



ACTECCU

Tratamiento Médico

Perspectivas actuales y Futuras

Dr. Manuel Álvarez Lobos
Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Departamento de Gastroenterología
P Universidad Católica de Chile

alvarezl@med.puc.cl

Enfermedad Inflamatorias Intestinales

- Etiología desconocida
- Diagnóstico no siempre fácil
- Presentación polimorfa
- Inicia en edades jóvenes
- Curso crónico y con complicaciones
- Tratamiento no es óptimo

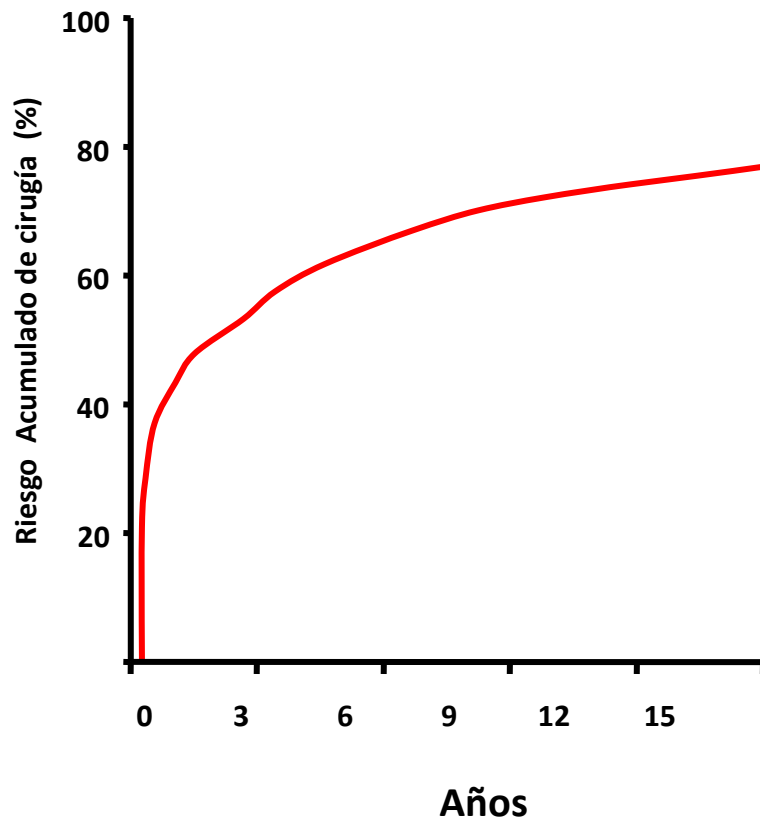
• ENFERMEDAD COMPLEJA

Ruta de vuelo

- 1) Tratamientos clásicos de la EI**
- 2) Tratamientos biológicos**
- 3) Nuevos tratamientos**

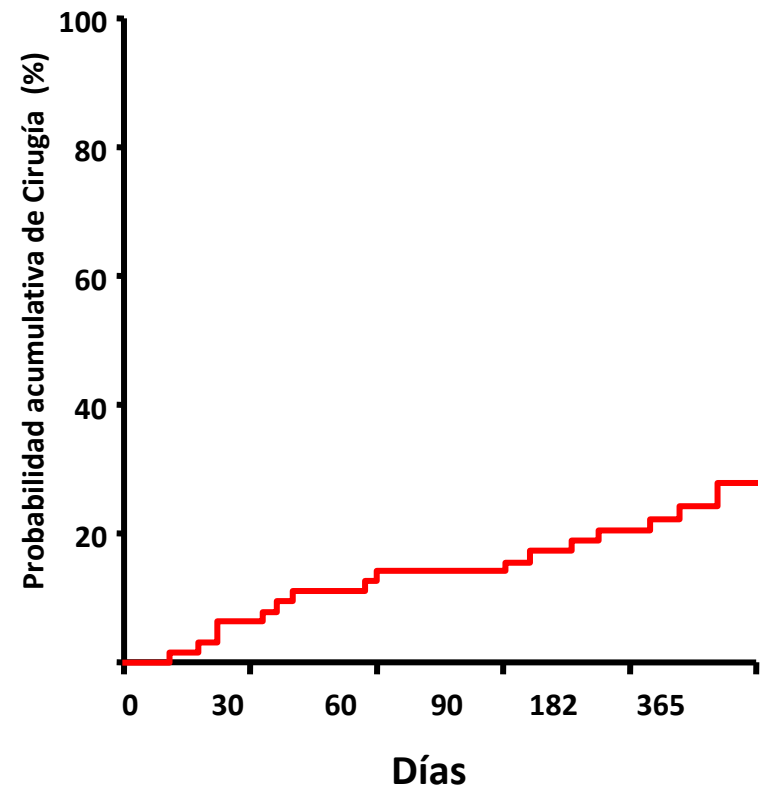
Requerimientos de Cirugía

Enf de Crohn



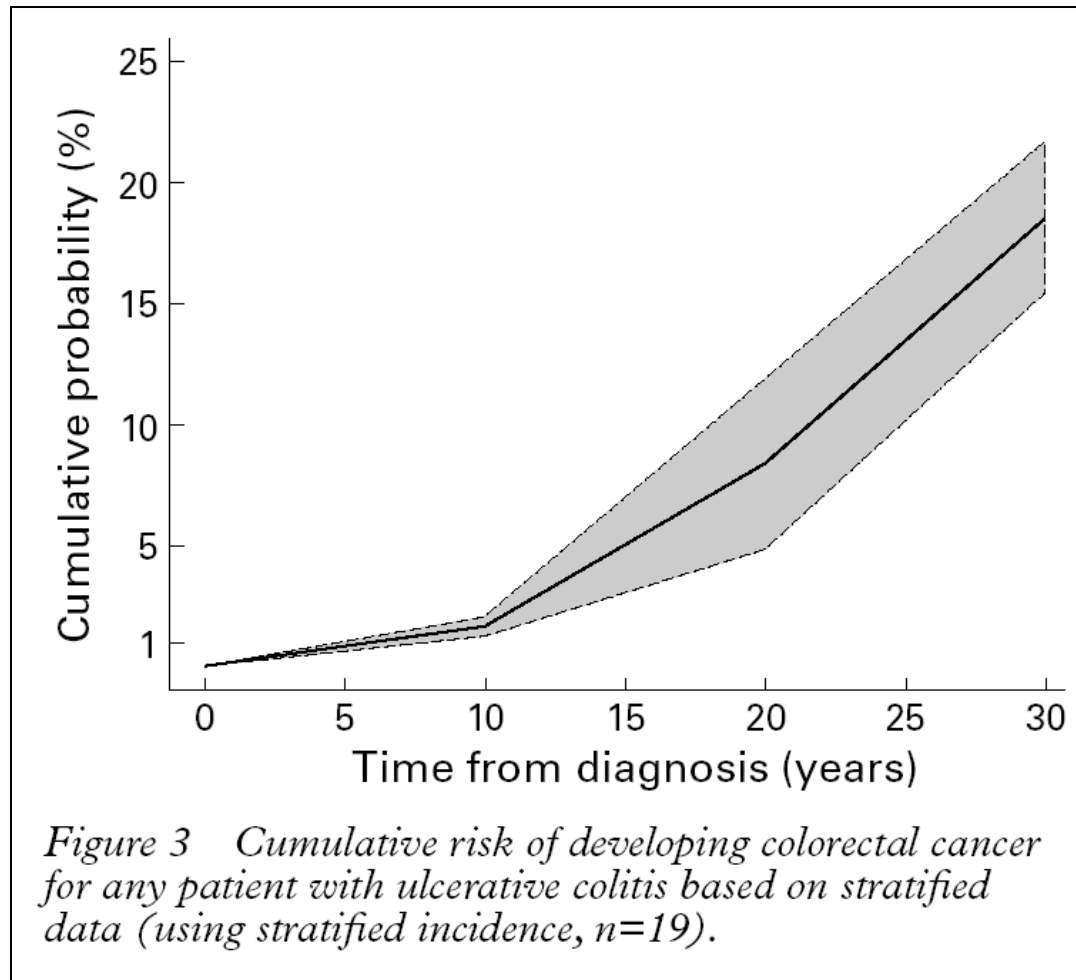
Bernell O et al. *Ann Surg* 2000;231:38–45.

Colitis Ulcerosa

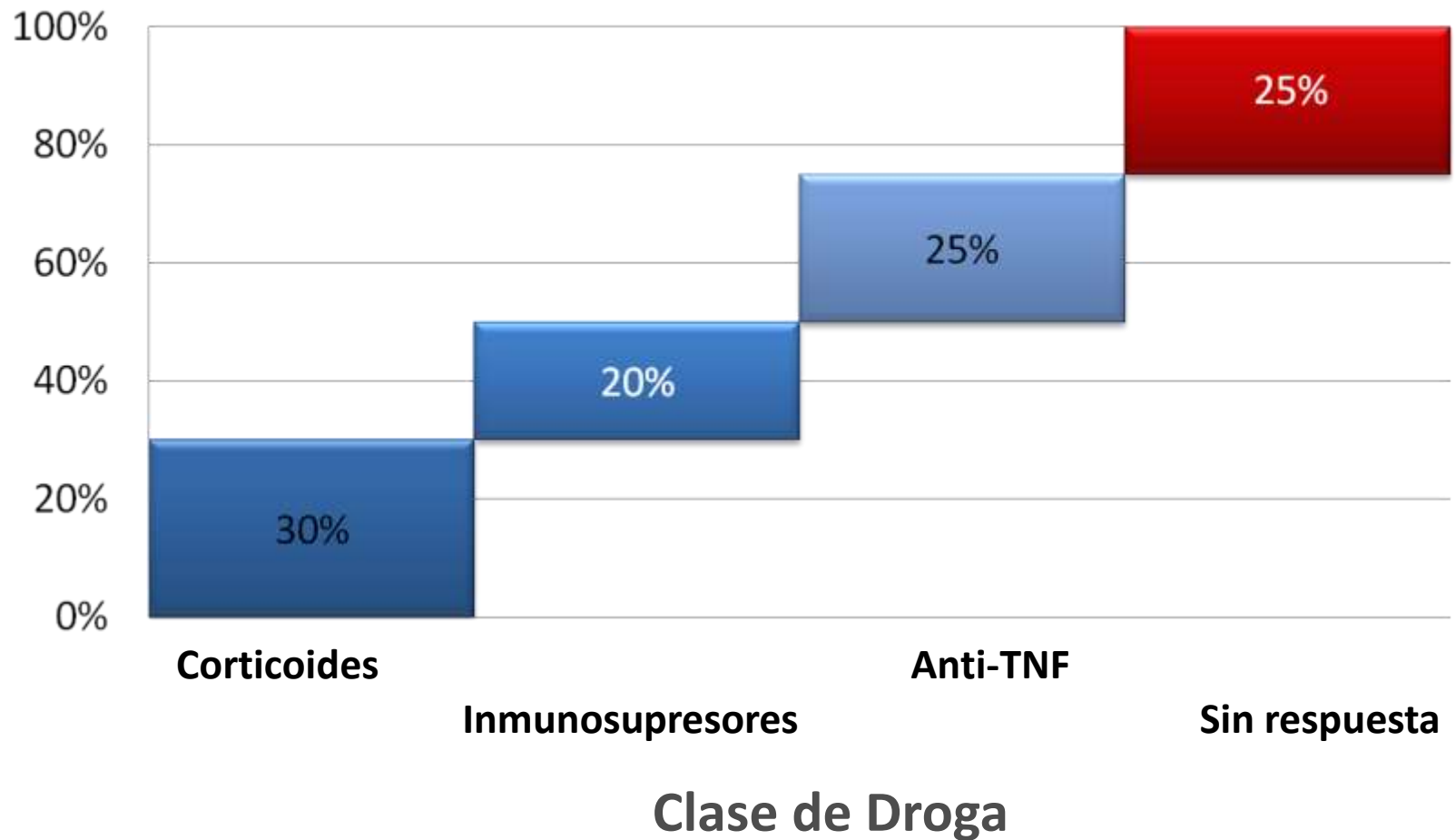


Faubion et al *Gastroenterology*. 2001;121:255.

El riesgo de desarrollar CCR en pacientes con CU es del **18%** a los 30 años

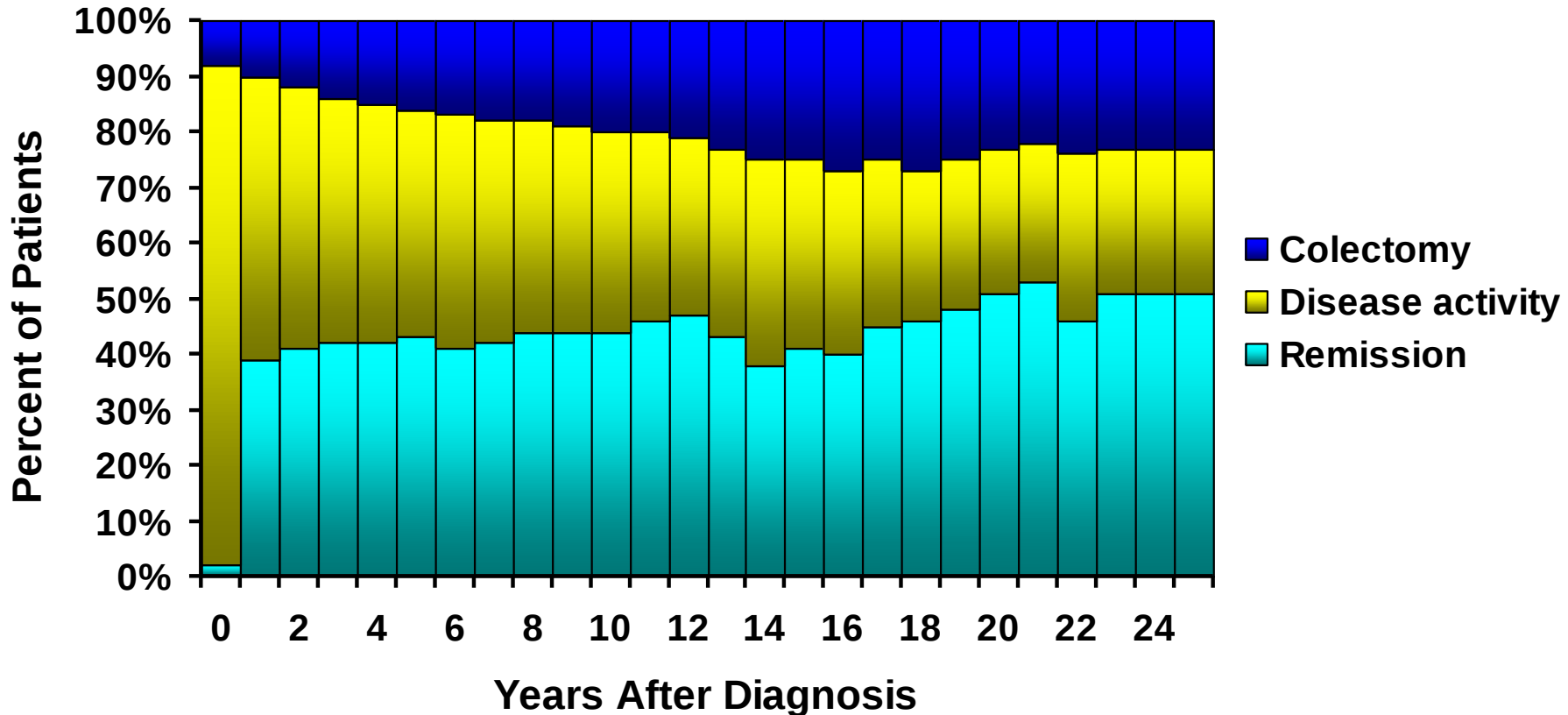


Eficacia Farmacológica en la Enf. de Crohn a 1 año plazo



1) ¿Hay necesidad de optimizar tratamiento en EII?

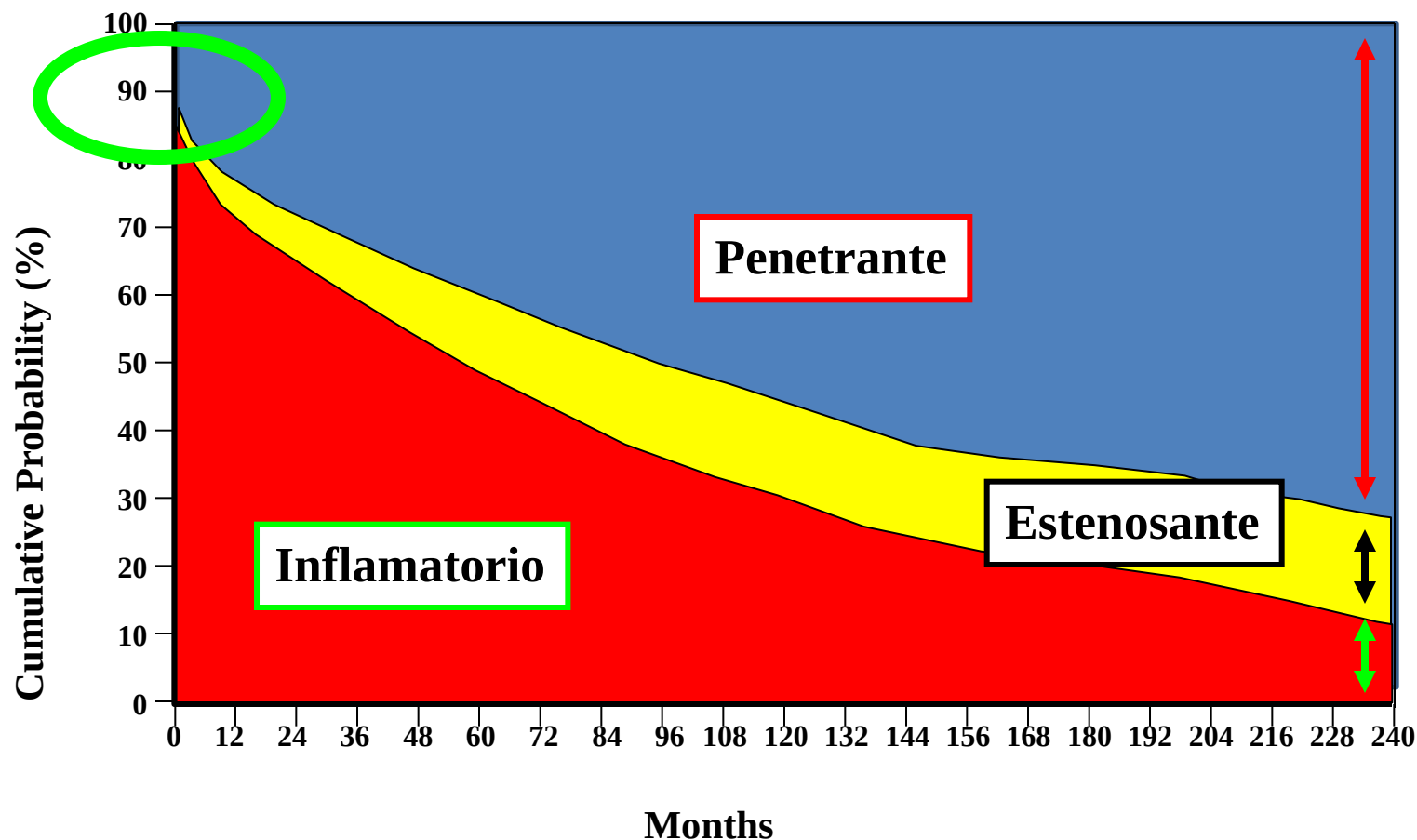
Historia Natural de Colitis Ulcerativa *



*Percent of patients with disease activity, in remission, or having colectomy performed each year after diagnosis

Langholz E et al. *Gastroenterology*. 1994;107:3.

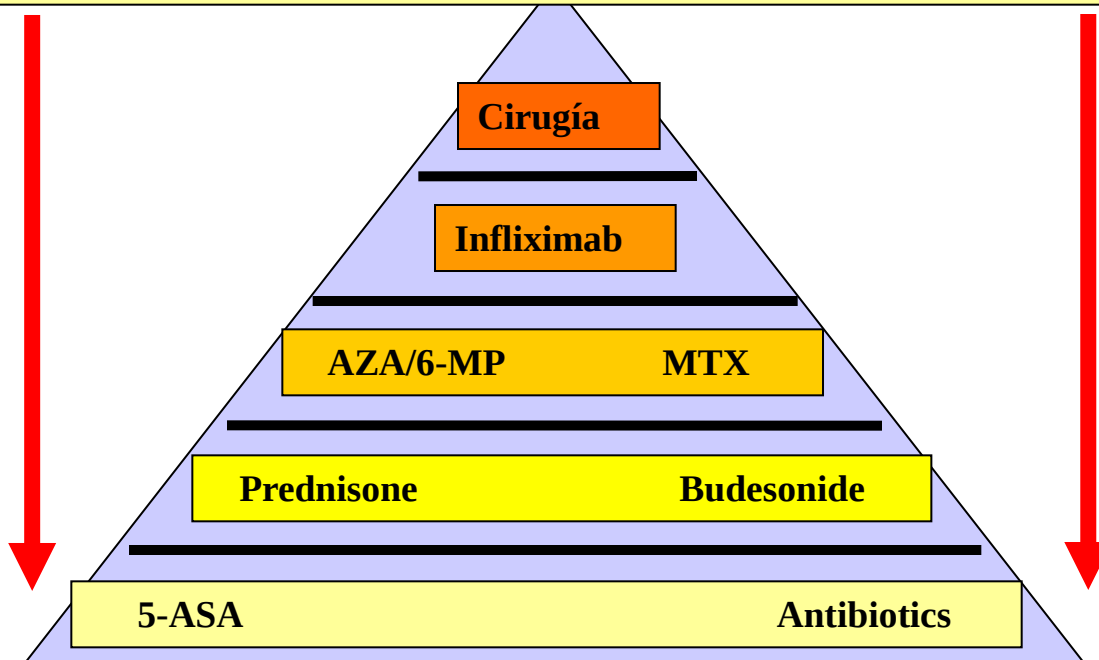
Evolución del fenotipo de la E. de Crohn

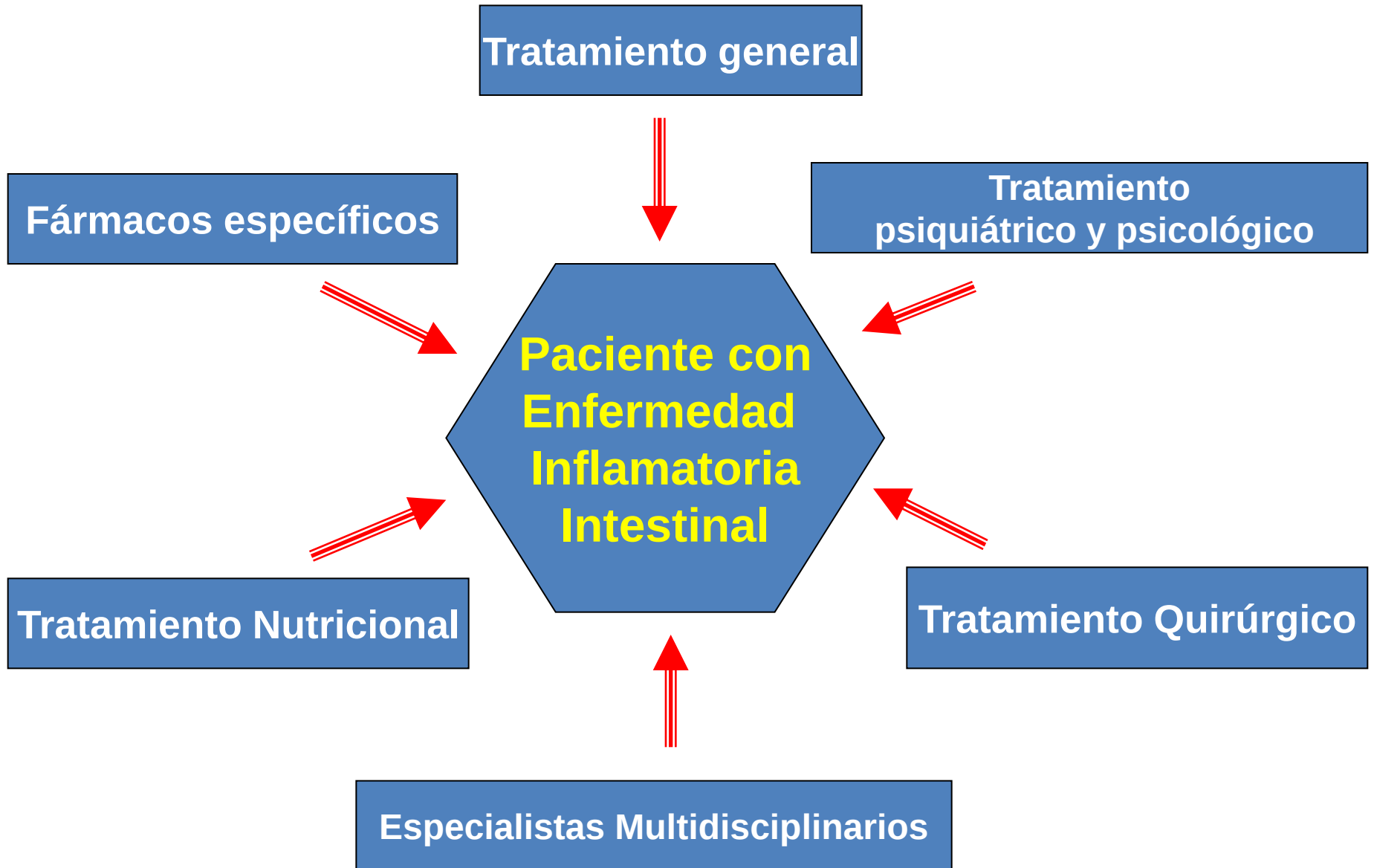


Cosnes J, et al. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8:244-250.

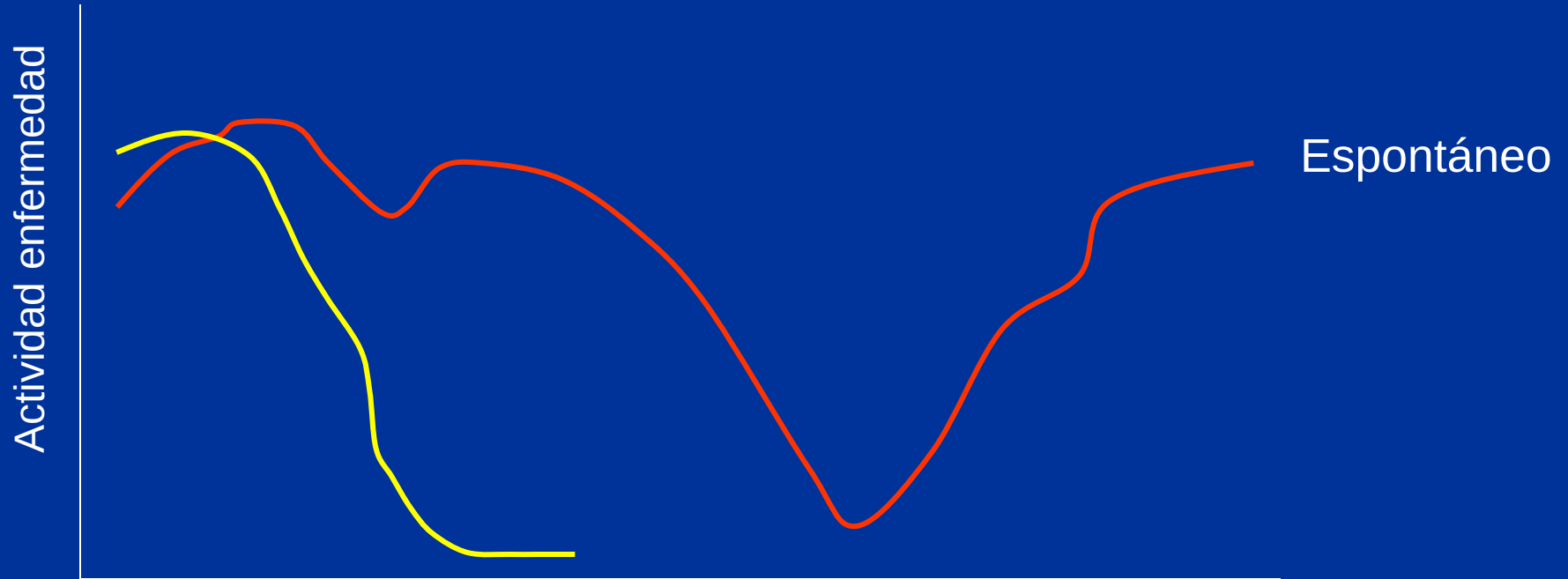
Enfoque terapéutico actual

¿Necesitamos una terapia “top-down” ?



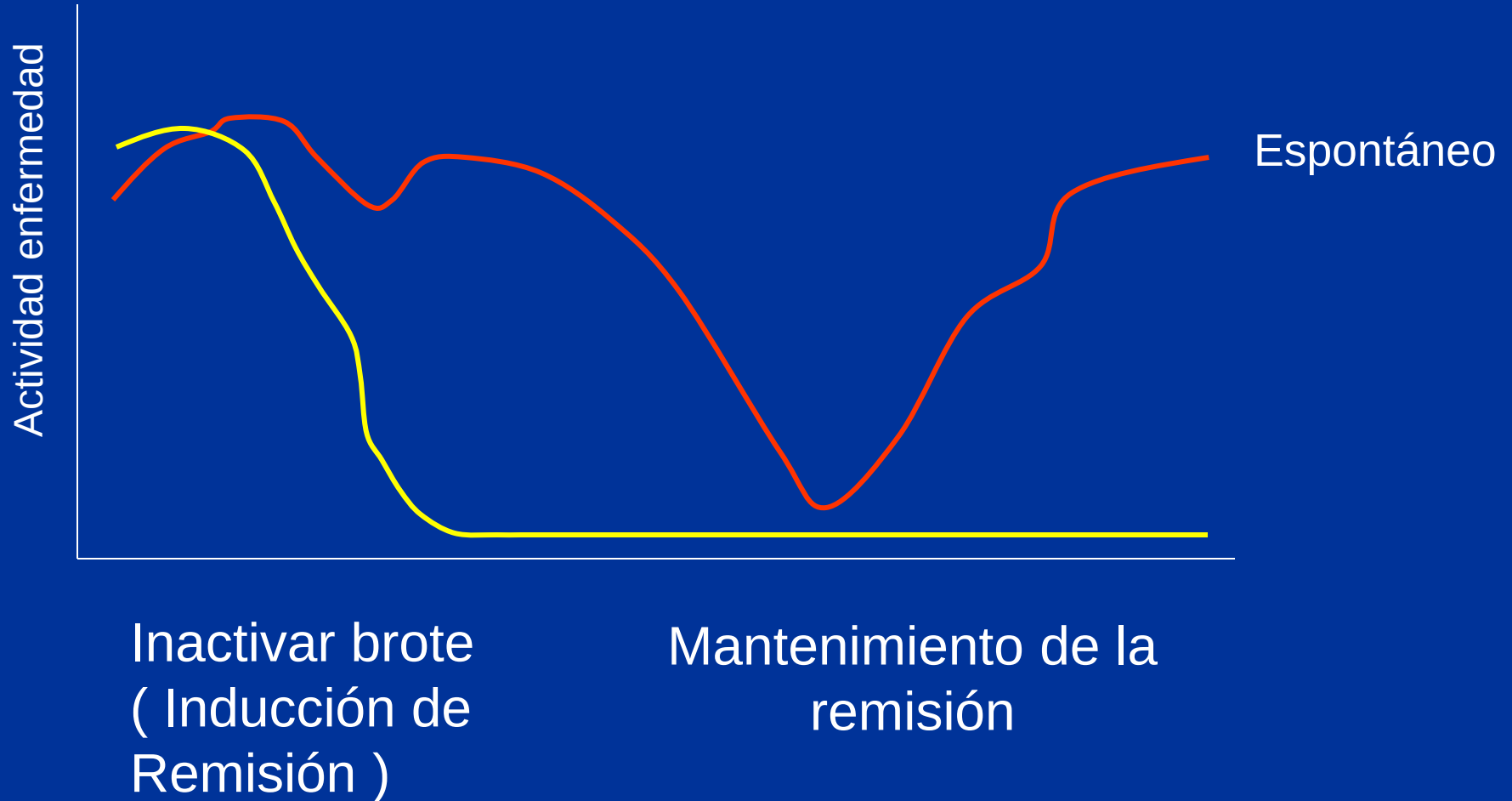


Estrategia de tratamiento EII



Inactivar brote
(Inducción de
Remisión)

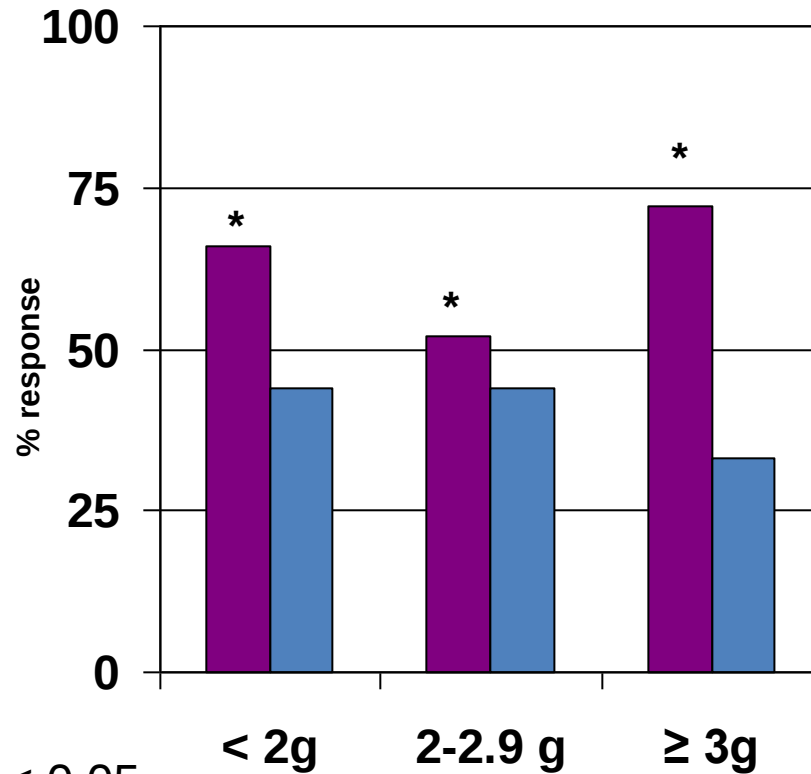
Estrategia de tratamiento EII



Aminosalicílicos

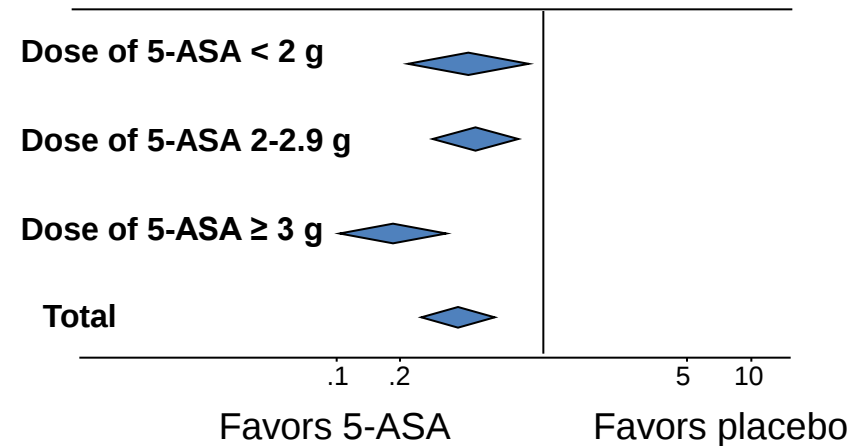
5-ASA oral para induccion de respuesta o remisión en CU

5-ASA versus placebo



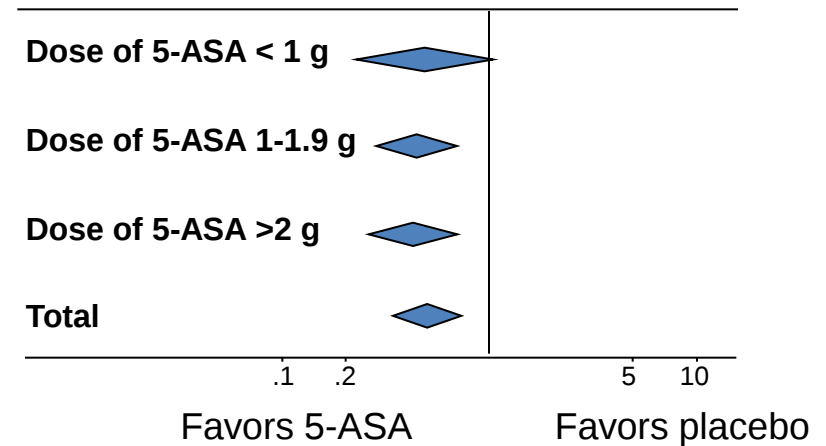
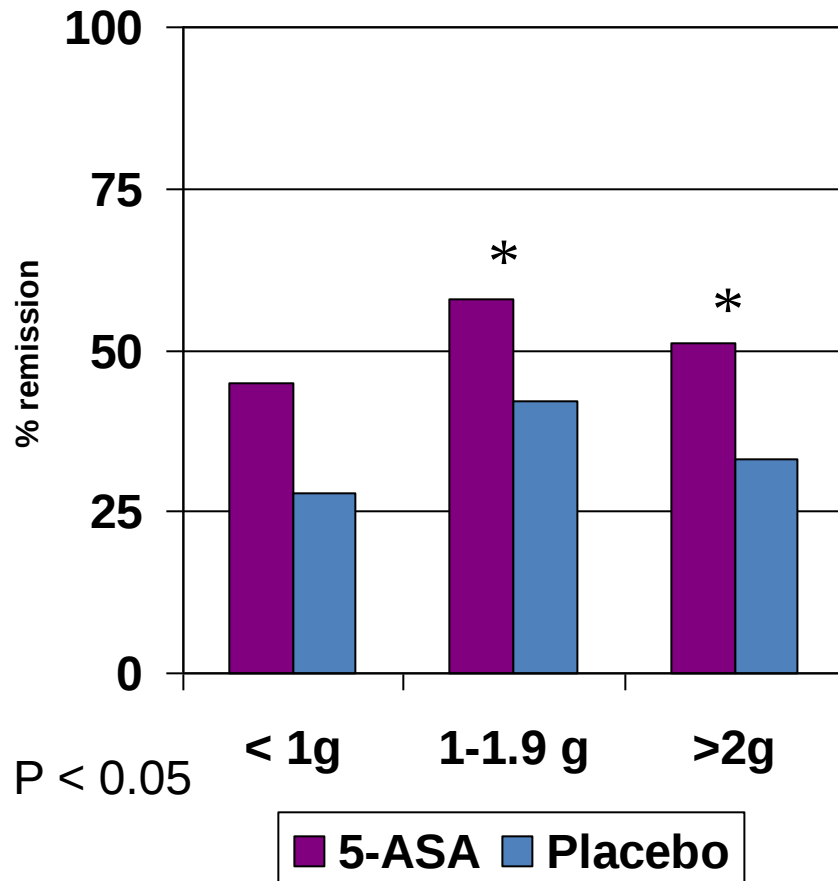
* P < 0.05

■ 5-ASA ■ Placebo

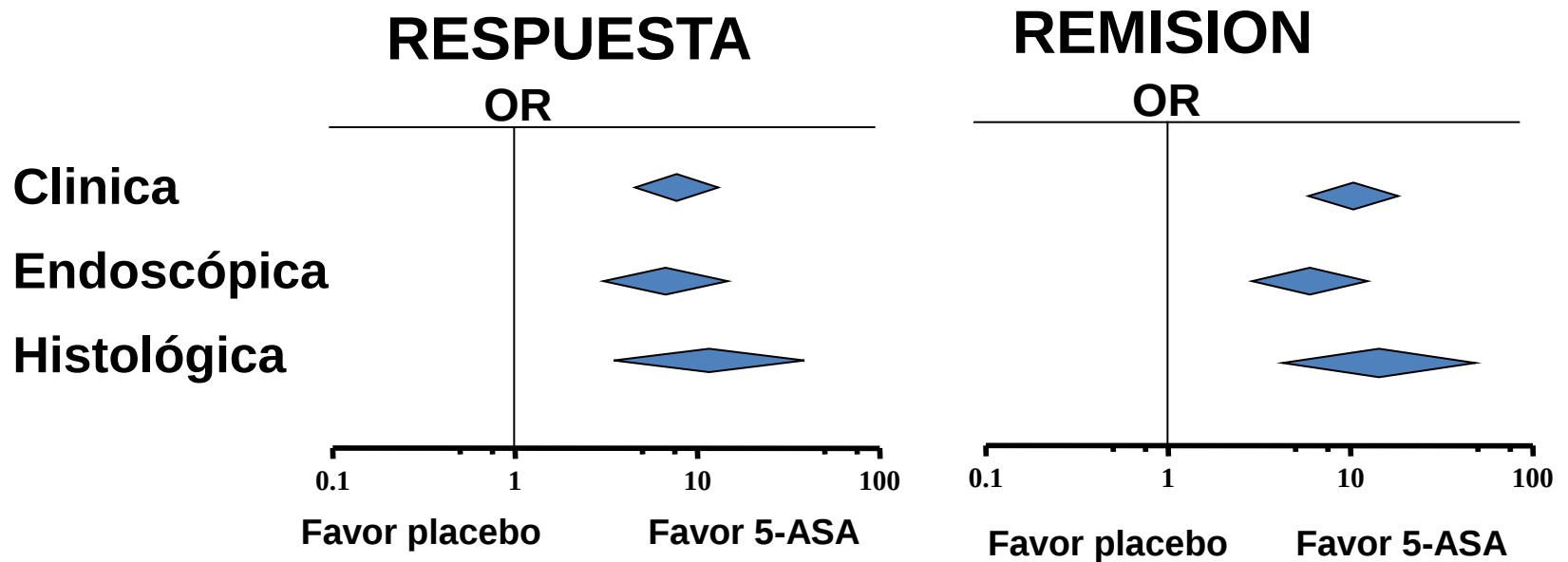


5-ASA vs. placebo para mantención de remisión clínica en CU

5-ASA versus placebo

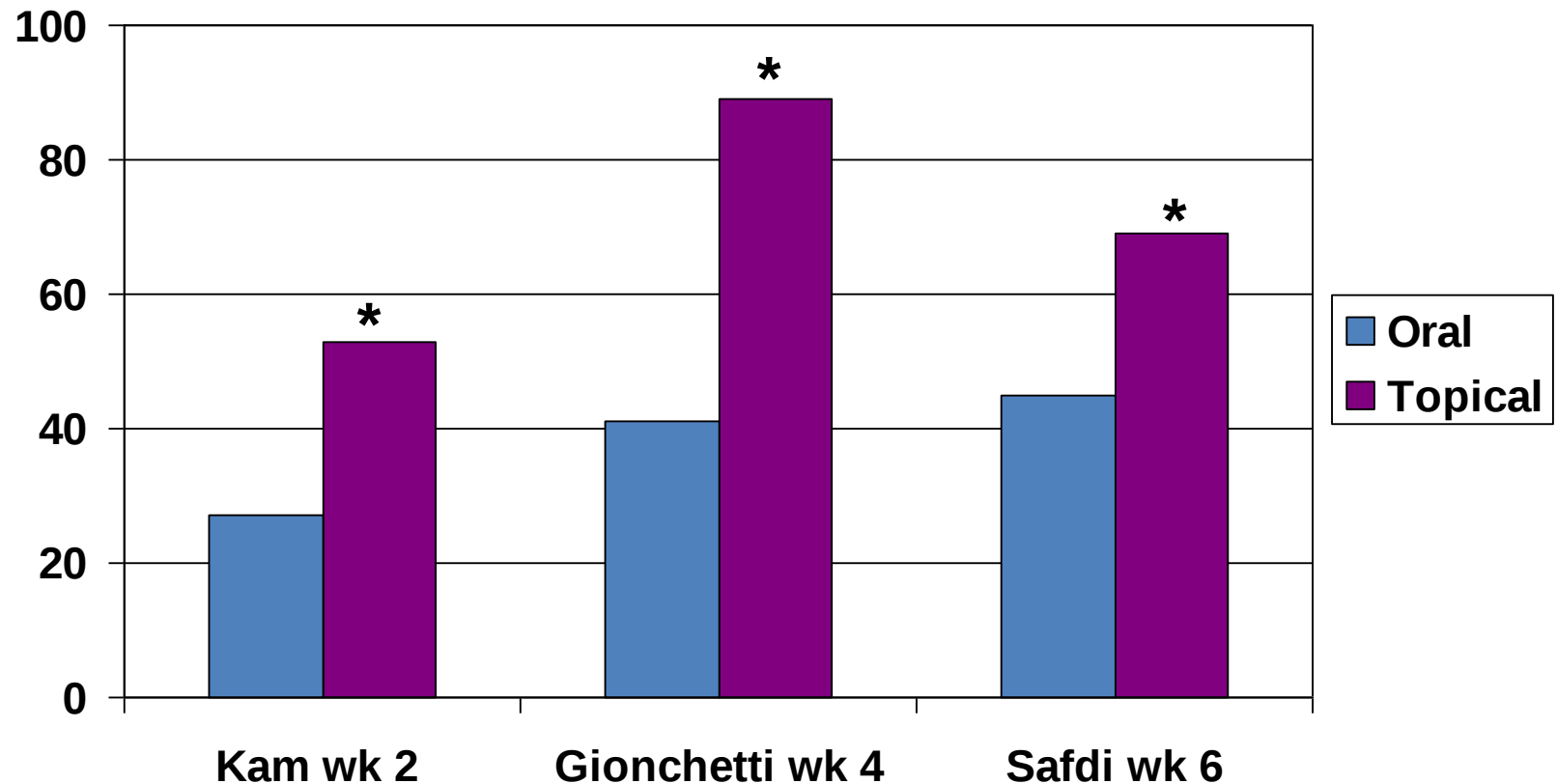


Eficacia de 5 ASA rectal en CU distal



Marshall JK et al. Am J Gastroenterol 2000

Oral vs. 5-ASA tópico en CU distal



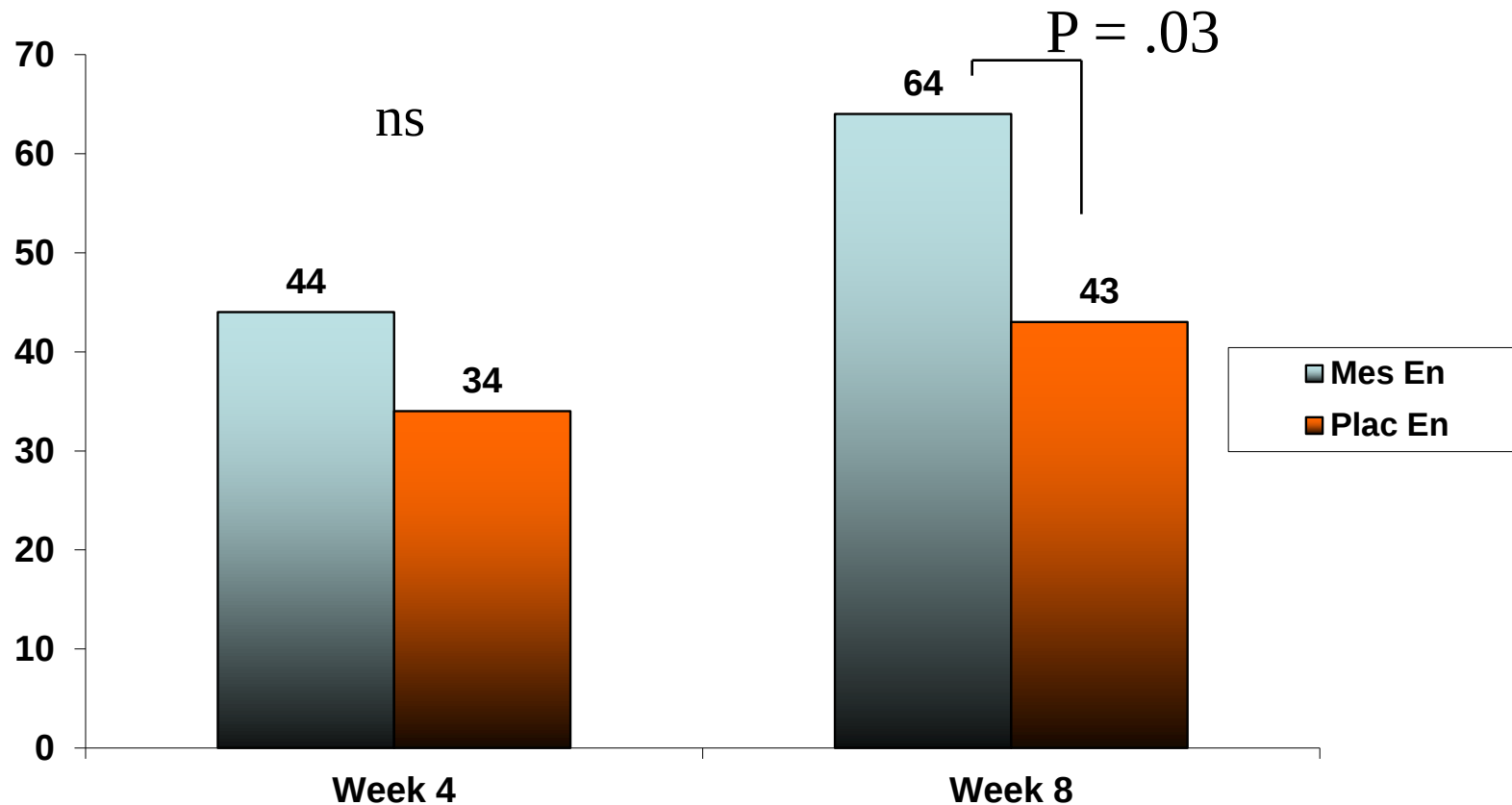
Kam et al. Am J Gastroenterology 1996

Gionchetti et al. Dis Col Rectum 1998

Safde et al. Am J Gastroenterology 1997

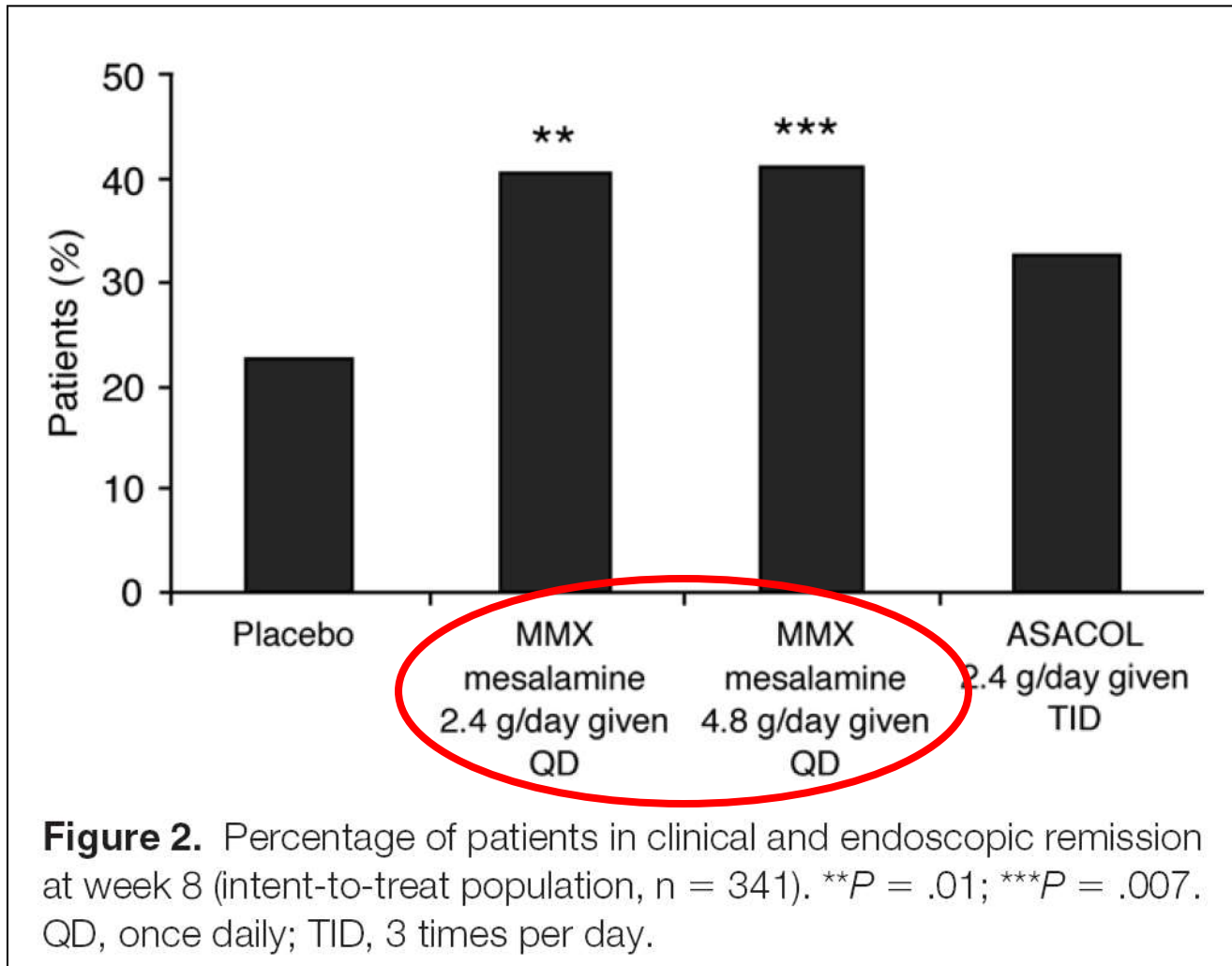
Combinado oral y enema 5ASA vs. sólo 5ASA oral en CU extensa leve-moderada

% Remision



Marteau P et al. Gut 2005;54:960

Optimizing 5ASA in UC – Formulation / Dose



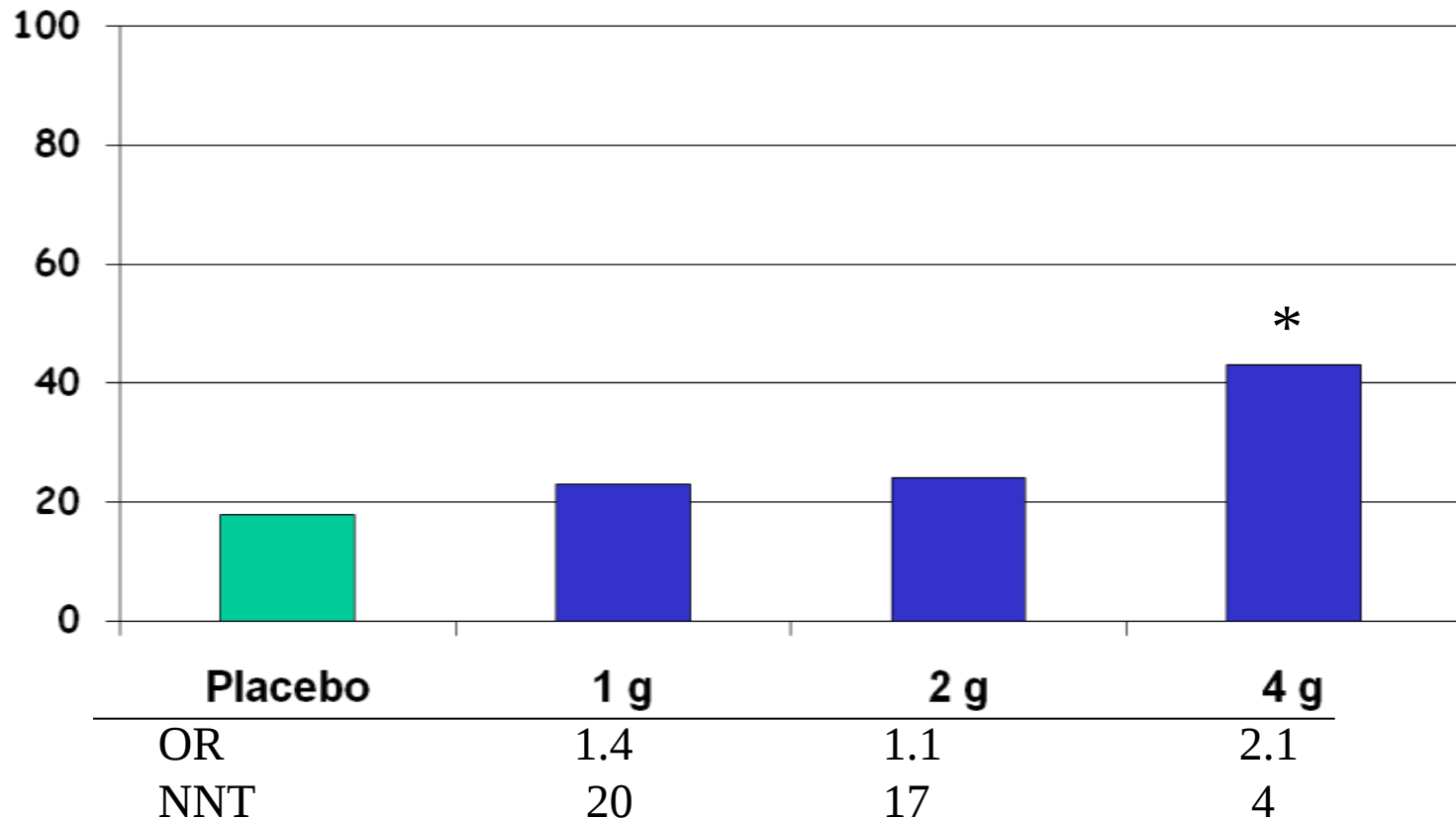
MMX : mesalazina de liberación prolongada 1 al día

Mesalazina en CU

- Indicación
 - Actividad leve a moderada
- Dosis
 - ≥ 3 g/día
- Duración
 - 4-8 semanas
- En CU distal,
 - 5ASA rectal primera opción

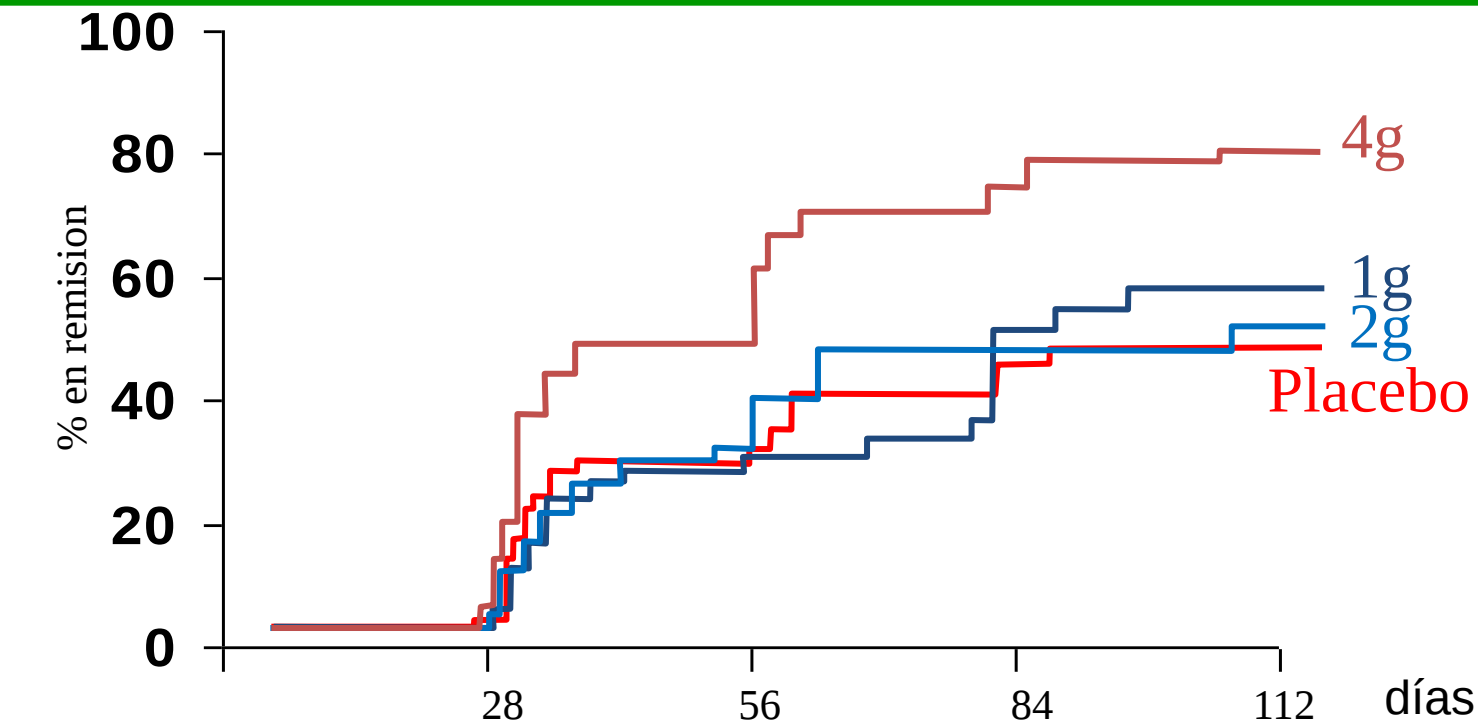
Mesalazina en E de Crohn activa (leve/ moderada)

% pacientes en remisión



Singleton JW, et al. Gastroenterology 1993; 104:1293

Tasa de remisión según el tiempo bajo tratamiento con mesalazina



Patients Remaining

Placebo	60	39	24	13
Pentasa 1 g	57	29	17	12
Pentasa 2 g	55	31	18	9
Pentasa 4 g	54	24	14	9

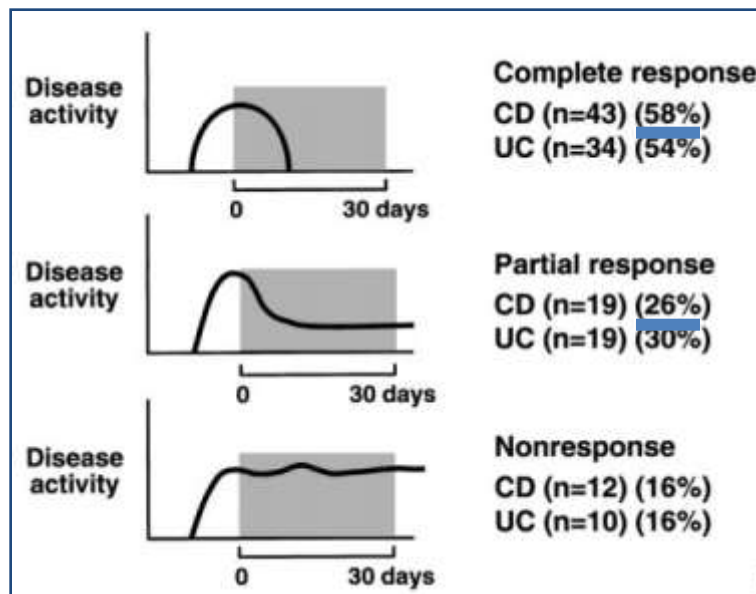
Mesalazina en Enf. de Crohn

- Indicación
 - Leve actividad
- Dosis
 - 4 g/día
- Duración
 - 8 - 12 semanas
- Efectos laterales
 - Leve
 - Poco frecuente

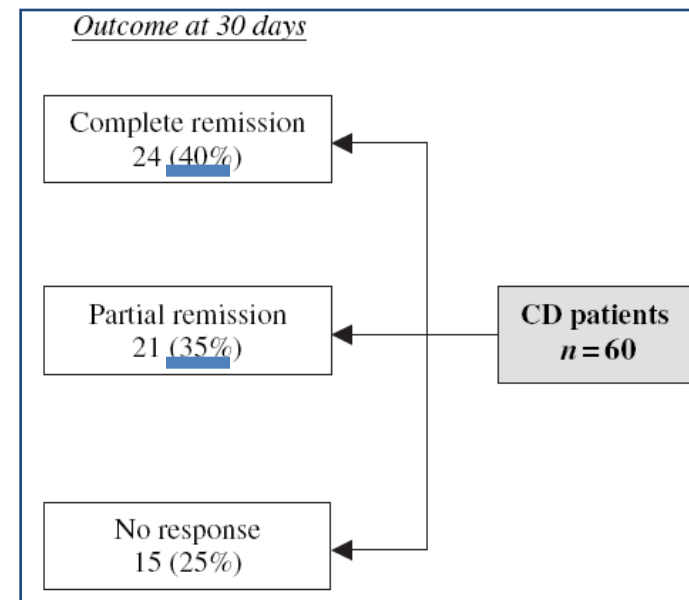
Esteroides

Eficacia de esteroides en inducir remisión

Clinical outcome after the first steroid course for active CD in 1 hospital-based and 1 population-based inception cohorts (n=74 & 60). Therapeutic response was identically defined.

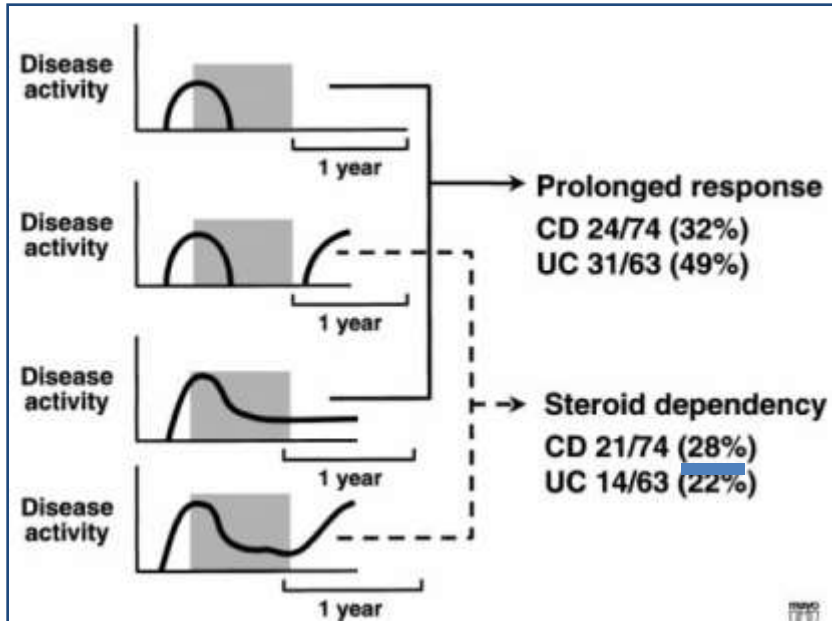


Faubion WA, et al. Gastroenterology 2001

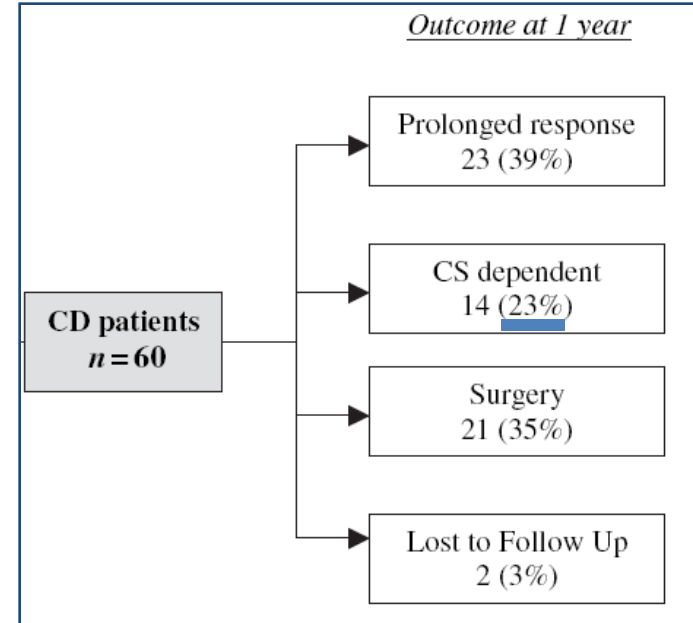


Ho G-T, et al. AP&T 2006

Resultado después de un primer curso de esteroides (sin tiopurinas)



Faubion WA, et al. Gastroenterology 2001

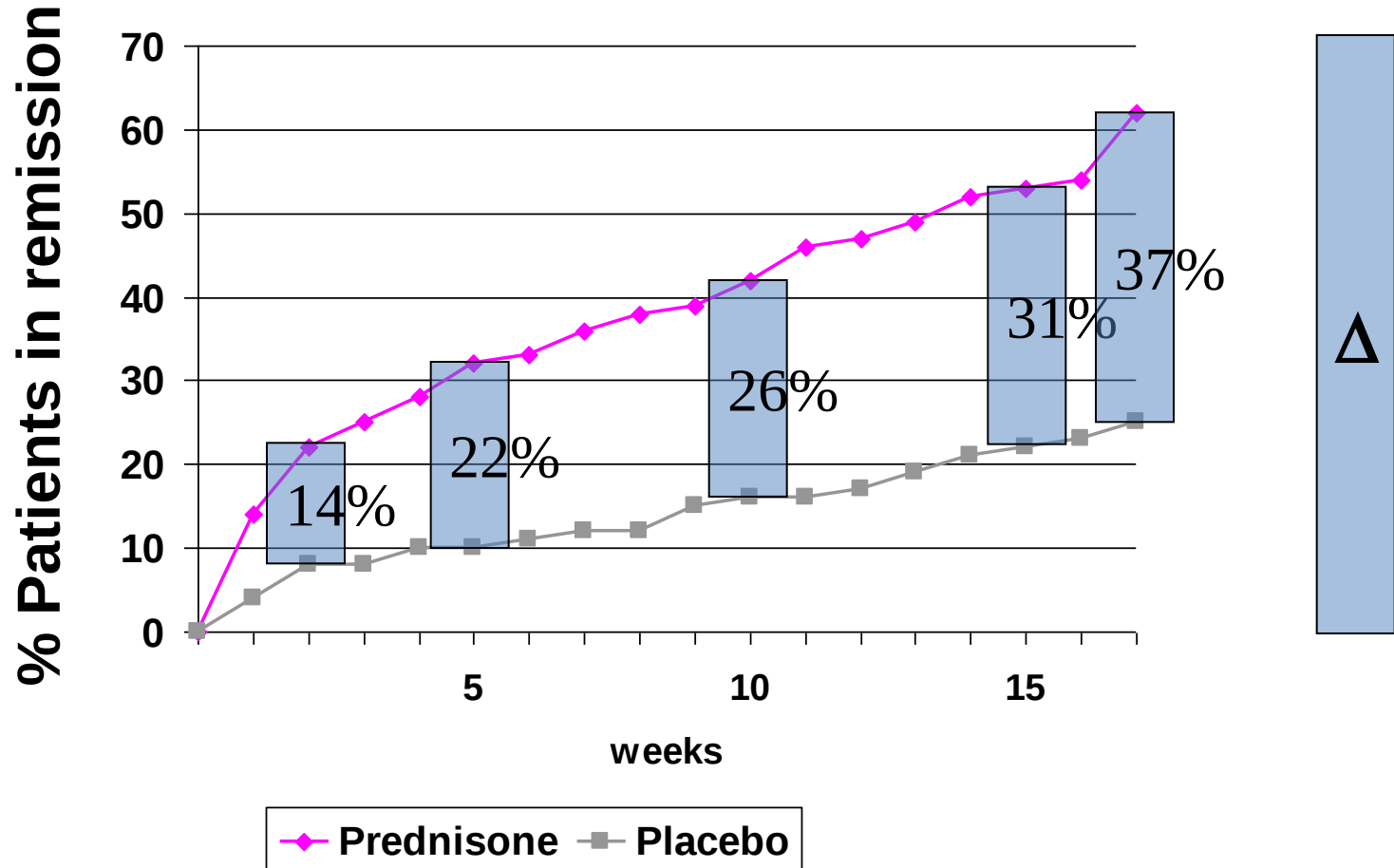


Ho G-T, et al. AP&T 2006

Mantención de tratamiento es necesario en la mayoría de los pacientes !

Esteroides sistémicos en E de Crohn

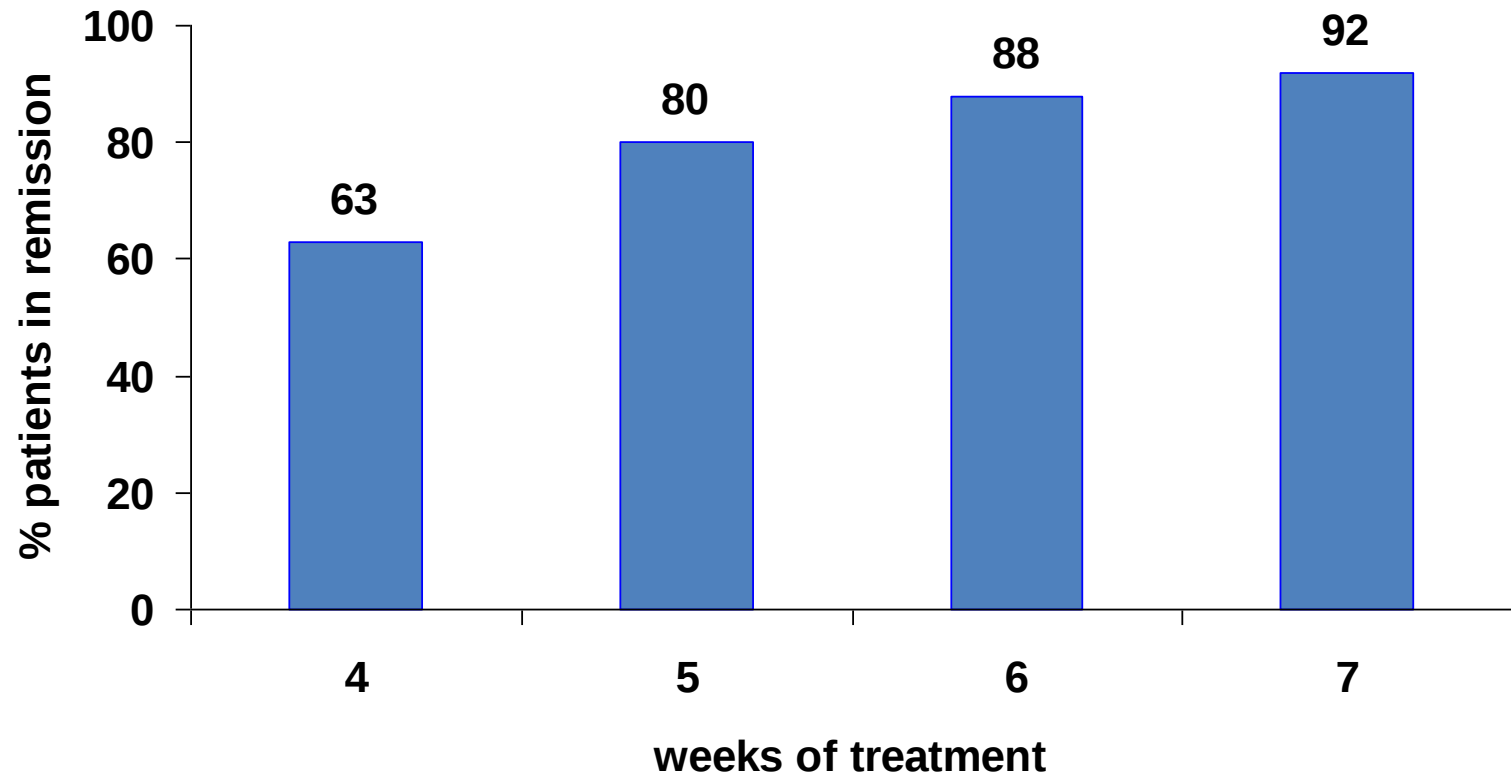
162 patients. 0.5-0.75 mg/kg/day prednisone



NCCDS. Summers et al. Gastroenterology 1979; 77:847

Remisión clínica en E de Crohn bajo tratamiento con prednisona

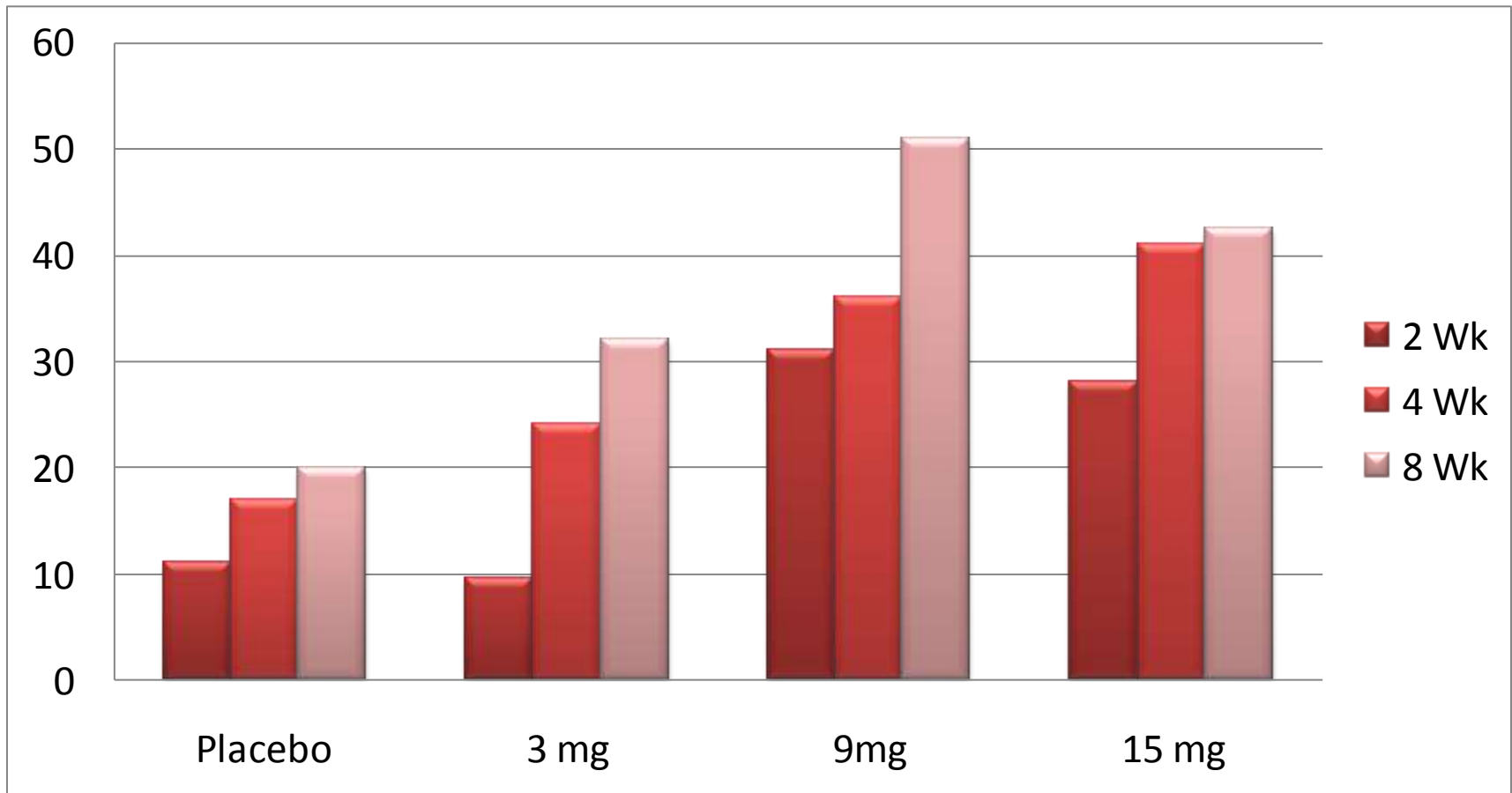
142 patients. Oral prednisone 1 mg/kg/day 3-7 weeks



Modigliani et al. Gastroenterology 1990;98:811

Optimizing Budesonide in CD – Dose and duration

Remision en respuesta al tratamiento con budesonida en E de Crohn



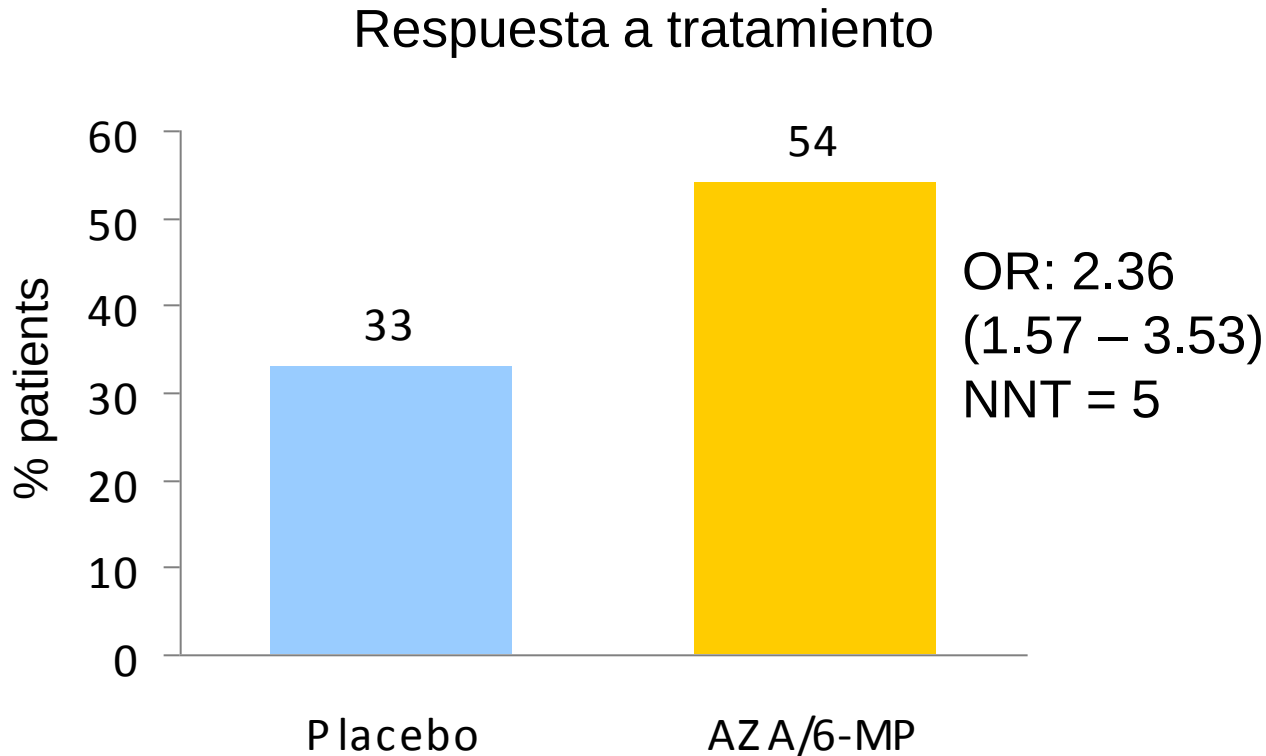
Greenberg G et al. N Engl J Med 1994;331:836

Esteroides en Enf. De Crohn

- Indicación
 - Moderado a grave
 - Budesonida: Ileo-cecal / leve a moderado
- Dosis
 - Prednisona 0.75 – 1 mg/kg
 - Budesonida: 9 mg/d
- Duración
 - 1 mg/kg: 4 sem
 - 0.75 mg/kg, budesonide: 4-8 weeks
- Eventos adversos
 - Dosis / tiempo dependientes

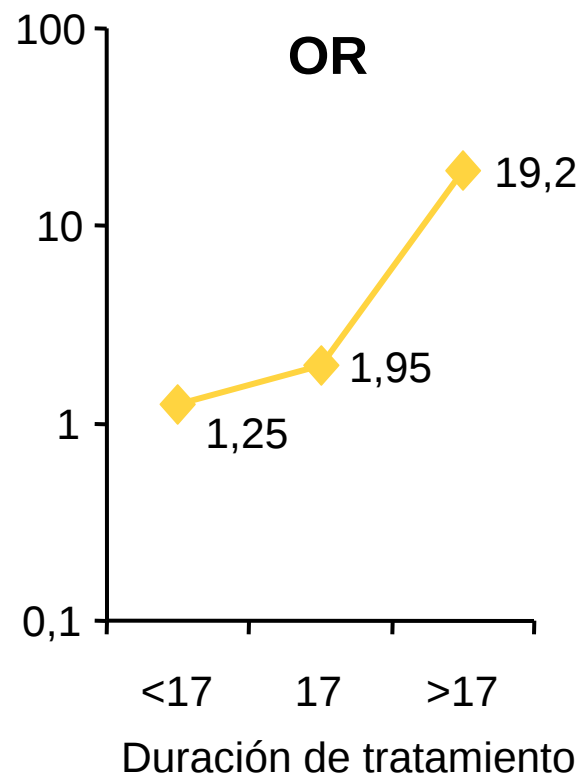
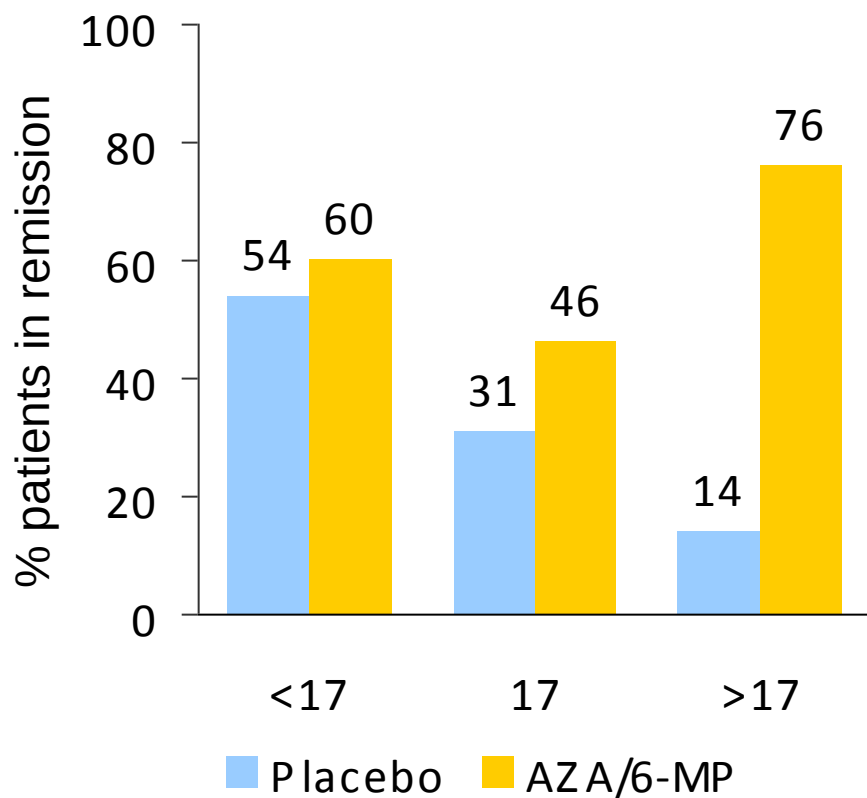
Inmunosupresores

Enfermedad de Crohn activa: respuesta clinica



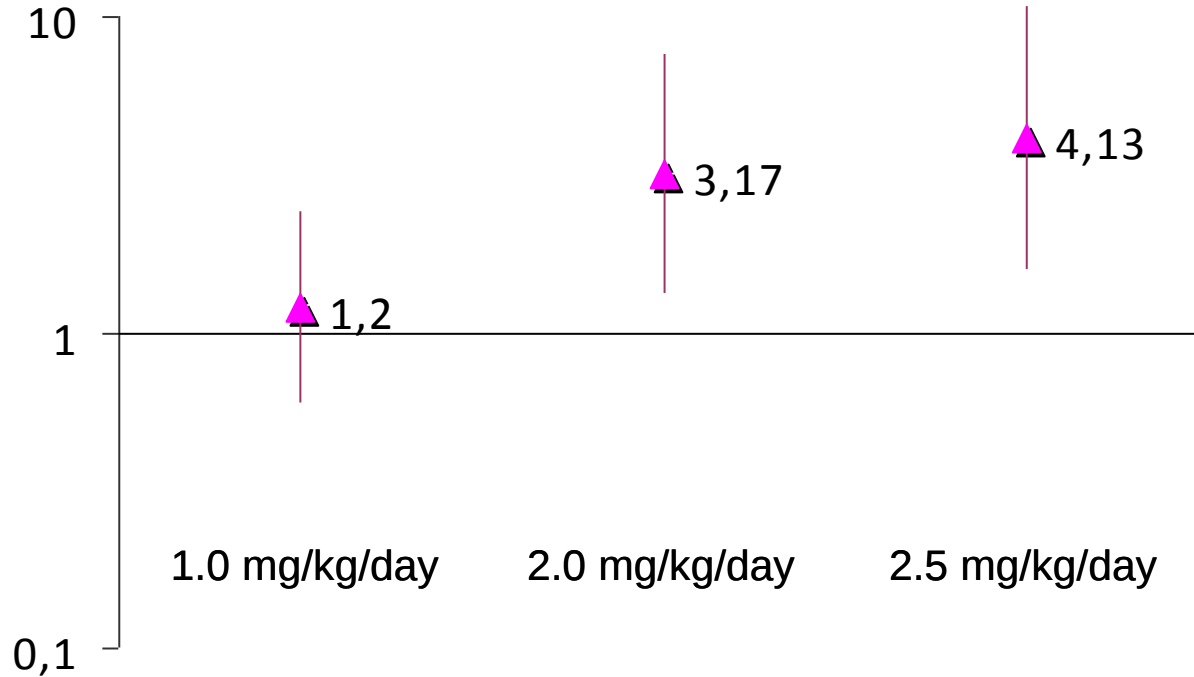
Sandborn W et al. The Cochrane Library 2007

Efectos de la duración del tratamiento en las tasas de remisión bajo AZA / 6-MP



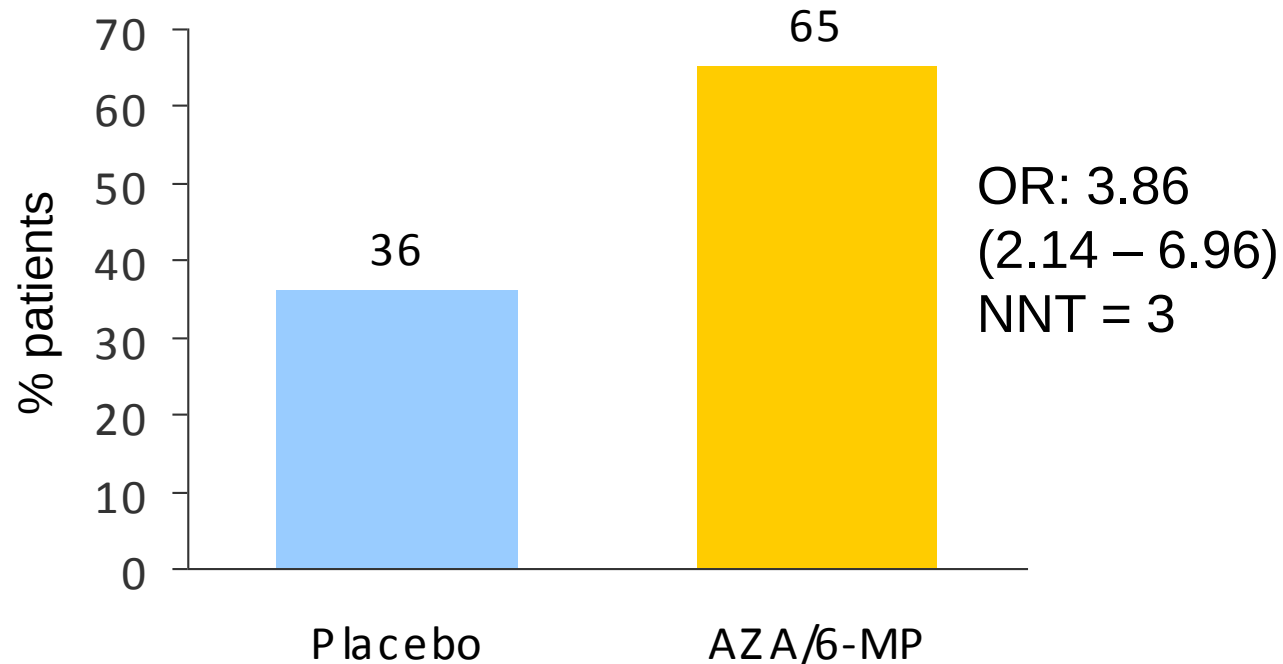
Terapia de mantención en Enf de Crohn: efecto de dosis de azatioprina

OR mantención de remisión

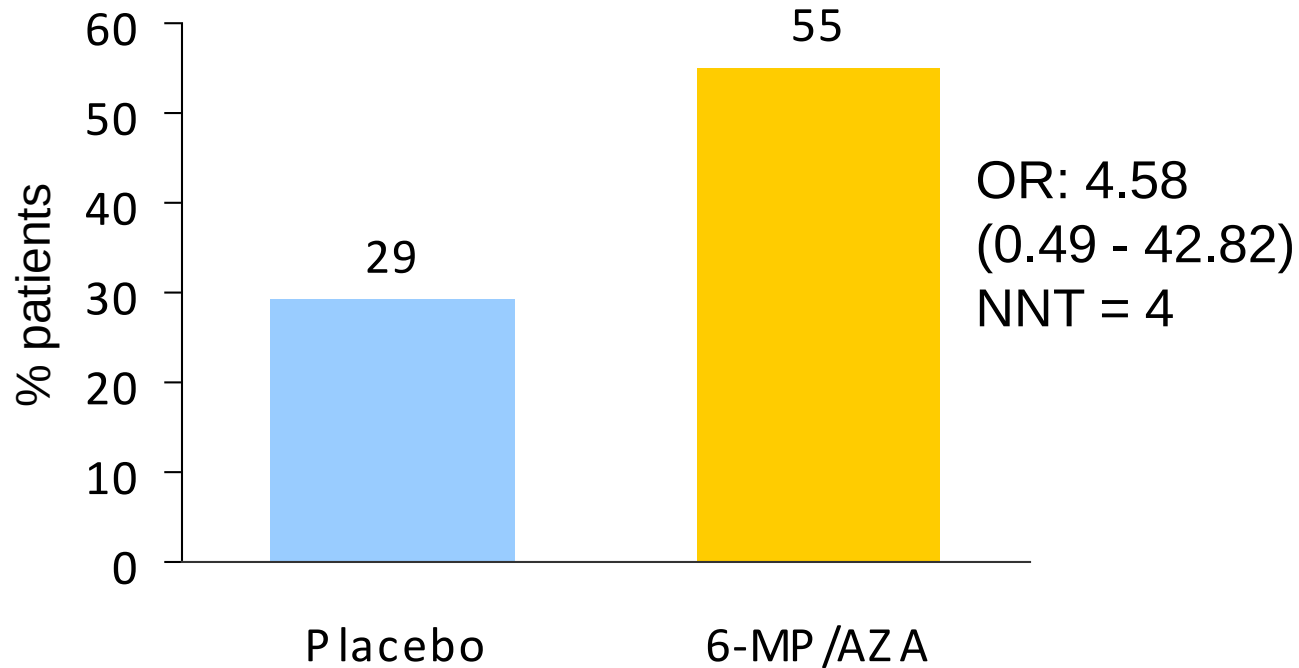


Enfermedad de Crohn activa : Supresión de esteroides

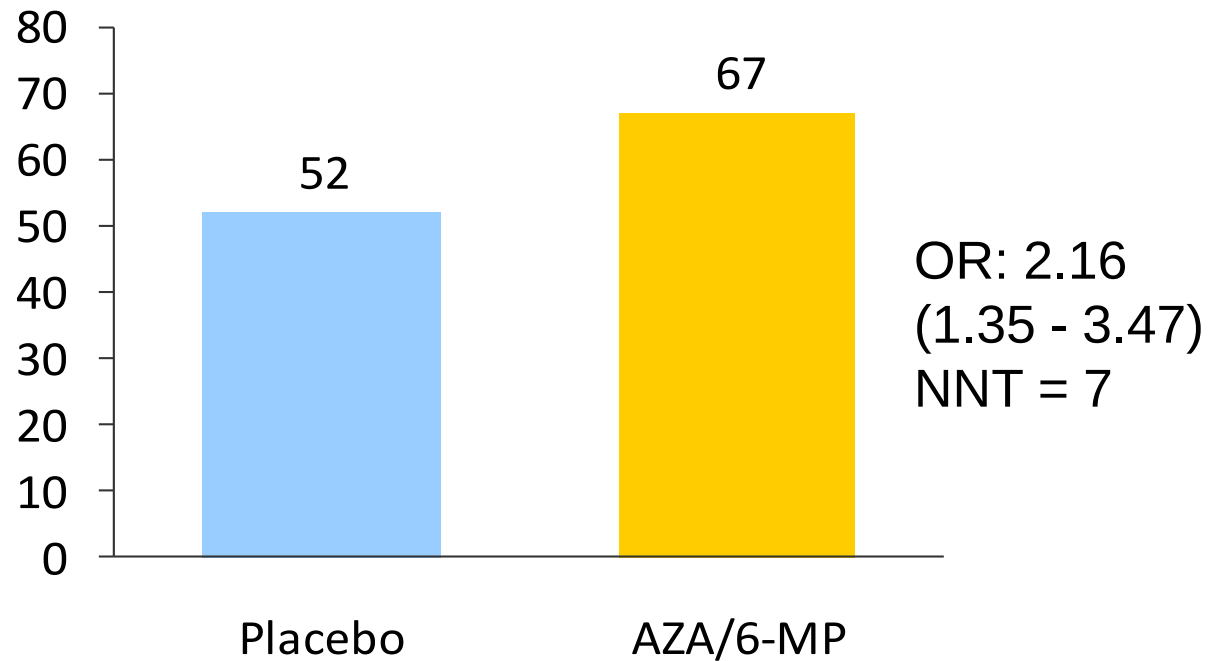
Exito en supresión de esteroides



Capacidad de AZA y 6-MP para curar fístulas

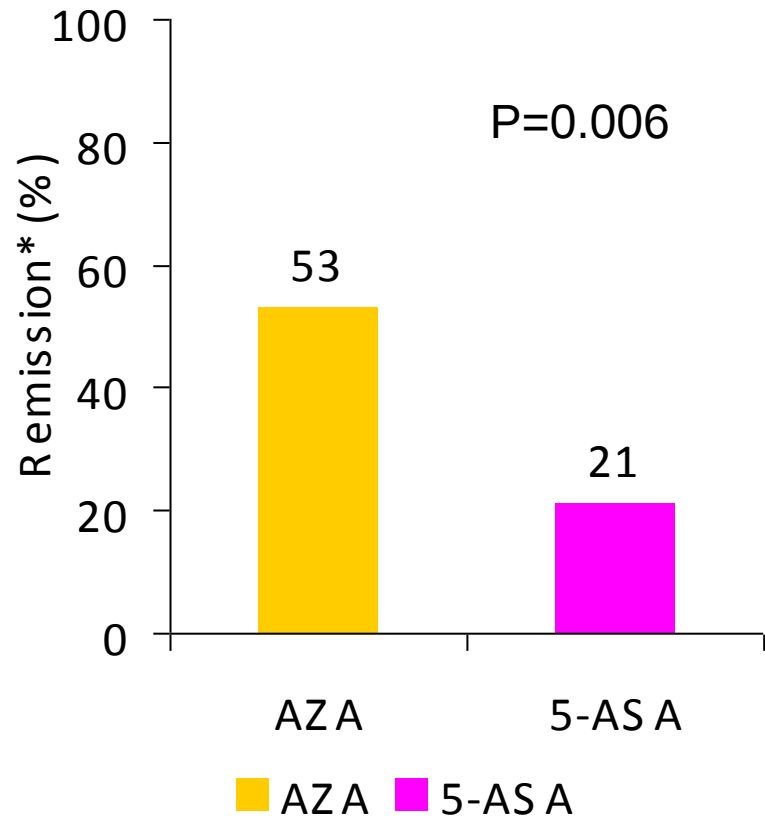


E de Crohn: mantención de remisión



AZA en CU esteroide-dependiente

- N=72
- Steroid-dependent UC:
 - > 10 mg/day steroids x 6 mo
 - 2 attempts of withdrawal
 - Active disease
- 36 patients receiving AZA 2 mg/kg/day
- 36 patients receiving 5-ASA 3.2 g/day
- All steroids 40 mg with tapering
- Follow-up 6 mo

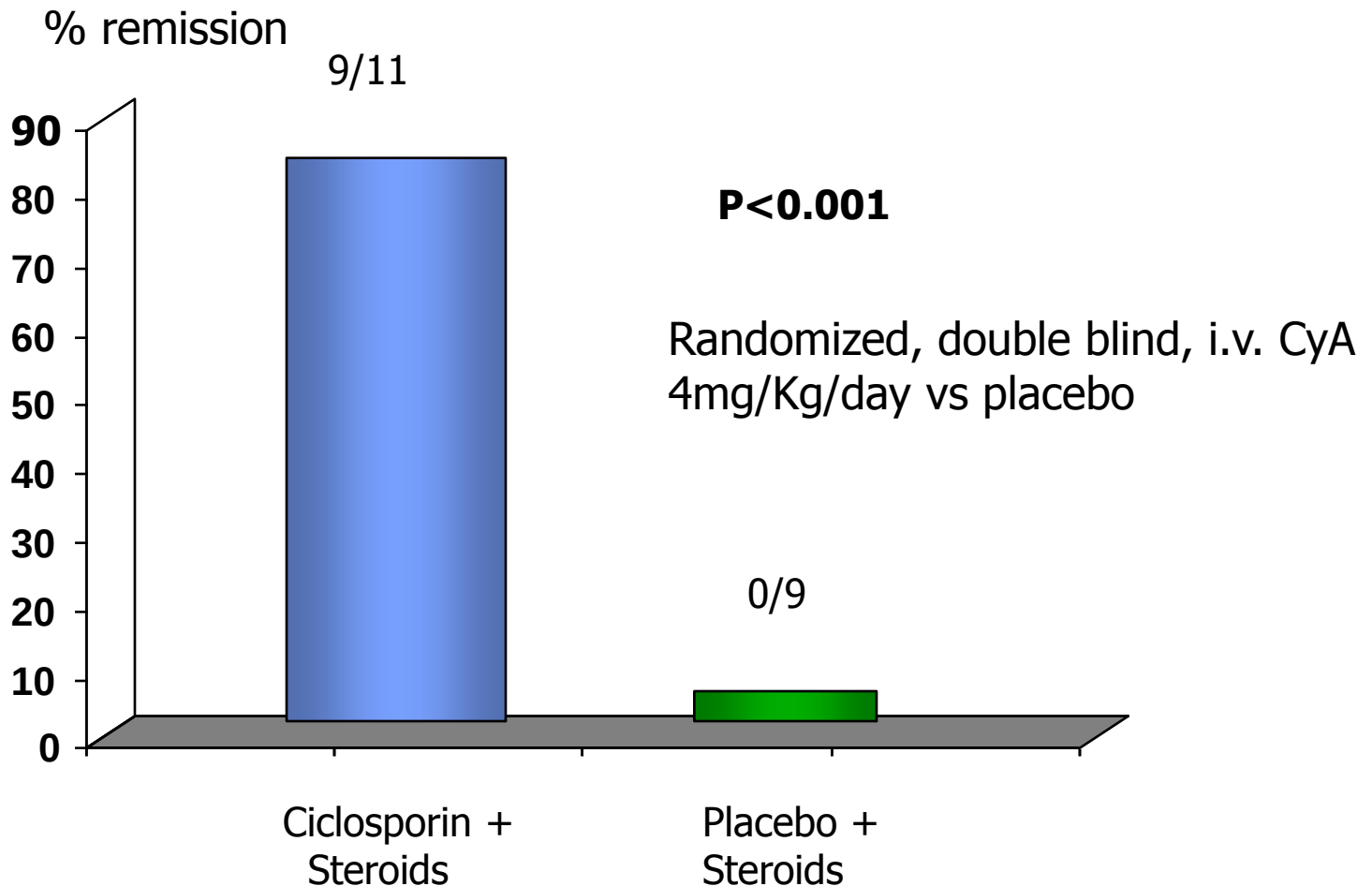


* Remission: steroid-free, clinical and endoscopic

Recomendaciones para uso de 6-MP/AZA

- **Pacientes con EC o CU con actividad intensa que requiera esteroides o requiera tratamiento dentro de un año.**
- **Prevención recurrencia postoperatoria**
- **Fístula perianal**
- **Dosis AZA: 2-2.5 mg/kg; 6-MP 1-1.5 mg/kg**
- **Exs sangre frecuentes en la iniciación. Después cada 2-3 meses**
- **Intolerancia gastrointestinal a AZA, use omeprazol o cambie a 6-MP**

CyA in steroid resistant UC



**OBJETIVOS
CLÍNICO**

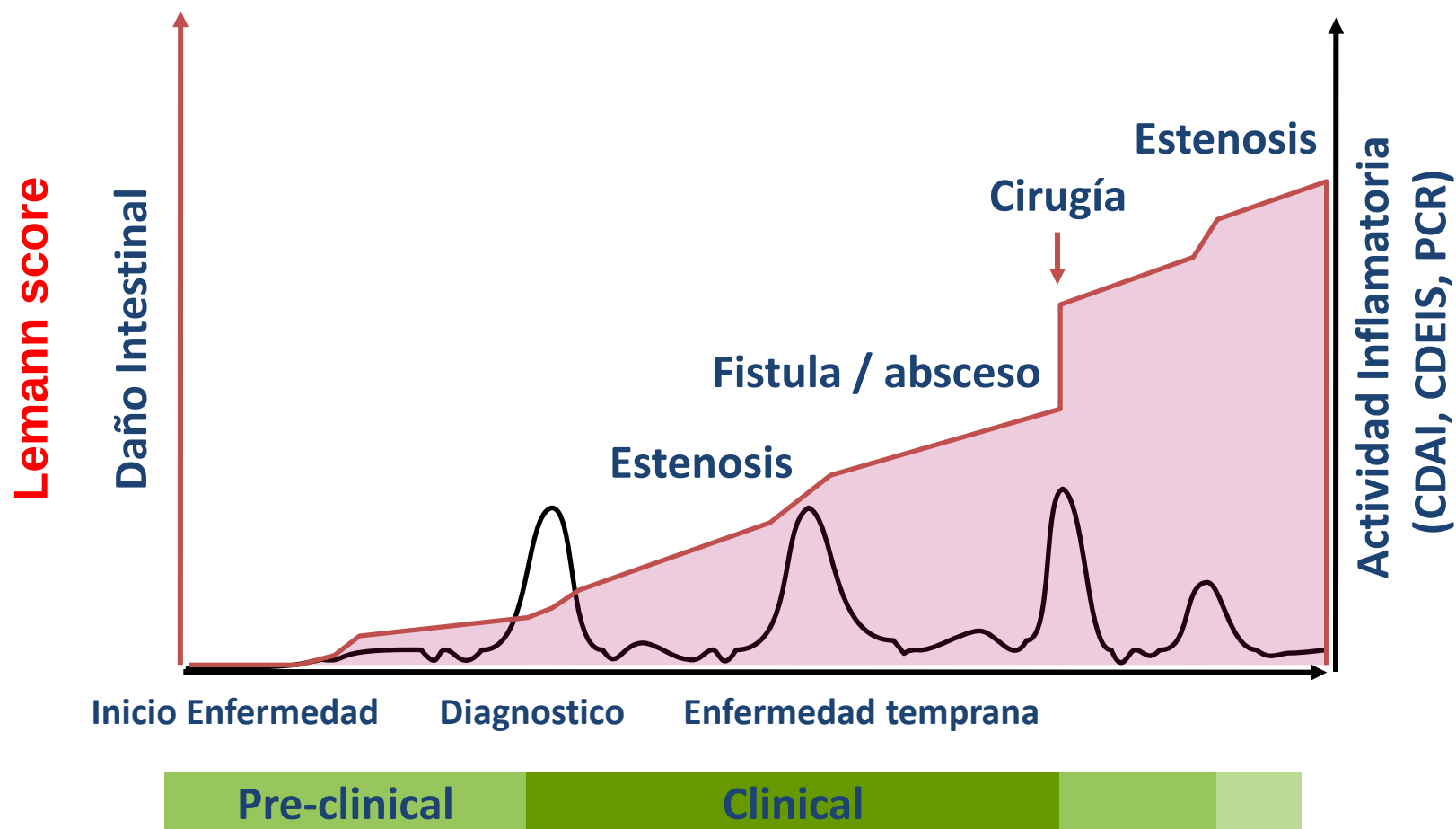
**OBJETIVOS
EXAMENES**

**CALIDAD
DE VIDA !!!**

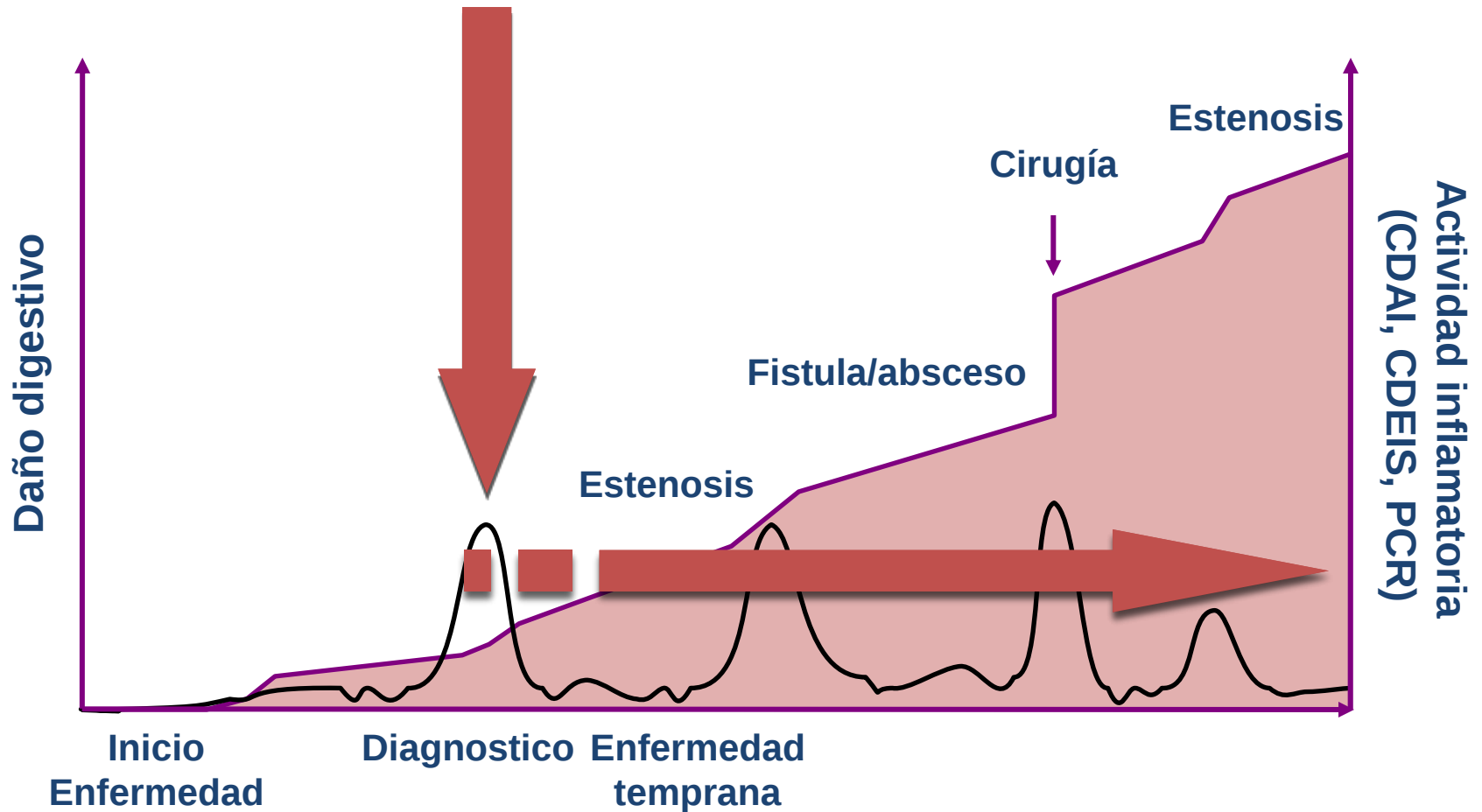
**EVITAR
COMPLICACIONES**

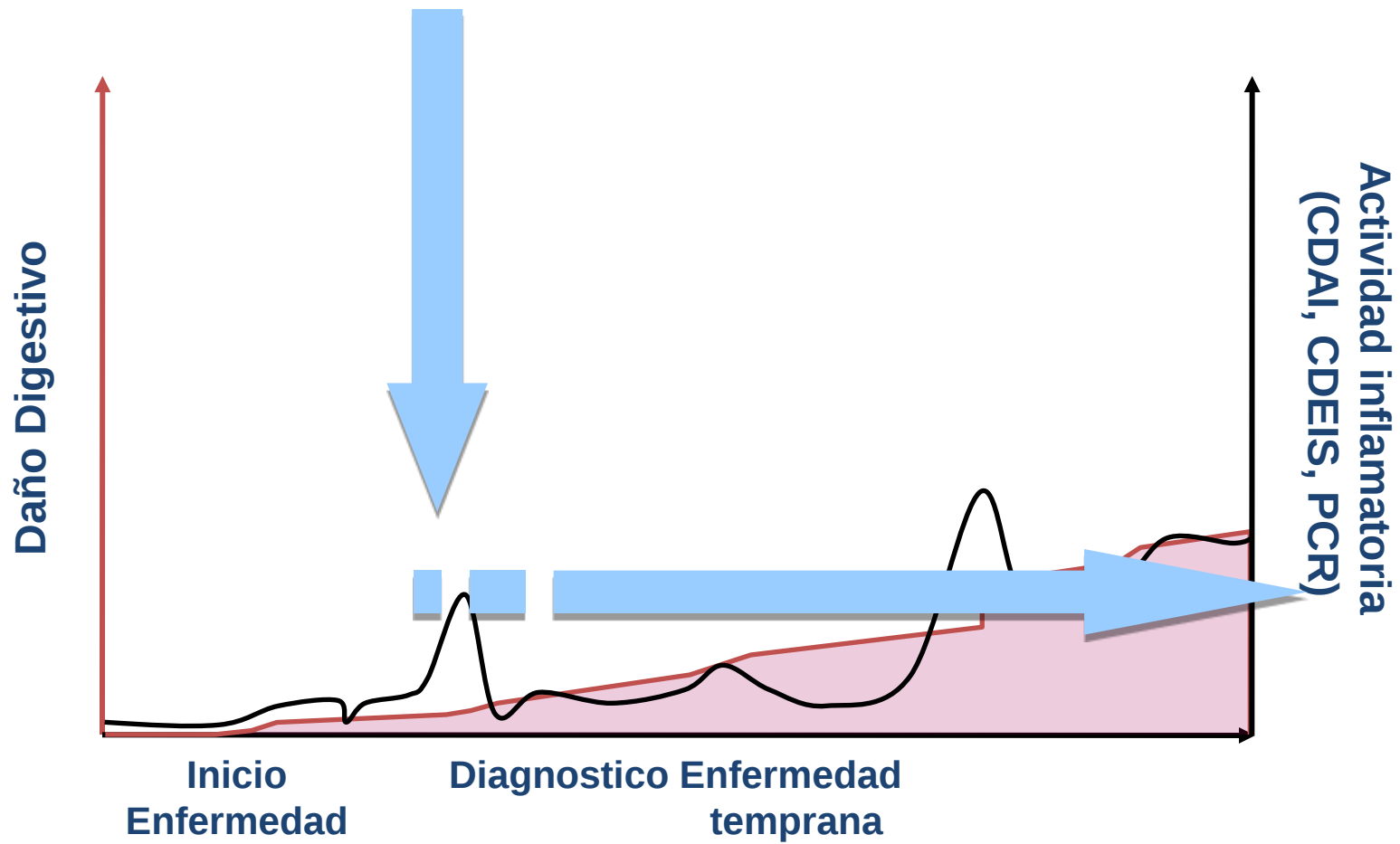
**ENDOSCOPIA
IMAGEN**

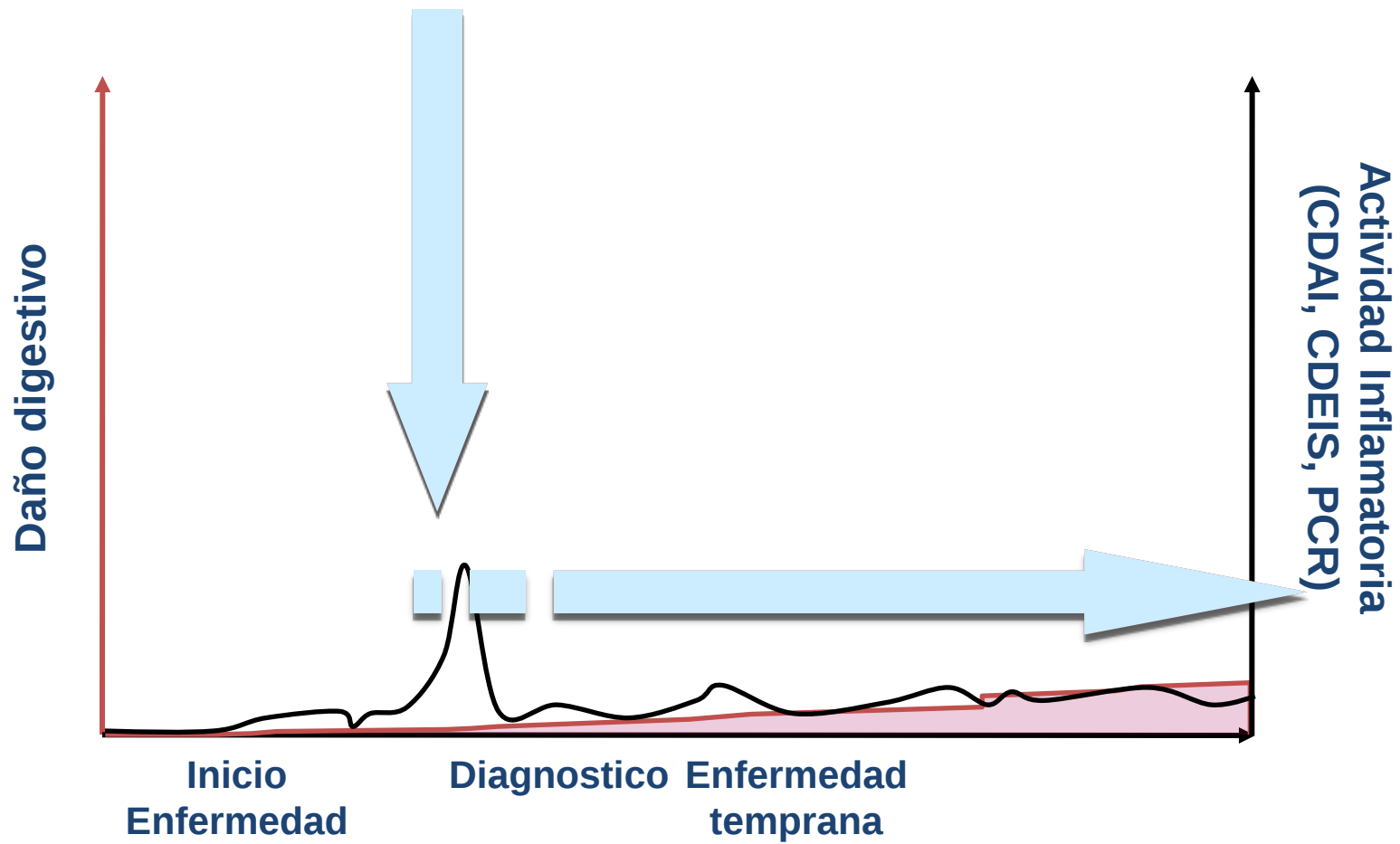
Hemos de ser **más proactivos** al tratar la EII,
si queremos mejorar su curso clínico !!!



¿ Objetivo = quitar síntomas ?, NO...!!!
...objetivo = DETENER LA PROGRESIÓN de la Enfermedad



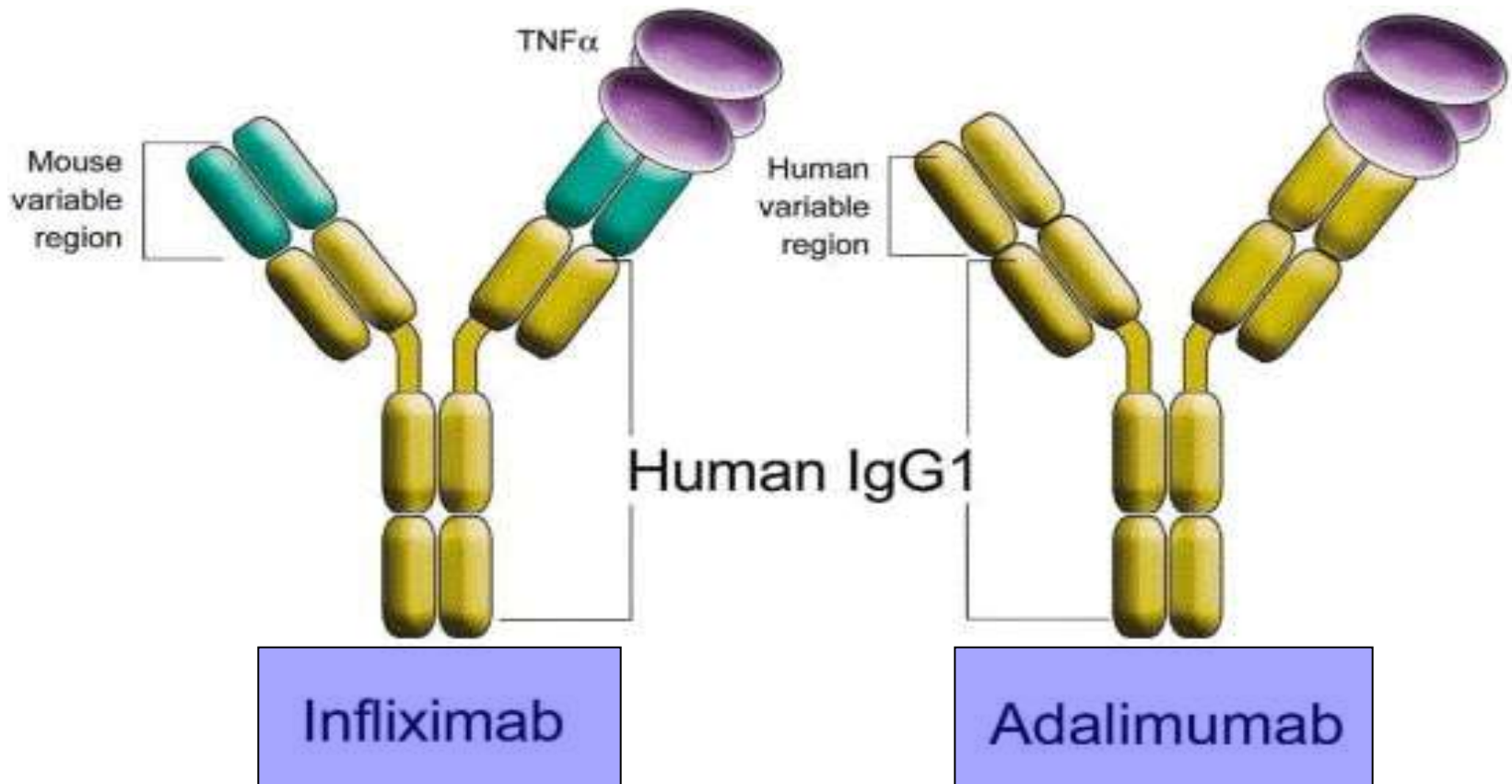




¿ Podemos aprender de otras enfermedades crónicas ?

Condition	Treatment target
Diabetes	<7% HbA1c
Hypertension	BP: 140/90 mm Hg (135/80 mm Hg for diabetes patients) LDL-cholesterol: 70 mg/dL to decrease incidence of cardiac events
Rheumatoid arthritis	Remission; low disease activity

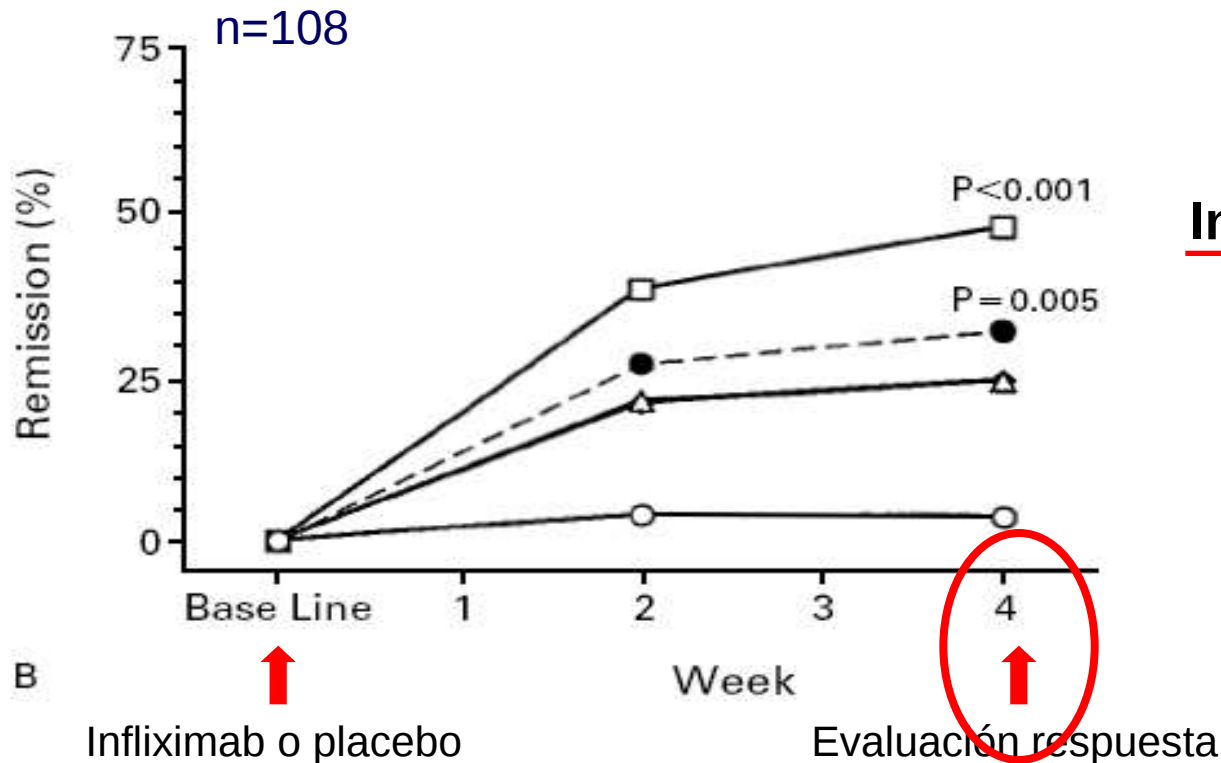
Estructuras de los agentes biológicos



Eficacia en Inducción, Infliximab vs. Placebo (E Crohn Inflamatorio)

» Inducción de la remisión clínica s 4 (CDAI<150)

Targan et al

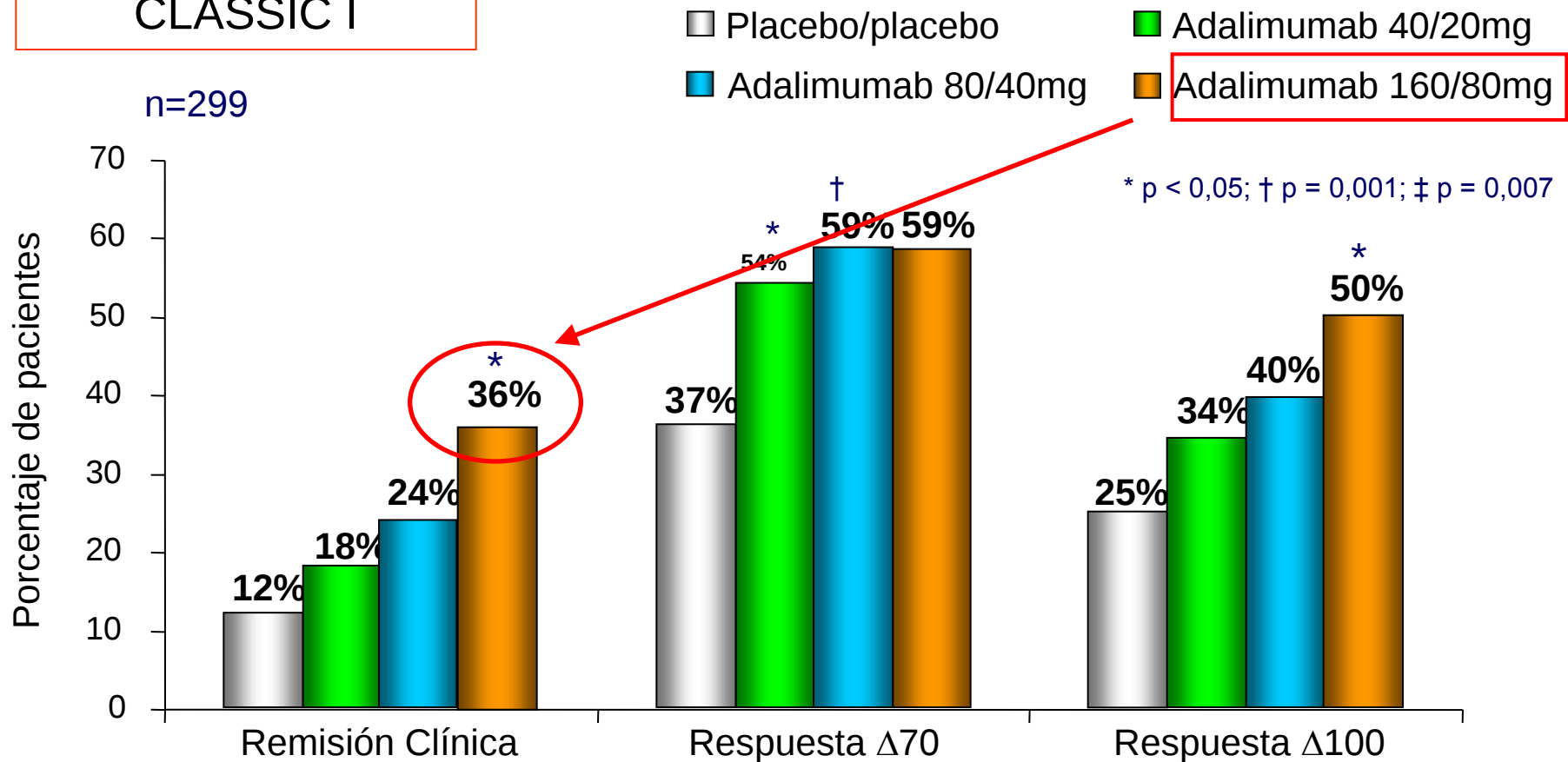


Infliximab 33 %

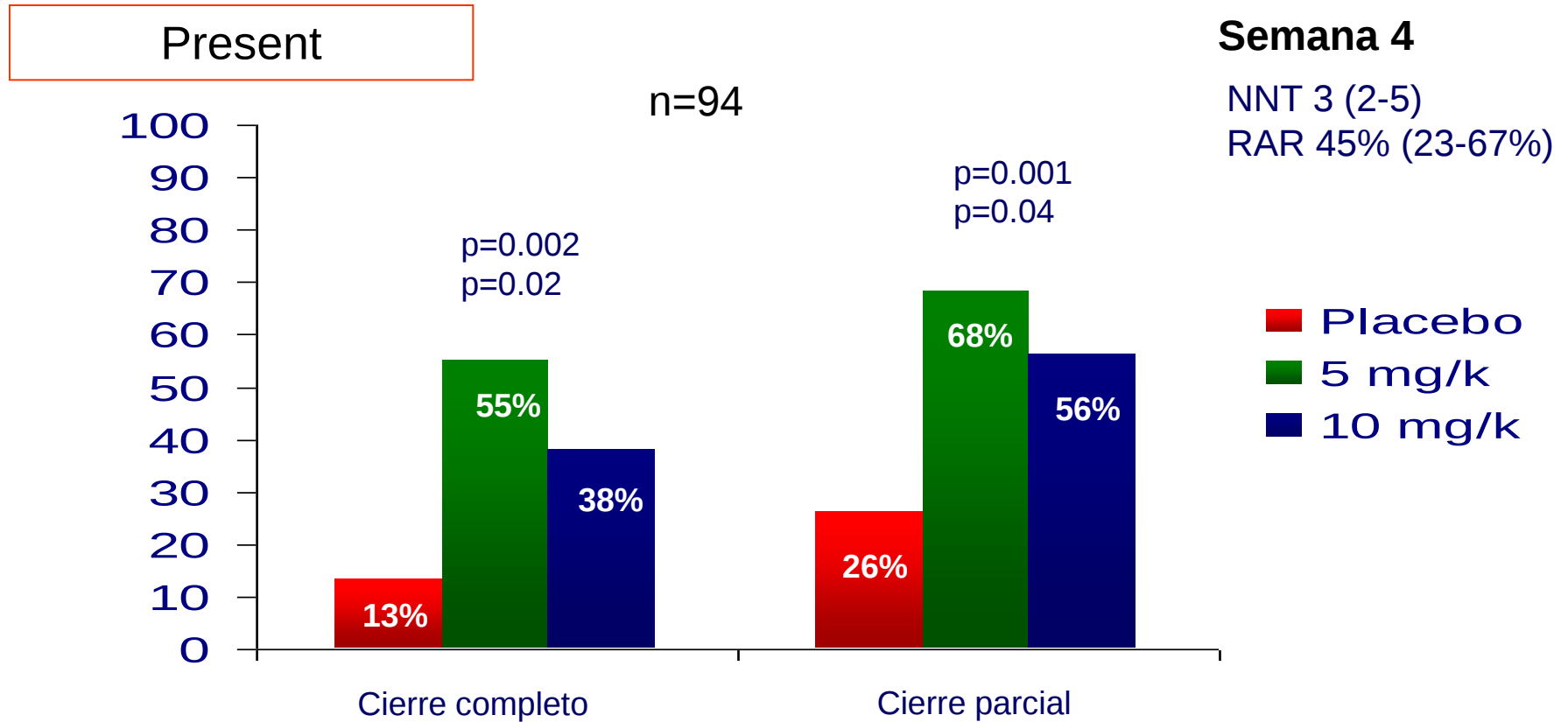
Placebo 4 %

Eficacia en Inducción, Adalimumab vs. Placebo (E Crohn inflamatorio)

CLASSIC I



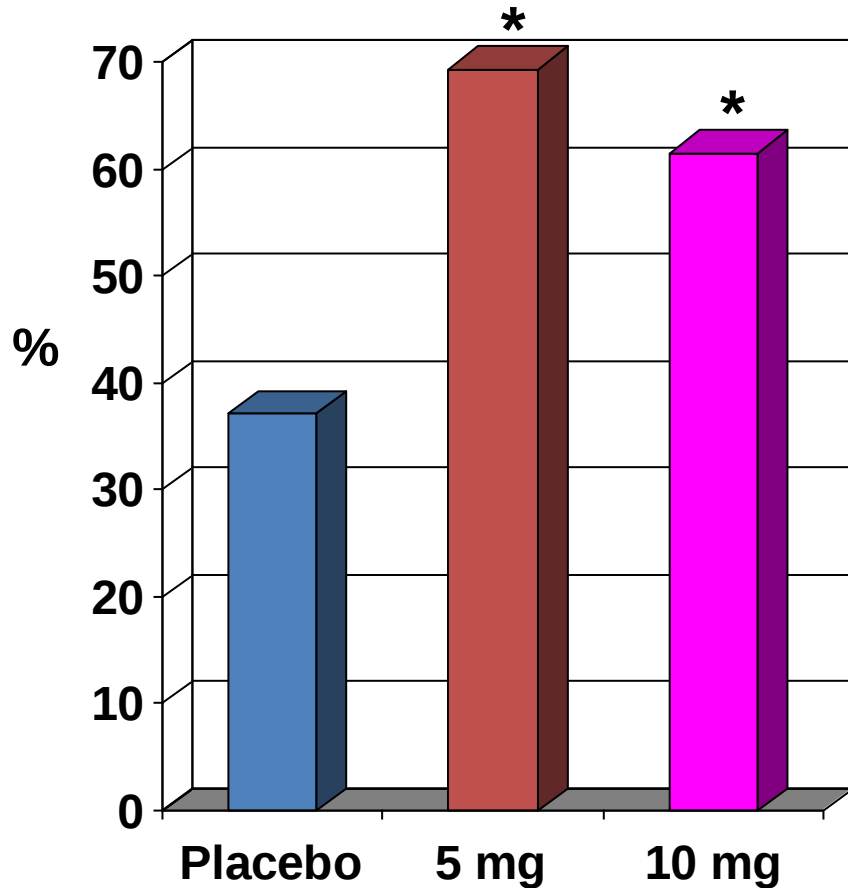
Eficacia en inducción de enfermedad Crohn perianal : Infliximab vs. Placebo



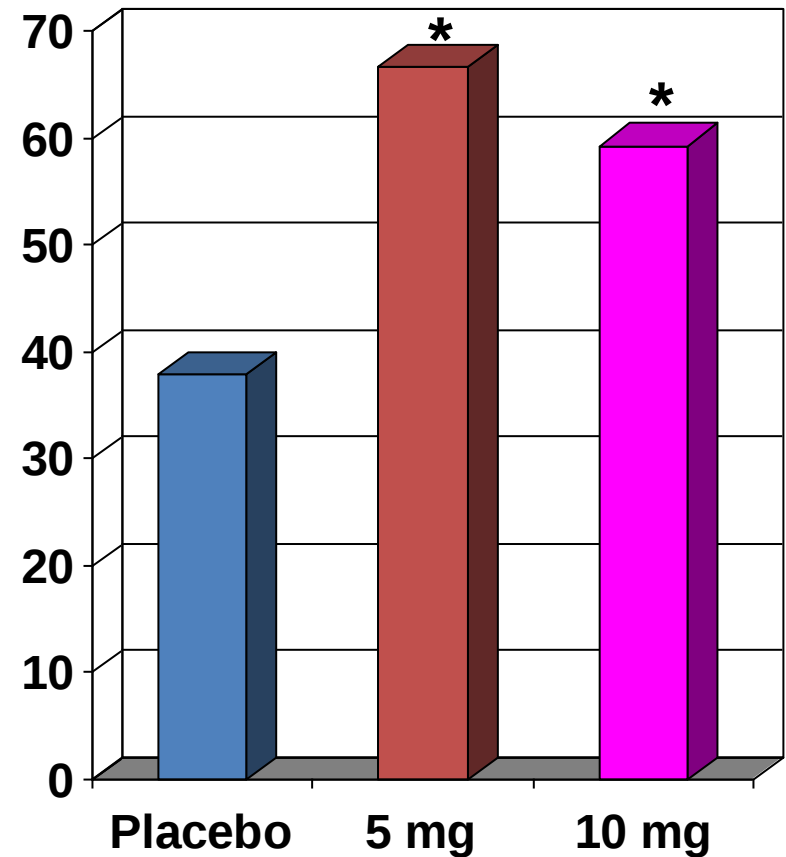
Present et al. NEJM 1999;340:1398-1405

ACT I. Respuesta a infliximab en CU activa

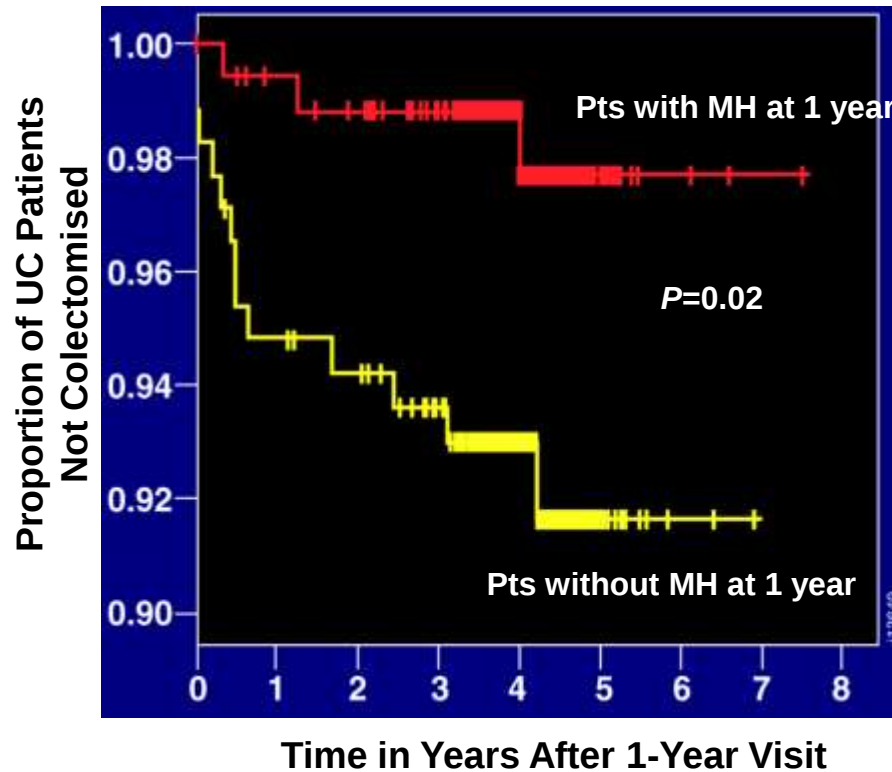
Semana 8



Semana 30



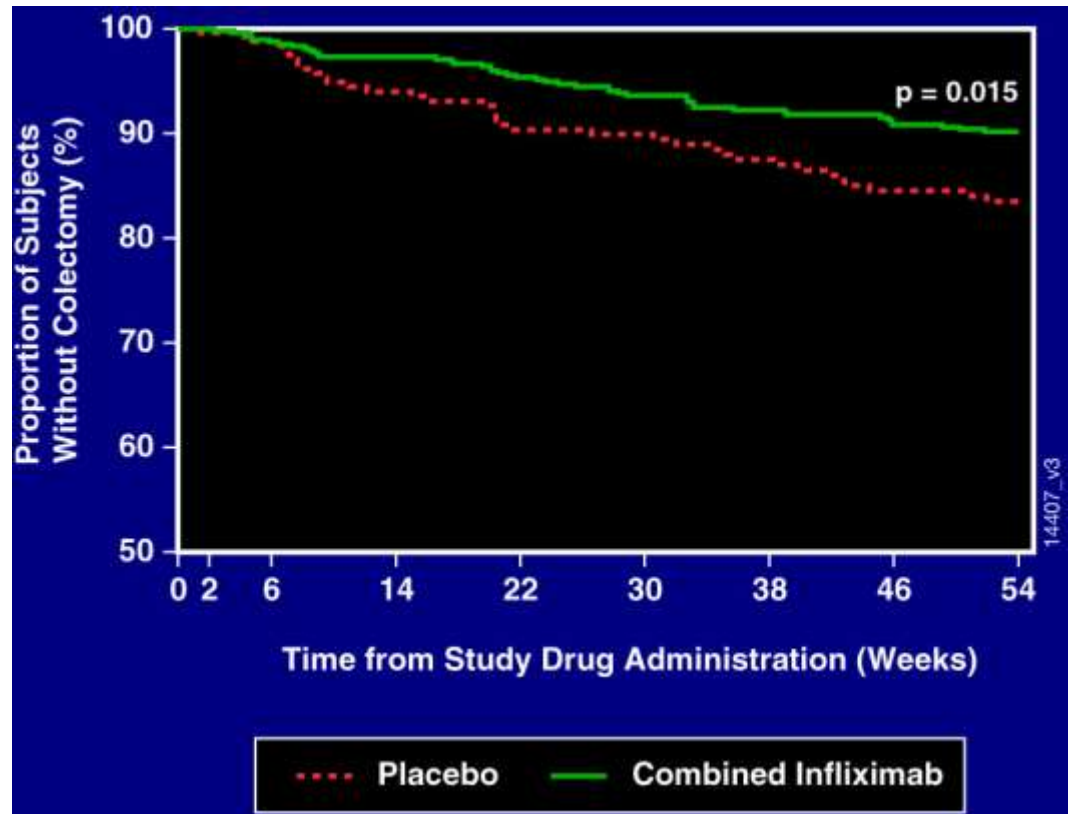
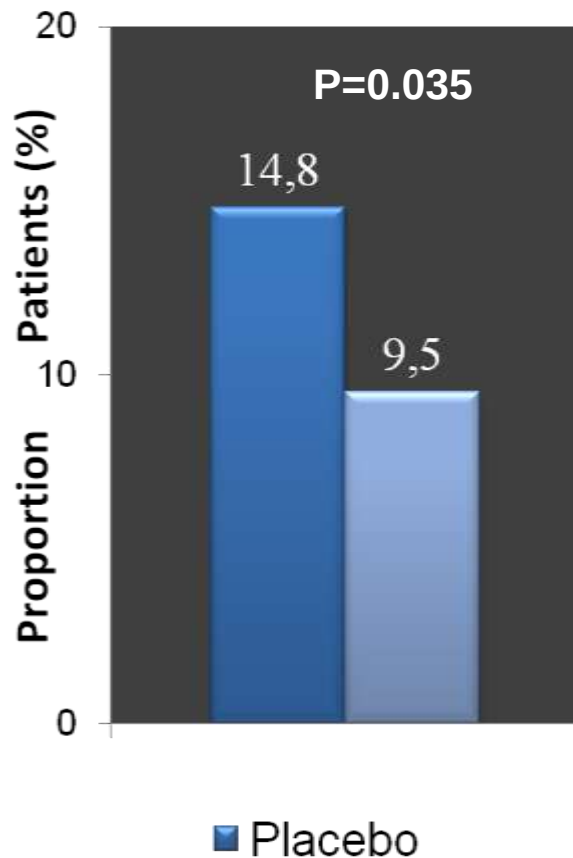
Cicatrización mucosa en CU → Menos cirugía



Frøslie KF, et al. *Gastroenterology*. 2007;133(2):412-422.

IFX reduce la tasa de colectomía (ACT1 / ACT2)

Proportion of Patients with Colectomy through 54 Weeks



Efectos adversos ACT 1 y ACT 2

Placebo

Infliximab

- Infecciones:

- Tuberculosis

0

1

- Neumonía

0

5

- Neurológicas

- Neuritis óptica

0

1

- N. Motora multifocal

0

1

- Neoplasia

- Carcinoma basocelular

1

0

- CCR

0

1

- Próstata

0

1

Estudio CYSIF

Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial



David Laharie, Arnaud Bourreille, Julien Branche, Matthieu Allez, Yoram Bouhnik, Jerome Filippi, Frank Zerbib, Guillaume Savoye, Maria Nachury, Jacques Moreau, Jean-Charles Delchier, Jacques Cosnes, Elena Ricart, Olivier Dewit, Antonio Lopez-Sanroman, Jean-Louis Dupas, Franck Carbonnel, Gilles Bommelaer, Benoit Coffin, Xavier Roblin, Gert Van Assche, Maria Esteve, Martti Färkkilä, Javier P Gisbert, Philippe Marteau, Stephane Nahon, Martine de Vos, Denis Franchimont, Jean-Yves Mary, Jean-Frederic Colombel*, Marc Lémann*†, for the Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives

Summary

Background Ciclosporin and infliximab are potential rescue treatments to avoid colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis refractory to intravenous corticosteroids. We compared the efficacy and safety of these drugs for this indication.

Methods In this parallel, open-label, randomised controlled trial, patients were aged at least 18 years, had an acute severe flare of ulcerative colitis defined by a Lichtiger score greater than 10 points, and had been given an unsuccessful course of high-dose intravenous steroids. None of the patients had previously received ciclosporin or infliximab. Between June 1, 2007, and Aug 31, 2010, patients at 27 European centres were randomly assigned (via computer-derived permutation tables; 1:1) to receive either intravenous ciclosporin (2 mg/kg per day for 1 week, followed by oral drug until day 98) or infliximab (5 mg/kg on days 0, 14, and 42). In both groups, azathioprine was started at day 7 in patients with a clinical response. Neither patients nor investigators were masked to study treatment. The primary efficacy outcome was treatment failure defined by absence of a clinical response at day 7, a relapse between day 7 and day 98, absence of steroid-free remission at day 98, a severe adverse event leading to treatment interruption, colectomy, or death. Analysis was by intention to treat. This trial is registered with EudraCT (2006-005299-42) and ClinicalTrials.gov (NCT00542152).

Findings 115 patients were randomly assigned; 58 patients were allocated to receive ciclosporin and 57 to receive infliximab. Treatment failure occurred in 35 (60%) patients given ciclosporin and 31 (54%) given infliximab (absolute risk difference 6%; 95% CI -7 to 19; $p=0.52$). Nine (16%) patients in the ciclosporin group and 14 (25%) in the

Lancet 2012; 380: 1909–15

Published Online
October 10, 2012
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61084-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61084-8)

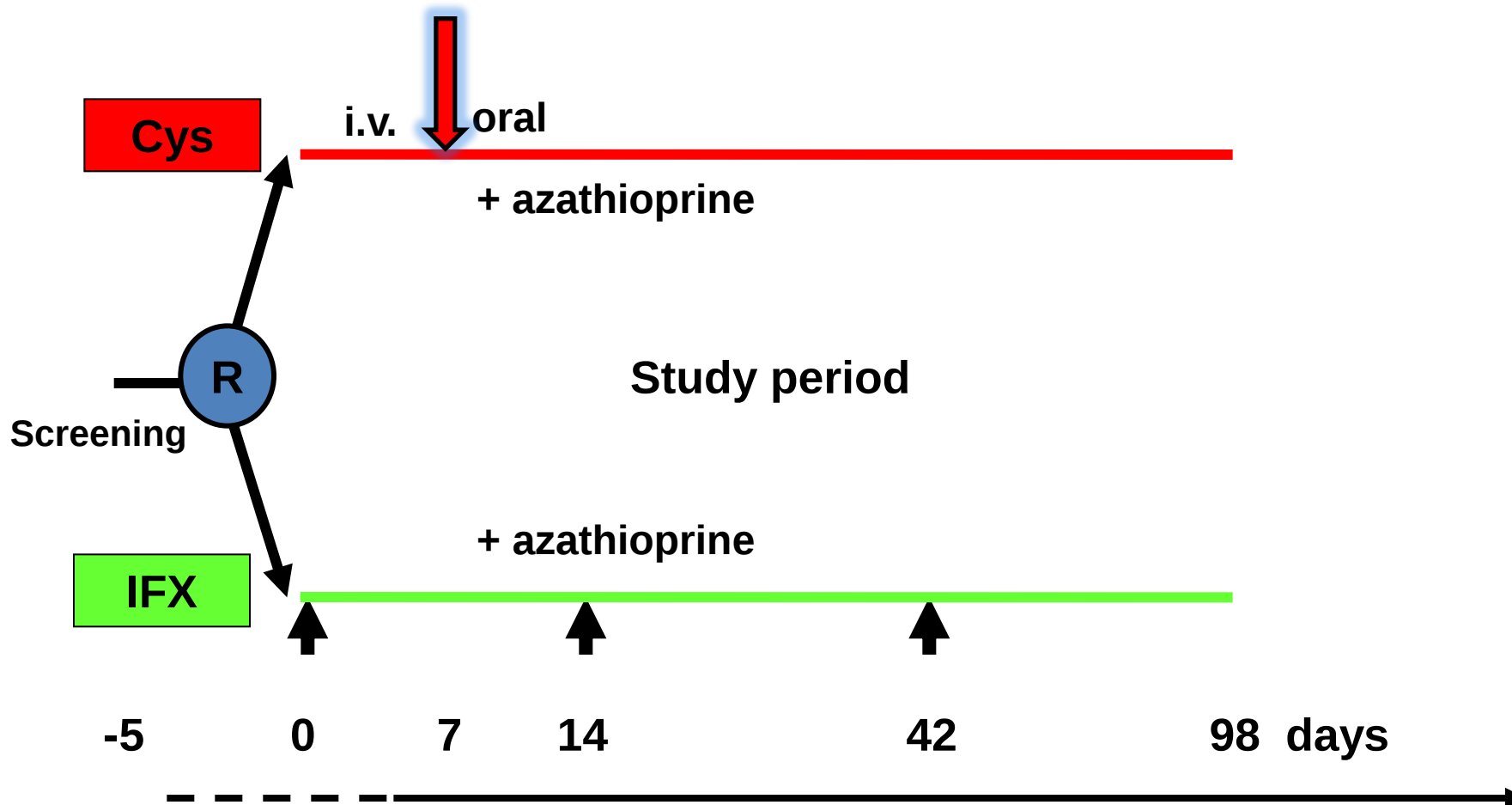
See [Comment](#) page 1887

* These authors contributed equally

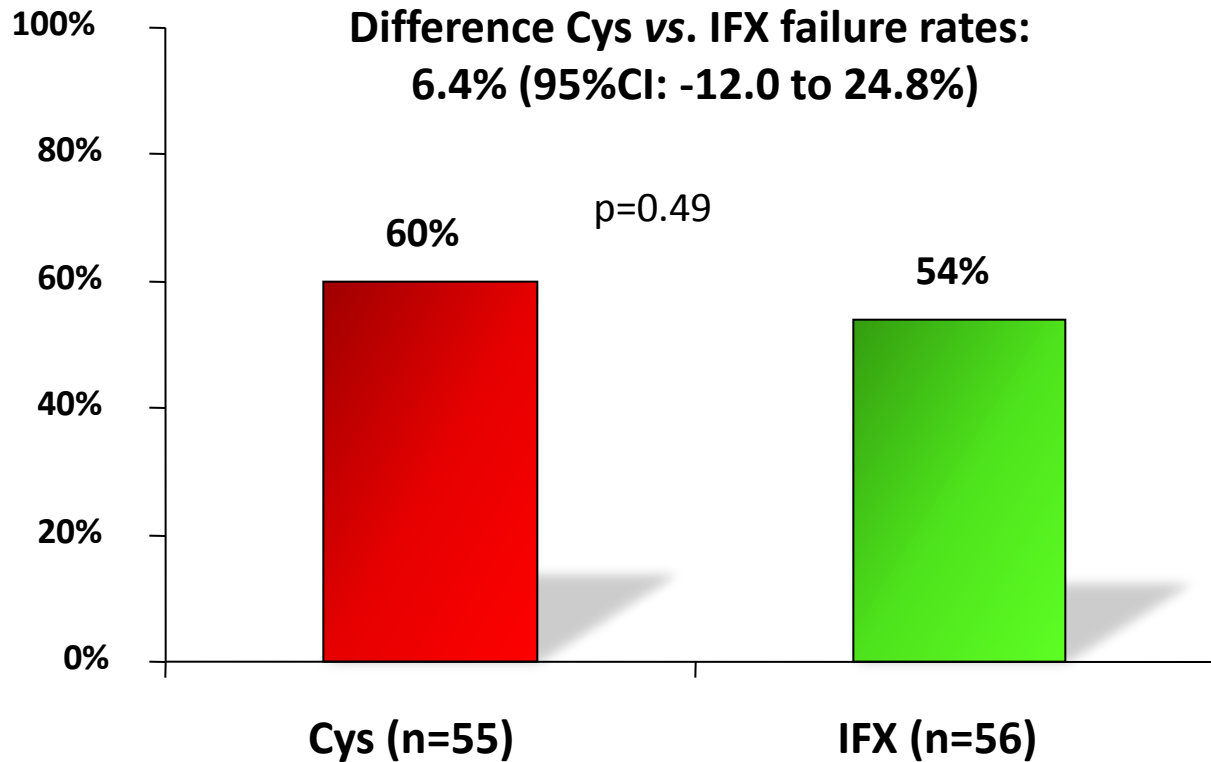
† Deceased

CHU de Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque, Service d'Hépatogastroentérologie, Bordeaux, France (Prof D Laharie MD); Université Bordeaux, Laboratoire de Bactériologie, Bordeaux, France (Prof D Laharie); CHU de Nantes, Hôtel-Dieu, Hépatogastroentérologie, Institut des Maladies de l'Appareil Digestif, Nantes, France (A Bourreille MD); CHRU de Lille, Hôpital Claude-Maurice, Service

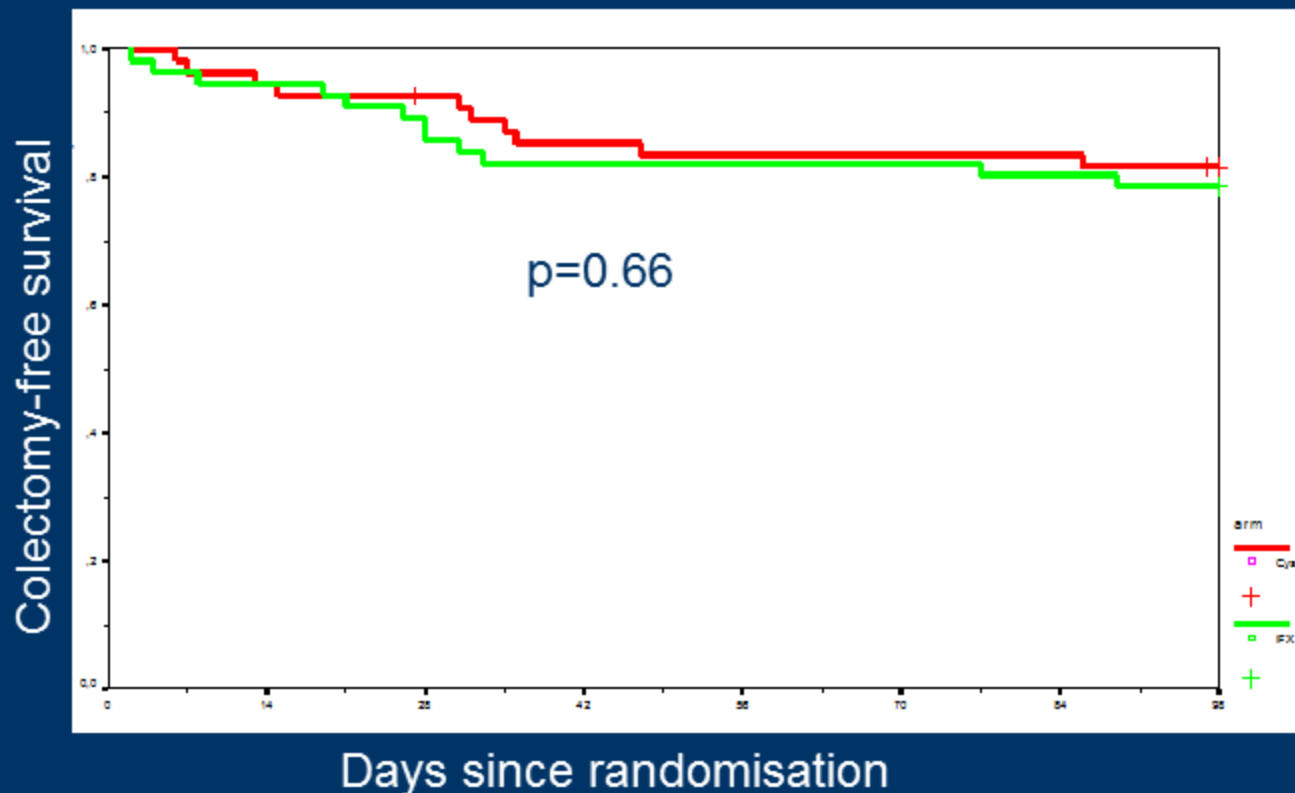
Cyclosporin versus infliximab in severe acute UC refractory to IV steroids: a randomized study (CYSIF)



CYSIF: Primary objective: treatment failure



CYSIF: Time-to-Colectomy



Colectomy rate

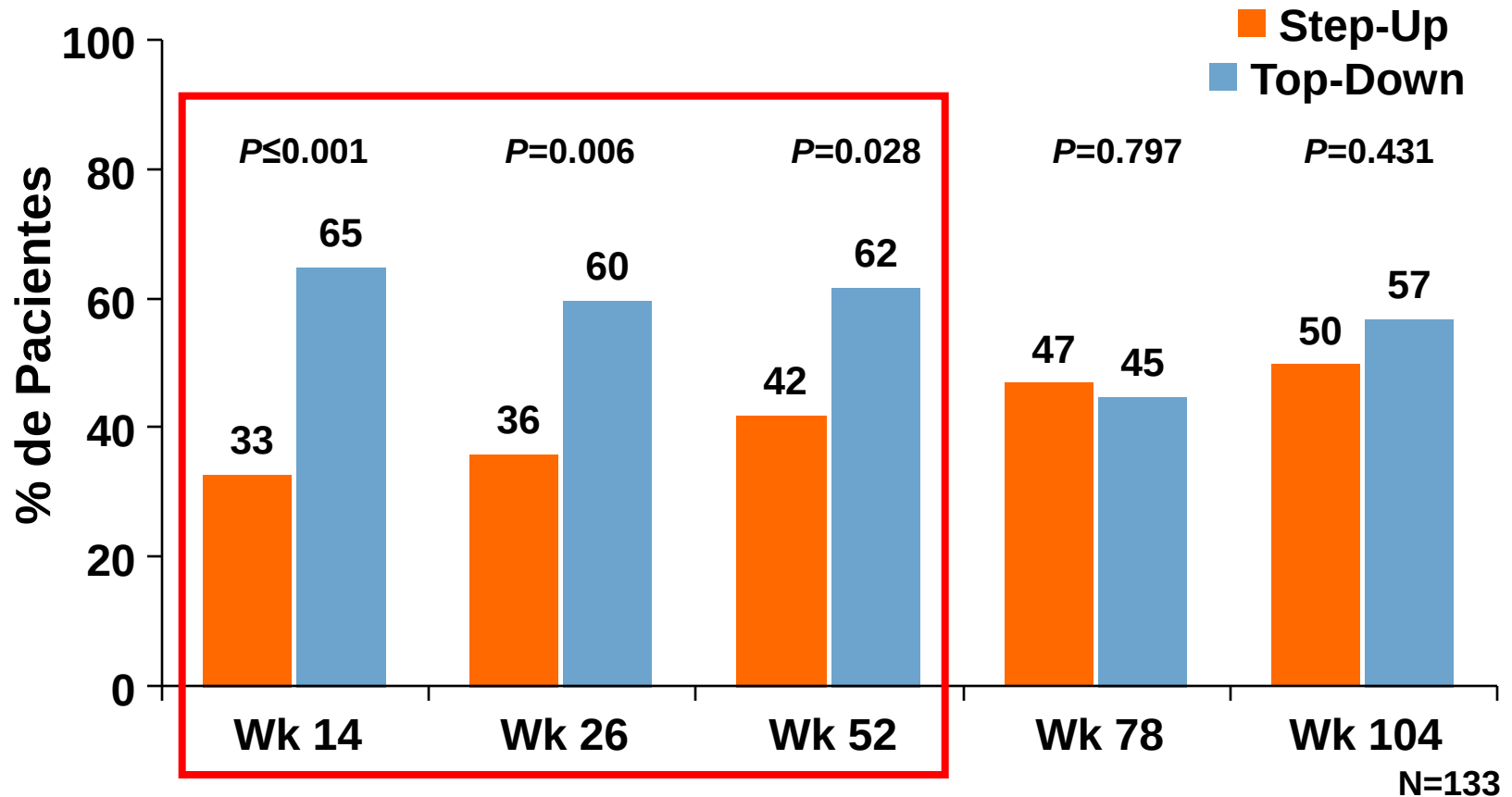
Cys: $18 \pm 5\%$

IFX: $21 \pm 5\%$

**¿ Infliximab Precoz?
 (“Step-up” o Top-down”)**

Terapia Top-Down mejora la remisión temprana

Proporción de pacientes en remisión
(CDAI <150, absence of bowel resection, complete corticosteroid withdrawal)

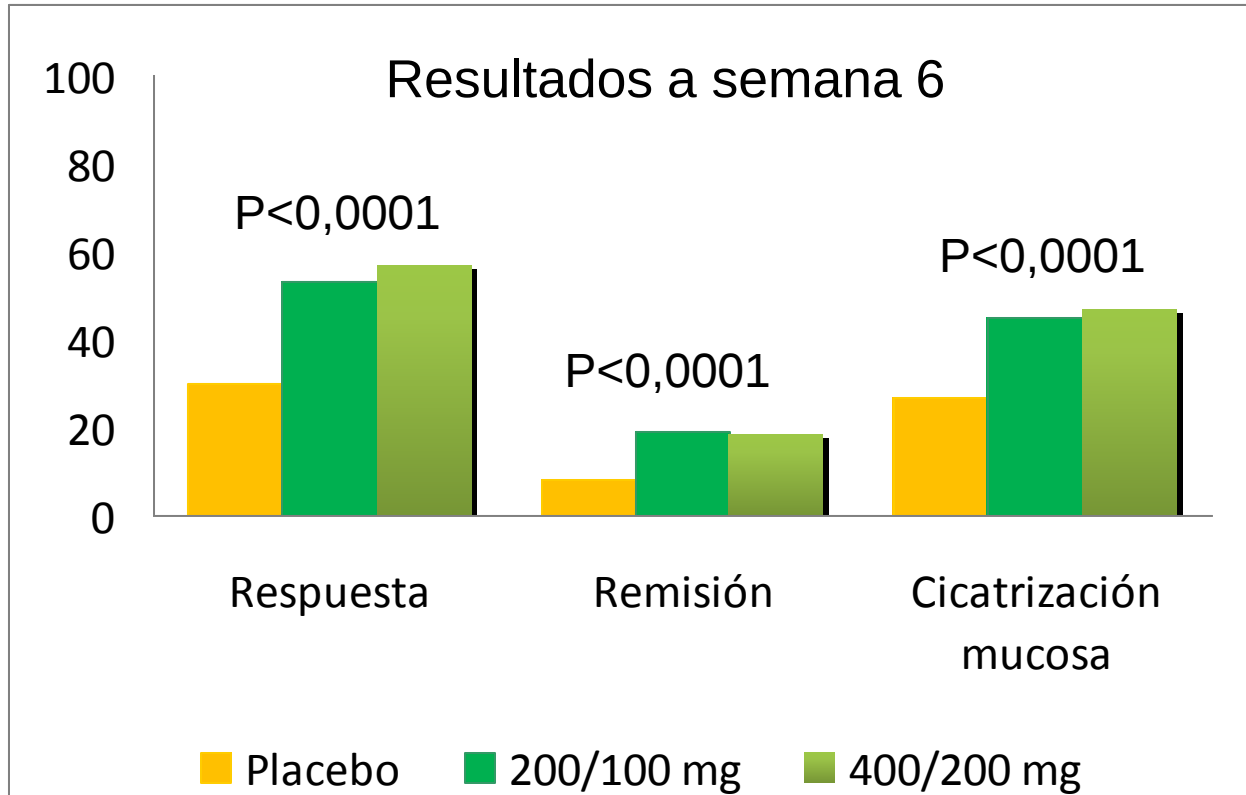


Nuevos biológicos

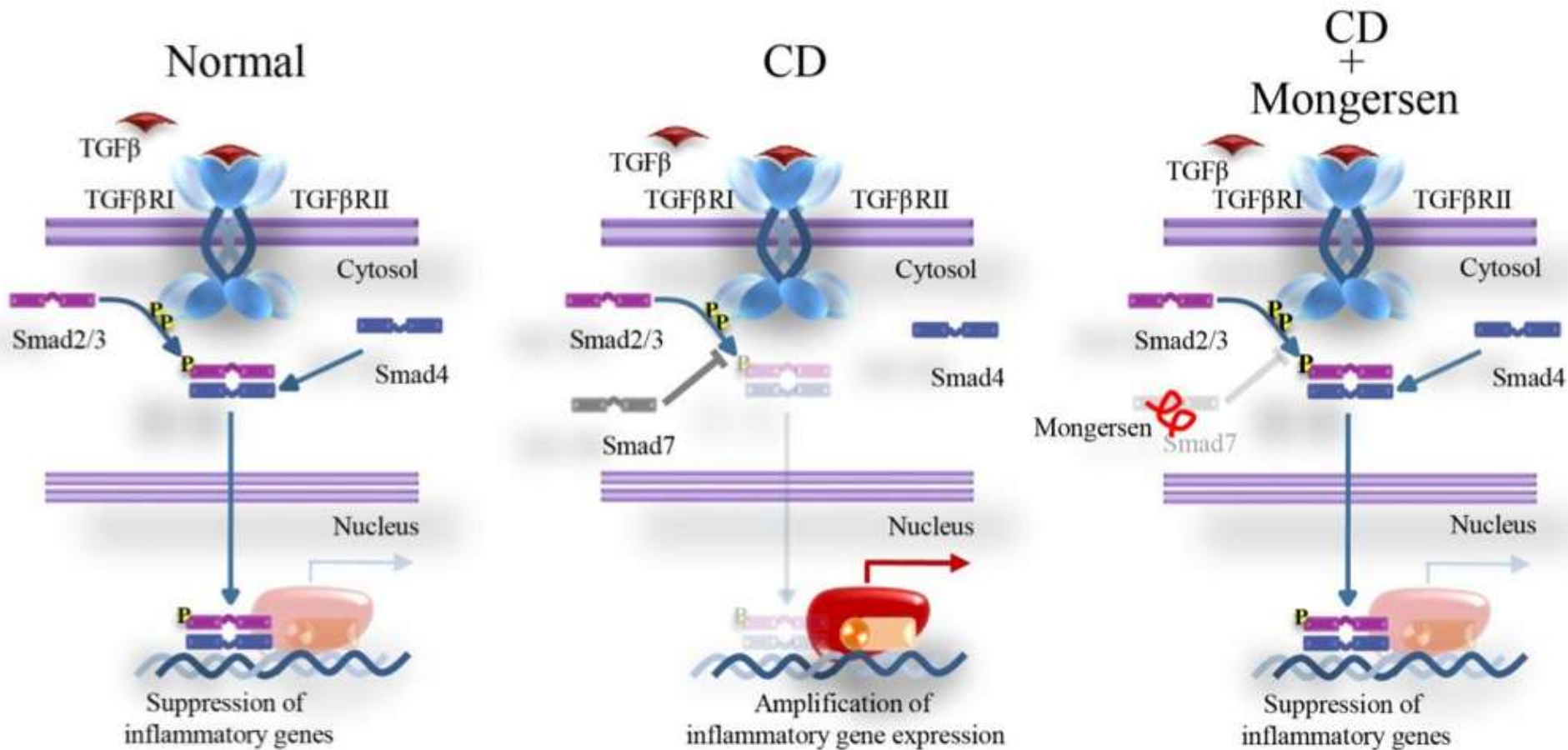
Agentes farmacológicos bajo desarrollo

Nombre	Moléculas	E C	C U
Golimumab X	Anti-TNF	✓	✓
Briakinumab (ABT 874, J695)	Anti-interleuquina 12/23 p40	✓	
Ustekinumab (CNTO 1275)	Anti-interleuquina 12/23 p40	✓	
AIN476	Anti-interleuquina 17	✓	
AMG827	Anti-interleuquina 17	✓	
Tocilizumab	Anti- receptor de interleuquina 6	✓	
CCX282-B	Antagonista receptor Quimoquina 9	✓	
Vedolizumab (MLN-0002)	Anti-alpha 4 beta7	✓	✓
rhuMAb Beta7	Anti-beta 7	✓	
Pf-00547,659	Anti-MAdCAM-1		✓
MDX1100	Anti-IP-10		✓
Tofacitinib, CP-690	Antagonista Janus kinase 3 (JAK3)	✓	✓
<i>Extracto Andrographis paniculata</i> (HMPL-004)	Extracto herbaceo con actividad anti TNF-a, IL-1, and NF-κB	✓	✓

Golimumab en CU (Pursuit Study)

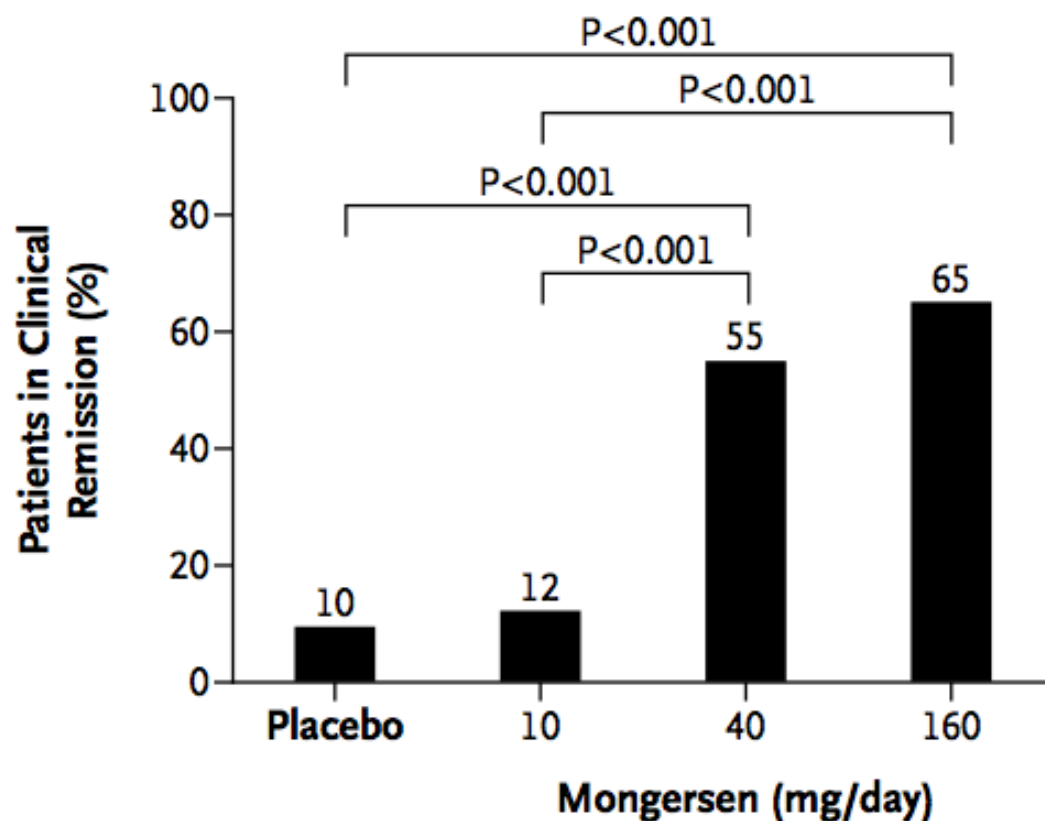


Mongersen: Anti Smad 7



Resultados

A Primary End Point



No. of Patients

CDAI ≥ 150	38	36	18	15
CDAI < 150	4	5	22	28

Anticuerpo Anti-IL-12/23 p40

Un Estudio Fase 2b multicentrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado contra placebo de **Ustekinumab**, un anticuerpo monoclonal humanizado anti IL-12/23p40, en pacientes con Enfermedad de Crohn Activa moderada a grave : Resultados a la semana 22

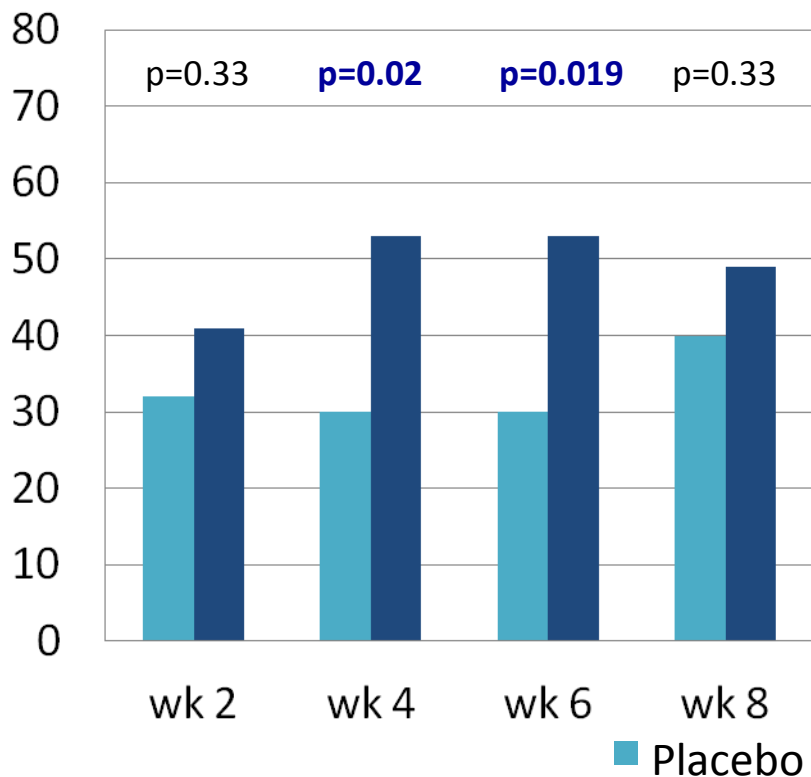
Objetivo del estudio

En este estudio de FASE 2b se determinará la Seguridad y eficacia de ustekinumab en inducir y mantener la respuesta clinica y remisión en pacientes con enfermedad de Crohn **moderada a grave quien ha previamente fallado o es intolerante a antagonistas anti TNF**

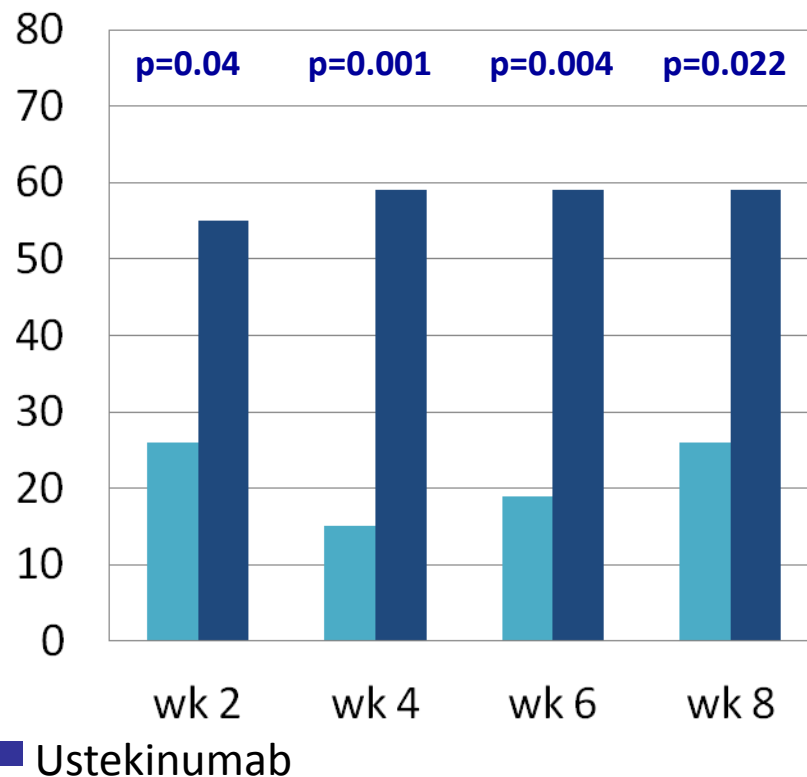
E de Crohn : Respuesta a Ustekinumab (Anticuerpo anti p40-IL12/23)

End point Primario : Respuesta clinica a la semana 8

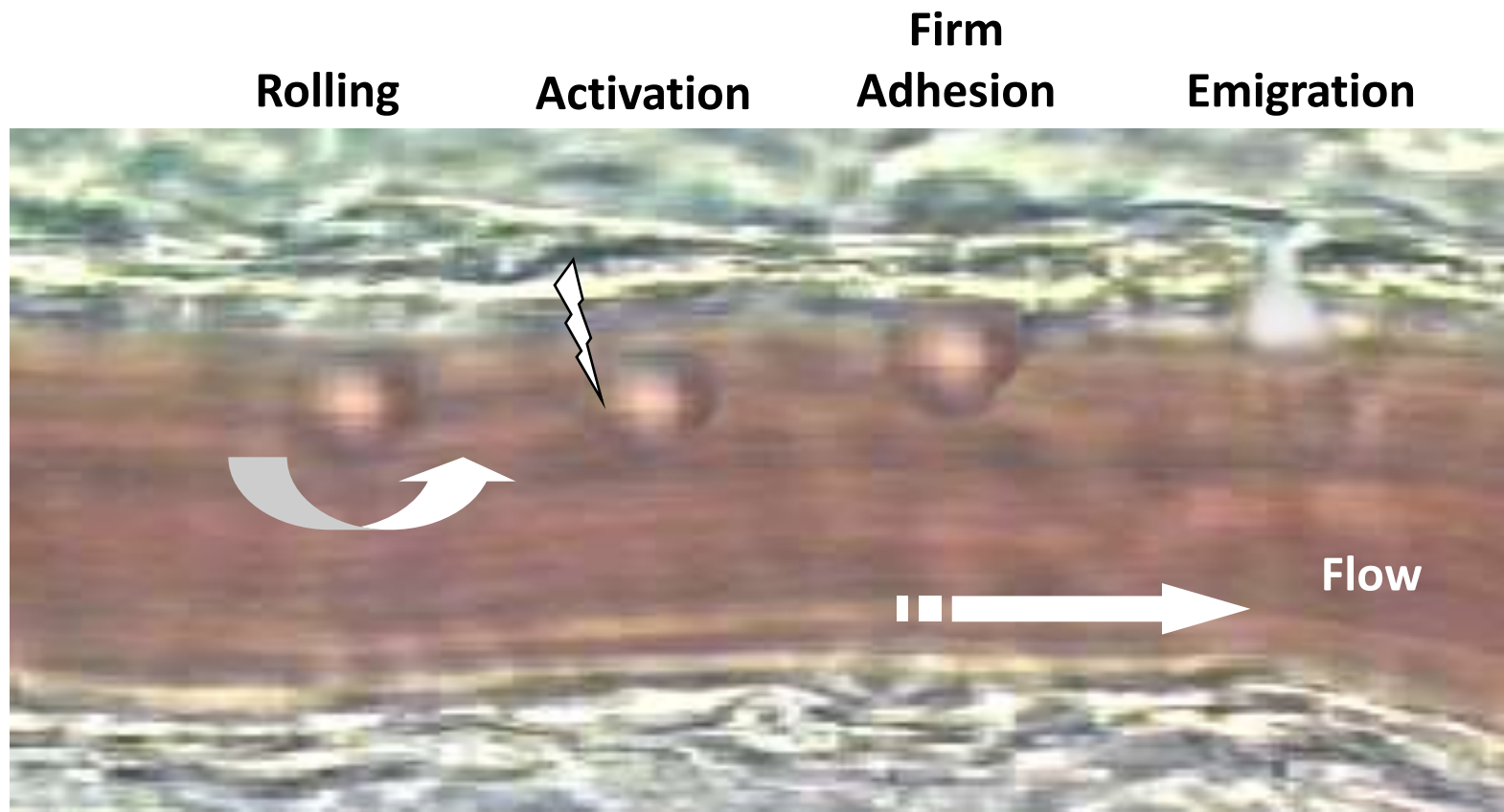
Población Total



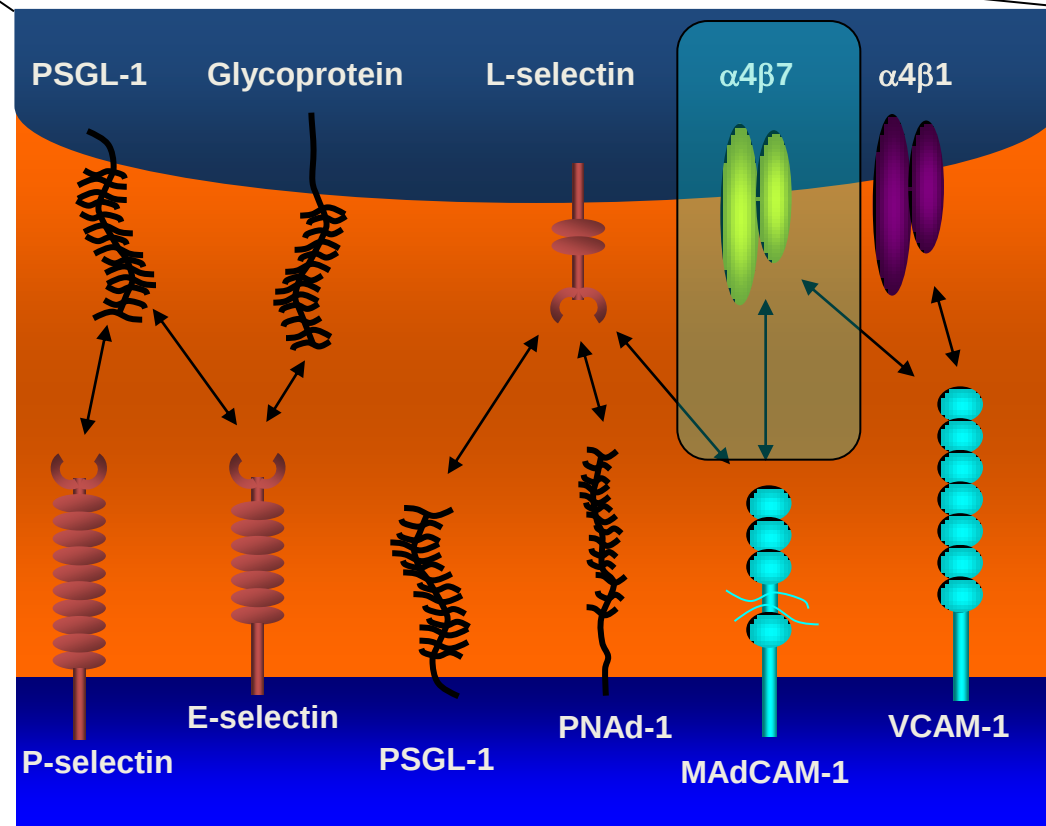
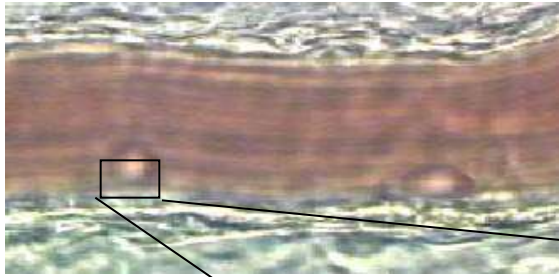
Falla previa a anti-TNF



Fases de Reclutamiento de leucocitos



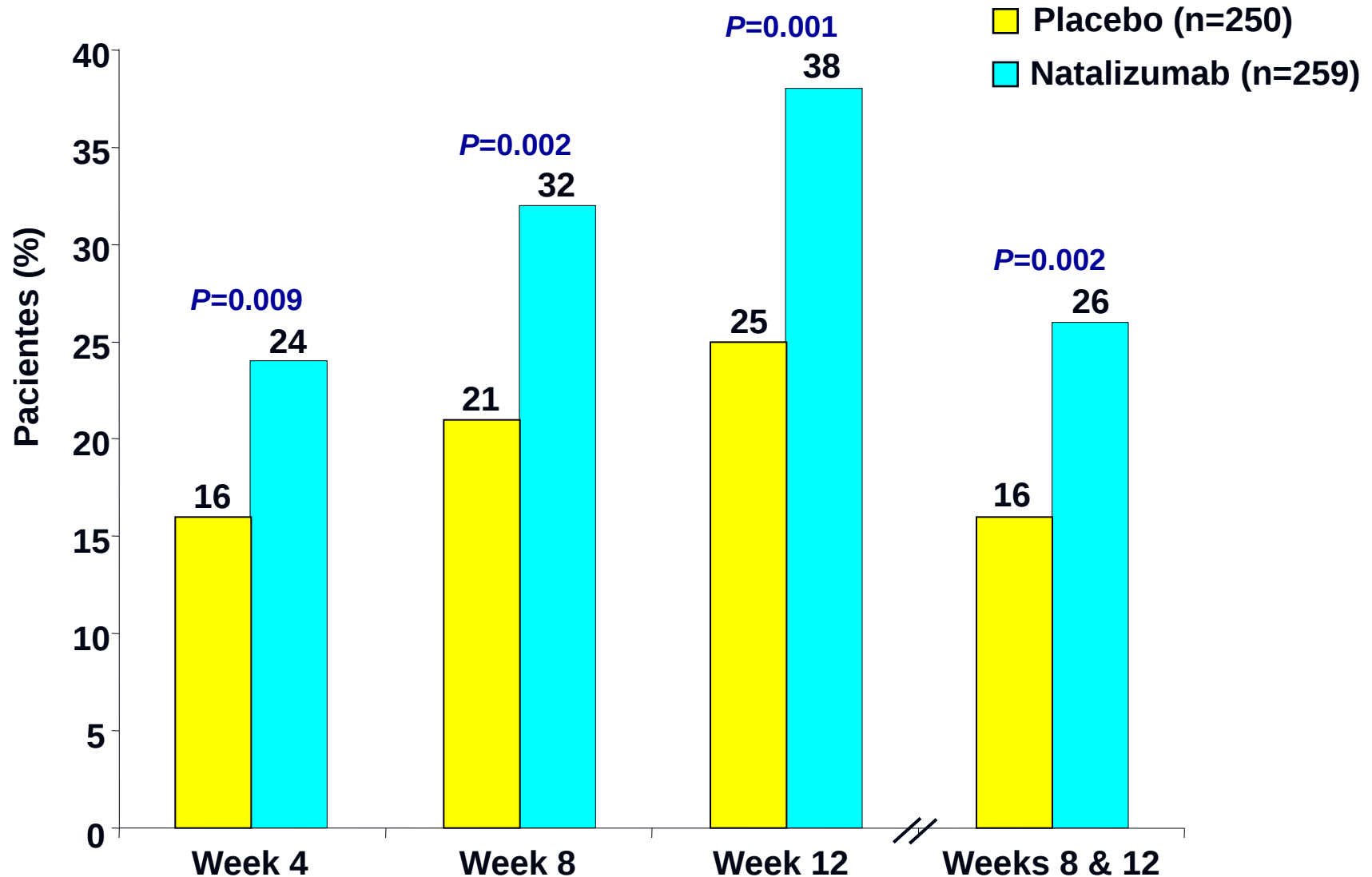
Determinantes Moleculares del reclutamiento de leucocitos



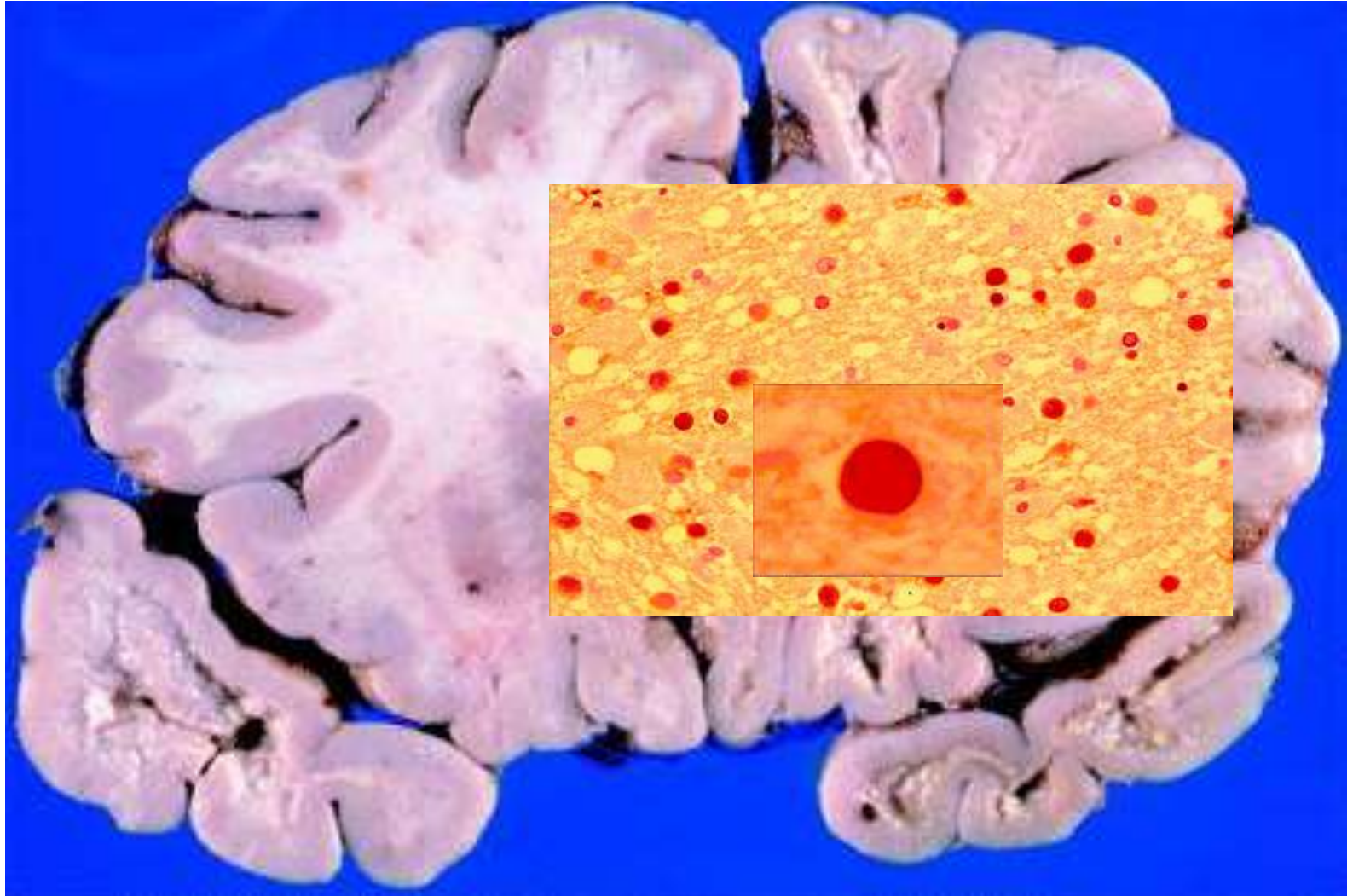
Leucocito

Célula endotelial

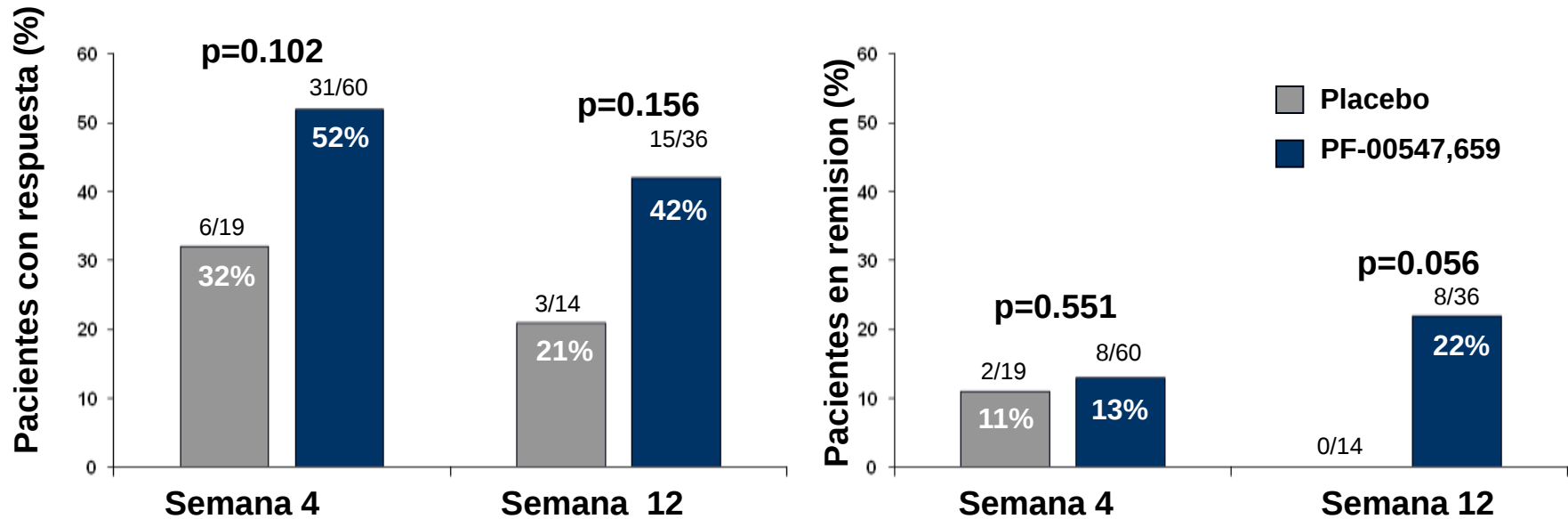
Natalizumab: Inducción de Remisión (ENCORE)



Leucoencefalopatia Multifocal Progresiva (PML)



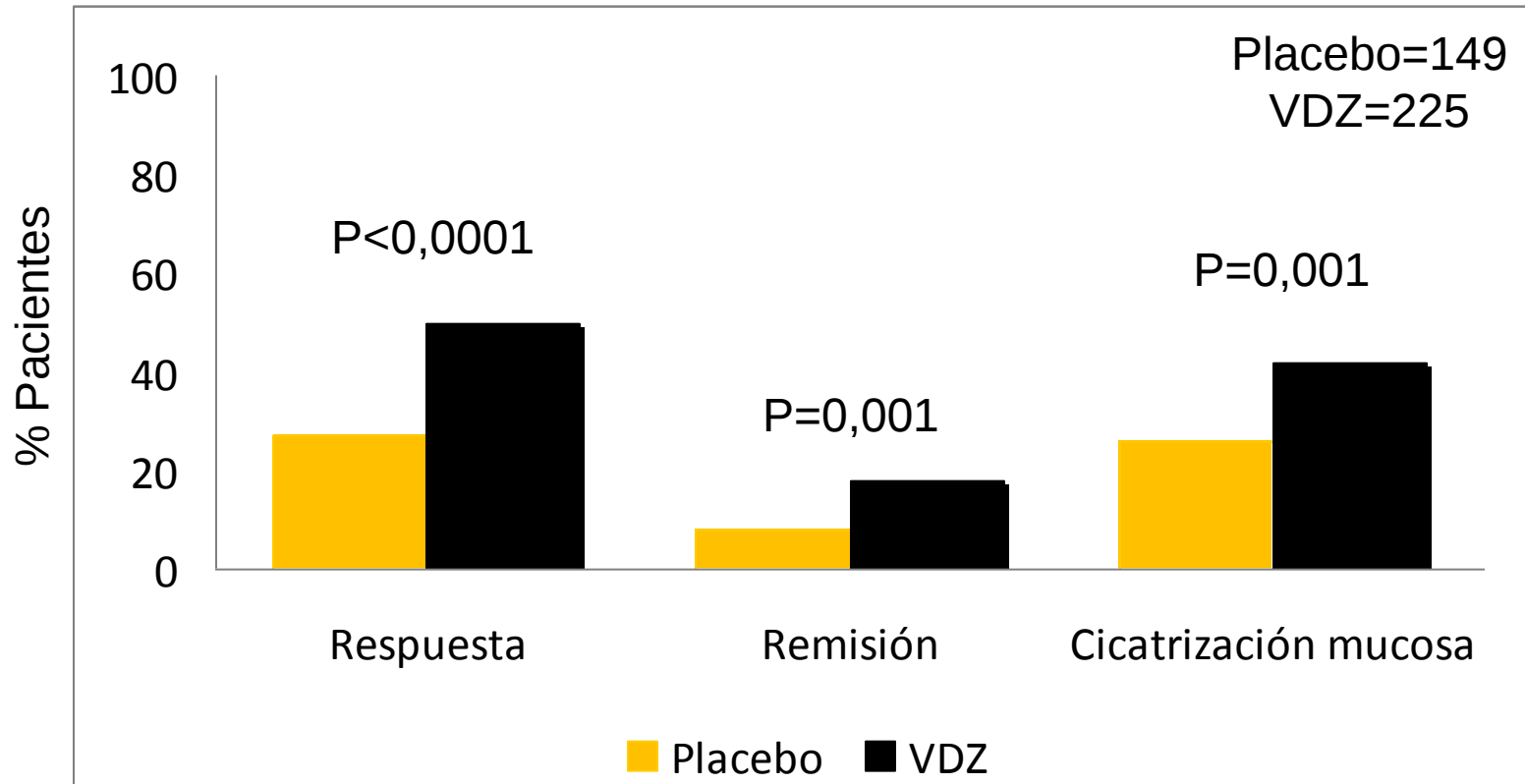
Eficacia clínica de PF-00547,659 en CU (Anti Adhesión MAd-CAM)



Respuesta: ≥ 3 puntos de reducción y 30% mejorías en Score total de Mayo, y ≥ 1 punto de disminución en subscore de sangrado rectal o score de sangrado rectal de 0 or 1

Remisión: Score total de Mayo de ≤ 2 puntos sin subscore específicos >1 point

Vedolizumab en CU (Gemini I Study)



Feagan B, et al. DDW 2012

Estudio Fase 2 de Tofacitinib (CP-690,550), un inhibidor oral de la Janus kinasa 3, en la colitis ulcerativa activa

W Sandborn¹, S Ghosh², J Panes³, I Vranic⁴, C Su⁴, S Rousell⁴, J Spanton⁴, W Niezychowski⁴

Digestive Diseases Week **2011**

May 7-10, Chicago, Illinois, USA

¹University of California San Diego, La Jolla, CA, United States

²University of Calgary, Calgary, AB, Canada

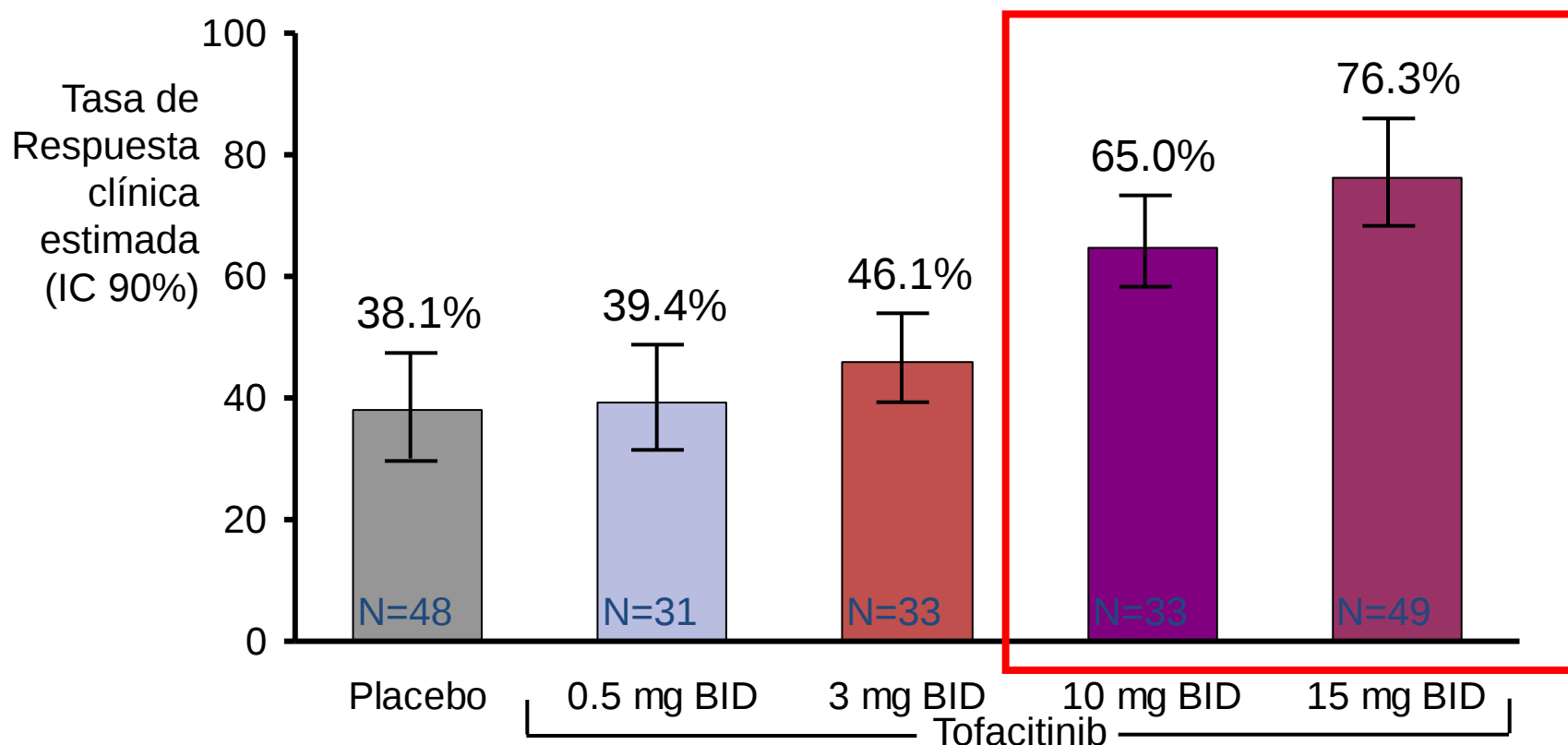
³Hospital Clinic de Barcelona, CIBERehd, Spain

⁴Pfizer Inc., Sandwich, Kent, United Kingdom

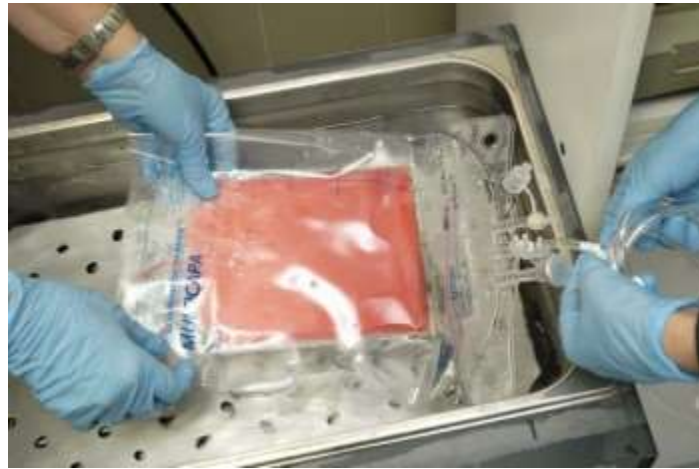
Endpoint primario de eficacia : Tasa de respuesta Clínica a la Sem 8 (Modelo)

➤ Diferencia contra placebo (IC 90%) en la tasa de la respuesta clínica estimada:

- Grupo de Tofacitinib 10 mg BID: 26.9% (17.0,36.8)
- Grupo Tofacitinib 15 mg BID: 38.2% (25.3,51.2)



Trasplante de precursores hematopoyéticos



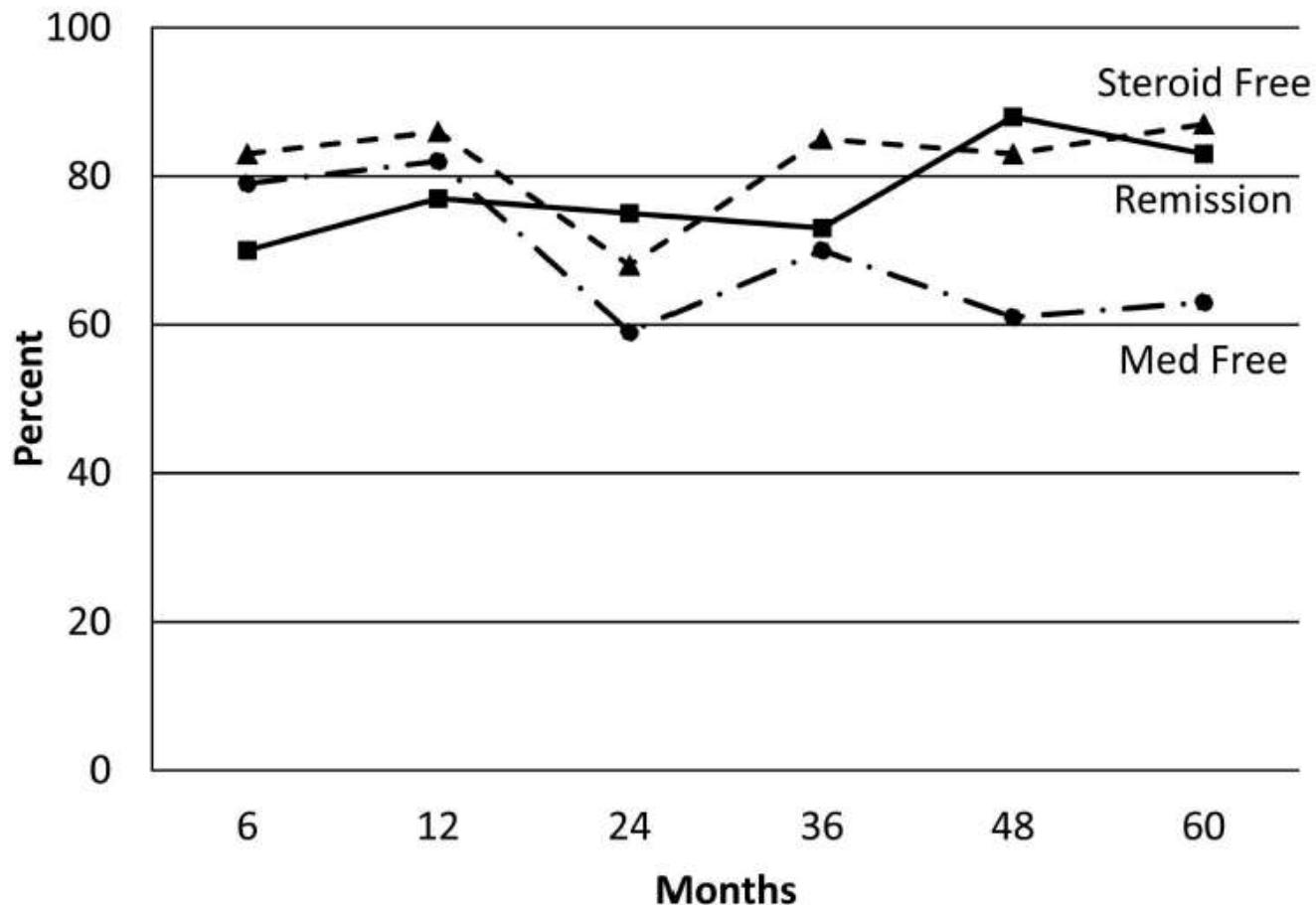
Trasplante de médula ósea

Razones para Trasplante Precursores hematopoyeticos en enfermedades inmunologicas

- Autologo (resetear sistema inmune):
 - Restauración de un nuevo repertorio de celulas policlonales
 - Inducción *de novo* de celulas Treg naturales derivadas del Timo
 - Restauración de tolerancia periferica para auto antígenos, y eliminación de celulas productoras de autoanticuerpos.

Curso de la enfermedad de Crohn después del trasplante

Northwestern University Medical Center in Chicago



Burt RK et al. et al. Blood 2010, in press

Efectos Adversos

Hospital Clínic Barcelona

Complicaciones relacionadas al trasplante	
Fiebre	8
Absceso perianal	3
Sepsis Abdominal (fistula)	1
Hipotension post-ATG	2
Complicaciones tardías no relacionadas	
Reseccion de estenosis	1 (5 meses post Tx)
Sobrevida	
Mediana seguimiento (rango)	12 (2-24)
Muerte	0

Trasplante precursorones hematopoyeticos: Experiencia local (N = 1)

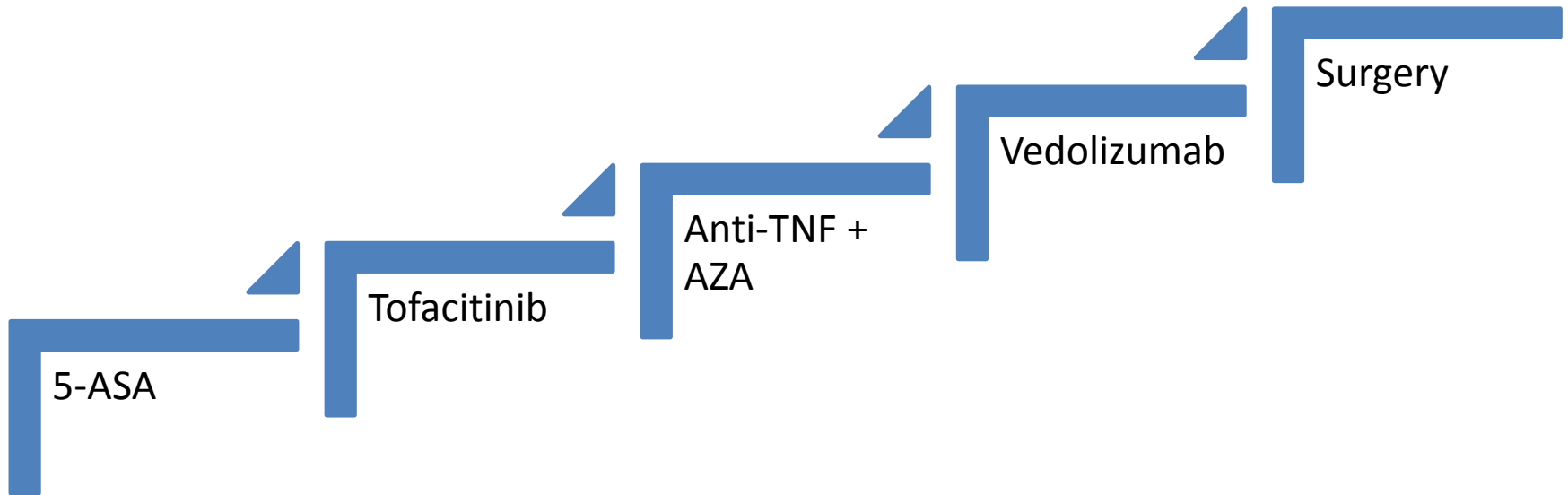
- Hombre 21 años
- E de crohn desde los 15 años
- Colon izqdo, ileon (1 mt) y perianal
- Corticoide dependiente
- Resistente tto a
 - Azatiorpina
 - 6-MP
 - Infliximab
 - MTX
 - Adalimumab (Neumonia-H zoster)
- Afectación calidad de vida



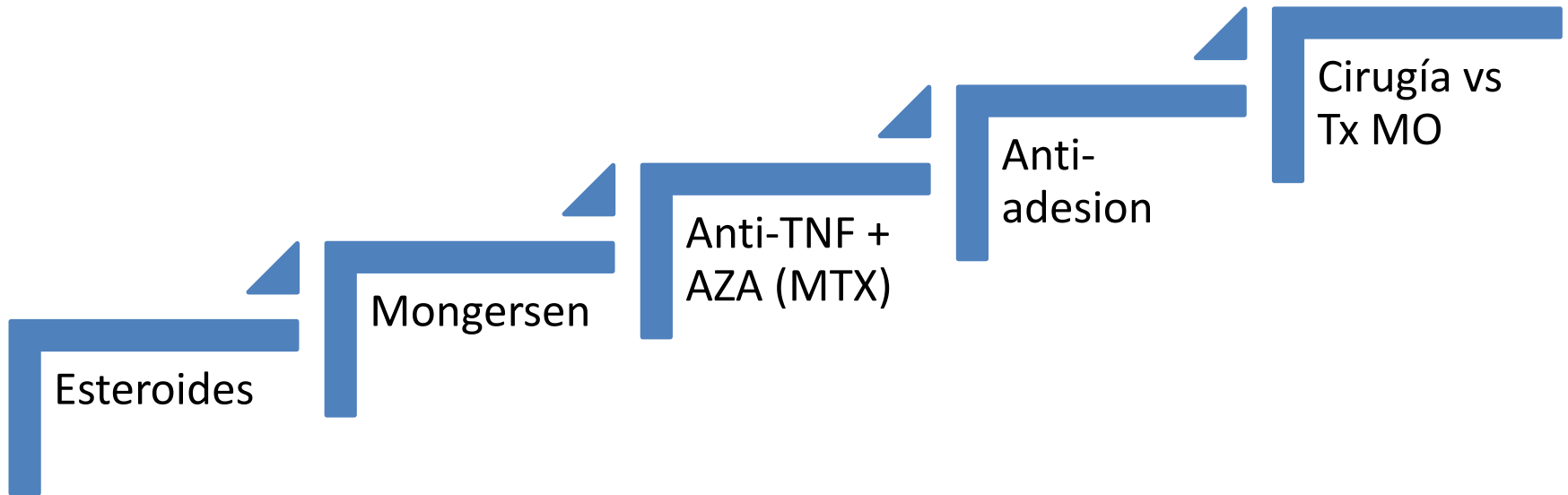
**TX Autólogo
Agosto 2011
Distress grave post ATG**

**En remisión por 2 años
Sin tratamiento**

Tratamiento para la colitis ulcerosa 2020



Tratamiento para la enfermedad de Crohn 2020



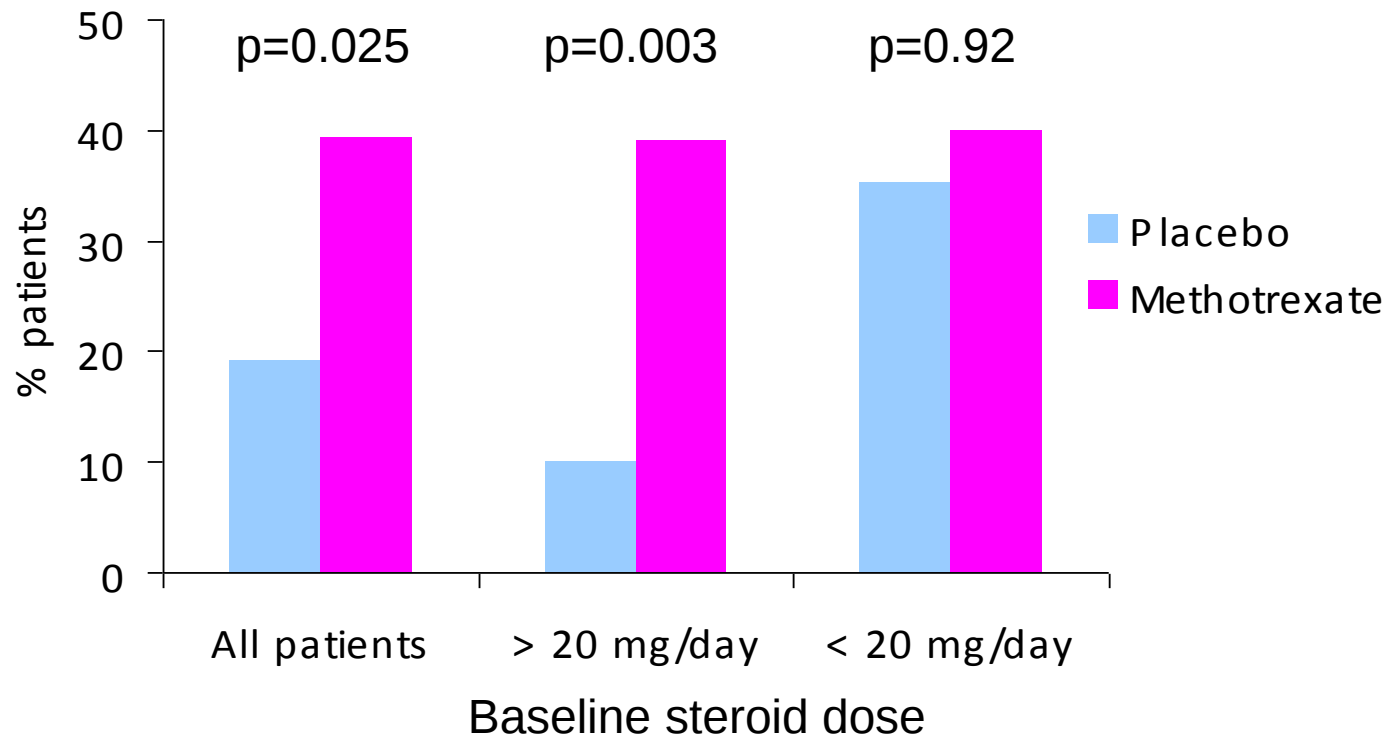
Muchas Gracias



alvarezl@med.puc.cl

Methotrexate to induce remission in CD

Chronic active CD despite > 3 mo prednisone therapy
Primary outcome: steroid-free remission at week 16



Feagan BG, et al. *N Engl J Med.* 1995;332:292

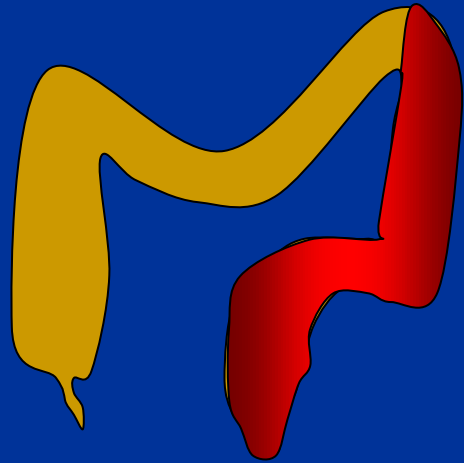
Recomendaciones de metotrexato

- **Inducción de remisión en pacientes con EC activos esteroide dependientes/refractarios**
- **Mantenimiento de remisión en pacientes respondiendo a la inducción**
- **Dosis: inducción: 25 mg/sem IM, mantenimiento 15 mg/sem**
- **Contraindicación absoluta en embarazo**
- **Sin evidencia tan concluyente para CU**
- **Control de exs de sangre y hepáticos periódicos**

FARMACOS ESPECÍFICOS DE LA EII

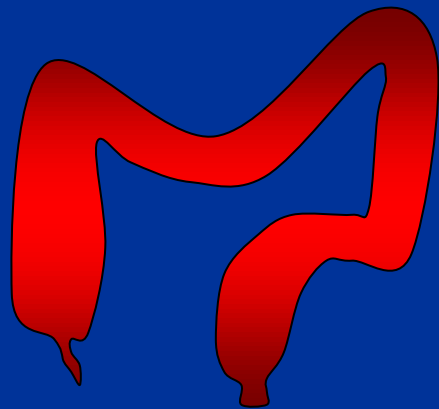
- **5-Aminosalicilatos (5-ASA)**
 - Oral acción colónica (Sulfasalazina)
 - Oral acción I. delgado y colon (mesalazina)
 - Rectales (tópico): Supositorios / Enemas
- **Corticoides**
 - Rectales (local): Enemas.
 - Acción local → ileocólica (Budesonida vo)
 - Sistémicos orales o iv
- **Inmunomoduladores**
 - Azatioprina/6-mercaptopurina
 - Ciclosporina
 - Metrotrexato
- **Terapia biológica (Anti TNF)**
- **Antibióticos / Probióticos**

Tratamiento brote leve/moderado de CU



COLITIS DISTAL (proctitis, proctosigmoiditis, izquierda):

- Tratamiento tópico (Supositorios o enemas de 5-ASA o corticoides)



COLITIS EXTENSA (extensa, universal o pancolitis):

- tratamiento sistémico:
5-ASA oral o corticoides orales

Tratamiento brote leve/moderado de EC

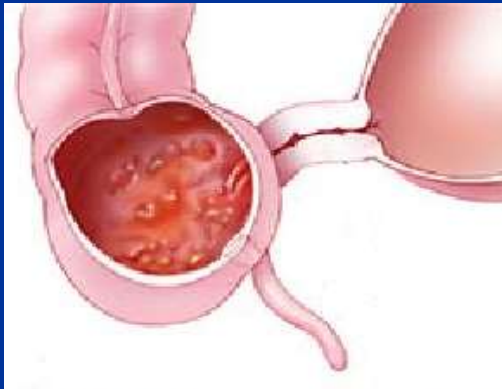


← Inflamatorio

5-ASA (VO)

Antibióticos (VO)

Budesonida (VO) en E Crohn Ileocólica o corticoides sistémicos (VO)



← Estenosante

Régimen O (líquido), nutrición enteral o parenteral

Corticoides sistémicos vo o IV

Evaluar cirugía



← Penetrante

Antibióticos

Inmunomoduladores (Azatioprina y 6-mercaptopurina)

Terapia biológica (Anti TNF)

Evaluar cirugía

Tratamiento del brote grave de EII.

- Ingreso hospitalario
- Descartar sobreinfecciones:
- Rx abdomen al ingreso y periódica según clínica
- Tratamiento de elección:
 - Corticoides IV
 - antibióticos en un buen número de casos
- Control clínico y de exámenes periódico
- Si no hay respuesta
 - ciclosporina (CU),
 - anti TNF (EC-CU)
 - Cirugía

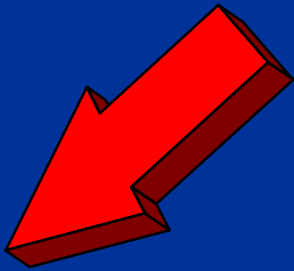
Tratamiento de mantención

- 5-ASA
- Azatioprina / 6-mercaptopurina
- Infliximab
- Metotrexato

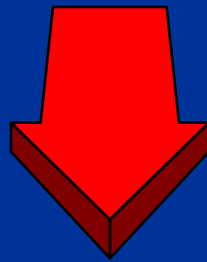
Cirugía en la EII

¿Cuándo operar?

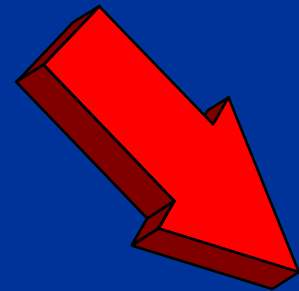
Fracaso del tratamiento médico



Mejorar síntomas



Tratar complicaciones



Prevenir o tratar cáncer

Cirugías conservadoras en la enfermedad de Crohn (No es curativa)
Colectomía total en la colitis ulcerosa

Tratamientos médicos e historia natural

	Curación MUCOSA	Reducción necesidad cirugía	Prevención recurrencia
Corticoides	NO	NO	NO
Azatioprina	SI	NO	SI
Metotrexato	SI	NO	¿?
Nutrición enteral	SI	NO	SI
Infliximab	SI	SI	SI*
Adalimumab	SI	SI	?
Certolizumab	SI	SI	?

* Estudios abiertos