



“Adjusting anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease”

“Adjusting anti-TNF therapy in Inflammatory Bowel Disease”

Investigadores principais: Joana Moleiro¹ e Samuel Fernandes²

Restantes investigadores envolvidos: Isadora Rosa¹, Luís Correia² (ver critérios de co-autoria)

¹Serviço de Gastrenterologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E.

²Serviço de Gastrenterologia do Hospital de Santa Maria do Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E.

Data de início do estudo: Janeiro de 2016

Tipo de estudo: observacional, retrospectivo

Introdução: O curso clínico dos doentes com Doença Inflamatória Intestinal (DII) é marcado por períodos de remissão e actividade inflamatória. A terapêutica anti-TNF α revolucionou o tratamento destes doentes demonstrando eficácia na indução e manutenção da remissão¹⁻³. A curto prazo, cerca de 80% dos doentes com doença de Crohn (DC) alcançam rápida melhoria dos sintomas e cerca de 50% entram em remissão clínica⁴⁻⁶, com benefício sustentado em até 63% dos doentes aos 5 anos⁷. A administração programada de infliximab (IFX) demonstrou superioridade em relação à administração episódica com maior benefício clínico global¹, maior taxa de cicatrização da mucosa⁸ e diminuição das hospitalizações e cirurgias^{6,9}. No entanto, nem todos os doentes respondem à terapêutica e alguns respondedores iniciais perdem a resposta com o tempo. Até 46% dos doentes requerem ajuste da terapêutica anti-TNF α nos primeiros 12 meses de tratamento^{10,11}. A presença de anticorpos e níveis séricos reduzidos do fármaco foram associados à perda de resposta^{10,12,13}. Neste contexto, em doentes com perda de resposta, as principais estratégias terapêuticas para alcançar nova remissão clínica consistem no aumento da dose e/ou encurtamento do intervalo entre administrações¹⁴. Assim, se por um lado a possibilidade de intensificação da terapêutica é possível e eficaz na manutenção da remissão, por outro, nestes mesmos doentes é ainda desconhecida a possibilidade de descalonamento da terapêutica, bem como a evolução clínica subsequente. O objectivo do presente estudo é avaliar o sucesso do descalonamento terapêutico após necessidade inicial de intensificação da terapêutica, através da evolução subsequente dos doentes baseada em critérios clínicos, laboratoriais, endoscópicos e/ou imagiológicos quando clinicamente indicado. Procuraremos ainda identificar factores preditores associados a uma resposta favorável. Os resultados deste estudo poderão permitir definir uma estratégia no manejo terapêutico dos doentes com DII sob fármacos anti-TNF α .

Objectivos do estudo:

- Primário:

1. Avaliar a manutenção de resposta à terapêutica anti-TNF α após descalonamento em doentes previamente sujeitos a intensificação terapêutica (aumento da dose e/ou encurtamento dos intervalos entre administrações)
 - a. Proporção de doente em remissão clínica mantida 12 meses após descalonamento da dose de anti-TNF α

- Secundário:

2. Identificar preditores de resposta favorável ou desfavorável ao ajuste terapêutico

Protocolo experimental

1. Amostra:

- **Critérios de inclusão:**

- Doentes com diagnóstico estabelecido de DC (definições recomendadas pela European Crohn and Colitis Organization (ECCO)^{15,16}
- Tratamento com anti-TNF α
- Necessidade de intensificação terapêutica (IFX: aumento da dose e/ou encurtamento de intervalo; ADA: encurtamento de intervalo) com remissão clínica alcançada após intensificação
- Descalonamento terapêutico após um período de tempo mínimo de 6 meses em remissão clínica

- **Critérios de Exclusão:**

- Doentes com resposta incompleta ou falência ao 1º anti-TNF α
- Doentes com resposta incompleta ou falência após intensificação

2. Métodos

- **Recrutamento:**

- Recolha da informação clínica através do cruzamento das bases de dados de doentes com DC seguidos nos hospitais participantes (base do Grupo de

Estudos em Doença Inflamatória Intestinal, GEDII) com as bases dos respectivos serviços.

- Por se tratar de um estudo de carácter retrospectivo, sem intervenção sobre os doentes e baseado na consulta de bases de dados aprovadas pela Comissão Nacional de Protecção de Dados e Comissão de Ética, não será necessária a obtenção de consentimento informado específico para o estudo.

– **Gestão de dados e arquivo**

- A informação clínica será recolhida pelos médicos dos hospitais participantes e registada em formulário adequado, anonimizado (Anexo I)
- Os dados obtidos serão registados num ficheiro informático pessoal, protegido, dos investigadores nucleares do estudo.

– **Dados recolhidos**

- Sexo e idade;
- Idade ao diagnóstico; localização; fenótipo (class. Montreal)
- Hábitos tabágicos
- Cirurgias prévias
- Terapêutica biológica em curso
- Terapêutica concomitante
- Motivo de introdução de terapêutica biológica
- Tempo até necessidade de intensificação da terapêutica
- Tempo de duração de terapêutica intensificada
- Tipo de intensificação: dose aumentada vs encurtamento intervalo
- Evolução após descalonamento (evolução clínica, laboratorial, endoscópica e radiológica quando clinicamente indicado) durante um período de 12 meses
- A falência do descalonamento terapêutico será definida pela necessidade de nova re-intensificação da terapêutica

Considerações éticas: o estudo será feito de acordo com a Declaração de Helsínquia. Todos os dados recolhidos estão sujeitos a confidencialidade e será garantido o anonimato dos doentes na análise e publicação dos dados. Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, que não prevê qualquer intervenção sobre os doentes e requer apenas: dados demográficos e clínicos obtidos pelos investigadores de cada centro a partir da base de dados do GEDII e/ou

do processo clínico e enviados para os investigadores nucleares sem identificação do doente. Os resultados deste estudo podem identificar factores associados ao sucesso do descalonamento da terapêutica biológica que, se validados em estudos prospectivos, poderão resultar uma alteração na estratégia terapêutica dos doentes com DII sob fármacos anti-TNF α .

Plano de análise estatística: a análise estatística será feita com o programa SPSS Statistics 19 (IBM). As variáveis contínuas serão expressas como médias e desvios-padrão e comparadas pelos testes t de Student ou Wilcoxon. As variáveis qualitativas serão expressas como frequências absolutas e/ou relativas e correlacionadas pelos testes chi-quadrado ou teste Exact de Fisher. Para correlacionar múltiplas variáveis, será feita análise de regressão logística. Todas as alterações à análise planeada serão documentadas, reportadas e justificadas na apresentação final dos resultados.

Crítérios de autoria: para além dos investigadores mencionados serão co-autores do trabalho todos os investigadores que incluírem doentes no estudo (a definir por cada centro), por ordem do número de doentes incluídos. O número de autores a incluir abaixo do título poderá ser condicionado pelos critérios da revista científica em que o estudo vier a ser publicado (a definir), surgindo os restantes na secção «outros autores».

Bibliografia:

1. Hanauer S, Feagan B, Lichtenshtein G, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomized trial. *Lancet*. 2002; 359:1541–1549.
2. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;128:862–869.
3. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005; 353:2462–2476
4. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029–35.
5. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398–405
6. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;126:402–413.
7. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009;58:492–500
8. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:433–47.
9. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876–85.
10. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33:987–995.
11. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:760–767.
12. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of Infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:601–608.
13. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007;56:1226–1231

14. Katz L, Gisbert JP, Manoogian B, et al. Doubling the Infliximab Dose Versus Halving the Infusion Intervals in Crohn's Disease Patients with Loss of Response. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2026–2033)
15. Van Assche G, Dignass A, Panes J et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010; 4: 7–27.
16. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008; 2: 1–23.