

Efectividad a largo plazo en práctica clínica real de Ustekinumab en Enfermedad de Crohn

Autor(es): Raquel Rodríguez Rodríguez. Aparato Digestivo. Hospital Universitario Infanta Elena. Madrid.

PALABRAS CLAVE: Ustekinumab. Enfermedad de Crohn. Efectividad.

KEYWORDS: *Ustekinumab. Crohn Disease. Effectiveness.*

Especialidades: Aparato digestivo, Farmacología, Medicina General

Enlace revista original: <https://doi.org/10.1111/apt.15958>

ABSTRACT

Ustekinumab es un nuevo tratamiento para la enfermedad de Crohn (EC). Es un anticuerpo monoclonal IgG1 κ totalmente humano que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las interleukinas humanas (IL)-12 e IL-23 (las cuales están elevadas en EC) inhibiendo su actividad¹⁻³. Fue aprobado por la EMA en 2016 para el tratamiento de EC moderada a grave en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional, a antagonistas de TNF α o presenten contraindicaciones para su administración. Hay pocos datos en práctica clínica real de efectividad y seguridad de ustekinumab.

Ustekinumab is a new treatment for Crohn's disease (CD). It is a fully human IgG1 κ monoclonal antibody that specifically binds to the p40 protein subunit shared by human interleukins (IL) -12 and IL-23 (which are elevated in EC), inhibiting its activity. It was approved by the EMA in 2016 for the treatment of moderate to severe CD in adult patients who have had an inadequate response, with loss of response or with intolerance to conventional treatment or TNF α antagonists or who present contraindications for their administration. There are few data in real clinical practice about effectiveness and safety of ustekinumab.

ARTÍCULO

Se ha realizado un estudio retrospectivo, multicéntrico de datos procedentes de la base de datos ENEIDA (Estudio Nacional en Enfermedad Inflamatoria Intestinal sobre Determinantes Genéticos y Ambientales) en pacientes con EC. El objetivo principal del estudio fue evaluar la efectividad y seguridad durante un año de seguimiento de ustekinumab en pacientes con EC moderada-severa refractaria a otros tratamientos (anti-TNF α , inmunomoduladores y corticosteroides). Para ello se evaluó el porcentaje

de pacientes que mantuvieron la remisión clínica en las semanas 26 y 52 del seguimiento. Se incluyeron finalmente 407 pacientes tras la dosis de inducción intravenosa de 6 mg/kg y la administración de la siguiente dosis subcutánea de 90 mg. Se administró según criterio clínico cada 12 semanas (14% de los pacientes), 8 semanas (85%) o 4 semanas (1%). La mayoría de los pacientes había recibido 2 o más tratamientos basados en anti-TNF α (66%). El 22% había recibido previamente vedolizumab (otro anticuerpo monoclonal) y únicamente el 4% no había sido tratado con anti-TNF α , lo que refleja la complejidad de los pacientes. La remisión clínica se alcanzó en las semanas 26 y 52 en un 57% y 64% respectivamente. La remisión endoscópica se alcanzó en un 16% de los pacientes al final del seguimiento (al año), pero se ha visto que la mejoría clínica precede a la mejoría endoscópica y que no se correlaciona con la mejoría clínica al año. Parámetros que se evaluaron en el seguimiento, como la proteína C reactiva (PCR) y la calprotectina fecal (CF) se normalizaron en un 54,3% y 36,7% de los pacientes en semana 52 de forma respectiva. La mejoría fue más evidente en las primeras 26 semanas de tratamiento con mejoría de índices clínicos, PCR, CF. La escasa mejoría de la semana 26 a 52 indica que pocos pacientes presentan un beneficio tardío con el tratamiento. Se vio que el número de fármacos anti-TNF α usados con anterioridad y una colonoscopia con importante afectación al inicio eran factores predictores de pobre respuesta al tratamiento, al contrario que en pacientes con afectación ileal única, que parecen responder mejor. Además, el aumento de la dosis no fue un predictor de respuesta, y la respuesta a la inducción sí que fue un factor positivo. Por tanto parece que, si el paciente no experimenta una respuesta inicial rápida, puede no deberse a una dosis insuficiente, sino al hecho de que el bloqueo de IL12/23 no es efectivo o, con mucha menos frecuencia, se han producido anticuerpos anti-fármaco. En cuanto a eventos adversos se detectaron en 60 pacientes, la mayoría relacionados con infecciones bacterianas y artralgias.

COMENTARIO

Ustekinumab se ha mostrado efectivo y seguro en este estudio, que es el que más pacientes ha reclutado en práctica clínica real, en pacientes con EC moderado-grave con refractariedad a otros tratamientos anti-TNF α e inmunosupresores, es decir pacientes más difíciles de tratar, en muchos casos en monoterapia, lo que supone una oportunidad de tratamiento en estos pacientes. El número de anti-TNF α usados con anterioridad, la severidad endoscópica al inicio del tratamiento y la afectación ileal fueron factores determinantes de la respuesta al tratamiento. Para estudios futuros sería necesario determinar niveles de ustekinumab para establecer una adecuada exposición al tratamiento, evitando exposiciones que se alarguen en el tiempo de forma innecesaria⁴⁻⁶. De momento la indicación en pacientes con enfermedad perianal es incierta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tuskey A, Behm BW. Profile of ustekinumab and its potential in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014;7:173-179.
2. Holleran G, Lopetuso L, Petito V, et al. The innate and adaptive immune system as targets for biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci*. 2017;18:E2020.
3. Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs*. 2011;3:535-545.
4. Verstockt B, Dreesen E, Noman M, et al. Ustekinumab exposure-outcome analysis in Crohn's disease only in part explains limited endoscopic remission rates. *J Crohns Colitis*. 2019;13:864-872.
5. Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C, et al. Pharmacokinetics and exposure response relationships of ustekinumab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2018;154:1660-1671.
6. Battat R, Kopylov U, Bessissow T, et al. Association between ustekinumab trough concentrations and clinical, biomarker, and endoscopic outcomes in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1427-1434.e2.