Tópicos de interesse para o especialista

Combo ou monoterapia: para todos os anti-TNFs?

Adérson Omar Mourão Cintra Damião

Introdução

O advento da terapia biológica no tratamento da doença inflamatória intestinal (DII) sem dúvida constituiu um divisor de águas^{1,2}. Os medicamentos com ação anti-fator de necrose tumoral (anti-TNFs) foram os primeiros biológicos testados¹. Infliximabe, adalimumabe e certolizumabe são os anti-TNFs comercializados aqui no Brasil e disponíveis para o tratamento da doença de Crohn (figura 1)^{1,2}. Como na doença de Crohn³⁻⁷, estudos com infliximabe e adalimumabe mostraram eficácia também na retocolite ulcerativa, tanto na indução quanto na manutenção da remissão⁸⁻¹⁰. Somam-se a esses benefícios o fato dos biológicos induzirem remissão clínica e endoscópica^{3,4} e, no curto/médio prazo, impactarem a história natural da doença, reduzindo a taxa de cirurgias^{11,12}. Por outro lado, tais benefícios são associados a riscos (ex: infecções, malignidade) que, em geral, são suplantados pelos resultados positivos da medicação¹³⁻¹⁵. Apesar de todo o ganho que temos tido com os biológicos, cerca de 10% dos pacientes, inicialmente bons respondedores à medicação, são descontinuados anualmente dos biológicos por perda da resposta, apesar das tentativas de otimização, tais como incremento da dose ou redução do intervalo entre as injeções¹⁶⁻¹⁸. Tal fato ocorre

principalmente pela imunogenicidade da droga e formação de anticorpos contra o biológico com subsequente neutralização de sua ação¹⁹⁻²². Assim, algumas estratégias têm sido apontadas como úteis nesse contexto, reduzindo a formação dos anticorpos. Por exemplo, o uso sistemático e programado em vez da utilização esporádica reduz a formação de anticorpos contra o biológico²³. Também a associação do biológico com imunossupressor (ex., azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato), associação esta denominada terapia combinada ou simplesmente “combo” – em contraposição à terapia exclusiva com o biológico chamada monoterapia -, contribui para a redução da formação de anticorpos, pelo menos no caso do infliximabe, como veremos a seguir^{5,23}. Mais uma vez temos que estar atentos quando utilizamos a terapia combinada, pelo maior risco de infecções e malignidades, em especial o linfoma²⁴⁻²⁷. O linfoma hepatoesplênico de células T (LHECT), é um tipo de linfoma raro, de alta mortalidade, que ocorre principalmente em jovens do sexo masculino sob uso de terapia combinada²⁷. Assim, nessa população, e também naquela com mais de 65 anos, a monoterapia pode ser uma opção pelo risco maior de linfoma²⁴⁻²⁷.

Figura 1 – Anticorpos contra o fator de necrose tumoral (anti-TNFs) disponíveis no Brasil

Monoterapia versus combo no caso do infliximabe

O infliximabe foi até agora o único anti-TNF testado nesse sentido. O estudo denominado SONIC comparou monoterapia com azatioprina (AZA) ou infliximabe (IFX) com terapia combinada (infliximabe + azatioprina)⁵. O estudo foi multicêntrico e envolveu 92 centros que recrutaram 508 pacientes (AZA = 170; IFX = 169; IFX+AZA=169) entre 05/2005 e 11/2008. As doses dos medicamentos foram as reconhecidas como eficazes (AZA, 2,5mg/Kg/dia, oral; IFX, 05mg/Kg, semanas 0,2 e 6 e, a seguir, a cada 08 semanas, i.v.). Os pacientes eram virgens de terapia biológica e imunossupressora e tinham cerca de 2 anos de doença. O objetivo primário do trabalho foi a remissão clínica (CDAI<150) sem corticosteroide na semana 26 (figura 2). Os resultados revelaram a superioridade da associação IFX + AZA em relação à monoterapia tanto com AZA quanto com IFX, inclusive na remissão endoscópica (figura 3). Os efeitos adversos não foram estatisticamente diferentes entre os grupos. O nível de infliximabe sérico foi maior no grupo que recebeu a terapia combinada (> 3µg/mL). A superioridade da combinação provavelmente ocorreu por redução da imunogenicidade, embora um efeito sinérgico possa existir. Desde então a terapia combinada tem sido preferencialmente utilizada, valendo as ressalvas acima citadas sobre o paciente jovem do sexo masculino e os com mais de 65 anos. Alternativamente, no caso dos jovens do sexo masculino, a terapia combinada poderia ser usada por período mais curto (1-2 anos), seguida de monoterapia com IFX. Outra estratégia nesse grupo de pacientes seria combinar infliximabe com metotrexato (MTX) (25mg/semana IM ou s.c., por 12 semanas e, a seguir, 15mg/semana). Não há casos relatados de LHECT com a combinação de infliximabe + MTX²⁷.

O estudo SUCCESS confirmou a superioridade da terapia combinada (IFX + AZA) também na retocolite ulcerativa²⁸.

Figura 2 – Doença de Crohn. Estudo SONIC. Objetivo primário: remissão clínica sem corticosteroide na semana 26 (AZA = azatioprina; IFX = infliximabe)

Figura 3 – Doença de Crohn. Estudo SONIC. Remissão endoscópica na semana 26 (AZA = azatioprina; IFX = infliximabe)

Monoterapia versus combo no caso do adalimumabe e certolizumabe

Não há estudos semelhantes ao SONIC/SUCCESS com adalimumabe (ADA) e certolizumabe pegol (CZP), o que dificulta conclusões definitivas sobre o papel da terapia combinada com ADA ou CZP. O que temos são estudos retrospectivos ou análises secundárias de subgrupos de pacientes²⁹⁻³¹.

No caso do adalimumabe, um estudo retrospectivo (Oxford/Liège) revelou algum benefício da terapia combinada com AZA na doença de Crohn, principalmente nos primeiros 6 meses de tratamento²⁹. O risco de descontinuação do ADA caiu de 10% para 5% naqueles que fizeram uso da combinação nos 6 primeiros meses de tratamento (figura 4). Da mesma forma, a taxa de recaídas reduziu de 36% para 14% quando o ADA foi mantido além dos 6 meses. Portanto, o uso de terapia combinada (ADA + AZA) parece trazer benefícios, particularmente nos primeiros 6 meses de tratamento. A falta de um estudo prospectivo, no entanto, não permite uma recomendação definitiva como no caso do IFX.

Em relação ao certolizumabe, uma análise secundária em pacientes com doença de Crohn (subanálise do estudo PRECISE 2), não revelou superioridade da terapia combinada sobre a monoterapia na resposta terapêutica na semana 26 (figura 5)^{30,31}. Valem, portanto, as mesmas observações feitas para o adalimumabe.

Figura 4 – Doença de Crohn. Uso de adalimumabe (ADA) versus ADA + imunossupressor no 1º semestre e risco de descontinuação do ADA

Figura 5 – Doença de Crohn. Certolizumabe pegol. Influência do uso de imunossupressores na resposta clínica

Referências bibliográficas

1. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2009; 136: 1182-97.
2. D'Haens GR, Sartor RB, Silverberg MS et al. Future directions in inflammatory bowel disease management. *J Crohn's Colitis* 2014; 8: 726-34.
3. Baert F, Moortgat L, Van Assche G et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 463-8.
4. Colombel JF, Rutgeerts P, Sandborn WJ et al. Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 414-22.
5. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-95.
6. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
7. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ et al. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1236-47.
8. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
9. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011; 60: 780-7.
10. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257-65.
11. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 862-9.
12. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1295-1301.
13. Papa A, Mocchi G, Bonizzi M et al. Use of infliximab in particular settings: management based on current evidence. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1575-86.
14. Siegel CA, Marden SM, Persing SM et al. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 874-81.
15. Herrinton LJ, Liu L, Weng X et al. Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2146-53.
16. Gonzaga JE, Ananthakrishnan AN, Issa M et al. Durability of infliximab in Crohn's disease: a single-center experience. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1837-43.
17. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 760-7.
18. 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: 2026-33.
19. Baert F, Norman 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: 601-8.
20. Nikolaus S, Raedler A, Kühbacher T et al. Mechanisms in failure of infliximab for Crohn's disease. *Lancet* 2000; 356: 1475-9.
21. Allez M, Karmiris K, Louis E et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 355-66.
22. Chowers Y, Sturm A, Sans M et al. Report of the ECCO workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: biological roles and effects of TNF and TNF antagonists. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 367-76.
23. 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: 433-42.

24. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009; 374: 1617-25.
25. Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel JF et al. Increased risk of malignancy with adalimumab combination therapy, compared with monotherapy, for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 941-9.
26. Bressler B, Siegel CA. Beware of the swinging pendulum: anti-tumor necrosis factor monotherapy vs combination therapy for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 884-7.
27. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 36-41.
28. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 392-400.
29. Reenaers C, Louis E, Belaiche J et al. Does co-treatment with immunosuppressors improve outcome in patients with Crohn's disease treated with adalimumab? *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 1040-8.
30. Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *Ther Adv Gastroenterol* 2011; 4: 375-89.
31. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrence IC et al. Certolizumab pegol demonstrates efficacy in maintaining response and remission in patients with active Crohn's disease regardless of their immunosuppressant treatment status at entry to the PRECISE 2 study. *Gastroenterology* 2010; 138 (5 Suppl 1): S-165.