i Provincial, CIBEREHD y IDIBAPS, Barcelona. <sup>4</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid. <sup>5</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet y CIBEREHD, Zaragoza. <sup>6</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona. <sup>7</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. <sup>8</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. <sup>9</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario y Politécnico de La Fe y CIBEREHD, Valencia. <sup>10</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Burgos. <sup>11</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. <sup>12</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Manises. <sup>13</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. <sup>14</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol y CIBEREHD, Badalona. <sup>15</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí y CIBEREHD, Sabadell. <sup>16</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. <sup>17</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz e Instituto de Investigación de La Paz (IdiPaz), Madrid. <sup>18</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona. <sup>19</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla e IDIVAL, Santander. <sup>20</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Consorci Sanitari de Terrassa. <sup>21</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. <sup>22</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Mútua Terrassa y CIBEREHD, Terrassa. <sup>23</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital del Mar, Barcelona. <sup>24</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Ciudad Real. <sup>25</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. <sup>26</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. <sup>27</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Fuenlabrada e Instituto de Investigación de La Paz (IdiPaz), Madrid. <sup>28</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Cruces, Baracaldo. <sup>29</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Salamanca. <sup>30</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. <sup>31</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Torrejón. <sup>32</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. <sup>33</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General San Jorge, Huesca. <sup>34</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Basurto, Bilbao. <sup>35</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. <sup>36</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Valladolid. <sup>37</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Elche. <sup>38</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Galdakao-Usansolo, Galdakao. <sup>39</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Alicante y CIBEREHD, Alicante. <sup>40</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. <sup>41</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Navarra, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona.

<sup>42</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. <sup>43</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Donostia, Instituto Biodonostia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU) y CIBEREHD, San Sebastián. <sup>44</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Althaia Xarxa Assistencial Universitària de Manresa. <sup>45</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón. <sup>46</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna. <sup>47</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. <sup>48</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Castellón. <sup>49</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Santa Lucía, Murcia. <sup>50</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí. <sup>51</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Viladecans. <sup>52</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Álava, Vitoria. <sup>53</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General de Tomelloso. <sup>54</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lérida. <sup>55</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de Palencia. <sup>56</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Royo Villanova, Zaragoza. <sup>57</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Marina Baixa, Alicante. <sup>58</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid. <sup>59</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

## Resumen

**Introducción:** El objetivo del presente estudio fue investigar la eficacia y seguridad del uso secuencial de un segundo y tercer fármaco anti-TNF tras el fracaso o intolerancia al anti-TNF previo.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn (EC) o colitis ulcerosa (CU) incluidos en el registro ENEIDA (un registro prospectivo de pacientes de GETECCU) que cambiaron a otro fármaco anti-TNF tras presentar fallo primario (no respuesta o respuesta parcial), fallo secundario (pérdida de respuesta) o desarrollar intolerancia al fármaco anti-TNF previo. La eficacia, la pérdida de respuesta y la seguridad del segundo y tercer anti-TNF se evaluó utilizando los análisis de regresión logística, Kaplan-Meier y la regresión de Cox.

**Resultados:** Se incluyeron 1,122 pacientes que cambiaron a un segundo fármaco anti-TNF (50% varones, edad media al diagnóstico 31 años, 73% EC). Los motivos de suspensión del primer anti-TNF fueron: fallo primario (22%), fallo secundario (51%) e intolerancia (27%). En el corto plazo, 45% de los pacientes alcanzaron la remisión con el segundo anti-TNF. La tasa de remisión fue similar entre los pacientes con EC y CU (46% vs 41%,  $p = 0,06$ ). No se encontró diferencia en la tasa de remisión según la secuencia de administración del anti-TNF: infliximab-adalimumab o adalimumab-infliximab (42% vs 48%,  $p = 0,07$ ). Los factores asociados con una menor probabilidad de alcanzar la remisión con un segundo anti-TNF fueron: tratamiento combo (OR = 0,5 IC95% = 0,4-0,8), suspender el primer anti-TNF por fallo primario (vs intolerancia; OR = 0,6, IC95% = 0,4-0,9), y suspender el primer anti-TNF por fallo secundario (vs intolerancia; OR 0,6, IC95% = 0,5-0,9). La incidencia acumulada de pérdida de respuesta tras alcanzar la remisión con un segundo anti-TNF (mediana de seguimiento de 19 meses) fue 45%: 23% al año y 62% al segundo año de seguimiento. La incidencia de pérdida de respuesta al segundo anti-TNF fue 19% por paciente-año de seguimiento. Los factores asociados con un mayor riesgo de pérdida de respuesta fueron: CU vs EC (HR = 1,6; IC95% = 1,1-2,1;  $p = 0,005$ ) y tratamiento combo (HR = 2,4; IC95% = 1,8-3;  $p < 0,0001$ ). Un 15% de los presentaron efectos adversos (10% suspendieron el tratamiento). De los 71 pacientes que cambiaron a un tercer fármaco anti-TNF, 55% alcanzaron la remisión. La incidencia de pérdida de respuesta a un tercer anti-TNF fue 22% por paciente-año de seguimiento (mediana de seguimiento de 9 meses). Siete pacientes (11%) presentaron efectos adversos (uno suspendió el tratamiento).

**Conclusiones:** Casi la mitad de los pacientes que cambiaron a un segundo anti-TNF alcanzaron la remisión; no obstante, un importante número de éstos perdieron respuesta. Los factores asociados con pérdida de respuesta fueron el tipo de EII y el tratamiento combo. Aproximadamente 50% de los

pacientes que recibieron un tercer anti-TNF alcanzaron la remisión; sin embargo, un elevado porcentaje perdieron respuesta a lo largo del tiempo.