



**Universidad
Zaragoza**

Trabajo Fin De Máster

**PAPEL DEL HLA DQA1*05 EN LA RESPUESTA A
TRATAMIENTO BIOLÓGICO CON ANTI-TNF EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

**ROLE OF HLA DQA1*05 IN RESPONSE TO ANTI-TNF
BIOLOGICAL THERAPY FOR THE MANEGEMENT OF
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE**

AUTOR:

ANDREA PASCUAL OLIVER

DIRECTORES:

SANTIAGO GARCÍA LÓPEZ

RAQUEL VICENTE LIDÓN

DIEGO CASAS DEZA

Máster de Iniciación a la Investigación en Medicina

UNIZAR

Curso 2021 - 2022

Repositorio de la Universidad de Zaragoza

*Quiero expresar mi agradecimiento a Santiago García,
Raquel Vicente y Diego Casas, por haber dedicado su
valioso tiempo para que este proyecto saliese
adelante. Son un ejemplo constante, a nivel
profesional y personal, para residentes como yo.*

INDICE

TABLAS, FIGURAS Y ANEXOS	4
INDICE DE ABREVIATURAS	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN	
Objetivos y opciones terapéuticas en la EII.....	8
Terapia biológica anti-TNF.....	9
Fallo de respuesta a terapia biológica.....	9
HLA DQA1*05 como factor predictor de respuesta al tratamiento.....	10
HIPÓTESIS	13
OBJETIVO DEL TRABAJO	13
MATERIAL Y MÉTODOS	
Diseño del estudio.....	13
Recogida de datos.....	13
Consideraciones éticas.....	14
Criterios de inclusión y exclusión.....	15
Definición de terminología.....	15
Cálculo del tamaño muestra.....	16
Análisis estadístico.....	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES	33
ANEXOS	34
BIBLIOGRAFÍA	35

TABLAS, FIGURAS Y ANEXOS

Tabla 1: Características de la cohorte completa

Tabla 2: Características de la cohorte de EC, según localización de la enfermedad y presencia o no de enfermedad perianal.

Tabla 3: Características de la cohorte de CU, según extensión de la enfermedad.

Tabla 4: Tabla comparativa entre las diferentes variables a estudio y su relación con la presencia o no de la mutación HLA DQA1*05.

Tabla 5: Tabla comparativa entre las diferentes variables a estudio y su relación con la presencia o no de terapia combinada al inicio del anti-TNF.

Tabla 6: Análisis comparativo entre el inicio o no de terapia combinada y el conocimiento de la presencia o no de la variable genética HLA DQA1*05 por el médico prescriptor del anti-TNF.

Tabla 7: Análisis comparativo entre el inicio o no de terapia combinada y la presencia o no de la mutación HLA DQAQ1*05 en el subgrupo de pacientes en los que esta información era conocida.

Tabla 8: Análisis comparativo entre el inicio o no de terapia combinada y la presencia o no de la mutación HLA DQAQ1*05 en el subgrupo de pacientes en los que esta información no era conocida

Tabla 9: Evaluación de la variante genética HLA DQ-A1*05 como factor predictor de respuesta de fallo primario a terapia con anti-TNF.

Tabla 10: Análisis de reacción infusional en pacientes tratados con anti-TNF vía intravenosa (Infliximab) en relación a la presencia o no de la mutación HLA DQA1*05.

Tabla 11: Análisis de eventos adversos en relación con la presencia o no de la mutación HLA DQA1*05 en pacientes en tratamiento con anti-TNF.

Tabla 12: Análisis de inmunogenicidad en pacientes tratados con anti-TNF en función de la presencia o no de la mutación de HLA DQA1*05.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para evaluar durabilidad de anti-TNF y la presencia o no de mutación de HLA-DQA1*05 en la cohorte completa (EC y CU).

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para evaluar durabilidad de anti-TNF y la presencia o no de mutación de HLA-DQA1*05 en la cohorte de EC.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para evaluar durabilidad de anti-TNF y la presencia o no de mutación de HLA-DQA1*05 en la cohorte de pacientes tratados con Infliximab.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para evaluar durabilidad de anti-TNF y la presencia o no de mutación de HLA-DQA1*05 en la cohorte de pacientes tratados con adalimumab.

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para evaluar durabilidad de anti-TNF, con y sin terapia combinada con inmunomodulador, y la presencia o no de mutación de HLA-DQA1*05.

Figura 6: Análisis multivariante de la cohorte completa (A) y del subgrupo Enfermedad de Crohn (B)

Anexo: Resolución del CEICA: dictamen favorable para la realización del proyecto

INDICE DE ABREVIATURAS

EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
EC	Enfermedad de Crohn
CU	Colitis ulcerosa
STRIDE	Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease
TNF	“Tumor Necrosis Factor” (Factor de necrosis tumoral)
PANTS	Personalising Anti-TNF Therapy in Crohn`s Disease
HUMS	Hospital Universitario Miguel Servet
CEICA	Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón
IMM	Inmunomodulador
MEI	Manifestaciones extraintestinales
IQ	Intervención quirúrgica

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los biológicos han supuesto una auténtica revolución en el manejo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Sin embargo, carecemos de factores predictores de efectividad a estos fármacos que permitan una medicina de precisión. En 2019 se publicó un estudio que sugería la asociación entre la mutación de HLA-DQA1*05 y la pérdida de respuesta al tratamiento con anti-TNF por inmunogenicidad. Los resultados del estudio, dada su calidad, se han ido incorporando a la práctica clínica y han supuesto un cambio en el manejo y elección del tratamiento biológico concreto. No obstante, tras dichos estudios iniciales, no se han publicado nuevos trabajos que confirmen dichos hallazgos.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio de cohortes retrospectivo, llevado a cabo en el Hospital Miguel Servet de Zaragoza. Se incluyen pacientes en seguimiento por su EII que han recibido terapia con anti-TNF como primer biológico a los que se les ha determinado el HLA DQA1*05. Se ha evaluado su relación con la respuesta secundaria, la respuesta primaria y con la seguridad.

RESULTADOS: Se incluyeron 199 pacientes con EII [161 (81%) con Enfermedad de Crohn (EC) y 38 (19%) con Colitis ulcerosa (CU)]. Un 42,4% presentan mutación del HLA DQA1*05 y el 60% recibió terapia combinada con inmunomodulador al inicio del tratamiento con anti-TNF. La mediana de seguimiento de los pacientes es de 24 meses (11-66 meses). En cuanto a la respuesta primaria a anti TNF, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (89,3% vs 87,8%, $p = 0,825$), en función de la presencia o no de la mutación del HLA. En la evaluación de pérdida de respuesta secundaria al tratamiento con anti-TNF para toda la cohorte (EC y CU), por subgrupos de EII y por tipo de anti-TNF, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas, en función de la presencia o no de la mutación del HLA. También se evaluó la pérdida de respuesta en función de la toma de anti-TNF combinado con tratamiento inmunomodulador, sin hallar significación estadística. El análisis multivariante, al igual que el análisis univariante, muestra que la mutación HLA DQA1*05 no se asocia a una mayor tasa de pérdida de respuesta secundaria.

En relación con la seguridad, no se ha hallado significación estadística entre la variación genética del HLA y las reacciones infusionales ni los efectos adversos graves.

CONCLUSION: La presencia de la mutación del HLA-DQA1*05 no se comporta en nuestra cohorte como factor predictor de fallo de respuesta, ni primaria ni secundaria, a terapia con anti-TNF. Tampoco se ha encontrado una relación significativa con la seguridad de los anti-TNF. Se necesitan más estudios para incorporar la determinación del HLA DQA1*05 como factor predictor individual de respuesta al tratamiento con anti-TNF en la práctica clínica.

PALABRAS CLAVE: HLA DQA1*05; Enfermedad inflamatoria intestinal; pérdida de respuesta; tratamiento con anti-TNF.

ABSTRACT

BACKGROUND: Biologics have been a breakthrough in the management of patients with inflammatory bowel disease (IBD). However, we lack predictors of response to these drugs. A recent study has shown a significant association between HLA DQA1*105 mutations and the development of loss of response to anti-TNF mediated by immunogenicity. The high quality of the study and the wide differences found, have led to its quick practical implementation in the choice of biological agent. However, the supporting evidence is limited in clinical practice.

MATERIAL AND METHODS: Retrospective cohort study, carried out at the Miguel Servet Hospital, Zaragoza, Spain. We included IBD patients who had received anti-TNF therapy as first biologic and whose HLA DQA1*05 had been determined. Primary non-response and secondary failure (assessed by survival analysis) has been evaluated as well as safety outcomes.

RESULTS: 199 IBD patients [161 (81%) Crohn's disease (CD) 38 (19%) ulcerative colitis (UC)] were included. 42.4% had HLA DQA1*05 mutation and 60% received combination therapy with immunomodulators at the start of anti-TNF treatment. Median follow-up was 24 months (IQR 11-66). No statistically significant differences were found in primary non-response to anti-TNF (89,3% vs 87,8%, $p = 0,825$), depending on the presence or absence of HLA mutation. No differences in secondary loss of response according to HLA mutation in any of the analyses performed (full cohort, according to IBD or anti TNF type) were observed. Secondary loss of response has also been assessed according to the use or non-use of concomitant immunomodulator. Again, no differences were observed in this analysis. Multivariate analysis, like the univariate analyses, showed that the presence of the HLA-DQA1*05 mutation was not associated with a higher rate of secondary loss of response or shorter time to failure. In terms of safety, no significant differences were found in the rate of infusion reactions or serious adverse events between carrier and non-carrier patients.

CONCLUSION: In our real-life cohort of IBD patients treated for the first time with anti-TNF, the presence of the HLA-DQA1*05 mutation did not act as a predictor of response failure, either primary or secondary. The safety of anti-TNF treatment has also not been influenced by the mutation. More data is needed to incorporate HLA DQA1*05 determination into routine clinical practice as a key factor in individual decision making.

KEY WORDS: HLA DQA1*05; Inflammatory bowel disease; loss of response; anti-TNF treatment

INTRODUCCIÓN

La EII agrupa una serie de trastornos de causa desconocida, probablemente multifactorial, asociados a una respuesta inmune desmesurada que produce lesiones de profundidad y extensión variable en el intestino, acompañadas en ocasiones de manifestaciones extraintestinales. Son de curso crónico y se caracterizan por presentar una evolución difícil de predecir, que alternan periodos de mayor y menor intensidad sintomática. Dentro de esta entidad, encontramos fundamentalmente dos enfermedades diferenciadas mejor definidas: Enfermedad de Crohn (EC) y Colitis Ulcerosa (CU) (1).

Ambas enfermedades cursan con periodos de actividad o brote, intercalados con periodos de quiescencia o inactividad. Es por ello, que requieren un seguimiento estrecho que permita identificar y de esta manera, anticiparse, a los periodos de actividad de la enfermedad, con el objetivo de disminuir la repercusión clínica, mejorar la calidad de vida de los pacientes y no empeorar el curso evolutivo de su enfermedad.

Objetivos y opciones terapéuticas en la EII

Los objetivos del tratamiento farmacológico engloban diferentes aspectos, que han ido variando en el tiempo, siendo cada día más exigente (véase consenso *STRIDE*). Inicialmente el control clínico era el objetivo principal, pero posteriormente se ha incorporado la curación mucosa, para conseguir modificar la historia natural de la enfermedad, evitando hospitalizaciones y cirugías (2).

Disponemos de diferentes opciones terapéuticas para el manejo de los brotes de actividad y para el mantenimiento en remisión a largo plazo. La elección de uno u otro va a depender del tipo de EII, su gravedad y localización e incluso las características del paciente que participará en la toma de estas decisiones. Estas opciones terapéuticas van desde el uso de tratamientos farmacológicos y terapias endoscópicas hasta el tratamiento quirúrgico.

De forma general, los agentes aprobados para el tratamiento de la EII incluyen aminosalicilatos (sulfasalazina y mesalazina), corticosteroides, inmunosupresores (azatioprina, mercaptopurina, metotrexato), tratamientos biológicos (anti TNF, Ustekinumab, Vedolizumab) y por último, los más recientemente aprobados, los inhibidores de JAK- Kinasas. El tratamiento debe adaptarse al individuo, considerando la gravedad y la ubicación de la enfermedad, con indicación de terapia biológica en aquellos con enfermedad moderada a grave que no responden o no han tolerado la terapia convencional (3).

Desde hace décadas, y cada día más, disponemos de diferentes tratamientos biológicos, dirigidos a dianas específicas con el fin de bloquear la cascada inflamatoria. Han supuesto una revolución en el manejo de los pacientes con EII. Los primeros biológicos, y todavía los más ampliamente utilizados, son los fármacos anti-TNF, disponibles desde hace más de 25 años.

Terapia biológica anti-TNF

Los **fármacos anti-TNF** ejercen su acción mediante el bloqueo del factor de necrosis tumoral (TNF). Son los primeros biológicos que se empezaron a utilizar y de los que más experiencia se dispone. Los anti-TNF disponibles en nuestro medio son infliximab, adalimumab (ambos indicados tanto en la EC como en la CU) y golimumab (únicamente aprobado en la CU). Existe un cuarto anti-TNF (certolizumab) que no está aprobado en nuestro medio para la EII.

El perfil de seguridad de los anti-TNF es especialmente bien conocido; se comenzaron a utilizar en 1998 y sus efectos en vida real están muy bien definidos. Indudablemente, bien utilizados son fármacos seguros, aunque el riesgo siempre es individual y hay pacientes concretos (población anciana, pacientes frágiles, antecedentes de enfermedad oncológica) en los que podrían no ser los biológicos más seguros (4–8).

Han demostrado firmemente su eficacia clínica, capacidad de cicatrizar la mucosa y probablemente pueden modificar la historia natural de la EII, reduciendo hospitalizaciones y necesidad de intervenciones quirúrgicas (9).

Existen algunas diferencias entre los distintos anti-TNF, sutiles pero que podrían tener implicaciones en su eficacia y seguridad. En relación a su composición, infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico formado por la región constante de IgG1 humana y regiones variables de ratón y adalimumab es una inmunoglobulina recombinante enteramente humana IgG1 (10).

Fallo de respuesta a terapia biológica

Como en cualquier otra terapia, puede haber un **fallo de respuesta** a la misma. Existe una elevada variabilidad en la respuesta clínica: aproximadamente un 30% de los pacientes no responde a la terapia de inducción (fallo de respuesta primaria), y cerca del 40% pierde la respuesta inicial con el tiempo, en torno al 10% cada año (fallo de respuesta secundaria) (11).

La falta de respuesta puede deberse a que el mecanismo de acción (bloqueo del TNF- α) no está dirigido a la principal diana terapéutica (fallo farmacodinámico) o bien a una

eliminación acelerada del fármaco (fallo farmacocinético) , que a su vez puede ser inmunomediado (mediante la producción de anticuerpos frente al fármaco; proceso que recibe el nombre de inmunogenicidad) o no (12,13).

Está bien descrita la correlación entre la concentración sérica del fármaco anti-TNF y la respuesta terapéutica en los pacientes con EII. La aparición de estos anticuerpos acelera el aclaramiento plasmático del anti-TNF, disminuyendo su concentración sérica y el efecto terapéutico. Este fenómeno es más común en aquellos pacientes tratados con infliximab que aquellos que reciben adalimumab, probablemente por su carácter quimérico, favoreciendo la producción de anticuerpos frente al mismo (14,15).

Con el objetivo de reducir el fenómeno de inmunogenicidad, prolongando la efectividad del fármaco, en muchas ocasiones se asocia al tratamiento un inmunomodulador (azatioprina, mercaptopurina o metotrexato). Es lo que se denomina “terapia combinada o combo” (16). La asociación de inmunomoduladores (IMM) a estos biológicos anti-TNF puede minimizar la formación de anticuerpos contra ellos y prolongar su efectividad (17,18). A pesar de dichos beneficios, muchos pacientes llevan tratamiento con anti-TNF en monoterapia, porque la terapia combinada aumenta el riesgo de eventos adversos graves, infecciones oportunistas y del desarrollo de algunos tipos de neoplasia (4,5,7).

En cualquier caso, hoy en día, no es posible predecir el riesgo de pérdida de respuesta en el paciente individual a un biológico concreto. No disponemos de ningún predictor con buena sensibilidad y especificidad que permita detectar aquellos pacientes que van a presentar un fallo de respuesta al tratamiento, primario o secundario.

HLA DQA1*05 como factor predictor de respuesta al tratamiento

En 2019, Wilson et al. describieron la asociación entre la mutación de HLA DQA1*05, presente en aproximadamente el 40% de europeos, con un mayor riesgo de formación de anticuerpos contra infliximab, así como pérdida de respuesta y discontinuación del tratamiento (19).

En 2020, Sazonovs et al presentaron el estudio PANTS (*Personalising Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease*) en el que describió la asociación entre la mutación de HLA DQA1*05 con un mayor riesgo de formación de anticuerpos contra los fármacos anti-TNF. Se trata de un estudio realizado en Inglaterra, multicéntrico, prospectivo y observacional, en el que se incluyeron 1524 pacientes con EC. Todos ellos eran pacientes naive a terapia biológica que iniciaron un anti-TNF y se realizó un seguimiento de un año (20).

Este estudio sugiere que presentar dicha variación genética se asocia a un riesgo de inmunogenicidad y por tanto de pérdida de respuesta a anti-TNF y discontinuación del

tratamiento.

En concreto, en el caso del tratamiento en monoterapia con infliximab, el 92% de los pacientes con la mutación desarrollaban anticuerpos al año, porcentaje que disminuía claramente cuando a infliximab se asociaba terapia combinada con un IMM.

Los datos se reproducían con adalimumab, aunque con tasas de inmunogenicidad, tanto en monoterapia (10% al año) como en combo, inferiores. Este estudio muestra que ser portador de la mutación duplica el riesgo de producción de anticuerpos frente a anti-TNF, independientemente de asociar un fármaco IMM o no, tanto para infliximab como para adalimumab. De esta manera, las mayores tasas de inmunogenicidad se observan en pacientes tratados con infliximab en monoterapia que presentaban mutación del HLA DQA1*05 y los que menor tasa de inmunogenicidad, aquellos en tratamiento con adalimumab combinado con IMM que no presentaban dicha mutación (20).

Con el objetivo de minimizar el fenómeno de inmunogenicidad, los autores sugerían determinar el HLA DQA1*05 previo al inicio de terapia biológica. De esta forma, aquellos pacientes que presentasen la mutación, deberían iniciar tratamiento con anti-TNF en combo, dado el alto riesgo de inmunogenicidad y por tanto, fallo de respuesta en semana 54. Aquellos que presentasen la mutación pero no fuese posible asociar un inmunomodulador, advertían del alto riesgo de indicar terapia anti-TNF, en particular infliximab, por el alto riesgo de pérdida de respuesta secundaria. Por otro lado, sugerían que aquellos que no presentasen dicha mutación, independientemente del anti-TNF elegido, debería iniciarse en combinación con un inmunomodulador (20,21)

Todos estos resultados, puestos en contexto y dada la elevada calidad del estudio, fueron considerados de gran valor por la comunidad científica, deseosa de encontrar factores predictores individuales de efectividad de algunas terapias biológicas. Determinar esta variante de HLA antes de iniciar un biológico, asociar o no terapia combinada con un inmunomodulador, e incluso elegir entre las opciones disponibles, se ha comenzado a implementar en algunos centros en su práctica clínica, asumiendo un mayor o menor riesgo individual de producción de anticuerpos contra el fármaco.

No obstante, la evidencia a favor del uso de esta determinación para individualizar el tratamiento no ha aumentado, al menos con estudios de tanta calidad. Incluso algunos datos no muestran una relación tan clara entre esta mutación y el desarrollo de anticuerpos contra los anti-TNF. En un análisis post hoc del estudio *PANTS*, presentado durante el año 2021, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en el desarrollo de anticuerpos ni en la duración del tratamiento con infliximab entre aquellos que presentan la mutación y los que no lo hacían. Sugieren que los datos favorables previos se debían a un fallo del diseño del estudio, dando mayor relevancia a la influencia de los niveles séricos del fármaco durante la inducción y el desarrollo de inmunogenicidad (21,22).

Teniendo en cuenta la evidencia disponible hasta la fecha, nuestro objetivo es analizar la influencia del HLA DQA1*05 en la respuesta primaria y secundaria a anti-TNF usado como primer biológico (pacientes naïve), así como su relación con su seguridad, en nuestros pacientes.

HIPÓTESIS

La determinación del HLA DQA1*05 podría ser un buen biomarcador para predecir el fallo de respuesta individual a los fármacos anti-TNF en pacientes con EII.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Objetivo principal:

Determinar si la presencia de HLA DQA1*05 se asocia a fallo de respuesta secundaria al tratamiento con terapia anti-TNF.

Objetivos secundarios:

- Determinar si la presencia de HLA DQA1*05 se asocia a no respuesta primaria al tratamiento con terapia anti-TNF.
- Objetivar si la presencia de HLA DQA1*05 se asocia a mayores efectos adversos graves de los anti-TNF, esencialmente a la aparición de reacciones infusionales en el caso de los de administración IV.
- Objetivar si la mutación de HLA DQA1*05 se asocia al desarrollo de inmunogenicidad, en el grupo de pacientes que ha podido analizarse.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional de cohortes retrospectivo. El estudio se ha llevado a cabo en la Unidad de EII del HUMS, incluyendo a todos aquellos pacientes en seguimiento por su EII que han recibido terapia biológica con anti-TNF (infliximab, adalimumab o golimumab), a los que se les había determinado el HLA DQA1*05 por práctica clínica. Se ha evaluado el primer anti-TNF indicado por su enfermedad.

La forma de obtener dicha información ha sido a través de la revisión de forma retrospectiva de las historias clínicas.

Para la recogida de datos se diseñó un “cuaderno” de recogida específico, a través del programa Microsoft Excel®.

Recogida de datos

Se ha llevado a cabo mediante la revisión de las historias clínicas de forma retrospectiva, obteniendo la siguiente información (variables):

1. Variables demográficas: edad/fecha de nacimiento, sexo, hábito tabáquico.

2. Determinación de HLA-DQA1*05: Mutado/No mutado, así como su fecha de solicitud. No se ha realizado distinción entre 1 o 2 alelos mutados.
3. Enfermedad Inflamatoria Intestinal:
 - Tipo de enfermedad: CU, EC
 - Edad al diagnóstico.
 - Localización/patrón de la enfermedad:
 - CU: proctitis, CU izquierda, CU extensa.
 - EC
 - Localización: ileal, íleo-cólica, cólica, perianal, tracto superior.
4. Manifestaciones extraintestinales: si/no
5. Necesidad de cirugía luminal por motivo de su EII: si/no
6. Actividad de la EII al indicar terapia biológica: si/no
7. Tratamientos dirigidos EII
 - Tratamiento combinado con inmunomodulador al inicio del anti TNF: Si/No
 - Tratamiento con anti-TNF: infliximab/adalimumab/golimumab
 - Fecha de inicio y fecha de fin de anti-TNF
 - ¿Ha tenido el paciente fallo de respuesta primario a anti-TNF?: si/no
 - ¿Ha tenido el paciente fallo de respuesta secundario a anti-TNF?: si/no
 - ¿Ha habido efectos adversos atribuidos al anti-TNF?: si/no

Consideraciones éticas

Este estudio ha sido evaluado y aprobado por el CEICA, con el código de proyecto EPA21/006. Todos los procedimientos de este estudio cumplían las recomendaciones para estudios de investigación hecha en seres humanos y siguiendo las Normas de Buena Práctica Clínica y la Declaración de Helsinki, revisada en Tokio, Venecia, Hong-Kong, Sudáfrica, Edimburgo y Fortaleza (Brasil) 2013.

La información obtenida fue tratada de forma anónima, mediante la utilización de un código de control y dos bases independientes con datos disociados. El acceso a ambas bases era exclusivo por el personal investigador, así como por un representante de la Autoridad Sanitaria y/o del Comité de ética correspondiente, si así lo requirieran.

El tratamiento estadístico de los datos se realizó con la base en la que aparece exclusivamente un código de control creado para el estudio, sin datos demográficos ni personales que permitan la identificación de cada paciente. El tratamiento de los datos se hizo de forma anónima, con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento

del Reglamento General de Protección de Datos (RGPD 2016/679), y se comunicó a los pacientes que pueden ejercer el derecho de acceso, rectificación y cancelación de sus datos.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterio de inclusión:

- Diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal de acuerdo a los criterios de Lennard Jones.
- Haber recibido un primer fármaco anti-TNF indicado por actividad inflamatoria luminal de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
- Tener determinada la variante HLA DQA1*05

Criterios de exclusión:

- Fármaco anti-TNF fuera de indicación o en contexto de ensayo clínico.
- Fármaco anti-TNF por motivo diferente a actividad luminal (enfermedad perianal, manifestaciones extraintestinales...)
- Tratamiento con anti-TNF de segunda línea o posteriores

Definición de terminología

El factor determinante o de riesgo en nuestro estudio es ser portador de la variable genética HLA DQA1*05.

1) Evaluación de respuesta primaria:

La evaluación de la respuesta primaria se realiza lo más próximo a la semana 14 de inicio de anti-TNF, o en el momento que el médico responsable así lo considera. Se ha considerado fallo de respuesta primaria como cualquiera de estas cuatro situaciones:

- Ausencia de respuesta clínica, medida a través de las escalas validadas para cada una de las enfermedades: Índice de Harvey Bradshaw- >4 puntos o disminución de menos de 3 puntos respecto al valor basal e Índice de Mayo >1 punto, o a criterio explícito del médico responsable.
- Ausencia de respuesta bioquímica, con Proteína C reactiva (PCR) que no ha descendido de 3mgr/dL o la disminución es inferior al 50% respecto a su valor basal (semana de inicio de anti TNF).
- Necesidad de uso de corticoides en semana 14 (nueva prescripción o no retirada)
- Requerir intervención quirúrgica en semana 14

2) Fallo de respuesta secundario:

La evaluación de la pérdida de respuesta secundaria se realiza una vez obtenida la respuesta primaria, a través de un conjunto de criterios clínicos, analíticos y biológicos, definida como:

- La reaparición de síntomas asociados a su enfermedad inflamatoria intestinal (índices referidos en el fallo de respuesta primario)
- Necesidad de asociar tratamiento por ausencia de respuesta clínica o analítica (corticoides, inmunomoduladores)
- Retirada de tratamiento con inicio un segundo anti TNF o cambio de diana con otro biológico diferente por presencia de sintomatología relacionada con la EI y/o necesidad de cirugía

3) Efecto adverso grave:

Efecto adverso bajo tratamiento con anti TNF que requiere hospitalización o pone en peligro la vida del paciente.

4) Corticodependencia:

Se define como la dependencia al tratamiento con corticoides en aquellos pacientes que no puede reducirse por debajo de los 10 mg/d de prednisona o los 3mg/d de budesonida dentro de los tres primeros meses de corticoterapia, o aquellos en los que la actividad de la enfermedad reaparece antes de los tres meses de suspender los corticoides.

5) Corticorrefractariedad:

Enfermedad que se mantiene en actividad pese al tratamiento con dosis plenas de corticoides sistémicos (habitualmente, dosis mg/Kg de peso, en torno a los 60 mg).

6) Paciente “Naïve”:

Aquel que no ha recibido terapia con tratamiento biológico para su enfermedad.

7) Terapia combinada o “combo”:

Se define terapia “combo” a la combinación de un tratamiento biológico con un IMM.

Cálculo del tamaño muestral

De acuerdo con los resultados del estudio *PANTS* se ha utilizado un delta de proporciones del 20%, con una potencia del 80% y una precisión del 5% (20). Con ello se ha calculado un tamaño muestral de 85 pacientes por cada cohorte para un total de la muestra de 170 pacientes. Finalmente, el número total de pacientes incluidos en el

estudio ha sido de 199 pacientes, lo que asegura la capacidad de evaluación del objetivo primario en el estudio.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de la muestra se llevó a cabo con el software estadístico R a través del software Jamovi (versión 2.3.16)[®] y los paquetes específicos (23,24).

Las variables se han descrito como número total y porcentaje para las variables cualitativas y como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico para las variables continuas en función de su normalidad. La normalidad de las variables continuas se ha evaluado mediante el test de Saphiro-Wilk.

El contraste de hipótesis se ha realizado mediante el test de ANOVA para datos independientes para las variables cuantitativas y mediante el test de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables cualitativas, en función del número de casos en cada situación.

El análisis de supervivencia se ha llevado a cabo mediante curvas de Kaplan-Meier, utilizando como test de significación el test de log-rank. El análisis multivariante se ha realizado mediante una regresión de COX.

El nivel de significación se ha establecido para un valor de $p < 0.05$

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 199 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal [161 (81%) EC y 38 (19%) CU] que habían recibido como primer tratamiento biológico terapia con anti TNF [121 (61%) adalimumab, 72 (36%) infliximab y 6 (3%) golimumab].

De la totalidad de la muestra, 84 pacientes (42,4%) presentaban mutación del HLA DQA1*05 y 114 (57,6%) no. El 60% de los pacientes recibieron terapia combinada con IMM desde el inicio del anti-TNF: azatioprina, mercaptopurina o metotrexato.

A continuación, se muestra en la *tabla 1*, el análisis descriptivo de toda la cohorte a estudio.

Tabla 1: Características de la cohorte completa.

N=199	
Edad (años)	42 (29, 52)
Sexo	
○ Hombre	101 (51%)
○ Mujer	98 (49%)
HLA DQA1*05	
○ No mutado	115 (58%)
○ Mutado	84 (42%)
Tabaquismo	
○ Fumador activo	21 (11%)
○ Ex fumador	35 (18%)
○ Nunca fumador	143 (72%)
Tipo de EII	
○ Enfermedad de Crohn	161 (81%)
○ Colitis ulcerosa	38 (19%)
Antecedentes de IQ luminal	
○ No	163 (82%)
○ Si	36 (18%)
MEI	
○ No	168 (84%)
○ Si	31 (16%)
Terapia Combo	
○ No	80 (40%)
○ Si	119 (60%)
EII activa al inicio de anti-TNF	
○ No	11 (5.5%)
○ Si	188 (94%)
Tipo de fármaco anti-TNF	
○ adalimumab	121 (61%)
○ infliximab	72 (36%)
○ golimumab	6 (3.0%)

Median (IQR); n (%). Abreviaturas, EII: enfermedad inflamatoria intestinal. IQ: intervención quirúrgica; MEI: manifestaciones extraintestinales.

En las siguientes tablas se detallan características concretas de la cohorte de EC (*tabla 2*) y de la de CU (*tabla 3*).

Tabla 2: Características de la cohorte de EC, según localización de la enfermedad y presencia o no de enfermedad perianal.

N=161	
Localización	
○ L1 - ileal	65 (40%)
○ L2 - cólico	25 (16%)
○ L3 - ileocólico	69 (43%)
○ L4 – tracto digestivo superior	2 (2,1%)
Enfermedad perianal	
○ Si	36 (22%)
○ No	125 (78%)

Median (IQR); n (%).

Tabla 3: Características de la cohorte de CU, según extensión de la enfermedad.

N= 38	
Extensión	
○ CU izquierda	11 (29%)
○ CU extensa	27 (71%)

Median (IQR); n (%).

A continuación, se muestra la tabla de comparación entre los dos grupos de nuestra cohorte (HLA mutado y HLA no mutado) (*tabla 4*). No se encontraron diferencias significativas entre las variables basales de los dos grupos. La única variable que alcanza la significación es el tratamiento combo al inicio del anti-TNF, siendo más frecuente el uso de tratamiento inmunomodulador en los pacientes con el HLA mutado (p valor <0,05).

Tabla 4 – Tabla comparativa entre las diferentes variables a estudio y su relación con la presencia o no de la mutación HLA DQA1*05.

	HLA No mutado (n=115)	HLA Mutado (n=84)	Total (n=199)	p valor
Edad (años)				0.604
Mean (SD)	42.3 (16.1)	41.1 (14.7)	41.8 (15.5)	
Range	12.9 - 77.0	12.4 - 79.6	12.4 - 79.6	
Sexo				0.856
Hombre	59.0 (51.3%)	42.0 (50.0%)	101.0 (50.8%)	
Mujer	56.0 (48.7%)	42.0 (50.0%)	98.0 (49.2%)	
Tabaquismo				0.365
Fumador activo	11.0 (9.6%)	10.0 (11.9%)	21.0 (10.6%)	
Ex fumador	17.0 (14.8%)	18.0 (21.4%)	35.0 (17.6%)	
Nunca fumador	87.0 (75.7%)	56.0 (66.7%)	143.0 (71.9%)	
Tiempo de evolución (años)				0.362
Mean (SD)	86.3 (162.8)	68.6 (84.2)	78.8 (135.3)	
Range	0.0 - 1441.2	0.0 - 368.3	0.0 - 1441.2	
Tipo de EII				0.726
Enf Crohn	94.0 (81.7%)	67.0 (79.8%)	161.0 (80.9%)	
Colitis ulcerosa	21.0 (18.3%)	17.0 (20.2%)	38.0 (19.1%)	
MEI				0.121
No	101.0 (87.8%)	67.0 (79.8%)	168.0 (84.4%)	
Si	14.0 (12.2%)	17.0 (20.2%)	31.0 (15.6%)	
Antecedente de IQ luminal				0.942
No	94.0 (81.7%)	69.0 (82.1%)	163.0 (81.9%)	
Si	21.0 (18.3%)	15.0 (17.9%)	36.0 (18.1%)	
Corticodependencia				0.750
No	70.0 (60.9%)	53.0 (63.1%)	123.0 (61.8%)	
Si	45.0 (39.1%)	31.0 (36.9%)	76.0 (38.2%)	
Corticorretractariedad				0.833
No	103.0 (89.6%)	76.0 (90.5%)	179.0 (89.9%)	
Si	12.0 (10.4%)	8.0 (9.5%)	20.0 (10.1%)	
Terapia combo				0.023
No	54.0 (47.0%)	26.0 (31.0%)	80.0 (40.2%)	
Si	61.0 (53.0%)	58.0 (69.0%)	119.0 (59.8%)	
Farmaco anti-TNF				0.898
Adalimumab	70.0 (60.9%)	51.0 (60.7%)	121.0 (60.8%)	
Infliximab	41.0 (35.7%)	31.0 (36.9%)	72.0 (36.2%)	
Golimumab	4.0 (3.5%)	2.0 (2.4%)	6.0 (3.0%)	

Abreviaturas: EII (Enfermedad inflamatoria intestinal); MEI (manifestaciones extraintestinales); IQ (intervención quirúrgica)

Se realizó un análisis comparativo entre las diferentes variables del estudio, en función de la asociación o no de IMM al indicar terapia con anti-TNF (tratamiento combinado) tal y como se muestra en la *tabla 5*. Se encontró significación estadística en la variable edad ($p = 0,023$), siendo más frecuente su indicación en pacientes jóvenes, y en situación de corticorretractariedad ($p = 0,004$).

Tabla 5 – Tabla comparativa entre las diferentes variables a estudio y su relación con la presencia o no de terapia combinada al inicio del anti-TNF.

	NO TRATAMIENTO COMBINADO (n=80)	SÍ TRATAMIENTO COMBINADO (n=119)	Total (n=199)	p valor
Edad				0.023
Mean (SD)	44.8 (16.9)	39.7 (14.2)	41.8 (15.5)	
Range	12.9 - 77.0	12.4 - 79.6	12.4 - 79.6	
Sexo				0.297
Hombre	37.0 (46.2%)	64.0 (53.8%)	101.0 (50.8%)	
Mujer	43.0 (53.8%)	55.0 (46.2%)	98.0 (49.2%)	
Tabaquismo				0.473
Fumador activo	7.0 (8.8%)	14.0 (11.8%)	21.0 (10.6%)	
Ex fumador	17.0 (21.2%)	18.0 (15.1%)	35.0 (17.6%)	
Nunca fumador	56.0 (70.0%)	87.0 (73.1%)	143.0 (71.9%)	
Tiempo de evolución				0.988
Mean (SD)	79 (173.4)	78.7 (102.9)	78.8 (135.3)	
Range	0.0 - 1441.2	0.0 - 606.3	0.0 - 1441.2	
MEI				0.540
No	66.0 (82.5%)	102.0 (85.7%)	168.0 (84.4%)	
Si	14.0 (17.5%)	17.0 (14.3%)	31.0 (15.6%)	
Antecedentes de IQ luminal				0.843
No	65.0 (81.2%)	98.0 (82.4%)	163.0 (81.9%)	
Si	15.0 (18.8%)	21.0 (17.6%)	36.0 (18.1%)	
Corticodependencia				0.894
No	49.0 (61.2%)	74.0 (62.2%)	123.0 (61.8%)	
Si	31.0 (38.8%)	45.0 (37.8%)	76.0 (38.2%)	
Corticorretractariedad				0.004
No	78.0 (97.5%)	101.0 (84.9%)	179.0 (89.9%)	
Si	2.0 (2.5%)	18.0 (15.1%)	20.0 (10.1%)	
Farmaco anti-TNF				0.063
Adalimumab	54.0 (67.5%)	67.0 (56.3%)	121.0 (60.8%)	
Infliximab	26.0 (32.5%)	46.0 (38.7%)	72.0 (36.2%)	
Golimumab	0.0 (0.0%)	6.0 (5.0%)	6.0 (3.0%)	

Abreviaturas: EII (Enfermedad inflamatoria intestinal); MEI (manifestaciones extraintestinales); IQ (intervención quirúrgica)

Al tratarse de un estudio retrospectivo, la determinación del HLA DQA1*05 no se solicitó en todos los pacientes al inicio del anti-TNF.

Se realizó un análisis comparativo con el objetivo de evaluar si el conocimiento del médico prescriptor de la determinación del HLA DQA1*05 influyó en la asociación de terapia combinada con IMM. En un 83,2% de los casos, se desconocía la presencia o no de dicha variación genética en el momento de iniciar el tratamiento con anti-TNF por lo que en la mayoría no pudo influir en la indicación de la terapia con anti-TNF ni en la decisión de iniciarlo junto con tratamiento IMM. Más interesante aún resulta el hecho de que, como se muestra en la *tabla 6* no existen apenas diferencias entre el uso de inmunomodulador concomitante en función del conocimiento por parte del médico prescriptor de la presencia o no del alelo HLA.

Tabla 6: Análisis comparativo entre el inicio o no de terapia combinada y el conocimiento de la presencia o no de la variable genética HLA DQA1*05 por el médico prescriptor del anti-TNF.

		HLA		Total	p valor
		No conocido (n= 158)	Conocido (n=31)		
Tratamiento combinado (anti-TNF + IMM)	No	43.0 (27.2%)	8.0 (25.8%)	51.0 (27.0%)	0.872
	Si	115.0 (72.8%)	23.0 (74.2%)	138.0 (73.0%)	

Abreviaturas: IMM (inmunomodulador)

No obstante, se evaluó también el uso de terapia combinada en ambos grupos de forma independiente: pacientes con HLA DQA1*05 conocido al inicio de terapia con anti-TNF (*tabla 7*) y pacientes en los que se desconocía dicha información (*tabla 8*). En ninguno de los casos el análisis es estadísticamente significativo.

Tabla 7: Análisis comparativo entre el inicio o no de terapia combinada y la presencia o no de la mutación HLA DQA1*05 en el subgrupo de pacientes en los que esta información era conocida.

		HLA DQA1*05 conocido		Total	p valor
		No mutado (n=20)	Mutado (n=11)		
Tratamiento combinado (anti-TNF + IMM)	No	6.0 (30.0%)	2.0 (18.2%)	8.0 (25.8%)	0.472
	Si	14.0 (70.0%)	9.0 (81.8%)	23.0 (74.2%)	

Abreviaturas: IMM (inmunomodulador)

Tabla 8: Análisis comparativo entre el inicio o no de terapia combinada y la presencia o no de la mutación HLA DQA1*05 en el subgrupo de pacientes en los que esta información no era conocida.

		HLA DQA1*05 NO conocido		Total	p valor
		No mutado (n=90)	Mutado (n=68)		
Tratamiento combinado (anti-TNF + IMM)	No	25.0 (27.8%)	18.0 (26.5%)	43.0 (27.2%)	0.855
	Si	65.0 (72.2%)	50.0 (73.5%)	115.0 (72.8%)	

Abreviaturas: IMM (inmunomodulador)

Se incluyeron a todos los pacientes de la muestra para evaluar la **respuesta primaria** a anti-TNF, en función de la presencia o no de la mutación del HLA, sin encontrar significación estadística ($p = 0,825$), tal y como se puede ver en *tabla 9*.

Tabla 9: Evaluación de la variante genética HLA DQ-A1*05 como factor predictor de respuesta de fallo primario a terapia con anti TNF.

HLA	Respuesta primaria a anti-TNF		Total
	No	Si	
No mutado	14 (12,2%)	101 (87,8%)	115
Mutado	9 (10,7%)	75 (89,3%)	84
Total	23 (11,6%)	176 (88,4%)	199

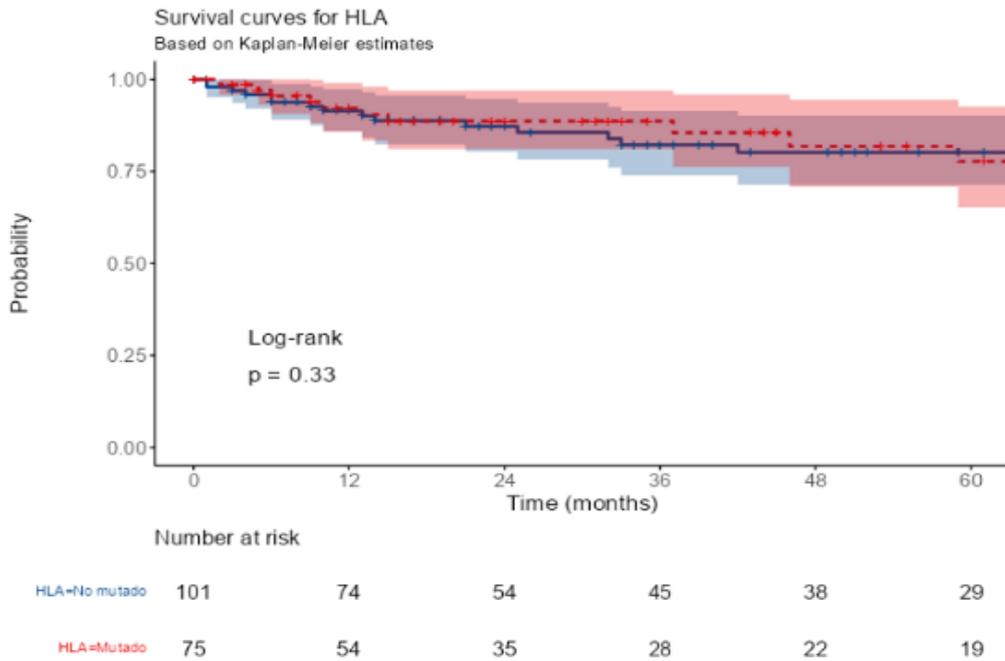
p Fisher **0.825**

Se realizó el análisis de supervivencia evaluando el tiempo hasta la **pérdida secundaria de respuesta** al fármaco. Se incluyeron para el análisis únicamente aquellos pacientes que habían alcanzado respuesta primaria ($n = 176$). Se han definido como censura todos aquellos pacientes que han suspendido el fármaco por evento adverso o pérdida de seguimiento por cualquier otro motivo, como por ejemplo fallecimiento.

El análisis de supervivencia se realizó sobre toda la cohorte, así como por subgrupos de EII y por subtipo de fármaco. La mediana de seguimiento fue de 24 meses (IQR: 11-66 meses). No se encontró significación estadística entre la pérdida de respuesta y la presencia o no de la mutación del HLA DQA1*05, ni en toda la cohorte, ni por subgrupos de EII ni tipo de anti-TNF.

En la evaluación de pérdida de respuesta secundaria al tratamiento con anti-TNF para toda la cohorte (EC y CU) (n=199), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,33$) (Figura 1)

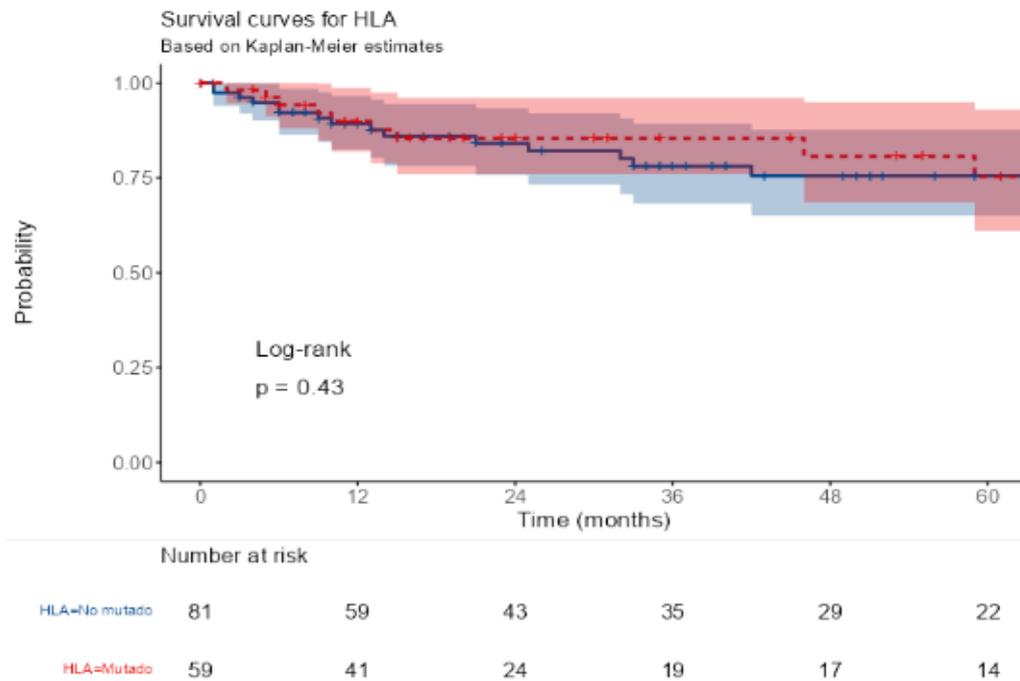
Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para evaluar durabilidad de anti TNF y la presencia o no de mutación de HLA-DQA1*05 en la cohorte completa (EC y CU).



En el análisis por subtipos de EII, para la E. Crohn (n= 140), alcanzando un seguimiento durante 5 años de 36 pacientes, no se encontraron diferencias significativas ($p=0,43$) (Figura 2)

Tampoco se encontraron diferencias en el subgrupo de colitis ulcerosa, con un tamaño muestral de 38 pacientes y un seguimiento a 5 años de 13 pacientes ($p = 0,082$)

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para evaluar durabilidad de anti TNF y la presencia o no de mutación de HLA-DQA1*05 en la cohorte de EC.



En el análisis por subgrupos de tipo de fármaco anti-TNF, no se encontraron diferencias significativas. Se evaluaron un total de 65 pacientes con infliximab (*Figura 3*) y 105 pacientes en tratamiento con adalimumab (*Figura 4*).

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para evaluar durabilidad de anti-TNF y la presencia o no de mutación de HLA-DQA1*05 en la cohorte de pacientes tratados con Infliximab.

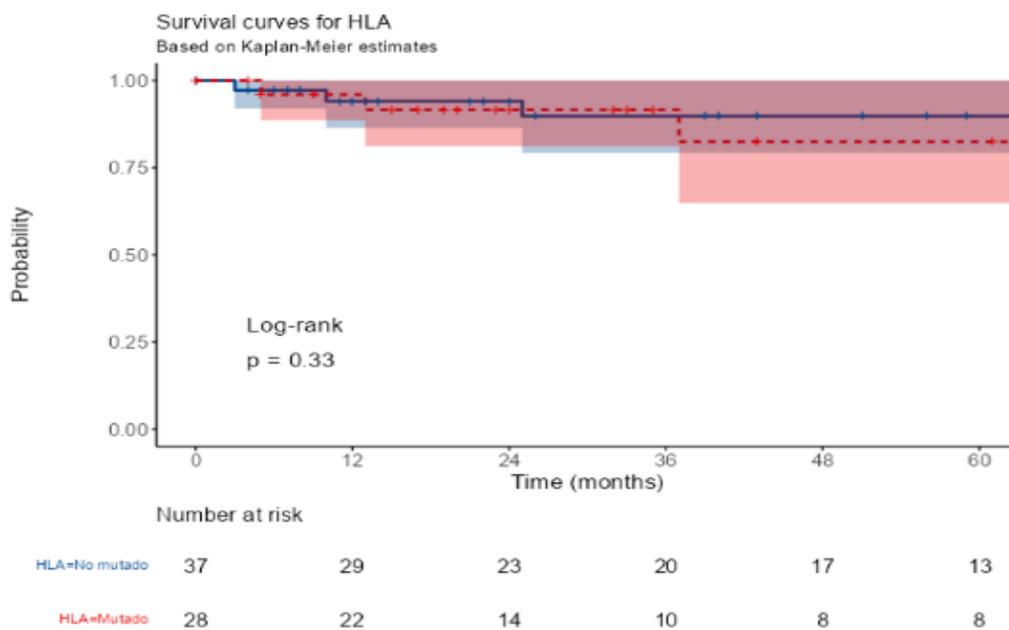
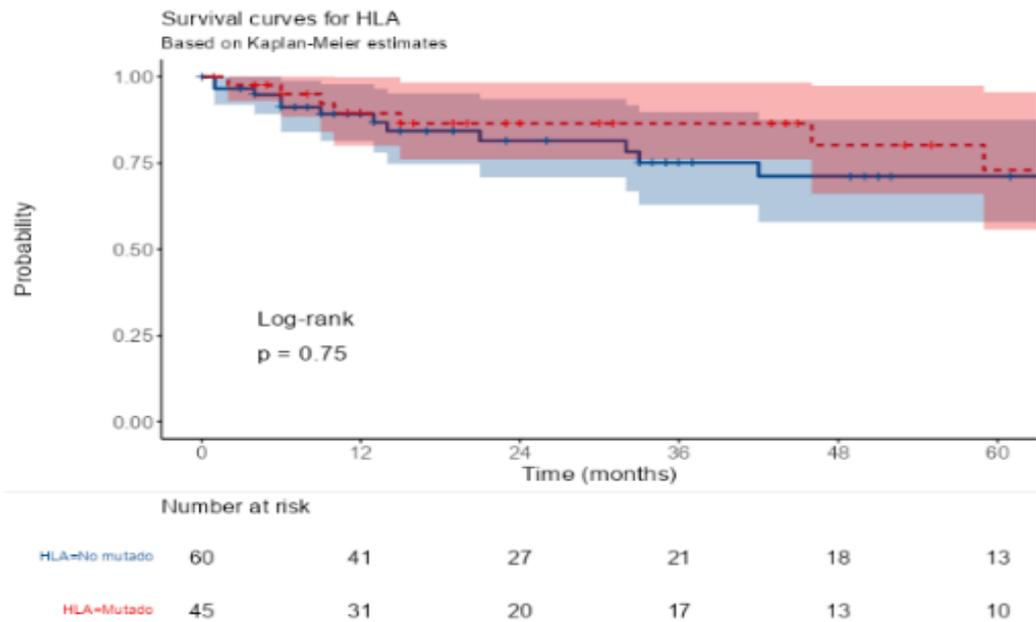
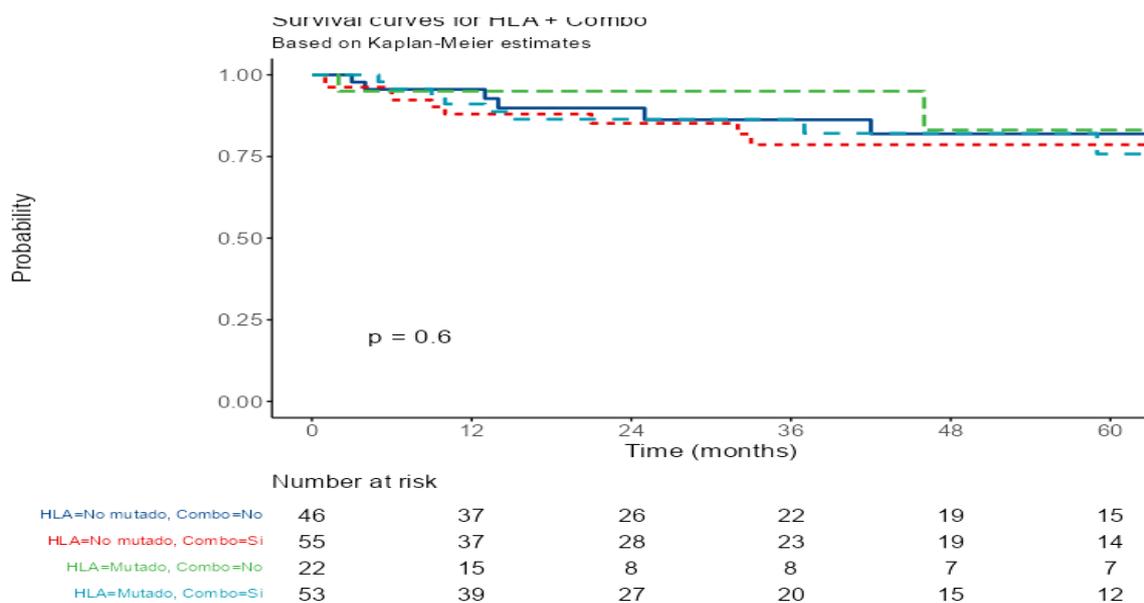


Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para evaluar durabilidad de anti-TNF y la presencia o no de mutación de HLA-DQA1*05 en la cohorte de pacientes tratados con adalimumab.



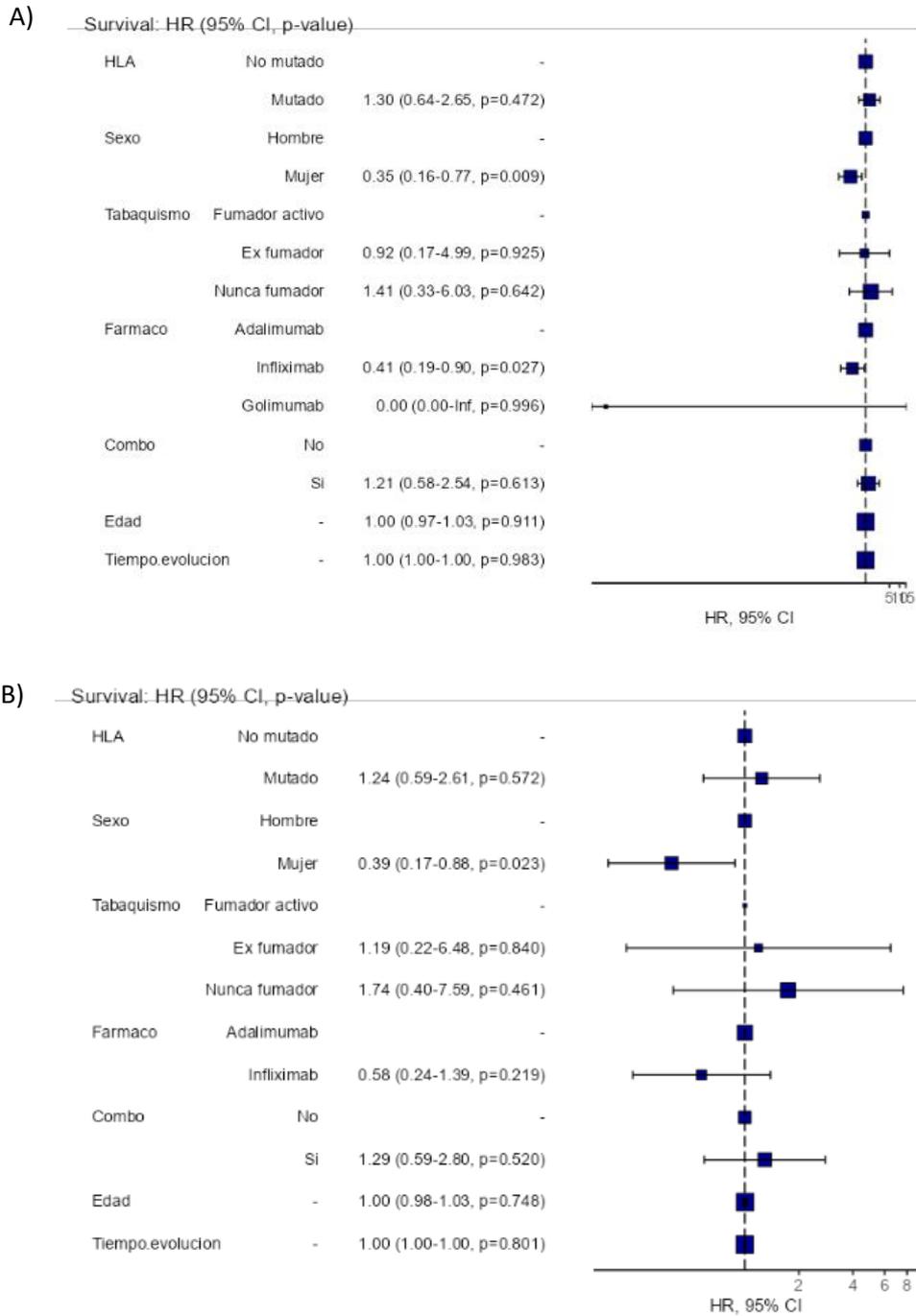
Para evaluar el impacto de la asociación de IMM para evitar la pérdida de respuesta al tratamiento anti-TNF, lo analizamos en 4 grupos diferenciados: HLA mutado sin terapia combo, HLA mutado con terapia combo, HLA no mutado sin terapia combo y HLA mutado con terapia combo. Dicho análisis tampoco alcanzó la significación estadística, sin hallar relación entre la variable genética y la terapia combinada de anti-TNF e inmunomodulador (Figura 5).

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para evaluar permanencia de anti TNF, con y sin terapia combinada con inmunomodulador, y la presencia o no de mutación de HLA-DQA1*05.



A continuación, se realizó un análisis multivariante con las siguientes variables potencialmente confusoras: sexo, tabaquismo, tipo de EII, tipo de fármaco anti-TNF y terapia combo (figura 6). Únicamente se identificó como variable confusora el sexo femenino, tanto en la cohorte completa (figura 6 – A), como en la de EC (figura 6 – B). No se realizó estudio multivariante sobre la cohorte de colitis ulcerosa dado que el tamaño muestral no lo permitía (n = 38).

Figura 6: Análisis multivariante de la cohorte completa (A) y del subgrupo Enfermedad de Crohn (B).



Por último, se realizó un análisis de seguridad en función de la presencia o no de la mutación del HLA DQA1*05. Se evaluó: reacciones infusionales y eventos adversos graves.

Para la evaluación de reacción infusional, se incluyeron a los pacientes en tratamiento con anti-TNF por vía intravenosa, es decir, la cohorte tratada con Infliximab (n=72). No se encontró relación entre esta y la presencia de la mutación de HLA DQA1*05 (*tabla 10*).

Tabla 10: Análisis de reacción infusional en pacientes tratados con anti-TNF vía intravenosa (Infliximab) en relación a la presencia o no de la mutación HLA DQA1*05.

		HLA		Total (n=72)	p valor
		No mutado (n= 41)	Mutado (n=31)		
Reacción infusional	No	38.0 (92.7%)	26.0 (83.9%)	64.0 (88.9%)	0.239
	Si	3.0 (7.3%)	5.0 (16.1%)	8.0 (11.1%)	

Se incluyó a todos los pacientes tratados con anti-TNF para el estudio de eventos adversos graves. En total se registraron 10 pacientes con eventos adversos graves, sin alcanzar significación estadística al evaluarse su relación con la variable genética HLA DQA1*05 (p=0,523) (*tabla 11*).

Tabla 11: Análisis de eventos adversos en relación a la presencia o no de la mutación HLA DQA1*05 en pacientes en tratamiento con anti-TNF.

		HLA		Total	p valor
		No mutado	Mutado		
Efectos adversos graves	No	108 (93.9)	81 (96.4)	189 (95.0)	0.523
	Si	7 (6.1)	3 (3.6)	10 (5.0)	

La evaluación de **inmunogenicidad** (asociada a la pérdida de respuesta secundaria) en pacientes tratados con anti-TNF y su relación con la mutación HLA DQAQ*05 únicamente pudo documentarse en un 13% de los casos (n=26), tal y como muestra la *tabla 12*. En el resto de la cohorte (n=173) debido al análisis retrospectivo del estudio, no pudo registrarse correctamente.

Tabla 12: Análisis de inmunogenicidad en pacientes tratados con anti-TNF en función de la presencia o no de la mutación de HLA DQA1*05.

		HLA		Total	<i>p valor</i>
		No mutado (n= 115)	Mutado (n=84)		
Inmunogenicidad	Presencia de ACs frente al fármaco				0.429
	No	6.0 (5.2%)	8.0 (9.5%)	14.0 (7.0%)	
	Si	8.0 (7.0%)	4.0 (4.8%)	12.0 (6.0%)	
	No determinado	101.0 (87.8%)	72.0 (85.7%)	173.0 (86.9%)	

Abreviaturas: ACs (Anticuerpos)

DISCUSIÓN

En los últimos años, como ya hemos descrito previamente, el estudio *PANTS*, un estudio de gran calidad, sobre todo por su diseño prospectivo y su gran tamaño muestral, sugirió que la determinación del HLA DQA1*05 podría ser un buen predictor de fallo de respuesta a tratamiento con anti-TNF (20). Por lo tanto, la capacidad de identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar anticuerpos contra el fármaco facilitaría la selección de la terapia y el uso de estrategias preventivas, como la combinación con agentes inmunomoduladores.

No obstante, en nuestro estudio planteamos que ser portadores de esta mutación, presente en un 40% de la población europea, podría no ser determinante a la hora de elegir un tratamiento biológico. En nuestra muestra, el porcentaje de mutación de la variable del HLA es superponible, con hasta un 42,2% de los pacientes evaluados.

Nuestra muestra se trata de una cohorte homogénea, en la que, al igual que en el estudio *PANTS*, todos los pacientes eran naïve e iniciaron un primer anti-TNF por actividad luminal.

En nuestra cohorte de práctica clínica real, nuestros resultados difieren de los anteriormente publicados.

En nuestro estudio, no se ha hallado relación entre el fallo de respuesta primaria y la mutación o no del HLA DQA1*05. En teoría, la variable HLA condiciona un aumento de la inmunogenicidad, la cual se relaciona sobre todo con la pérdida secundaria de respuesta. El fallo de respuesta primario podría tener otras explicaciones, como por ejemplo, el predominio de dianas de activación de la inflamación diferentes a las bloqueadas por el fármaco anti-TNF.

Sin embargo, tampoco hemos encontrado diferencias al realizar el análisis de supervivencia de los fármacos para evaluar fallo secundario del anti-TNF, lo cual sí que está en clara contradicción con los hallazgos del estudio *PANTS*. En nuestro trabajo, no hemos encontrado diferencias ni en la cohorte completa ni por subtipos de EII ni por subgrupos de fármacos. Al contrario que en el caso del fallo de respuesta primario, aquí cabría esperar una influencia de la mutación del HLA. Aunque no es el único mecanismo implicado, el desarrollo de anticuerpos contra el fármaco es un factor muy importante en la pérdida de respuesta secundaria. Por ello, un factor que condicionase de tal manera el desarrollo de inmunogenicidad debería impactar en la pérdida de respuesta secundaria, como muestran los datos del *PANTS*. Es destacable que, aunque nuestro estudio es retrospectivo y con una n muy inferior, la mediana de seguimiento es de 24 meses, duplicando el tiempo de seguimiento del estudio *PANTS*.

Estos resultados negativos apoyarían más otras hipótesis de pérdida de respuesta al

anti-TNF descritas en varias ocasiones en otros estudios, como es la concentración sérica del fármaco, especialmente durante la inducción. Esos aspectos podrían anular el impacto del HLA en la inmunogenicidad. De hecho, en el estudio post-hoc del *PANTS*, previamente descrito, sugieren que los pacientes con la variante de riesgo HLA-DQA1*05, no presentan mayor riesgo de desarrollo de anticuerpos antifármaco ni afecta a la permanencia de los niveles de este, sino que el fallo de respuesta está relacionado con las concentraciones séricas del fármaco (21). Por lo tanto, cabría esperar que si se optimizan las dosis desde la inducción, y se logran unas concentraciones adecuadas, puede reducirse el riesgo de inmunogenicidad (12). Podría ser una explicación a las diferencias encontradas en nuestro análisis. No obstante, no disponemos de estos datos y en nuestro centro no siempre se realiza un ajuste proactivo de dosis, lo que lo hace menos probable.

Una de las variables más importantes a la hora de valorar cualquier estudio sobre durabilidad de tratamiento con anti-TNF es el uso o no de un tratamiento inmunomodulador concomitante (tratamiento combo). Como hemos visto en los resultados, en nuestra muestra había una diferencia estadísticamente significativa, con una mayor tasa de uso en la cohorte con HLA mutado que en la cohorte sin HLA mutado. Por ello se evaluó si el médico prescriptor de la terapia combinada era conocedor del resultado del HLA o si éste, había sido solicitado a posteriori, evidenciando que la mayoría de estas decisiones (hasta un 83,2% de los casos) fueron independientes de esta determinación. Sí se comprueba que los pacientes con IMM asociado presentaban una edad media inferior y una mayor tasa de corticorrefractariedad. Esto sugiere que la selección de pacientes era por los posibles efectos adversos del tratamiento combo (se usó menos en los pacientes ancianos) y quizá la gravedad de la actividad (normalmente la situación de corticorresistencia implica una mayor actividad que la de corticodependencia).

Tampoco encontramos relación en nuestro estudio entre la mutación del HLA DQA1*05 y las reacciones infusionales en pacientes tratados con infliximab ni la aparición de eventos adversos graves. De estas dos situaciones, sobre todo las reacciones infusionales en el caso del infliximab, en ocasiones tienen relación con la inmunogenicidad. Esto probablemente refuerza la tesis que sustenta que el impacto de la mutación HLA es menor de lo previamente establecido.

Las **fortalezas** de nuestro estudio son, principalmente contar con una muestra homogénea en el momento de la selección de pacientes y un tiempo largo de seguimiento. Además, el tamaño muestral es suficiente, (de acuerdo con los resultados del estudio *PANTS* el delta de proporciones es del 20%), lo que permite que los resultados negativos sean valorables y no se puedan achacar a una falta de potencia del

estudio (20).

La realización de un estudio retrospectivo, sin el conocimiento del estado de portador de HLA por parte del clínico, permitiría desechar este sesgo de prescripción. En nuestra cohorte, todos los pacientes fueron tratados de acuerdo al criterio de su facultativo responsable, con los datos disponibles en ese momento. No se llevó a cabo una estrategia proactiva de monitorización de niveles ni una actitud proactiva en función del HLA.

En cuanto a las **limitaciones**, además de su diseño retrospectivo y la ausencia de medición de inmunogenicidad en la mayoría de los pacientes, encontramos la desproporción en el grupo de pacientes tratados con terapia combo, considerando que puede tratarse de un sesgo de prescripción, por el uso de terapia combinada independiente del estado de portador de la variante genética y provocado por la práctica clínica habitual.

Con todo lo anterior nuestros datos de práctica clínica sugieren que en la actualidad en relación con la variación genética HLA-DQA1*05 se precisan más estudios antes de su aplicación en la práctica clínica habitual como factor determinante en el uso de la terapia biológica, y en concreto anti TNF. En nuestro estudio no encontramos relación en la mutación del HLA y la pérdida respuesta primaria ni secundaria a estos fármacos. El interés en aplicar estrategias de individualización, entre ellas las farmacogenómicas, con el objetivo de mejorar la eficiencia y seguridad de diferentes tipos de fármacos es evidente y deben llevarse a cabo más estudios de calidad en este sentido.

CONCLUSIONES

- La presencia de HLA-DQA1*05 no se comporta en nuestra cohorte como biomarcador capaz de predecir el fallo de respuesta, ni primario ni secundario, al primer tratamiento biológico anti-TNF.
- La variabilidad genética del HLA DQA1*05 no guarda relación en nuestro medio con las reacciones adversas graves ni las reacciones infusionales, bajo tratamiento con anti-TNF.
- Son necesarios más estudios, de carácter prospectivo, con una buena medición de la inmunogenicidad, para evaluar la relación entre la presencia del HLA DQA1*05 y la pérdida de respuesta del anti-TNF.

Dña. María González Hincos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 16/06/2021, Acta Nº 12/2021 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: PAPEL DEL HLA-DQA1*05 EN LA RESPUESTA A TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Promotor: Fernando Gomollón García

Investigador Principal: Raquel Vicente Lidón, HU Miguel Servet

Versión protocolo: v1, 15/02/2021

Versión documento de información y consentimiento: v2, 12/03/2021

Tipo de estudio: Estudio observacional con medicamentos de seguimiento prospectivo

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano.
- **Tal como declara el promotor, se trata de una investigación clínica sin ánimo comercial.**
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuada la utilización de los datos y ha obtenido los permisos necesarios para su utilización.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del estudio.**

Lo que firmo en Zaragoza
GONZALEZ
HINCOS
MARIA - DNI
03857456B

Firmado digitalmente
por GONZALEZ
HINCOS MARIA - DNI
03857456B
Fecha: 2021.06.18
13:23:21 +02'00'

María González Hincos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

BIBLIOGRAFÍA

1. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389 (10080): 1741-1755.
2. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 abr 1 [citado 2022 nov 24];160(5):1570-83. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508520355724/fulltext>
3. Bermejo F, Aguas M, Chaparro M, Domènech E, Echarri A, García-Planella E, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of tiopurines in inflammatory bowel disease. Vol. 41, *Gastroenterología y Hepatología*. Ediciones Doyma, S.L.; 2018. p. 205-21.
4. Click B, Regueiro M. A Practical Guide to the Safety and Monitoring of New IBD Therapies. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2019 abr 11 [citado 2022 jul 11];25(5):831-42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30312391/>
5. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, Erichsen R, Sandler RS, Sørensen HT, et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014 [citado 2022 jul 7];12(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23602821/>
6. Lin SC, Goldowsky A, Papamichael K, Cheifetz AS. The Treatment of Inflammatory Bowel Disease in Patients With a History of Malignancy. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2019 may 4 [citado 2022 jul 7];25(6):998-1005. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30590558/>
7. Shah ED, Farida JP, Siegel CA, Chong K, Melmed GY. Risk for Overall Infection with Anti-TNF and Anti-integrin Agents Used in IBD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 abr 1;23(4):570-7.
8. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. Vol. 15, *Journal of Crohn's and Colitis*. Oxford University Press; 2021. p. 879-913.
9. Queiroz NSF, Regueiro M. Safety considerations with biologics and new inflammatory bowel disease therapies. Vol. 36, *Current Opinion in Gastroenterology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 257-64.
10. Mao R, Chen M. Precision medicine in IBD: genes, drugs, bugs and omics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2022 feb 1 [citado 2022 jul 7];19(2):81-2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34785787/>
11. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2009 mar [citado 2022 nov 24];104(3):760-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19174781/>

12. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 may 1 [citado 2022 nov 15];4(5):341-53. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2468125319300123/fulltext>
13. Vermeire S, Gils A, Accossato P, Lula S, Marren A. Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2018 ene 1 [citado 2022 jul 7];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29383030/>
14. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Safdi M, Popp JW, et al. Infliximab for Crohn's Disease: More Than 13 Years of Real-world Experience. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2018 feb 16 [citado 2022 jul 7];24(3):490-501. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29462395/>
15. Steenholdt, C., et al., Optimizing Treatment with TNF Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease by Monitoring Drug Levels and Antidrug Antibodies. *Inflamm Bowel Dis*, 2016. 22(8): p. 1999-2015.
16. Vermeire S, Gils A, Accossato P, Lula S, Marren A. Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2018 ene 1 [citado 2022 nov 15];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/305784568/>
17. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2016 [citado 2022 nov 15];12:59-66. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-abstract/10/11/1259/2480021/>
18. Frédéric Colombel J, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2010;
19. Wilson A, Peel C, Wang Q, Pananos AD, Kim RB. HLA-DQA1*05 genotype predicts anti-drug antibody formation and loss of response during infliximab therapy for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 feb 1;51(3):356-63.
20. Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, Heap GA, Rice DL, Reppell M, et al. HLA-DQA1*05 Carriage Associated With Development of Anti-Drug Antibodies to Infliximab and Adalimumab in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2020 ene 1;158(1):189-99.
21. Spencer EA, Stachelski J, Dervieux T, Dubinsky MC. Failure to Achieve Target Drug Concentrations During Induction and Not HLA-DQA1*05 Carriage Is Associated With Antidrug Antibody Formation in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2022. p. 1746-1748.e3.
22. Sazonovs A, Ahmad T, Anderson CA. Underpowered PANTS: A Response to the Conclusions of "Extended Analysis Identifies Drug-Specific Association of Two Distinct HLA Class II Haplotypes for Development of Immunogenicity to Adalimumab and Infliximab". *Gastroenterology*. 2021. p. 470-1.

23. R Core Team (2021). R: A Language and environment for statistical computing. (Version 4.1) [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org>. (R packages retrieved from MRAN snapshot 2022-01-01).
24. The jamovi project (2022). jamovi. (Version 2.3.16) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.