XXV Congrés de la Societat Catalana de Digestologia

TRATAMIENTO PRECOZ EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

Simposium Abbvie. Reus, 29 de Enero de 2016

Dra Mercè Navarro Llavat
Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi

abbvie

Consorci Sanitari Integral
Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi

Sumario

1. Introducción
2. ¿Existe una ventana de oportunidad terapéutica en el curso de la enfermedad?
3. ¿Cuáles son los factores predictivos de riesgo de progresión de la EC?
4. ¿Cuál es el impacto del uso precoz de inmunosupresores o anti-TNFs?
5. Conclusiones

Objetivos

Too late ... too late ...

Tratamiento precoz en la EC

Aprendiendo de la Artritis Reumatoide…

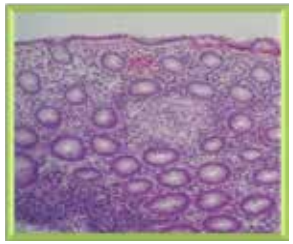
944 *Annals of the Rheumatic Diseases* 1995; **54:** 944–947

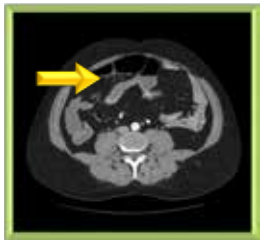
VIEWPOINTS on more definitive treatment of rheumatoid arthritis

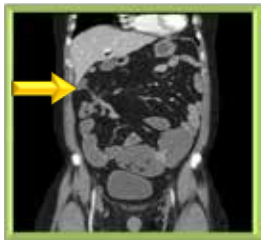
Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission?

Paul Emery, Michael Salmon

Tratamiento precoz en la EC







Preclinical phase

- **Subclinical inflammation** (immune response and histologic lesions)

Early Crohn's disease

- **Inflammation** (clinical, biological, endoscopic, radiologic evidence of disease activity)
- **No fistula, abscess or stricture**

Late Crohn's disease

- **Bowel damage** (fistula, abscess, stricture)
- **Impairment of GI functioning**
- **Colorectal cancer**

Time

Genetic and environmental factors, intestinal microflora

Symptoms

Criteria for diagnosis of Crohn's disease fulfilled

Disease-modifying anti-CD drugs (DMACDs!)

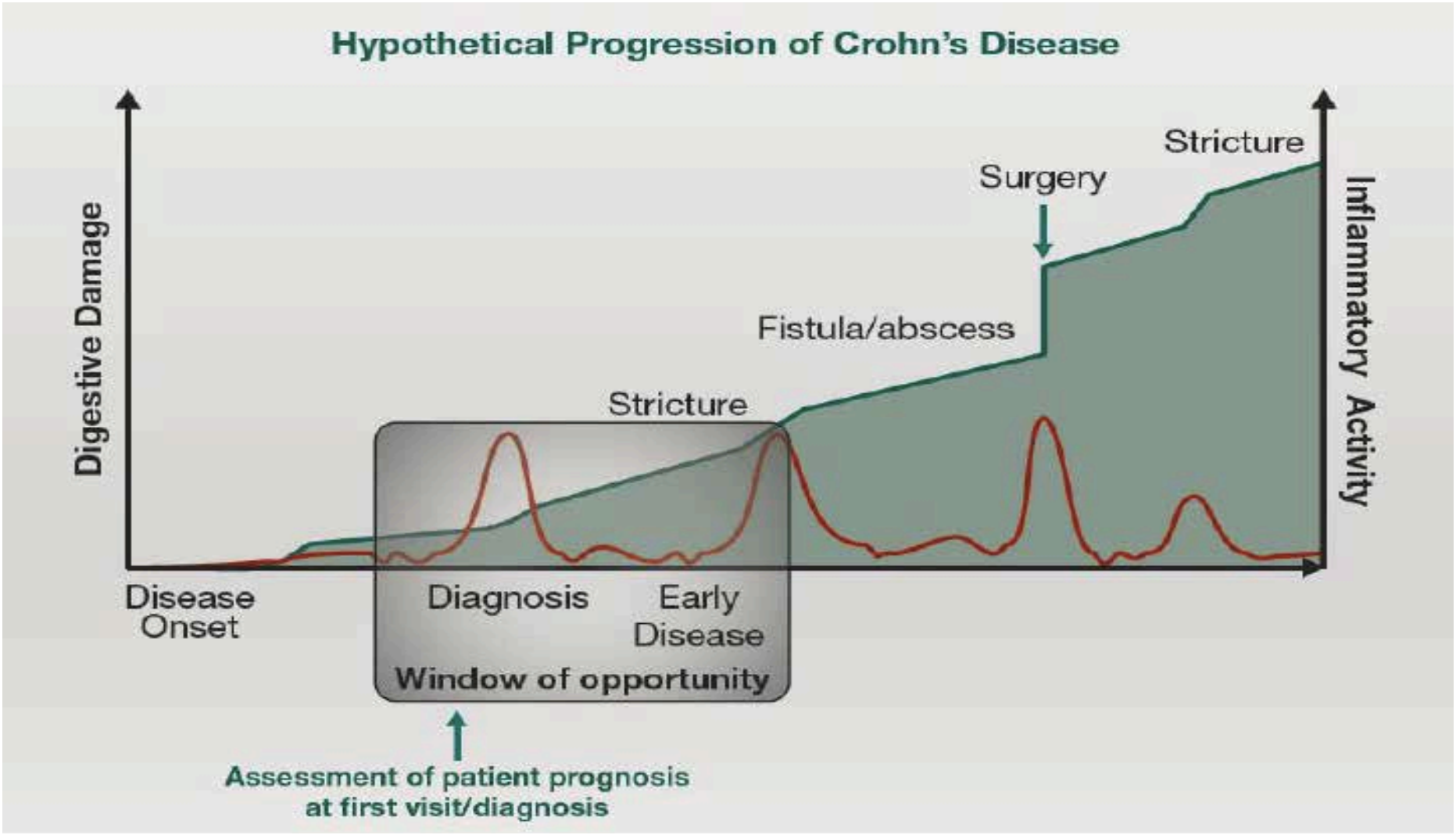
Adapted from Peyrin-Biroulet L *et al. Gut* 2010

abbvie

Consorci Sanitari Integral
Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi

¿Existe una ventana de oportunidad terapéutica en el curso de la enfermedad?

Ventana de oportunidad



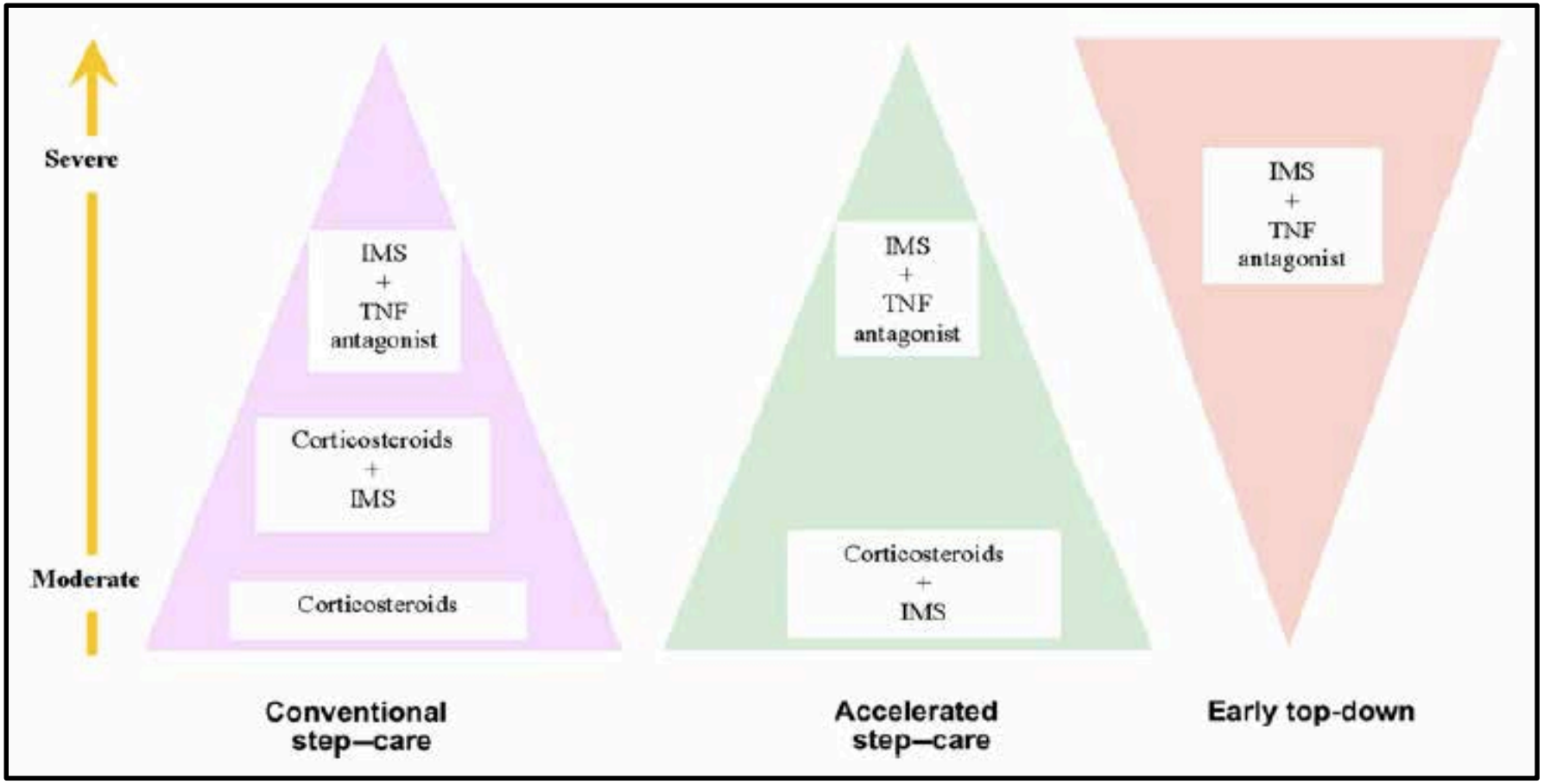
Adapted from Pariente B et al. IBD 2011

¿Cuál es el impacto del uso precoz
de INM o anti-TNFs ?

Objetivos del tratamiento precoz en la EC

1. Mantener la remisión libre de esteroides
2. Inducir y mantener la curación mucosa: ê hospitalización, ê CIR.
3. Evitar la progresión a complicaciones: modificar el curso de la enf.

Estrategias de tratamiento en la EC precoz



Ordás I. Gut 2011;60:1754-1763

abbvie

Consorci Sanitari Integral
Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi

Uso precoz de inmunosupresores

Estudios retrospectivos:
Beneficio en la REDUCCIÓN de las tasas de CIRUGÍA.

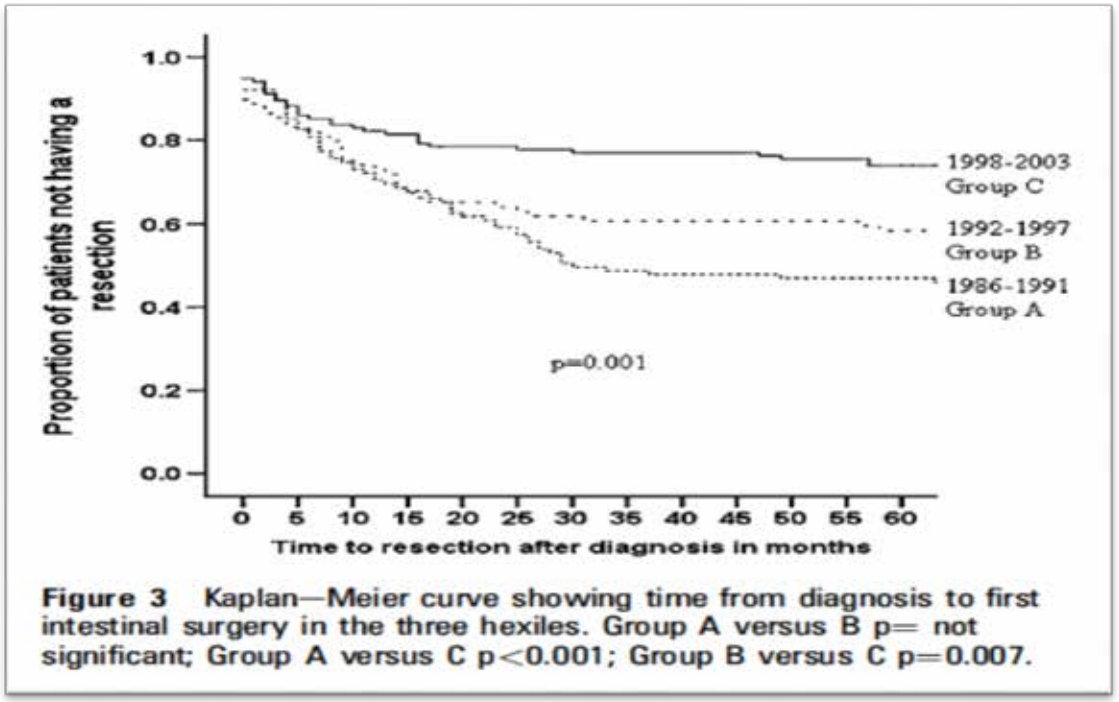


Figure 3 Kaplan—Meier curve showing time from diagnosis to first intestinal surgery in the three hexiles. Group A versus B p= not significant; Group A versus C p<0.001; Group B versus C p=0.007.

1. Ramadas AV.Gut 2010;59:1200-6
2.Peyrin-Biroulet L.Gut 2011;60:930-6
3. Kariyawasam VC.IBD 2014 aug;20(8),1382-90
4. Kim B.J Gastroenterol Hepatol 2016 Jan; 31(1):126-32

abbvie

Consorci Sanitari Integral
Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi

Uso precoz de inmunosupresores

Gastroenterology. 2013 Oct;145(4):758-65.e2; quiz e14-5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.048. Epub 2013 Apr 30.

Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial.

Cosnes J[1], Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, Allez M, Dupas JL, Reimund JM, Savoye G, Jouet P, Moreau J, Mary JY, Colombel JF; Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID).

CONCLUSIONS: Based on results from a clinical trial, administration of azathioprine within 6 months of diagnosis of CD was no more effective than conventional management in increasing time of clinical remission. Clinicaltrials.gov, Number NCT00546546.

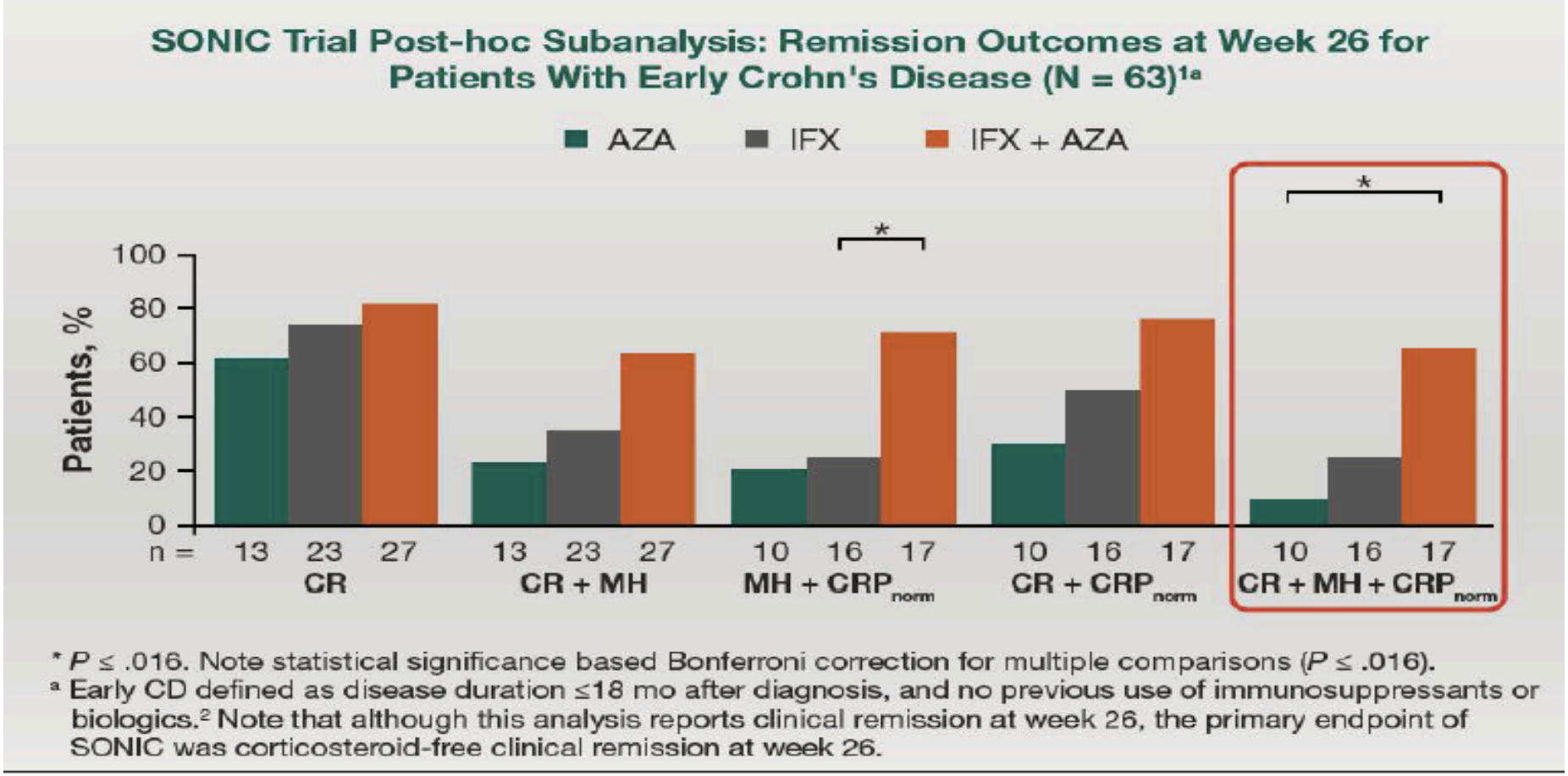
Gastroenterology. 2013 Oct;145(4):766-74.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.009. Epub 2013 Jun 13.

Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease.

Panés J[1], López-Sanromán A, Bermejo F, García-Sánchez V, Esteve M, Torres Y, Domènech E, Piqueras M, Gomez-García M, Gutiérrez A, Taxonera C, Sans M; AZTEC Study Group.

CONCLUSIONS: In a study of adults with Crohn's disease, early azathioprine therapy was no more effective than placebo to achieve sustained corticosteroid-free remission but was more effective in preventing moderate to severe relapse in a post hoc analysis. EudraCT 2005-001186-34.

Uso precoz de anti-TNFs

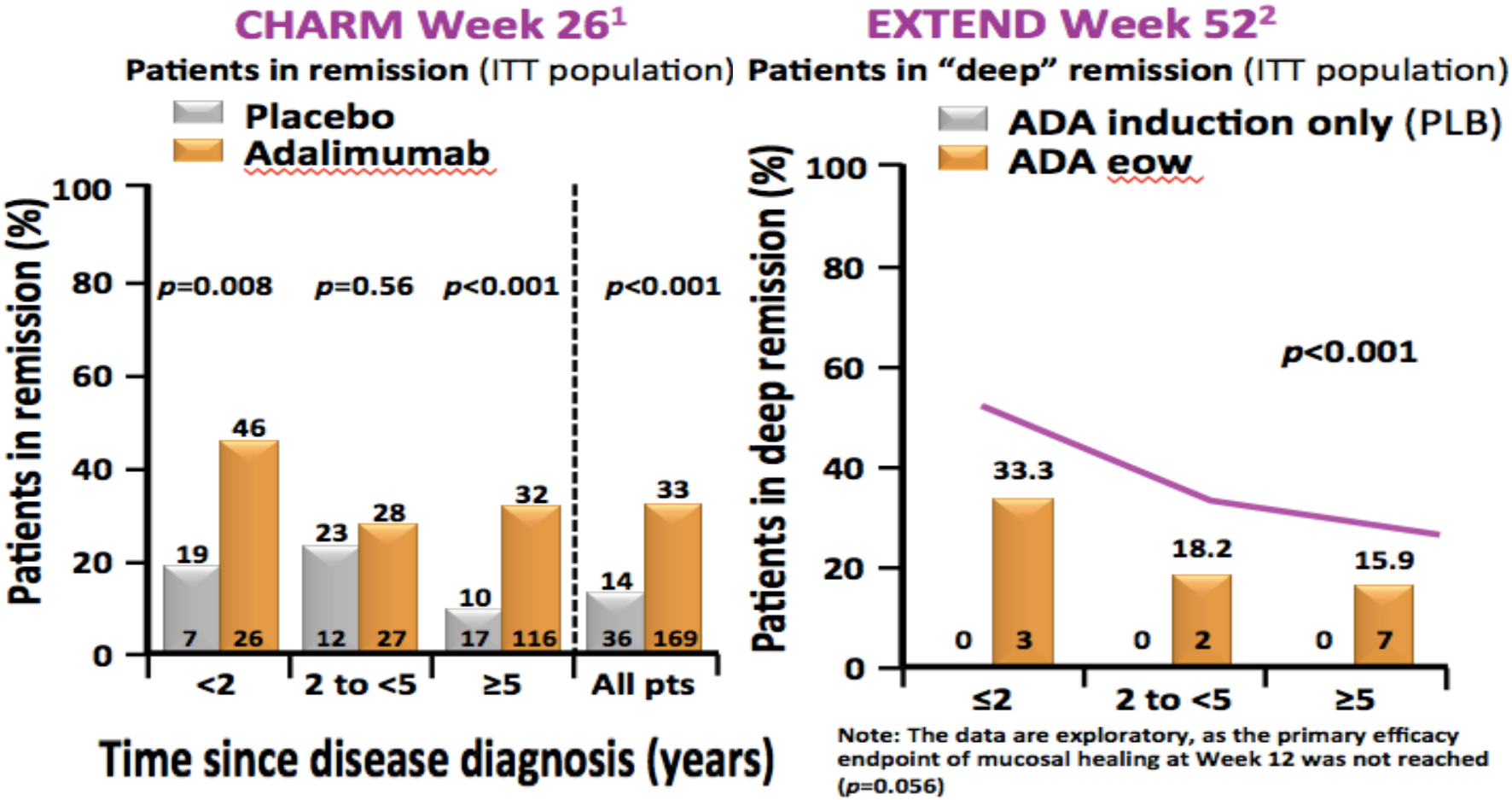


AZA: azathioprine; CR: clinical remission; CRP: C-reactive protein; IFX: infliximab; MH: mucosal healing; TNF: tumour necrosis factor.

1.Colombel JF.Aliment Pharmacol Ther 2015;41:734-46.
2.Peyrin-Biroulet L. Am J Gastroenterol 2012;107:1770-76

abbvie
Consorci Sanitari Integral
Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi

Uso precoz de anti-TNFs

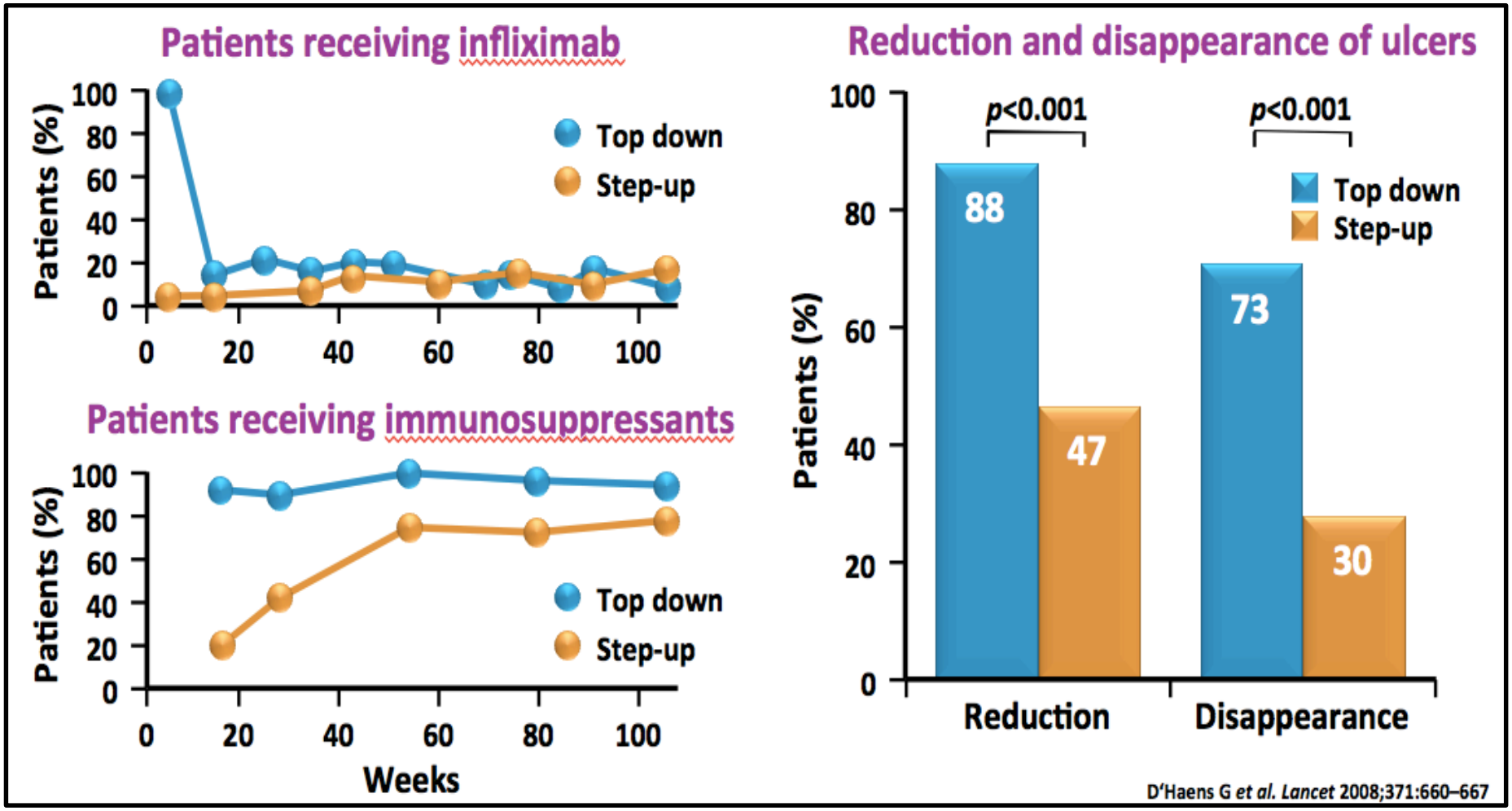


1. Schreiber S. J Crohns Colitis 2013;7: 213-21
2.Colombel JF. Gut 2010;59 (suppl):A188

abbvie

Consorci Sanitari Integral
Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi

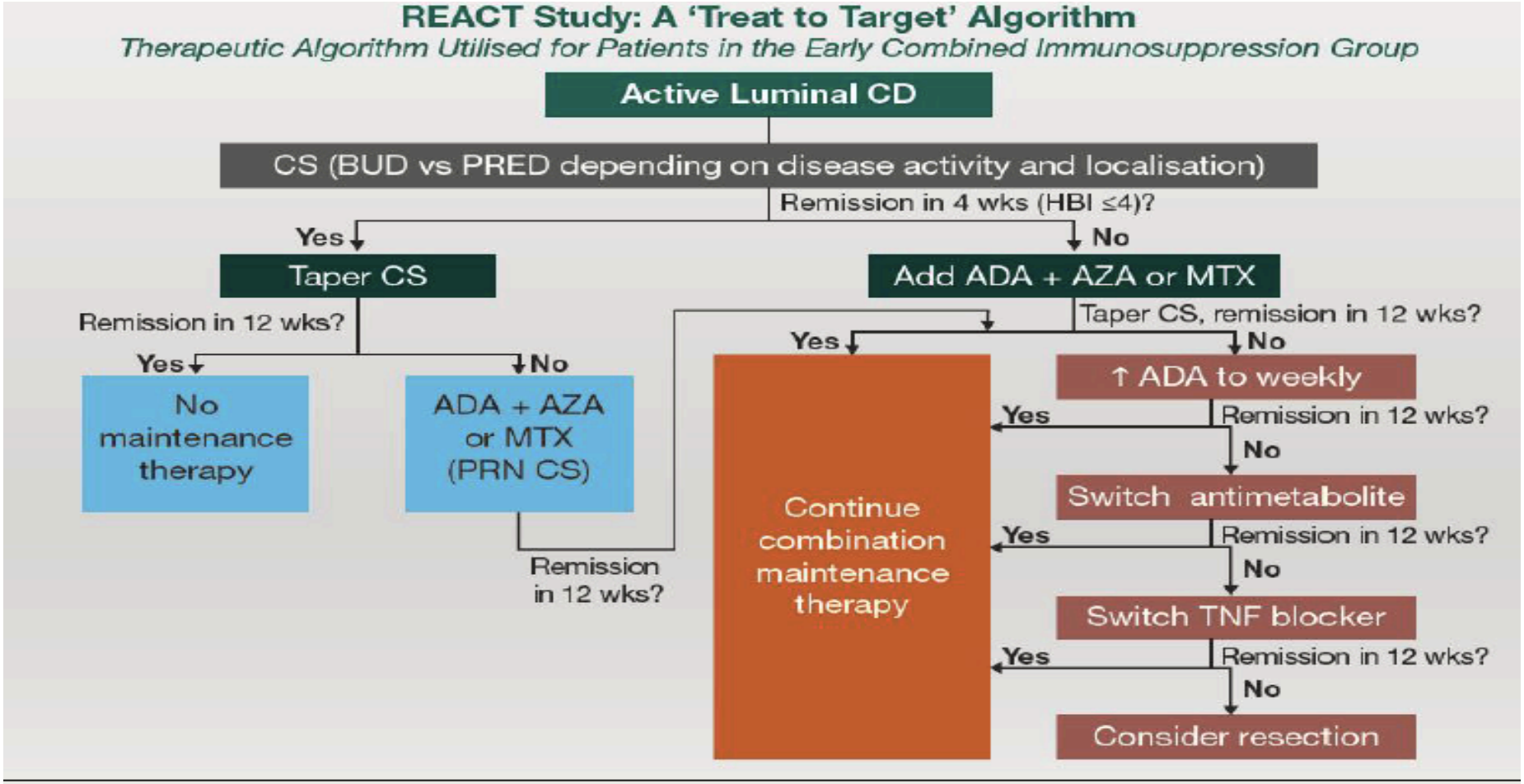
Estrategia “Top-down vs Step-up”



abbvie

Consorci Sanitari Integral
Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi

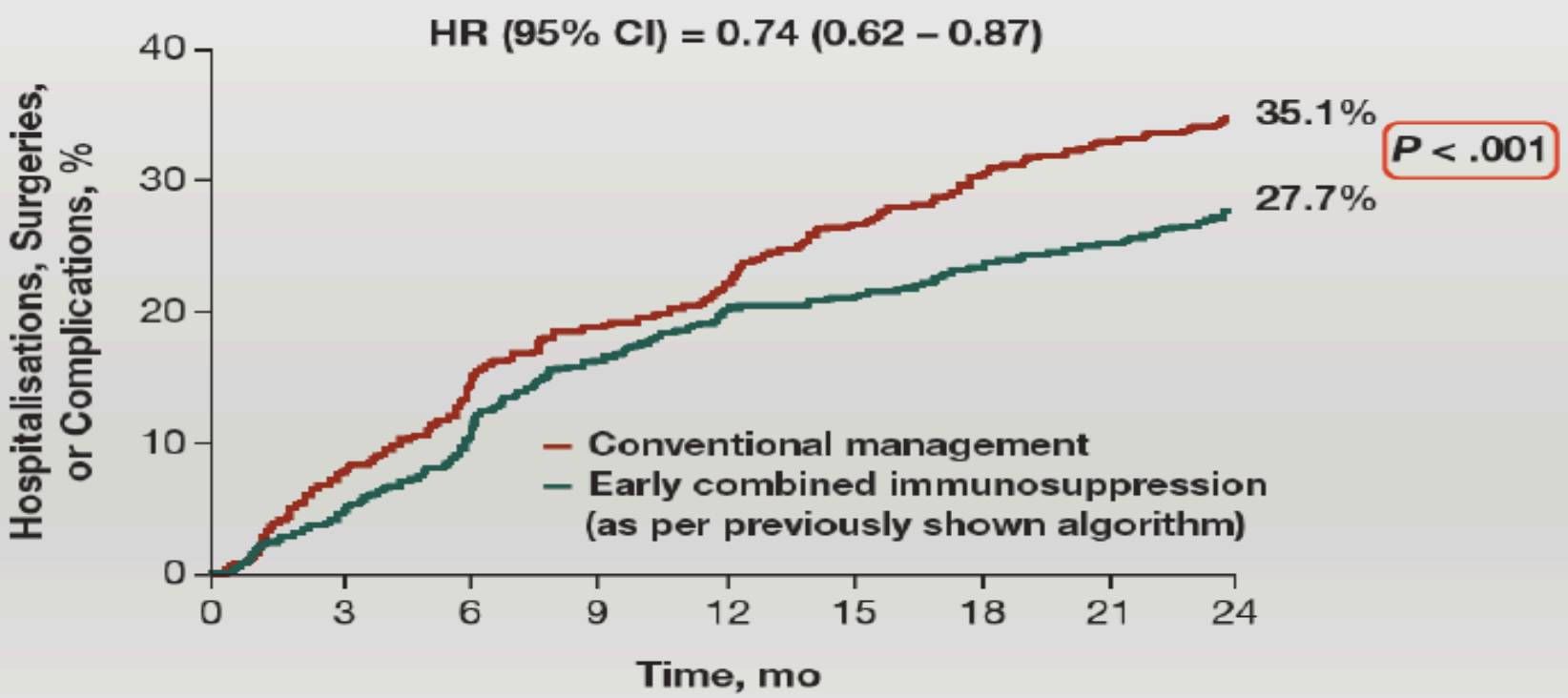
Estudio REACT



ADA: adalimumab; BUD: budesonide; CS: corticosteroids; HBI: Harvey-Bradshaw Index; MTX: methotrexate; PRED: prednisone; PRN: *pro re nata* (as needed).

1.Khanna R.J Crohns Colitis 2014;8(suppl 1):S2-3
2.Khanna R. Lancet 2015;Sep 2

Estudio REACT



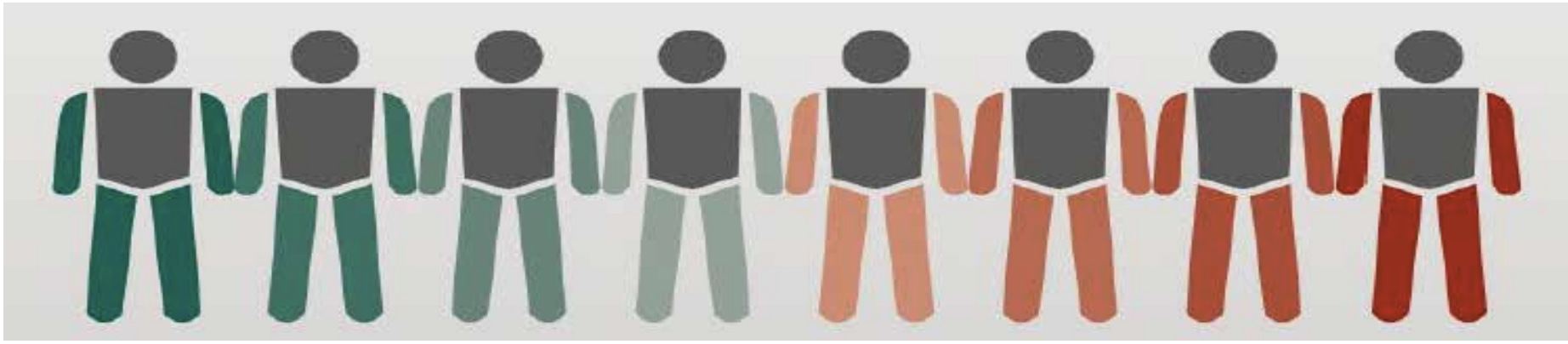
[a] When evaluating these individual endpoints, there was a significant reduction in surgeries and in complications for the early combined immunosuppression group, but only a nonsignificant trend for reduced hospitalisation.

CI: confidence interval; HR: hazard ratio.

1.Khanna R.J Crohns Colitis 2014;8(suppl 1):S2-3
2.Khanna R. Lancet 2015;Sep 2

¿Cuáles son los factores predictivos de riesgo de progresión de la EC?

Factores pronóstico en EC



Indolente → Agresivo

Step-up

Evita terapias intensivas, inmunodepresión, efectos adv

Top-down

Asegura una terapia intensiva precoz para evitar complicaciones

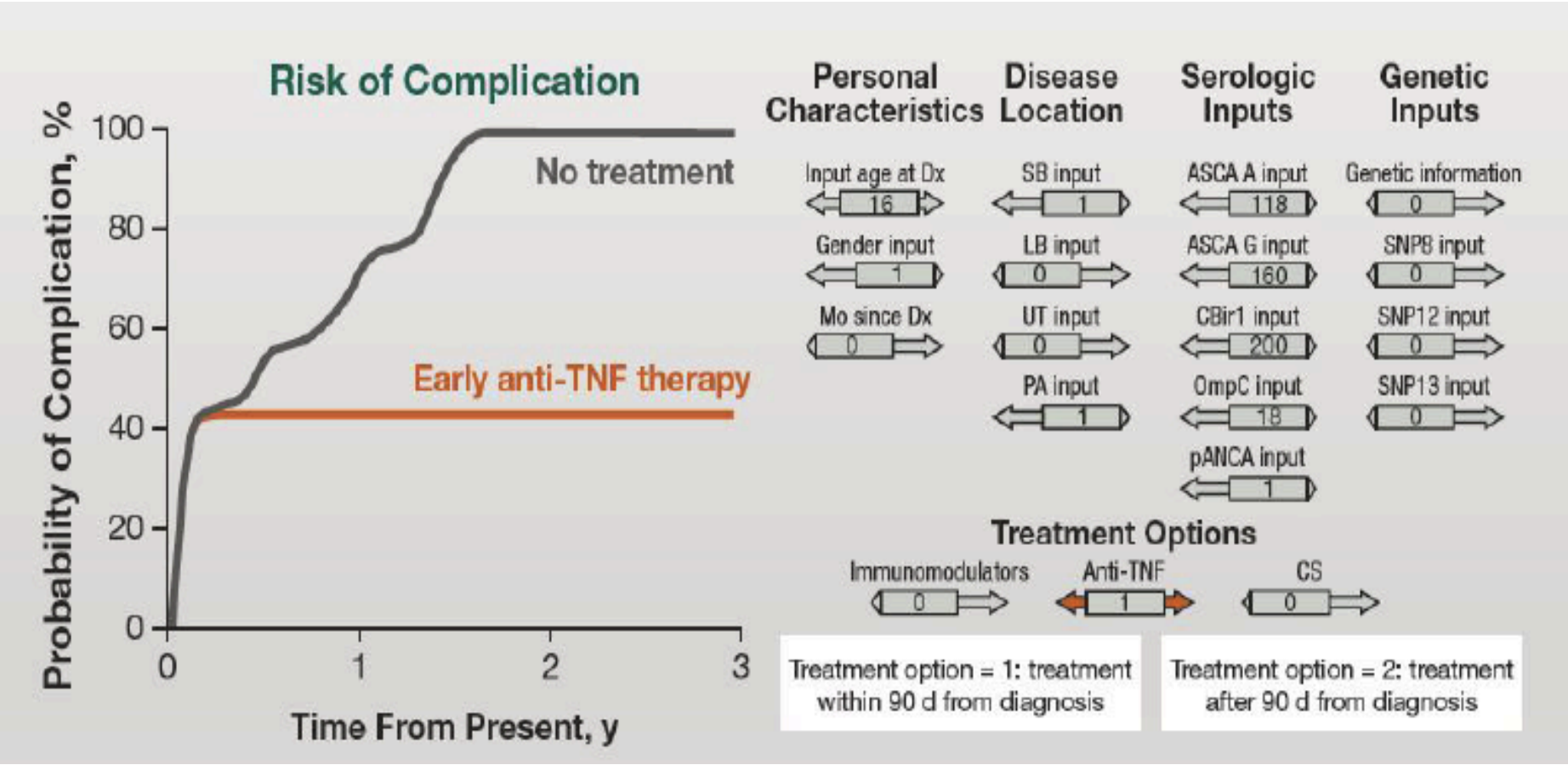
Factores pronóstico en EC

Marcadores	Pronóstico
• Localización ileal[1] • Variantes CARD15[2] • Ac anti-glicanos[3]	Complicaciones, cirugía
• Localización proximal ID[1]	Recidivas, cirugía
• Enfermedad colónica o rectal[4] • Variantes IBD5/OCTN[2]	Enfermedad perianal
• Lesiones anales[5] • Edad < 40 años[4,5]	Enfermedad discapacitante
• Patrón estenosante o penetrante al diagnóstico[1] • Ulceras colónicas profundas[6]	Cirugía
• Tabaquismo[1]	Recidivas, complicaciones.

CARD: caspase-activating recruitment domain; OCTN:organic cation/l-carnitine transporter

1.Louis E. Gut 2003;52:552-57. 2.Henckaerts L. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:972-80. 3.Rieder F.IBD 2010;16:1367-75. 4.Romberg-Camps MJ. Am J Gastroenterol 2009;104:371-83. 5.Beaugerie L. Gastroenterology 2006;130:650-56. 6.Allez M. Am J Gastroenterol 2002;97:947-53.

En el futuro…



1.Siegel CA. Inflamm Bowel Dis 2011;17:30-38
2.Siegel CA. Gastroenterology 2014;146(suppl1):S433-434

abbvie

Consorci Sanitari Integral
Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi

E. de Crohn precoz moderada-severa: Propuesta de Algoritmo de tratamiento

- Edad<40 a
- ID
- Enf perianal
- Lesiones endoscópicas graves
- B2,B3

Riesgo elevado de rápida evolución a daño intestinal y discapacidad ?

Predictores de Mala Evolución

NO

STEP-UP acelerado Esteroides+IS

Fallo de respuesta

Anti-TNF +/- IS

SI

TOP–DOWN precoz AntiTNF +IS

1. Adaptado de Ordás I. Gut 2011;60:1754-1763

abbvie

Consorci Sanitari Integral
Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi

Conclusiones

1. El objetivo del tratamiento precoz en la E.de Crohn es evitar el daño intestinal irreversible y sus complicaciones.

2. Debemos valorar el grado de actividad de la enfermedad así como la presencia de factores de riesgo desde la primera visita e instaurar el tratamiento adecuado lo antes posible.

3. La terapia anti-TNF (+/-IS) en la EC precoz en los pacientes con alto riesgo de progresión podría ser la mejor estrategia para conseguir una buena evolución

Conclusiones

4. Son necesarios estudios prospectivos para validar los marcadores predictivos actuales y definir nuevos (serológicos, genéticos, biomarcadores).

5. Son necesarios estudios prospectivos a largo plazo para establecer si la terapia precoz con anti-TNF +/-IS modifica el curso de la enfermedad.

The End