



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO: Terapia biológica en el tratamiento de  
la enfermedad inflamatoria intestinal**

Autora: Elisa Garrido Huéscar

Tutora: María Pilar Gómez-Serranillos

Convocatoria: Junio

## RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal comprende diferentes patologías que cursan con inflamación crónica e inespecífica en regiones específicas del intestino, y cuya etiopatogenia permanece en gran medida desconocida, aunque se sabe que influyen factores genéticos y ambientales. Su incidencia está aumentando, sobre todo en países occidentales.

La estrategia terapéutica incluye la terapia convencional (aminosalicilatos y corticoides para la inducción de la remisión e inmunomoduladores para el mantenimiento de ésta) y la terapia biológica (de más reciente desarrollo), que incluye fármacos frente al TNF $\alpha$ , frente a las integrinas que permiten la migración leucocitaria y frente a las interleucinas proinflamatorias. El tratamiento es por tanto complejo, y por ello el farmacéutico tiene un papel importante como agente de salud en relación con los pacientes. Aunque en los últimos años se ha avanzado mucho en el tratamiento, es necesaria una mayor comprensión de la patología para poder alcanzar una terapia más eficaz, segura y dirigida.

**Palabras clave:** Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa, Terapia Biológica, TNF $\alpha$ , integrina, interleucina.

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) consiste en una agrupación de diferentes trastornos caracterizados por la presencia de lesiones de diferente profundidad y extensión en el intestino, las cuales cursan con inflamación crónica inespecífica en el tubo digestivo. Los principales trastornos englobados en ella son la colitis ulcerosa (CU), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis inclasificable o indeterminada (CI)<sup>(1,2)</sup>. La EII suele iniciarse a edades tempranas, teniendo un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Se trata de una enfermedad crónica, con baja mortalidad y alternancia de periodos activos y periodos de remisión<sup>(3,4)</sup>.

Es importante distinguir entre CU, EC y CI, ya que el pronóstico de la EII depende de ello. Con este fin, se establecen claramente las diferencias entre CU y EC (tabla 1). En caso de no poder encuadrar la patología en CU o EC por encontrarse los signos y síntomas inespecíficamente entre ambos trastornos, se considerará CI. El diagnóstico de la EII debe realizarse considerando los datos clínicos, resultados de endoscopia, anatomía patológica, pruebas de imagen y análisis<sup>(1,5,6)</sup>.

El estado de los pacientes se determina mediante los índices CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) en el caso de EC y Mayo en CU, midiendo ambos la actividad clínica de la enfermedad<sup>(1)</sup>.

**(Tabla 1) Diferencias entre enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa<sup>(1,3,5,6)</sup>**

	<i>Enfermedad de Crohn</i>	<i>Colitis ulcerosa</i>
<b>Diferencias endoscópicas</b>	Lesión rectal frecuente.	Lesión rectal casi siempre, más o menos extendida al colon.
	Afectación segmentaria y asimétrica.	Afectación continua y simétrica.
	Aftas y úlceras.	Úlceras solo en casos graves.
	Estenosis y afectación ileal frecuentes.	Rara afectación ileal. Superficie mucosa granujienta.
<b>Diferencias clínicas</b>	Predominan síntomas sistémicos: malestar, adelgazamiento, fiebre.	Predomina la rectorragia.
	Diarrea de mayor volumen	Deposiciones menores pero más frecuentes, con tenesmo.
	Dolor abdominal y enfermedad perianal.	Síntomas sistémicos en casos graves.
<b>Diferencias histológicas</b>	Afectación parcheada transmural.	Afectación difusa limitada a la mucosa, y abscesos crípticos.
	Fibrosis y metaplasia pilórica.	

La incidencia de la EII está aumentando rápidamente desde la finales del siglo XX y, aunque las causas de este aumento no se conocen, se asocia al grado de desarrollo e industrialización<sup>(3,4,7)</sup>. En Europa, existe un gradiente de incidencia este-oeste y norte-sur, aunque la incidencia parece estar aumentando en los países del este y del sur<sup>(5,6)</sup>. En el mundo actualmente hay 2,5 millones de personas de origen europeo con diagnóstico de EII<sup>(8)</sup>. En la figura 1, se ve la prevalencia de EEII en diferentes países de Europa, Japón y Estados Unidos.

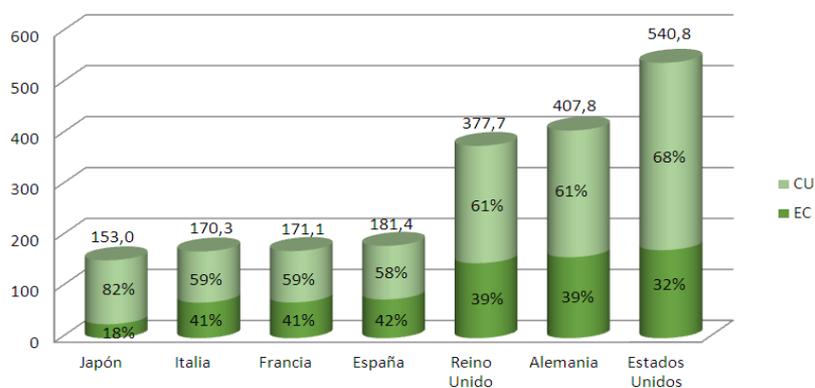


Figura 1: prevalencia de EEII en diferentes países por cada 100.000 habitantes en 2012<sup>(3)</sup>

La EII es una enfermedad idiopática y multifactorial, cuya etiopatogenia no está clara<sup>(3)</sup>. A pesar de esto, parece bastante claro que en su desarrollo interaccionan factores genéticos, epigenéticos y ambientales, además de tener un papel importante la microbiota intestinal<sup>(8)</sup>.

Se ha observado que la respuesta inmunológica característica de la EII es secundaria al aumento de microorganismos o incluso penetración de éstos en la capa mucosa<sup>(8)</sup>, lo que ha llevado a que se abandone la idea de que la EII es un trastorno autoinmune clásico<sup>(2,9)</sup>.

El primer factor de riesgo genético que se identificó para EC fue una variante del gen NOD2 (NOD2/CARD15), el cual se expresa en células del sistema inmune (SI) innato y en las células epiteliales intestinales y que tiene como ligando un componente de la pared bacteriana, de forma que el SI de individuos con la mutación no reconoce correctamente el ligando. Desde entonces, se han descrito otros 250 factores de riesgo genéticos para EII, aumentando la probabilidad de padecer la enfermedad cuanto mayor sea el número de factores de riesgo genéticos del individuo<sup>(8)</sup>. La predisposición genética representa un papel mayor en EC, donde se ha visto que la mayoría de los genes de riesgo encontrados están relacionados con la interacción entre el intestino y la microbiota<sup>(11)</sup>.

Aún con esto, se sabe que los factores ambientales son imprescindibles para el desarrollo de la patología. Se conocen factores protectores como son la lactancia materna, la apendicetomía o una dieta rica en fibra, ácidos grasos  $\omega$ -3 y ácidos grasos de cadena corta. Factores de riesgo son una dieta rica en proteína y grasa animal, aditivos alimentarios, deficiencia de vitamina D, uso de antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, anticonceptivos orales. El estrés, la ansiedad y la depresión no aumentan el riesgo de padecer EII pero sí empeoran el curso de la enfermedad<sup>(8,11)</sup>.

Se ha comprobado que en el caso de la EC, el tabaco es un claro factor de riesgo, pero en el caso de la CU parece ser factor protector frente a la aparición o gravedad de la enfermedad, pasando a ser factor de riesgo el ser exfumador<sup>(5,6)</sup>.

La EII no tiene tratamiento curativo, pero es posible en muchos casos suprimir la inflamación, curar la mucosa y alcanzar la remisión de los síntomas. Para ello, esta enfermedad requiere de una estrategia terapéutica a corto (tratar los brotes) y a largo plazo (evitar recidivas) en la que el paciente debe hacerse responsable de su enfermedad<sup>(5,6,12)</sup>.

El tratamiento debe adaptarse a la localización, extensión y al curso de la enfermedad para cada paciente. La estrategia habitual consiste en iniciar el tratamiento con terapia convencional, y mantener ésta hasta que la respuesta sea insatisfactoria, siendo entonces

cuando se recomienda escalar el tratamiento<sup>(10)</sup> (figura 2). El tratamiento convencional consiste en el empleo de aminosalicilatos y corticoides para la inducción de la remisión e inmunomoduladores para el mantenimiento de ésta<sup>(6,13)</sup>.

Los aminosalicilatos se emplean tanto en la remisión como en el mantenimiento de la CU, son fármacos que contienen en su estructura la molécula del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA). Los más empleados son mesalazina y sulfasalazina, que actúan como agonistas del PPAR- $\gamma$ , un factor de transcripción implicado en el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal<sup>(1)</sup>.

Para el control de brotes moderados-graves de EII, la primera línea de tratamiento son los corticoides, tanto orales como tópicos, en función de la gravedad. Actúan como antiinflamatorios e inmunosupresores y aunque su uso es extendido, presentan múltiples efectos adversos. Es común la corticodependencia y corticorrefractariedad tras su uso<sup>(1,6,13)</sup>.

Los inmunomoduladores se emplean como terapia de mantenimiento, y son principalmente las tiopurinas (azatioprina y derivados) que actúan como antimetabolitos interfiriendo en la proliferación celular, el metotrexato (inhibidor de la dihidrofolato reductasa) y la ciclosporina A (inhibe la proliferación de linfocitos T), entre otros<sup>(1)</sup>. Las complicaciones de la EII como los abscesos y el sobrecrecimiento bacteriano, se tratan con antibióticos, normalmente metronidazol y ciprofloxacino<sup>(1)</sup>.

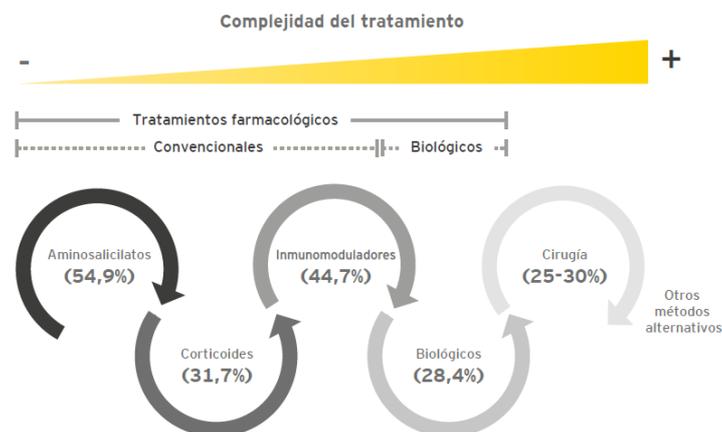


Figura 2: esquema de escalonamiento terapéutico en EII<sup>(3)</sup>

## OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de las opciones terapéuticas biológicas existentes actualmente y en fase de desarrollo para el manejo de la EII, así como conocer en qué estado de aprobación se encuentran, cuáles son sus indicaciones y los estudios que evalúan su eficacia y seguridad.

## METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica empleando para ello los artículos científicos recogidos en las bases de datos: PubMed, ScienceDirect, Google Académico y MedLine, así como manuales especializados de EII y consensos de manejo de la enfermedad establecidos por la ECCO (*European Crohn and Colitis Organisation*) y la SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria).

Se han revisado las publicaciones correspondientes a los ensayos clínicos que demostraron la seguridad y eficacia de cada fármaco y en los que se basó su aprobación para el tratamiento de la EII sin restringir el año de publicación, además de aquellos ensayos clínicos relevantes de los fármacos todavía en estudio (tabla 2). En cuanto a los artículos de revisión bibliográfica, se han revisado aquellos publicados a partir del año 2009 para conseguir una visión actualizada del tema tratado. Las palabras clave empleadas en la búsqueda fueron “biological therapy”, “inflammatory bowel disease”, “Crohn’s disease” y “ulcerative colitis”.

Además, para conocer el estado de aprobación y las indicaciones, se han consultado las fichas técnicas en el CIMA (Centro de Información de Medicamentos) de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), así como la página web de la EMA (*European Medicines Agency*) y la FDA (*Food and Drugs Administration*).

**Tabla 2: Fármacos revisados y nombres comerciales de los medicamentos**

Anti-TNF $\alpha$	Anti-Integrinas	Anti-Interleucinas (IL)
→ Infliximab (Inflixtra <sup>®</sup> , Remicade <sup>®</sup> , Flixabi <sup>®</sup> , Remsima <sup>®</sup> )	→ Natalizumab (Tysabri <sup>®</sup> ) → Vedolizumab (Entyvio <sup>®</sup> )	→ Ustekinumab (Stelara <sup>®</sup> ) → Risakizumab* → Brazicumab* → Fontolizumab*
→ Adalimumab (Humira <sup>®</sup> )	→ Etrolizumab*	
→ Golimumab (Simponi <sup>®</sup> )	→ alicaforsen* → PF-0054796*	

\* Fármacos en fase de estudio: sin nombre registrado al finalizar el trabajo.

# RESULTADOS Y DISCUSIÓN

**Tabla 3: Terapia biológica aprobada o en estudio para EII**

	Compuesto	Mecanismo de acción	Indicación	Vía	Fase
TNF	Infliximab	Ac anti-TNF- $\alpha$ : impiden su unión a los receptores TNF-R1 y TNF-R2 modulando la respuesta inflamatoria.	CU y EC	Perfusión	Aprobado
	Adalimumab		CU y EC	Subcutánea	Aprobado
	Golimumab		CU	Subcutánea	Aprobado
INTEGRINAS	Natalizumab	Ac anti integrinas $\alpha4$ ( $\alpha4\beta7$ y $\alpha4\beta1$ ): disminuye migración de LT a través del endotelio en múltiples órganos y tejidos.	Tuvo indicación para EC	Perfusión	Suspendido
	Vedolizumab	Ac anti integrina $\alpha4\beta7$ : disminuye migración de LT al intestino específicamente.	CU y EC	Perfusión	Aprobado
	Etrolizumab	Ac anti subunidad $\beta7$ de las integrinas $\alpha4\beta7$ y $\alphaE\beta7$ : disminuye migración de LT al intestino	CU y EC	Subcutánea	Fase III
	Alicaforsen	oligonucleótido antisentido humano: inhibe ICAM-1: disminuye migración de LT	Reservoritis crónica	Enema	Fase III
	PF-0054769	Ac anti-MAdCAM1: disminuye migración de LT al intestino	CU y EC	Subcutánea	Fase III
INTERLEUCINAS	Ustekimumab	Ac frente a p 40 de IL12 y 23: disminuye inflamación.	EC	Perfusión y subcutánea	Aprobado
	Risakizumab	Ac frente a p19 de IL23: disminuye inflamación.	EC	Perfusión y subcutánea	Fase II
	Brazicumab	Ac frente a p19 de IL23: disminuye inflamación.	EC	Perfusión y subcutánea	Fase II
	Fontolizumab	Ac anti INF- $\gamma$ : regula respuesta inflamatoria	EC	Perfusión	Fase II

Anticuerpo (Ac), factor de necrosis tumoral (TNF), leucocito (LT), molécula de adhesión de adresina mucosa 1(MAdCAM1), molécula de adhesión interemolecular 1( ICAM-1), interferón (INF).

## 1. ANTI-TNF $\alpha$

El TNF $\alpha$  es una citoquina que presenta dos formas, una soluble y otra transmembrana y que es producida en gran medida por macrófagos. El TNF $\alpha$  presenta un amplio espectro de actividad, incluyendo la coordinación de la respuesta inmune e inflamatoria frente a infecciones. Se sabe que en EII se produce una liberación sostenida o excesiva de TNF $\alpha$ : este lleva a cabo su función cuando se une a los receptores de TNF (R1, presente en la mayoría de tejidos, y activado por ambas formas de TNF $\alpha$  y R2, presente únicamente en las células del sistema inmune).

Los fármacos anti-TNF $\alpha$  son anticuerpos (Ac) monoclonales que se unen a TNF $\alpha$ , impidiendo la unión de éste a sus receptores, de forma que neutralizan su acción biológica y modulan la respuesta inflamatoria. Además, al unirse al TNF $\alpha$  transmembrana, inducen la apoptosis de células inflamatorias<sup>(2,14)</sup>.

**Infliximab (IFX)** fue el primer tratamiento biológico que se aprobó para el tratamiento de la EII. Se trata de un Ac monoclonal quimérico humano-murino anti-TNF $\alpha$  que se une con gran afinidad tanto a la forma soluble como a la transmembrana del TNF $\alpha$ . Presenta indicación para el tratamiento de EC y CU activa de moderada a grave, tanto en adultos como en niños de entre 6 y 18 años con una respuesta inadecuada o intolerantes a la terapia tradicional. La eficacia de IFX se demostró en los ensayos ACCENT I y II para EC y ACT 1 y 2 para CU (tabla 4)<sup>(14-16)</sup>.

La posología indicada de IFX es de 5mg/Kg cada 8 semanas tras las dosis de inducción por vía intravenosa (i.v.) pero el desarrollo de Ac-antifármaco provoca la disminución de la eficacia del tratamiento. Por ello, se emplean terapias de intensificación en las que bien se dobla la dosis de IFX cada 8 semanas, bien se acorta el periodo entre dosis y dosis a la mitad<sup>(16)</sup>.

**Adalimumab (ADA)** es un Ac monoclonal humano (IgG1) que se une con elevada especificidad y afinidad a la forma soluble del TNF $\alpha$ , pero no a la linfotoxina. Su seguridad y eficacia se evaluó en los ensayos clínicos CASSIC I y II, y EXTEND (tabla 4). Está aprobado su uso en EC (niños y adultos) y CU (adultos) de moderada a grave en pacientes en los que la terapia convencional ya no es una opción.

ADA tiene como ventaja respecto al IFX el ser de administración subcutánea (s.c.), de forma que se reducen las vistas a centros hospitalarias y el absentismo laboral. Su pauta posológica es de 80 ó 160 mg en la semana 0 (inducción) seguido de 40 ó 80 mg cada 2 semanas (mantenimiento)<sup>(16)</sup>.

**Golimumab (GOL)** se aprobó en 2013 en Europa. Se trata de un Ac monoclonal transgénico (IgG1) que se une específicamente a la forma soluble y transmembrana del TNF $\alpha$ , con una afinidad incluso superior al IFX o el ADA. Sin embargo, se ha visto que su capacidad de inducción de apoptosis es inferior a los anteriores y a ello se debe que su eficacia en EC sea inferior a en CU (EC es una enfermedad granulomatosa, de forma que la interacción con el TNF transmembrana tiene mayor importancia)<sup>(2)</sup>. Su eficacia y seguridad se evaluó en los estudios PURSUIT-SC *induction* y PURSUIT-SC *maintenance* (tabla 4).

Está aprobado para el tratamiento de CU en adultos y se administra por vía s.c, siendo la dosis de inducción de 200 y 100 mg en las semanas 0 y 2 respectivamente, y la dosis de mantenimiento de 50 ó 100 mg cada 4 semanas, según si el paciente pesa menos o más de 80 kg<sup>(16)</sup>.

Otros agentes biológicos anti-TNF $\alpha$  se estudiaron como posible tratamiento para la EII, pero o bien no demostraron ventajas frente a los existentes (certolizumab, aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y diversos tipos de espondilitis) o bien no demostraron ser eficaces y seguros (etanercept, onercept)<sup>(5,6)</sup>.

## **2. Anti-integrinas y otros inhibidores de la migración leucocitaria**

Las integrinas  $\alpha 4$  son glicoproteínas heterodiméricas que se expresan en la superficie de los leucocitos (LT) y que interaccionan con las moléculas de adhesión celular del endotelio, permitiendo la migración celular a través de éste. La integrina  $\alpha 4\beta 7$  interacciona con las moléculas de adhesión de adresina mucosa 1 (MAdCAM-1) del endotelio intestinal, de forma que son clave para la unión de LT al endotelio y su posterior migración al intestino. La permanencia de un número elevado de LT en el intestino forma parte del proceso fisiopatológico de la EII, de forma que los fármacos anti-integrinas tienen utilidad en la enfermedad<sup>(2,17-19)</sup>.

**Natalizumab (NAT)** es un Ac IgG4 recombinante humanizado que se une a las integrinas  $\alpha 4$  impidiendo que sus heterodímeros  $\alpha 4\beta 7$  y  $\alpha 4\beta 1$  interaccionen con sus receptores (fibronectina, VCAM-1 y MAdCAM-1). Demostró ser eficaz para el tratamiento de EC en los ensayos ENACT 1 y 2, y ENCORE (tabla 4) y por ello fue aprobado para su uso en EII, pero en 2005 su uso fue retirado por la aparición de casos de encefalopatía multifocal progresiva (LMP).

La LMP se cree que es causada por la reactivación del virus de John Cunningham (JCV), lo que podría deberse a la inhibición de las integrinas  $\alpha 4\beta 1$ : se impide la migración de LT al SNC y por tanto su función manteniendo a raya al virus. El natalizumab en la actualidad sí tiene indicación para tratar la esclerosis múltiple (EM)<sup>(2,18,20)</sup>.

**Vedolizumab (VED)** es un Ac monoclonal humanizado de tipo IgG1 que se une a la integrina  $\alpha 4\beta 7$  humana producido en células de ovario de hámster chino (CHO). Las integrinas  $\alpha 4\beta 7$  se unen específicamente a MAdCAM-1 y se expresa en la superficie de una subpoblación de LT que migran preferentemente al tracto gastrointestinal, causando la inflamación característica de CU y EC. Al no unirse a las integrinas  $\alpha 4\beta 1$ , disminuye el riesgo

de aparición de LMP (no se ha descrito ningún caso, pero la FDA advierte de que es posible). Demostró su eficacia y seguridad en múltiples ensayos clínicos, destacando los estudios GEMINI I, II y III (tabla 4).

VED está indicado en pacientes con EC o CU de moderada a grave cuya respuesta al tratamiento convencional o a un anti-TNF $\alpha$  haya sido inadecuada, sean intolerantes o ya hayan perdido la respuesta. La pauta posológica recomendada es de 300 mg en las semanas 0, 2 y 6 para la inducción y a partir de entonces cada 8 semanas para mantenimiento de la respuesta. Si se pierde respuesta, la terapia de intensificación consiste en aumentar la frecuencia de administración (300 mg / 4 semanas). Su efecto adverso más común es la infección del tracto respiratorio superior, y se administra vía i.v.<sup>(2,17,20)</sup>.

**Etrolizumab (ETR)** consiste en un Ac monoclonal humanizado de tipo IgG1 frente a la subunidad  $\beta 7$  de las integrinas  $\alpha 4\beta 7$  y  $\alpha E\beta 7$ , de forma que impide la unión de los LT a MAdCAM-1 y con ello su migración al intestino. Ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de CU en el ensayo de fase II EUCALYPTUS (tabla 4), y se está estudiando en ensayos de fase III para el tratamiento de CU y EC, de forma que todavía no se ha aprobado su uso. Presenta la ventaja frente a VED de ser de administración s.c.<sup>(17)</sup>.

**PF-00547659** es un Ac monoclonal humano que se une a MAdCAM-1, impidiendo la unión a ésta de las integrinas  $\alpha 4\beta$  consiguiendo así reducir de forma selectiva la migración de LT al intestino.

Se administra por vía subcutánea y al no tener como diana las integrinas en si sino la molécula de adhesión intestinal no afecta a la migración de LT al SNC evitándose el riesgo de LMP. Actualmente, solo se han llegado a realizar ensayos clínicos de fase II que han demostrado su seguridad y eficacia como el ensayo TURANDOT (tabla 4)<sup>(17,21)</sup>.

**Alicaforsen (ALF)** es un oligonucleótido antisentido humano que se une al mRNA de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) de manera que se forma un substrato para la ARNasa H y se impide así su transducción: disminuye así el reclutamiento y migración de LT al intestino.

Está indicado en el tratamiento de la reservoritis crónica, una complicación de la CU que se da en pacientes en los que ha sido necesaria la extirpación de gran parte del intestino. Se emplea por vía rectal, en forma de enema y ha demostrado ser seguro y eficaz en estudios de fase II (tabla 4). Actualmente, se encuentra en estudios de fase III, pero, aunque todavía no

tiene la aprobación en la EMA o en la FDA, sí tiene la condición de medicamento huérfano<sup>(22,23)</sup>.

### 3. Anti-interleucinas (IL) proinflamatorias.

Las IL 12 y 23 son citoquinas proinflamatorias que comparten la subunidad p40. La IL12 actúa activando vía inflamatoria Th1, mientras que la IL23 activa la vía Th17. La IL23, posee una subunidad única (p19), y, además de inducir la expresión de otras citoquinas proinflamatorias como IL22, IL17A e IL17F, inhibe las respuestas regulatorias del intestino frente a linfocitos T. Estudios genómicos han demostrado una fuerte relación entre una mayor actividad de IL23 y la EC, lo que la convierte en una diana muy adecuada para esta enfermedad<sup>(17,24)</sup>.

**Ustekinumab** es un Ac monoclonal humano IgG1 dirigido frente la subunidad p40 de IL12 e IL23, por lo que regula a la baja las vías inflamatorias Th1 y Th17. Existe presentación tanto para administración por perfusión como subcutánea. Se inicia el tratamiento con una única dosis intravenosa de 6mg/kg (inducción) y se continúa con dosis subcutáneas de 90 mg cada 12 semanas, aunque se puede modificar la pauta según la necesidad del paciente. En 2013, se aprueba su uso para la EC, por la eficacia y seguridad demostradas en los ensayos de fase III UNITI 1 y 2, y IM-UNITI (tabla 4)<sup>(25)</sup>.

**Risankizumab** consiste en un Ac monoclonal humano IgG1 que se une de forma específica a la subunidad p19 de IL23, inhibiendo su unión con su receptor, y así consigue disminuir la respuesta inflamatoria en el intestino en la EC. Ha demostrado eficacia y seguridad en el ensayo clínico fase II NCT02031276 (tabla 4) y sigue en fase II de estudio.

**Bracikumab (MEDI2070)** es un Ac monoclonal humano IgG2 que actúa de la misma forma que risankizumab. Se encuentra también en estudios de fase II, y ha demostrado seguridad y eficacia en el estudio NCT01714726 (tabla 4)<sup>(17)</sup>.

**Fontolizumab** es un Ac murino humanizado frente al IFN- $\gamma$  que se encuentra en estudio (fase II). Ha demostrado buena tolerancia y seguridad, pero todavía no ha conseguido demostrar una eficacia elevada (tabla 4). El IFN- $\gamma$  es una citoquina proinflamatoria capaz de activar múltiples células del SI, además de debilitar el epitelio intestinal, favoreciendo la migración de neutrófilos: por todo esto, se está estudiando como posible diana<sup>(26)</sup>.

La **IL6** y la **IL13** son también citoquinas proinflamatorias y por eso han sido estudiadas como dianas potenciales, aunque hasta ahora, los resultados han sido modestos. Se están estudiando nuevas moléculas contra ellas<sup>(2)</sup>.

Se han estudiado fármacos frente a otras dianas, como moléculas implicadas en la diferenciación de leucocitos (visilizumab, daclizumab) o interferones (INF- $\alpha$  INF- $\beta$ ) para modular la respuesta inflamatoria, pero no han demostrado ser eficaces en ensayos de fase II<sup>(27,28)</sup>.

### **Papel del farmacéutico en la EII**

Como cualquier enfermedad crónica, la EII tiene un tratamiento complejo y continuado en el tiempo y el farmacéutico, como experto en medicamentos, tiene un importante papel en conseguir que el paciente entienda y se implique en su enfermedad y tratamiento. Esto se consigue mediante el seguimiento farmacoterapéutico en la farmacia comunitaria, donde el farmacéutico se entrevista con el paciente periódicamente para asegurar que el tratamiento es el óptimo.

Además, el farmacéutico desde la farmacia comunitaria, es el profesional sanitario más accesible a los pacientes, de forma que puede ofrecer una educación adecuada sobre su patología que ayude a una mayor adherencia. También puede detectar problemas de forma precoz y derivar al médico, cuando sea necesario.

Al tratarse de una enfermedad con clara influencia de factores ambientales, el farmacéutico puede llevar a cabo una labor imprescindible, como es la educación en los hábitos dietéticos e higiénicos: puede dar consejo nutricional que prevenga los brotes y consejos de hábitos (apoyo para deshabitación tabáquica, educación en el consumo de alcohol), así como dar apoyo psicológico al paciente, intentando que disminuyan las situaciones de estrés en su entorno, todo ello con el objetivo de mejorar el curso de la enfermedad.

En cuanto al ámbito hospitalario, el farmacéutico interviene de forma de forma muy activa en la elaboración de las guías farmacoterapéuticas así como en la detección de errores (igual que el farmacéutico comunitario) en la medicación a través de la validación farmacéutica<sup>(29,30)</sup>.

Tabla 4: datos de eficacia en ensayos clínicos fase II y III

	Ensayo	N° Pac.	Objetivo	Tratamiento	Resultados	Rf
Infliximab (IFX)	ACCENT I (EC)	335	Eficacia en mantenimiento en resp a inducción	- GR0: placebo sem. 2, 6 y cada 8 sem. - GR1: IFX 5mg/kg sem. 2, 6 y cada 8 sem. - GR2: IFX 5mg/kg sem. 2 y 6 e IFX 10mg/Kg cada 8 sem.	-Resp (%): 25 GR0; 50 GR1 (p = 0,0002); 59 GR2 (p<0,0001) - Rem (%): 21 GR0; 39 GR1 (p = 0,003); 45 GR2 (p = 0,0002)	(31)
	ACCENT II (EC)	306	Eficacia en EC fistulizante en resp a inducción	Tras dosis de inducción: hasta la sem. 46, cada 8 sem: - GR0: pcb - GR1: IFX 5mg/kg	- Respondedores: 23% GR0 y 46% GR1 (p<0,001) - No respondedores: 16% GR0 y 21% GR1 (p = 0,6)	(32)
	ACT 1, ACT 2 (CU)	728	Eficacia en CU	Sem 0, 2, 6 y cada 8 sem hasta sem 22: - GR0: pcb - GR1: IFX 5mg/kg - GR2: IFX 10mg/kg	Resp (%): 40,6 GR0; 69,7 GR1 (p<0,05); 67,8 GR2 (p<0,05) Rem (%): 32,6 GR0; 56,8 GR1 (p<0,05); 52,5 GR1 (p<0,05)	(33)
Adalimumab (ADA)	CLASSIC I (EC)	299	Eficacia en inducción	- GR0: Pcb sem 0 y 2. - GR1: ADA 40mg sem 0, 20mg sem 2. - GR2: ADA 80mg sem 0, 40 mg sem 2. - GR3: ADA 160mg sem 0, 80mg sem 2.	- Rem: dif significativa (p<0,05) entre GR2 (24%), GR3 (36%) y GR0 (12%). En GR1, % remisión de 18%. - Resp: 37% GR1, 54%, GR2 59%, GR3 59% (diferencias significativas entre ADA y pcb).	(34)
	CLASSIC II (EC)		Eficacia en mantenimiento	- Pac. en rem: 40mg ADA/pcb cada 2 sem o cada sem hasta sem 56. - Pac. Sin rem: ADA 40mg/sem hasta sem 56, pudiendo subir hasta 80mg/sem.	CLASSIC II: dif significativa de mantenimiento de remisión entre grupos placebo y grupos con ADA (p<0,05), pero no entre ADA cada 2sem y ADA casa sem.	(35)
	EXTEND (EC)	135	Eficacia en curación de mucosa.	Inducción: 160/80 mg ADA sem 0/2. Mantenimiento: de sem 4 a 52 → 40mg ADA o pcb cada 2 semanas.	Sem 52: tasa de curación de mucosa del 24% en tto con ADA, 0% con pcb (p<0.01).	(36)
Golimumab (GOL)	PURSUIT-SC induction (CU)	1064	Eficacia y confirmar la dosis de inducción.	Fase II: dosis 100/50 mg, 200/100 mg y 400/200 mg. Fase III: Admin en sem 0/2 - GR0: pcb - GR1: 200/100 mg. - GR2: 400/200 mg.	Fase III: - Resp (%): 29 GR0, 518 GR1, 55 GR2. - Rem (%): 6,3 GR0, 18,7 GR1, 17,8 GR2. p<0,0005 entre tto y pcb en todos los casos	(37)
	PURSUIT-SC maintenance (CU)	1064	Eficacia en mantenimiento.	Según resultados PURSUIT-SC induction: - Resp GOL: pcb o GOL 50 o 100 mg cada 4 sem. - Resp pcb: pcb cada 4 sem. - No resp: GOL 100 mg cada 4 sem. GR0: pcb. GR1: 50 mg GOL. GR2: 100 mg GOL.	- Resp (%): 31,4 GR0, 47 GR1, 50,5 GR2. - Rem (%): 15,4 GR0, 23,5 GR1, 28,6 GR2.	(37)

	Ensayo	Nº pac	Objetivo	Tratamiento	Resultados	Rf
Natalizumab (NAT)	ENACT-1 y 2 (EC)	905	Eficacia	- ENACT 1 (inducción). 1:4 → GR0 pcb, GR1 NAT 300mg sem 0, 4 y 8. Respondedores pasan a ENACT 2. - ENACT 2 (mantenimiento) cada 4 sem hasta sem 56: ▶ pcb (GR-I) o NAT 300mg (GR-II) en proporción 1:1.	ENACT 1: no dif significativas entre GR0 y 1 en pac. naive, pero sí en los que recibieron antes anti-TNF $\alpha$ o con PCR elevada. ENACT 2: - Resp(%): 28 GR-I, 61 GR-II (p<0,001) - Rem(%): 26 GR-I, 44 GR-II (p<0,003)	(18)
	ENCORE (EC)	509	Eficacia en pac con PCR elevada	Inducción → En sem 0, 4 y 8, aleatorizados 1:1: - pcb (GR0) ó NAT 300 mg (GR1)	Resp (%): 32 GR0, 48 GR1 (p<0,001) Rem (%): 16 GR0, 26 GR1 (p<0,002)	(38)
Vedolizumab (VED)	GEMINI I (CU)	N1=374 N2=520	Eficacia en pac naive.	Inducción → sem 0 y 2: ▶ N1: GR0 pcb, GR1 300 mg VED (doble ciego). ▶ N 520: GR2 300 mg VED (abierto). Mantenimiento → respondedores sem 6, hasta sem 52: ▶ GRI: pcb ▶ GRII: 300 mg VED/8 sem ▶ GRIII: 300 mg VED/4 sem	Inducción: - Resp (%): 25,5 GR0, 47,1 GR1 (p<0,01) - Rem (%): 5,4 (GR0), 16,9 GR1 (p<0,01) Mantenimiento: En grupos con tto los resultados de resp y rem son significativamente superiores (p<0,01) que en pcb. No hay diferencia significativa entre GRII y GRIII.	(19)
	GEMINI II (EC)	N1=368 N2=747		Inducción: - Resp (%): 25,7 GR0, 31,4 GR1 (p=0,23) → no significativo - Rem (%): 6,8 GR0, 14,5 GR1 (p<0,02) → significativo Mantenimiento: En grupos con tto los resultados de resp y rem son significativamente superiores (p<0,01) que en pcb. No hay diferencia significativa entre GRII y GRIII.	(19)	
	GEMINI III	416	Eficacia en pac refractarios a otros ttos.	Inducción: sem 0, 2: - Pcb (GR0) ó 300 mg VED (GR1)	- Resp (%): 22,3 GR0, 39,2 GR1 (p<0,01) → significativo - Rem (%): 12 GR0, 15,2 GR1 (p = 0,4) → no significativo	(19)
ETR	EUCALYPTUS (CU)	124	Eficacia en pac refractarios a otros ttos.	Inducción: - GR0: pcb - GR1: 100 mg ETR sem 0, 4 y 8 - GR2: 420 mg ETR sem 0, 300 mg ETR sem 2, 4 y 8.	- Rem: resultados significativamente superiores en GR1 (20,5%) y GR2 (10,3%) comparados con el GR0 (0%) con valores de p = 0,004 y 0,048 respectivamente.	(39)
ALF	Grupo: Van Deventer, S.J.H. et. Al.	112	Eficacia	Dosis diarias durante 6 semanas: GR0: pcb GR1: 240 mg ALF	Disminución del índice de actividad de la enfermedad en sem 18: 51% GR1 vs. 18% pcb (p = 0,03)	(40)
PF-0054769	TURANDOT (UC)	357	Eficacia en pac refractarios a otros ttos	Cada 4 sem: - GR0: pcb - GR1: 7,5 mg PF-0054769 - GR2: 22,5 mg PF-0054769 - GR3: 75 mg PF-0054769 - GR4: 225 mg PF-0054769	- Resp (%): 28,8 GR0; 38 GR1; 54,2 GR2; 45,1 GR3; 50 GR4. Todos los grupos con tto, en comparación con pcb: p<0,01. - Rem (%): 2,7 GR0; 11,3 GR1; 16,7 GR2; 15,5 GR3; 5,7 GR4. En todos los casos, p<0,05. Para GR2: p<0,01	(21)

	Ensayo	Nº Pac.	Objetivo	Tratamiento	Resultados	
Ustekinumab (UTK)	UNITI-1 (EC)	741	Eficacia en pac refractarios a anti-TNF $\alpha$ (inducción)	Dosis única iv y ev a la semana 8: -GR0: pcb	- Resp (%): 20,2 GR0; 33,5 GR1 (p<0,001); 37,8 GR2 (p<0,001) - Rem (%): 7,3 GR0; 15,9 GR1 (p<0,003) 20,9 GR2 (p<0,001) Se obtienen mejores resultados con la dosis ajustada	(41)
	UNITI-2 (EC)	628	Eficacia en pac refractarios a tto convencional (inducción)	-GR1: 130 mg UTK -GR2: dosis ajustada (6mg/kg) UTK	- Resp (%): 32,1 GR0; 47,4 GR1 (p<0,001); 57,9 GR2 (p<0,001) - Rem (%): 19,6 GR0; 30,6 GR1 (p<0,009); 40,2 GR2 (p<0,001) Se obtienen resultados superiores con la dosis ajustada	(41)
	IM-UNITI (EC)	397	Eficacia en pac con resp en los dos anteriores	- GR0: pcb hasta sem 52 - GR1: 90 mg UTK / 8 sem hasta sem 52 - GR2: 90 mg UTK / 12 sem hasta sem 52	- Resp (%): 44 GR0; 59 GR1 (p<0,05); 58 GR2 (p<0,05) - Rem (%): 30 GR0; 47 GR1 (p<0,01); 43 GR2 (p<0,005)	(41)
Risanki -zumab (RSK)	NCT02031 276 (EC)	121	Eficacia en pac con y sin tto previo con anti-TNF $\alpha$	Inducción (iv) en sem 0, 4 y 8: - GR0: pcb - GR1: 200 mg RSK -GR2: 600mg RSK	- Resp (%): 12,8 GR0; 31,7 GR1 (p<0,05); 31,7GR2 (p<0,05) - Rem (%): 2,6 GR0; 17,1 GR1 (p<0,003) 24,4 GR2 (p<0,003)	(42)
Brazicumab (BZB)	NCT01714 726 (EC)	119	Eficacia en pac refractarios a anti-TNF $\alpha$	- Inducción (iv) ▶ GR0: pcb ▶ GR1: 700 mg BZB - Mantenimiento (abierto): 210 mg BZB subcutáneo cada 4 sem hasta sem 100 (GR0 y GR1)	Inducción: - Resp (%): 26,7 GR0; 49,2 GR1 (p<0,01). - Rem (%): 15 GR0; 27,1 GR1 (p<0,01). Mantenimiento: - Resp (%): 57,7 GR0; 53,8 GR1 - Rem (%): 40,4 GR0, 42,3 GR1	(24)
Fontali-zumab (FTZ)	Equipo: Hommes, D.W. et. al (EC)	133	Eficacia en inducción	Inducción: 1 ó 2 dosis en sem 0 y 28: -GR0: pcb -GR1: 4 mg/kg FTZ -GR2: 10 mg/kg FTZ	Resp (%): 33 GR0; 38 GR1 (p = 0,066); 44 GR2 (p = 0,38) Rem (%): 12 GR0; 31 GR1 (p<0,05); 19 GR2 (p = 0,55) Solo es estadísticamente significativo el mayor grado de remisión en GR1 respecto a pcb.	(26)
<p>Todos los ensayos son multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, fase II o III y evalúan la seguridad. La respuesta y remisión se evaluó mediante el índice CDAI en EC y el Mayo en CU. Se considera que una diferencia es estadísticamente significativa cuando p&lt;0,05.</p> <p>Abreviaciones empleadas: número de pacientes (Nº pac) placebo (pcb), semana (sem), respuesta (resp), remisión (rem), tratamiento (tto), paciente (pac).</p>						

## CONCLUSIONES

En los últimos años, se están realizando grandes avances en el desarrollo de nuevos tratamientos para la EII. La terapia biológica ha supuesto una gran revolución tanto en el fondo como en la forma de tratar esta patología, habiendo fármacos que ya están ampliamente instaurados en la práctica clínica y muchos otros en fases de estudio avanzadas, que probablemente se incluyan próximamente.

La terapia biológica empleada en la EII ha demostrado una elevada seguridad: no se han notificado prácticamente efectos adversos graves, siendo la mayoría efectos adversos menores, como malestar o hinchazón en la zona de administración.

Todos los fármacos presentan el inconveniente de administrarse por vía parenteral, ya sea subcutánea o intravenosa (a excepción de alicaforsen, de acción local) y por ello se tiene gran esperanza en los avances que están teniendo lugar en el ámbito de la tecnología farmacéutica, en el desarrollo de formas de administración oral, aunque no se prevé que lleguen a la clínica en un futuro cercano.

Hay que indicar que la gran mayoría de los medicamentos biológicos que se emplean en EII, no son específicos para esta enfermedad, sino comunes a múltiples patologías inflamatorias, como la esclerosis múltiple.

Es necesario un mayor conocimiento de la etiopatogenia de la EII para poder identificar dianas farmacológicas específicas que permitan el desarrollo de tratamientos más dirigidos, y consecuentemente, más efectivos y seguros. En la actualidad, no se conoce de forma precisa la causa de la enfermedad, y esto hace que no sea posible un tratamiento farmacológico curativo: una mayor comprensión en este aspecto ayudaría a alcanzar el objetivo de curación más rápido.

En cuanto a los tratamientos actuales aprobados, sería interesante llevar a cabo estudios que comparasen, la eficacia de las diferentes terapias biológicas, ya que su falta provoca que el criterio de elección entre una u otra sea principalmente económico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Galland L. Enfermedad inflamatoria intestinal. Medicina integrativa. 2009. 535-549 p.
2. Chaparro M, Gisbert JP. Nuevas moléculas en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Gastroenterol Hepatol. SEGO; 2015;39(6):411–23.
3. Silvia Ondategui-Parra. Enfermedad Inflamatoria Intestinal: situación actual y retos asistenciales. Cent Investig cie Ciencias la Salud EY. 2016;
4. Tursi A, Elisei W, Picchio M. Incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases in gastroenterology primary care setting. Eur J Intern Med. European Federation of Internal Medicine.; 2013;24(8):852–6.
5. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. J Crohn's Colitis. 2017;11(6):649–70.
6. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. J Crohn's Colitis. 2017;11(1):3–25.
7. Hammer T, Nielsen KR, Munkholm P, Burisch J, Lyng E. The Faroese IBD Study: Incidence of Inflammatory Bowel Diseases Across 54 Years of Population-based Data. J Crohns Colitis. 2016;10(8):934–42.
8. Rogler G, Luc B, Scharl M. New insights into the pathophysiology of inflammatory bowel disease: microbiota, epigenetics and common signalling pathways. Swiss Med Wkly. 2018;148(1112):w14599.
9. Shanahan DSRF. Fast facts: inflammatory bowel disease. 3rd ed. Abingdon; 2008. 144 p.
10. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(5):72–81.
11. Maaser C, Langholz E, Gordon H, Burisch J, Ellul P, Hernández Ramirez V, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on environmental factors in IBD. J Crohn's Colitis. 2016;(March):jjw223.
12. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and

- maintaining remission in Crohn's disease: A network meta-analysis. *Gastroenterology*. Elsevier, Inc; 2015;148(2):344–54.
13. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(7):769–84.
  14. Agency EM. CHMP assessment report: Flixabi. Ema. 2016;44(April):86.
  15. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Infliximab therapy for patients with inflammatory bowel disease: 10 years on. *Eur J Pharmacol*. 2009;623(SUPPL.1):17–25.
  16. Borrás J. Módulo 3. Inmunomodulación en Aparato Digestivo. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn. 2017.
  17. Katsanos KH, Papamichael K, Feuerstein JD, Christodoulou DK, Cheifetz AS. Biological therapies in inflammatory bowel disease: Beyond anti-TNF therapies. *Clin Immunol*. 2018;(Cd).
  18. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2005;353(18):1912–25.
  19. Lam MC, Bressler B. Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease: results and implications of GEMINI studies. *Immunotherapy*. 2014;6(9):963–71.
  20. Terap IDEP, Pt-vedolizumab U, Ulcerosa C, Ulcerosa C. Informe de Posicionamiento Terapéutico de vedolizumab. 2015;(2):4–9.
  21. Vermeire S, Sandborn WJ, Danese S, Hébuterne X, Salzberg BA, Klopocka M, et al. Anti-MAdCAM antibody (PF-00547659) for ulcerative colitis (TURANDOT): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10090):135–44.
  22. EMA. Alicaforsen: orphan designation [Internet]. 2018. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human\\_orphan\\_000606.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000606.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b)
  23. Van Deventer SJH, Wedel MK, Baker BF, Xia S, Chuang E, Miner PB. A Phase II dose ranging, double-blind, placebo-controlled study of alicaforsen enema in subjects with acute exacerbation of mild to moderate left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(10):1415–25.
  24. Sands BE, Chen J, Feagan BG, Penney M, Rees WA, Danese S, et al. Efficacy and Safety of MEDI2070, an Antibody Against Interleukin 23, in Patients With Moderate

- to Severe Crohn's Disease: A Phase 2a Study. *Gastroenterology*. Elsevier, Inc; 2017;153(1):77–86.e6.
25. Telara USS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ustekinumab (Stelara®) en enfermedad de Crohn. 2017;1–5.
  26. Hommes DW, Mikhajlova TL, Stoinov S, Štimac D, Vucelic B, Lonovics J, et al. Fontolizumab, a humanised anti-interferon  $\gamma$  antibody, demonstrates safety and clinical activity in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut*. 2006;55(8):1131–7.
  27. Kokkinidis DG, Bosdelekidou EE, Iliopoulou SM, Tassos AG, Texakalidis PT, Economopoulos KP, et al. Emerging treatments for ulcerative colitis: a systematic review. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(9):923–31.
  28. Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Inflammatory bowel disease therapies discontinued between 2009 and 2014. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;
  29. Módulo 3. Inmunomodulación en Aparato Digestivo: Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn. :3.
  30. Morar PS, Sevdalis N, Warusavitarne J, Hart A, Green J, Edwards C, et al. Establishing the aims, format and function for multidisciplinary team-driven care within an inflammatory bowel disease service: a multicentre qualitative specialist-based consensus study. *Frontline Gastroenterol*. 2018;9(1):29–36.
  31. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9317):1541–9.
  32. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2004;350(9):876–85.
  33. Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yan S, Eisenberg D, et al. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(4):794–802.
  34. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, Macintosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130(2):323–32.
  35. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56(9):1232–9.
  36. Balzola F, Cullen G, Ho GT, Russell RK, Wehkamp J. Adalimumab induces and

maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: Data from the EXTEND trial. *Inflamm Bowel Dis Monit*. Elsevier Inc.; 2012;12(4):151–2.

37. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. Elsevier, Inc; 2014;146(1):96–109.e1.
38. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, et al. Natalizumab for the Treatment of Active Crohn's Disease: Results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology*. 2007;132(5):1672–83.
39. Sandborn, W.J.; Schreiber, S; Tang, M.T.; Tatro, A.R.; Oh, Y.S.; Maciucă R. Etrolizumab demonstrated no difference among doses in symptomatic and endoscopic-based evaluation of remission in anti-TNF-alfa naïve patients in a post-hoc analysis of the phase 2 ulcerative colitis trial (EUCALYPTUS). ECCO. 2017.
40. van Deventer SJH. A randomised, controlled, double blind, escalating dose study of alicaforsen enema in active ulcerative colitis. *Gut*. 2004;53(11):1646–51.
41. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946–60.
42. Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Panés J, Kaser A, Ferrante M, et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2017;389(10080):1699–709.